

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 mai 2018
Par Mme ZAJAC Nathalie**

**L'APPORT DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE
L'INFERTILITÉ**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur DINE Thierry, Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard, Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières.

Assesseur: Madame le Docteur TERRIER Charlène, pharmacien d'officine.



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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

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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. 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
M.	DHIFLI	Wajdi	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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
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
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

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

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

Remerciements

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

Aux membres de mon Jury :

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

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

A Charlène, mes sincères remerciements pour avoir pu te rendre disponible pour venir juger ma soutenance.

A toi Chéri, pour l'amour et la force que tu m'apportes au quotidien. Le Draton est indestructible, ne l'oublie jamais.

A toi Maman, pour avoir été toujours là à mes côtés, que ce soit dans les moments difficiles comme dans les moments de bonheur. Tu as toujours su me reconforter et me changer les idées quand il le fallait.

A toi Papa, pour m'avoir toujours soutenu et cru en moi. Kocham was bardzo mocno.

A toi mon Frère, sur qui je peux toujours compter. Merci d'être présent dans ma vie. Et à vous Tété, Cloclo et Huna pour tout le bonheur que vous m'apportez. Je vous aime.

A vous les Pharmas, Louise, Mélanie, Julie, Charlène, Laura, Adeline, merci pour toutes ces années de fac qui auraient été bien différentes sans vous, et merci pour votre précieuse amitié.

A vous les Copains, Kafel, Yahia, Sky, Fiout et Flavie, ma deuxième famille.

A vous les Razmos (désolée de ne pas tous vous citer, vous êtes désormais trop nombreux et je ne voudrais oublier personne ^^) merci de faire partie de ma vie, pour les vacances, les soirées, les voyages et tous nos bons moments partagés.

A ma belle-famille pour votre soutien.

A Marie-Paule pour la relecture.

Table des matières

<u>Introduction</u>	<u>17</u>
<u>I. Généralités</u>	<u>19</u>
A) <u>Rappels physiologiques</u>	<u>19</u>
1) <u>Anatomie de l'appareil génital féminin</u>	<u>19</u>
a) <u>deux ovaires</u>	<u>19</u>
b) <u>deux trompes utérines ou trompes de Fallope</u>	<u>20</u>
c) <u>un utérus</u>	<u>20</u>
d) <u>un vagin et une vulve</u>	<u>20</u>
2) <u>Anatomie de l'appareil génital masculin</u>	<u>21</u>
a) <u>deux testicules</u>	<u>21</u>
b) <u>les voies spermatiques</u>	<u>21</u>
c) <u>Les organes annexes</u>	<u>22</u>
3) <u>Cycle menstruel féminin</u>	<u>23</u>
a) <u>Définition</u>	<u>23</u>
b) <u>Déroulement</u>	<u>23</u>
c) <u>La fécondation naturelle</u>	<u>26</u>
d) <u>La segmentation</u>	<u>28</u>
e) <u>La nidation</u>	<u>30</u>
4) <u>L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique</u>	<u>30</u>
a) <u>L'hypothalamus</u>	<u>30</u>
b) <u>L'hypophyse</u>	<u>32</u>
c) <u>Les ovaires</u>	<u>34</u>
B) <u>L'infertilité</u>	<u>36</u>
1) <u>Définition</u>	<u>36</u>
2) <u>Épidémiologie</u>	<u>37</u>
3) <u>Étiologies</u>	<u>38</u>
a) <u>Causes féminines</u>	<u>38</u>
b) <u>Causes masculines</u>	<u>39</u>
<u>II. L'assistance médicale à la procréation</u>	<u>41</u>
A) <u>Définition</u>	<u>41</u>
B) <u>Indications</u>	<u>42</u>
C) <u>La prise en charge</u>	<u>42</u>
D) <u>Bilan du couple</u>	<u>43</u>
1) <u>L'interrogatoire</u>	<u>43</u>
a) <u>Chez la femme</u>	<u>43</u>
b) <u>Chez l'homme</u>	<u>45</u>
2) <u>L'examen physique</u>	<u>46</u>
a) <u>Chez la femme</u>	<u>46</u>
b) <u>Chez l'homme</u>	<u>47</u>
3) <u>Les examens complémentaires de première intention</u>	<u>48</u>
a) <u>Bilan initial féminin</u>	<u>48</u>
b) <u>Bilan initial masculin</u>	<u>50</u>
c) <u>Bilan initial du couple</u>	<u>51</u>

E)	<u>Les différentes techniques d'AMP</u>	52
1)	<u>L'insémination artificielle intra-utérine</u>	53
2)	<u>La fécondation in vitro = FIV</u>	53
3)	<u>La fécondation in vitro avec micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes = FIV avec ICSI</u>	53
III.	<u>La fécondation in vitro</u>	54
A)	<u>Le blocage ovarien</u>	55
1)	<u>Les agonistes de la GnRH</u>	56
a)	<u>Le Décapeptyl®</u>	57
b)	<u>Le Synarel®</u>	58
c)	<u>Les effets indésirables</u>	59
d)	<u>Les contre-indications</u>	59
2)	<u>Les antagonistes de la GnRH</u>	59
a)	<u>Le Cétrotide®</u>	60
b)	<u>L'Orgalutran® et son générique : le Fyrémadel®</u>	61
c)	<u>Les effets indésirables</u>	61
d)	<u>Les contre-indications</u>	62
3)	<u>Synchronisation du cycle menstruel</u>	62
B)	<u>La stimulation ovarienne contrôlée</u>	65
1)	<u>Le Fostimonkit®</u>	67
2)	<u>Le Ménopur® et le Fertistartkit®</u>	67
3)	<u>Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®</u>	68
a)	<u>Le Gonal-f®</u>	69
b)	<u>Le Bemfola®</u>	69
c)	<u>L'Ovaleap®</u>	69
4)	<u>Le Puregon®</u>	69
5)	<u>L'Elonva®</u>	70
6)	<u>Le Luveris®</u>	71
7)	<u>Le Pergoveris®</u>	71
8)	<u>Les effets indésirables</u>	71
9)	<u>Les contre-indications</u>	72
C)	<u>Le monitoring</u>	73
D)	<u>Le déclenchement de l'ovulation</u>	73
E)	<u>Quelques exemples de protocoles de FIV</u>	75
1)	<u>Protocole agoniste long</u>	75
2)	<u>Protocole agoniste court</u>	76
3)	<u>Protocole antagoniste</u>	77
4)	<u>Comparaison de l'efficacité des protocoles agonistes et antagoniste</u>	78
F)	<u>La ponction folliculaire et le recueil de sperme</u>	80
G)	<u>La fécondation</u>	81
H)	<u>Le transfert embryonnaire</u>	83
I)	<u>Les traitements adjuvants après le transfert</u>	84
J)	<u>Le dosage de l'hCG</u>	84
K)	<u>La complication majeure de la FIV : le syndrome d'hyperstimulation ovarienne</u>	85

IV.	<u>Les conseils à donner aux couples ayant recours à la FIV</u>	<u>89</u>
A)	<u>Les conseils hygiéno-diététiques</u>	<u>89</u>
1)	<u>Le poids</u>	<u>89</u>
a)	<u>La surcharge pondérale et l'obésité</u>	<u>89</u>
b)	<u>IMC bas</u>	<u>90</u>
c)	<u>Les conseils à donner pour favoriser la perte de poids</u>	<u>90</u>
2)	<u>L'alimentation</u>	<u>92</u>
3)	<u>Le fer et les vitamines</u>	<u>93</u>
4)	<u>Le tabac</u>	<u>93</u>
a)	<u>Répercussion sur la fertilité féminine</u>	<u>94</u>
b)	<u>Répercussion sur la fertilité masculine</u>	<u>94</u>
5)	<u>L'alcool</u>	<u>96</u>
6)	<u>Le cannabis</u>	<u>96</u>
7)	<u>Autres facteurs chez l'homme : chaleur, pesticides, polluants</u>	<u>97</u>
8)	<u>Les médicaments</u>	<u>97</u>
B)	<u>Conseils à donner lors de la dispensation des médicaments</u>	<u>98</u>
1)	<u>Les modes d'injections</u>	<u>98</u>
a)	<u>Les solutions injectables en flacon</u>	<u>99</u>
b)	<u>Les poudres pour solution injectable</u>	<u>101</u>
c)	<u>Les seringues pré-remplies</u>	<u>104</u>
d)	<u>Les solutions injectables en stylos</u>	<u>105</u>
e)	<u>Cas particulier : Le Synarel®</u>	<u>120</u>
2)	<u>La conservation</u>	<u>121</u>
3)	<u>Suivi des protocoles</u>	<u>123</u>
4)	<u>La gestion des effets indésirables</u>	<u>124</u>
5)	<u>Les différents centres d'AMP dans le Nord-Pas-de-Calais</u>	<u>125</u>
6)	<u>Cas de comptoir</u>	<u>126</u>
a)	<u>Ordonnance n°1</u>	<u>126</u>
b)	<u>Ordonnance n°2</u>	<u>129</u>
c)	<u>Ordonnance n°3</u>	<u>132</u>
	<u>Conclusion</u>	<u>135</u>
	<u>Annexes : Ordonnances originales</u>	<u>137</u>

Introduction

Le désir d'enfant est bien souvent un désir profond et puissant que de nombreux couples ressentent depuis toujours.

Pour différentes raisons, il est parfois impossible pour un couple d'accomplir cette procréation, engendrant frustration et souffrance. La science a permis de comprendre et parfois de corriger certaines de ces raisons.

La première insémination artificielle en intra-conjugale chez l'Homme a été réussie en 1789 par le chirurgien écossais John Hunter. A Philadelphie, en 1884, le Dr. William Pancoast accompli la première insémination artificielle issue d'un donneur.

Au début du XX^{ième} siècle cette technique a été perfectionnée au travers d'études sur l'animal et c'est à partir de 1940 qu'elle devient couramment utilisée chez l'Homme.

En 1973, la technique de congélation du sperme arrive en France, et avec elle, voient le jour les Centres d'Études et de Conservation des Œufs et du Sperme Humain (CECOS), qui organisent les dons de gamètes et d'embryons.

En 1978, naît en Grande Bretagne Louise Brown, le premier « bébé éprouvette » et en 1982, Amandine, premier bébé français né après une fécondation in vitro. Ces naissances ont marqué la société, donnant espoir aux couples n'arrivant pas à avoir d'enfant.

Depuis les techniques d'Aide Médicale à la Procréation (AMP) ne cessent d'évoluer et de se perfectionner permettant de plus en plus de naissances.

En France, en 2015, 24839 enfants sont nés après une AMP, ce qui représente 3,1% des enfants nés de la population générale. Et ce nombre augmente tous les ans.

L'infertilité touche, dans notre pays, 18 à 24% des couples. On estime qu'un couple sur sept sera amené à consulter un médecin au moins une fois dans sa vie en raison d'une difficulté à procréer. Ceci peut s'expliquer par l'évolution de notre société où l'âge de la première grossesse augmente et par le changement de mode de vie qui expose notre organisme à des facteurs environnementaux néfastes pour les gamètes.

De part son activité, le pharmacien pourra être confronté à tous ces couples désirant un enfant, que ce soit avant, pendant ou après une tentative d'AMP.

Le pharmacien a un rôle pédagogique concernant les facteurs diminuant la fertilité, mais également un rôle d'accompagnement médical et psychologique.

Le but de cette thèse est donc de donner aux pharmaciens un grand nombre d'informations leurs permettant d'avoir une dispensation de qualité, des conseils clairs et pertinents mais également de répondre au mieux aux questions des couples engagés dans ces parcours d'AMP.

Pour cela, il est nécessaire, dans un premier temps, de faire un rappel sur l'anatomie et la physiologie de la femme et de l'homme ainsi que sur la reproduction naturelle

qui permettront de mieux appréhender la suite.

Nous verrons, dans un second temps, la définition de l'infertilité et ses causes, puis nous verrons en détails la fécondation in vitro dont les protocoles sont complexes et impliquent de nombreux médicaments.

Et pour finir, nous verrons tous les conseils que l'on peut prodiguer aux patients afin d'améliorer leur chance de concevoir mais aussi les conseils à donner lors de la dispensation des traitements de FIV.

I. Généralités

A) Rappels physiologiques

1) Anatomie de l'appareil génital féminin (1,2)

L'appareil génital féminin se compose de :

a) deux ovaires

qui se situent de part et d'autre de l'utérus. Ils produisent les ovules. Ils ont également pour fonction de sécréter les hormones sexuelles féminines (œstrogène et progestérone) qui interviennent dans le développement des caractères sexuels secondaires, dans le cycle menstruel, dans la nidation de l'œuf et dans le développement du placenta.

Les ovaires sont de forme ovoïde et mesurent environ 3,5 x 2 x 1 centimètres. Leur taille et leur forme varient au cours de la vie de la femme. Lisses avant la puberté, ils deviennent légèrement bosselés lors de la période d'activité génitale du fait des nombreuses cicatrices consécutives aux ruptures de follicules ovariens. Après la ménopause, ils redeviennent lisses et s'atrophient.

Sur une coupe d'ovaire normal, il existe plusieurs régions macroscopiquement identifiables, le cortex périphérique, la médullaire centrale et le hile ovarien. Le tissu conjonctif de soutien de l'ovaire ou stroma est constitué de cellules fusiformes, de fibres de collagène, de cellules musculaires lisses et de substance fondamentale.

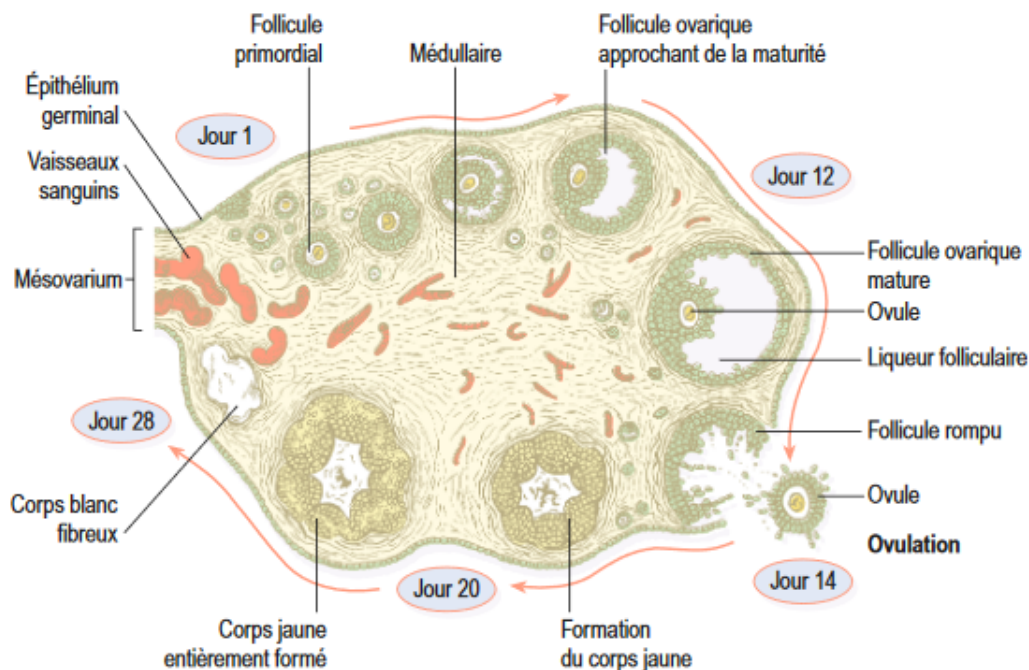


Figure 1: Coupe d'ovaire et développement ovarien (3)

b) deux trompes utérines ou trompes de Fallope qui conduisent les ovules jusqu'à l'utérus ;

Ce sont deux conduits qui s'étendent de l'utérus aux ovaires. L'ovule expulsé par l'ovaire au moment de l'ovulation est capturé par le pavillon de la trompe, par les franges tubaires. Il est transporté ensuite vers l'utérus grâce à des cils qui constituent la muqueuse tubaire. La fécondation de l'ovule par le spermatozoïde se fait dans la trompe. L'embryon ainsi formé est propulsé par les cils dans la cavité utérine.

Les trompes sont composées de plusieurs parties : d'une partie interstitielle, de l'isthme, de l'ampoule et du pavillon.

c) un utérus en forme de poire dans lequel se développe l'œuf fécondé ;

Il assure son évolution (embryon puis fœtus) et l'expulse lorsqu'il est arrivé au terme de son évolution.

L'utérus est un organe creux, à parois musculaires. Sa cavité communique avec les trompes de Fallope et avec la cavité vaginale. La cavité utérine est tapissée d'une muqueuse appelée « endomètre ». La desquamation périodique de l'endomètre constitue les règles. Lorsqu'il y a une fécondation, l'œuf fécondé s'implante dans l'endomètre.

L'utérus se compose du corps utérin, de l'isthme utérin et du col utérin. Ce dernier est traversé par le canal cervical par lequel les spermatozoïdes émis lors du rapport sexuel remontent vers les trompes. De petites glandes situées dans la paroi du col sécrètent un liquide visqueux appelé la glaire cervicale qui favorise la sélection des spermatozoïdes mobiles. La glaire change de consistance au cours du cycle normal de la femme, sa qualité est influencée par les sécrétions hormonales.

d) un vagin et une vulve

qui constituent les organes de la copulation.

Le vagin est un conduit qui s'étend du col utérin à la vulve. Le mobile fœtal traverse le vagin au moment de l'accouchement et de l'expulsion.

La vulve correspond à l'ensemble des organes génitaux externes de la femme. Elle est composée de deux grandes lèvres, de deux petites lèvres et du clitoris.

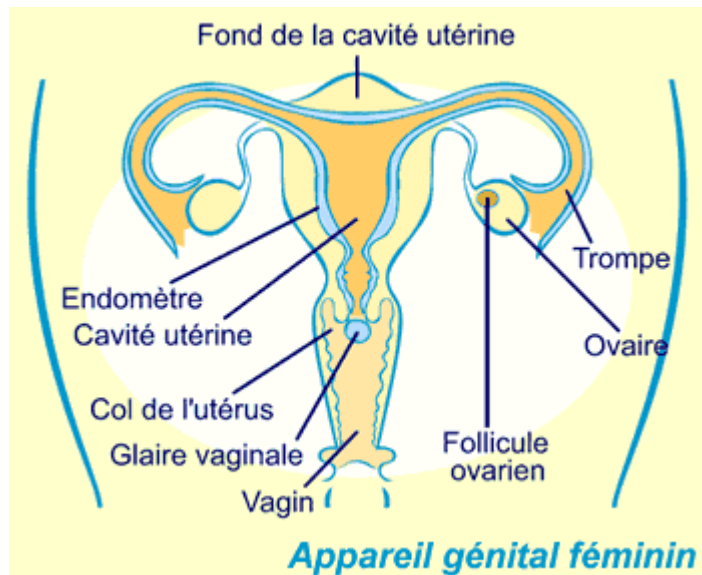


Figure 2: L'appareil génital féminin (1)

2) Anatomie de l'appareil génital masculin

L'appareil génital masculin se compose de : (4,5)

a) deux testicules

Glandes sexuelles masculines assurant la production des spermatozoïdes (sécrétion externe) et d'une partie des hormones sexuelles (sécrétion interne). Ils sont situés dans les bourses à la partie antérieure du périnée, sous la verge.

Les testicules sont entourés par une enveloppe, l'albuginée, qui leur confère une consistance ferme liée à la tension du contenu. Ils sont constitués de plusieurs lobules qui contiennent chacun 1 à 4 tubes séminifères, soit 1 000 environ dans chaque testicule. Les tubes séminifères des différents lobules se rejoignent pour constituer d'abord les tubes droits puis le rété testis, ou réseau de Haller, d'où émergent les cônes efférents qui, pénétrant dans la tête de l'épididyme, vont former le canal épидидymaire.

b) les voies spermatiques

Elles conduisent le sperme du testicule à l'urètre prostatique. Elles comprennent successivement :

- les éléments qui sont intratesticulaires puis intraépididymaires. Il s'agit des tubes droits, du rete testis, des canalicules efférents du testicule et du canal épидидymaire ;

- le conduit déférent (canal déférent) ;
- les vésicules séminales (glandes à l'origine du sperme et qui permettent la maturation des spermatozoïdes);
- le canal éjaculateur.

c) Les organes annexes

La prostate est une glande qui contribue par la sécrétion du liquide prostatique, à la production du sperme. Elle est contractée durant l'éjaculation et se rétracte durant la miction.

Le pénis est l'organe de la copulation et de la miction. Cette double fonction est assurée grâce au tissu érectile et à l'urètre. Le tissu érectile pénien est constitué de deux corps caverneux, qui assurent la rigidité pénienne pendant l'érection, et d'un corps spongieux. L'urètre conduit le sperme, accumulé dans le sinus prostatique au cours de la phase d'émission, et l'urine stockée dans la vessie entre les mictions.

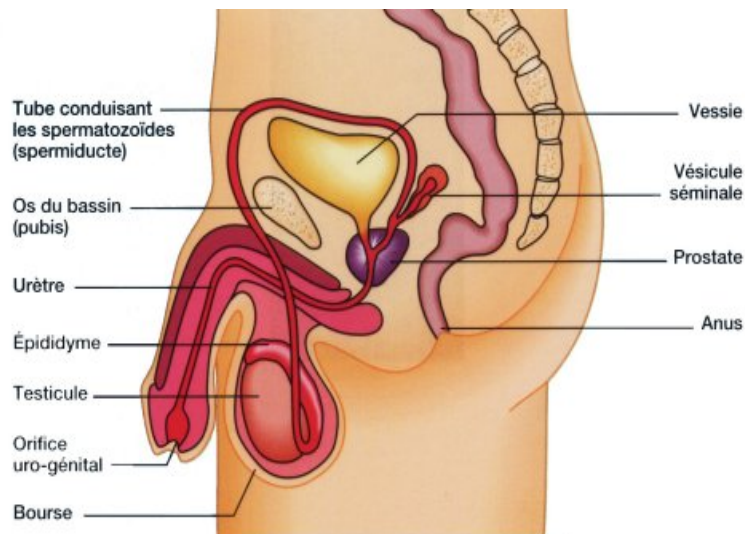


Figure 3 : Appareil génital masculin(6)

3) Cycle menstruel féminin (7–9)

a) Définition

Des cycles menstruels réguliers et ovulatoires sont la caractéristique de la période de fécondité de la femme ; ils s'initient à la puberté et se terminent à la ménopause.

Le cycle dure en moyenne vingt huit jours (vingt cinq à trente) ; il débute généralement au premier jour des règles. Cette durée varie plus au début et à la fin de la période de fécondité; les cycles y sont plus irréguliers et souvent anovulatoires.

Le cycle menstruel se divise en trois phases basées sur les modifications morphologiques et fonctionnelles de l'ovaire. Ces étapes sont les phases folliculaire, ovulatoire, et lutéale.

La phase la plus constante en durée est la phase lutéale, le plus souvent quatorze jours. C'est donc une longueur variable de la phase folliculaire qui conditionne et la longueur et les irrégularités du cycle menstruel.

b) Déroulement

▪ La phase folliculaire

La phase folliculaire est la phase du cycle qui mène à l'ovulation. Pendant cette phase les follicules croissent. Elle correspond généralement au 1^{er} jour jusqu'au 14^{ème} jour du cycle. Mais sa durée peut varier de 12 à 20 jours en fonction du cycle menstruel de chaque femme.

La femme possède un capital folliculaire qui est constitué d'un stock définitif et génétiquement déterminé de cellules germinales formées au cours de la vie embryonnaire et fœtale pour la totalité de la vie reproductive. Ce capital folliculaire diminue progressivement dès le cinquième mois de développement jusqu'à la ménopause, par des phénomènes de dégénérescence (atrésie) et d'ovulation.

Chaque mois, parmi la réserve importante que renferme l'ovaire, plusieurs dizaines d'ovocytes deviennent sensibles aux sécrétions hormonales. A l'exception d'un seul qui atteindra la maturité (follicule de De Graaf), généralement, les autres vont dégénérer.

Les follicules sont des formations sphériques situées en périphérie des ovaires contenant les ovocytes. Ils sont formés de trois couches cellulaires concentriques : la thèque externe, la thèque interne et la granulosa qui délimitent une cavité liquidienne ou antrum. Cette dernière produit les hormones féminines : les œstrogènes.

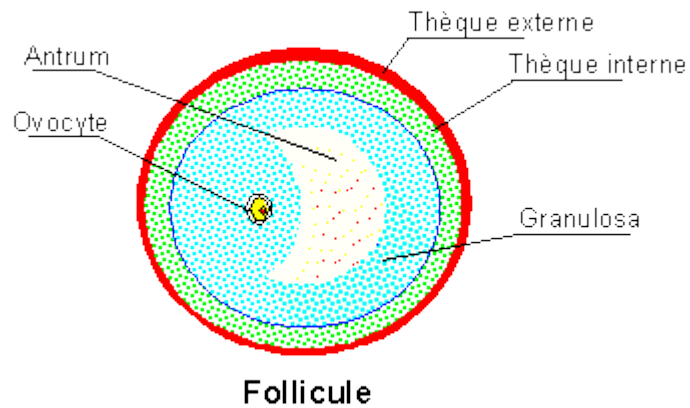


Figure 4 : Le follicule (7)

La folliculogénèse est l'ensemble des transformations que subit un follicule ovarien, du stade fœtal jusqu'à l'ovulation. Celui-ci va passer du stade follicule primordial au stade follicule primaire, puis follicule secondaire, follicule tertiaire (préantral puis cavitaire) et enfin follicule mûr ou follicule de De Graaf.

Le follicule primordial est formé d'une mince coque contenant l'ovocyte primaire (ovocyte I) ; la coque folliculaire est formée d'une seule couche de cellules épithéliales aplaties, les cellules folliculeuses (cellules précurseurs de la granulosa), entourées par une membrane basale épaisse.

Le follicule primaire diffère du follicule primordial par l'aspect des cellules folliculeuses qui sont devenues cubiques.

Le follicule secondaire se caractérise par la formation d'une 2^{ème} assise cellulaire, puis par une augmentation continue du nombre des cellules folliculeuses constituant la granulosa ; parallèlement, l'ovocyte augmente de volume et s'entoure d'une enveloppe glycoprotéique, la zone pellucide.

Le follicule tertiaire se caractérise lui par l'apparition de la cavité folliculaire ou antrum dans la granulosa. Les cellules de la granulosa entourant l'ovocyte constituent le cumulus oophorus ou disque prolifère. L'ovocyte a grossi et son noyau a la taille d'un follicule primaire. Le tissu conjonctif présent autour du follicule s'est différencié en une thèque interne bien vascularisée avec de grandes cellules riches en lipides qui produiront des hormones et une thèque externe contenant de gros vaisseaux.

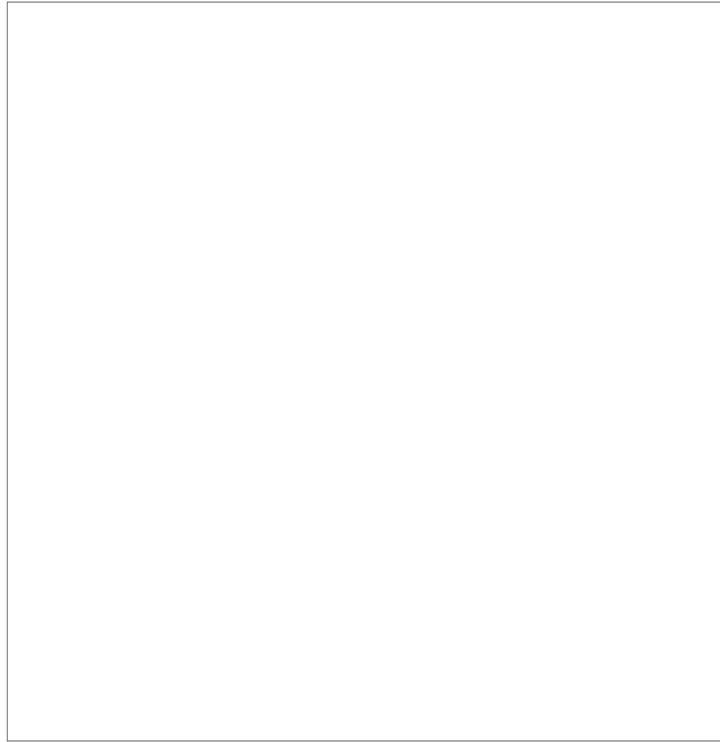


Figure 5 : La folliculogénèse (10)

Dans l'ovaire, en début de cycle, de nombreux follicules sont présents mais leur sensibilité à la FSH (Follicle Stimulating Hormone, sécrétée par l'hypophyse) n'est pas identique.

Le follicule le plus sensible à la FSH va grossir en premier puis les autres suivront. Vers le cinquième jour le taux de FSH va diminuer sous l'action des œstrogènes synthétisés par les follicules en croissance et de l'inhibine B. Seul le follicule le plus sensible à la FSH : follicule de De Graaf va résister à cette baisse et donc réussir à atteindre l'étape d'ovulation tandis que les autres follicules qui pourraient eux aussi abriter un ovocyte prêt à être ovulé régressent : c'est l'atrésie folliculaire.

Le follicule de de Graaf a atteint son volume maximal (2 cm) ainsi que l'ovocyte I (120 micromètres) ; il fait saillie à la surface de l'ovaire qu'il déforme et amincit au niveau d'une petite plage translucide, le stigma, sous l'action d'une décharge plasmatique des gonadotrophines hypophysaires, la FSH et la LH (Luteinizing Hormone).

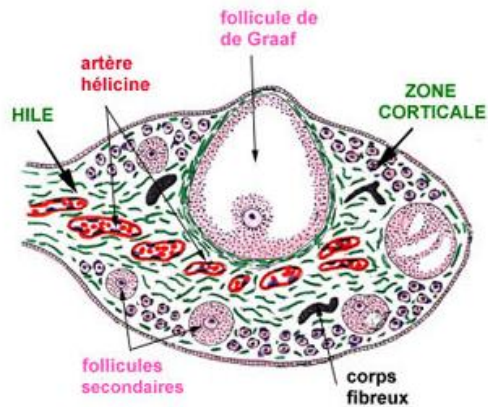


Figure 6 : Follicule de De Graaf (11)

▪ **L'ovulation :**

L'ovulation survient habituellement le 14^{ème} jour du cycle.

Elle est caractérisée par une élévation abrupte et importante de LH induite par des concentrations circulantes en œstradiol importantes (rétrocontrôle positif de l'œstradiol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire) ainsi que de l'expulsion par le follicule mûr de l'ovocyte haploïde qui est devenu fécondable. L'expulsion survient dans les 36H après le début du pic de LH.

▪ **La phase lutéale :**

La phase lutéale se déroule du 14^{ème} jour au 28^{ème} jour du cycle. Cette durée de 14 jours est constante contrairement à celle de la phase folliculaire qui peut varier.

Une fois le processus d'ovulation terminé, la sécrétion pulsatile de la GnRH ralentit et permet le maintien d'une sécrétion pulsatile de LH.

Le follicule de De Graaf après expulsion de l'ovocyte se transforme en corps jaune.

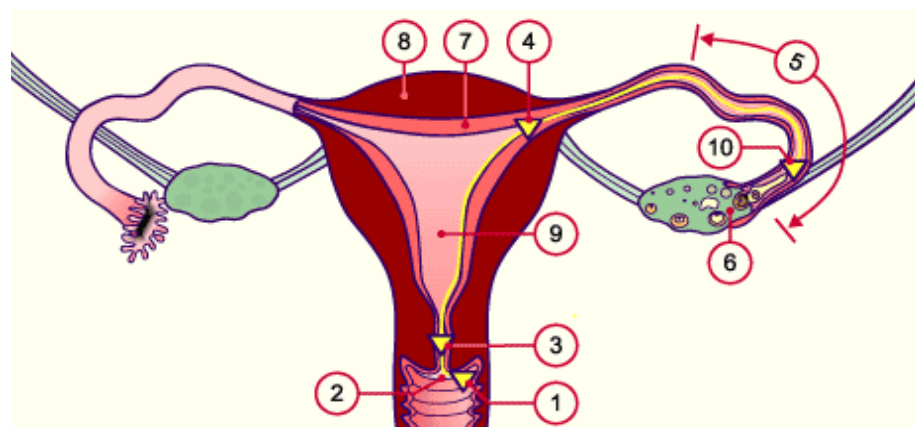
Le corps jaune est capable de synthétiser les trois types de stéroïdes : progestérone, androgènes et œstrogènes. Mais c'est la progestérone qui aura un rôle majeur durant la phase lutéale. Elle permet l'initialisation et le maintien d'une éventuelle grossesse.

S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune se résorbe et est éliminé après 14 jours.

c) La fécondation naturelle (12)

La fécondation consiste en la rencontre du gamète mâle, le spermatozoïde avec le gamète femelle, l'ovule. Par le biais de phénomènes physiologiques, cytologiques et biochimiques, la fusion de ces deux cellules haploïdes va pouvoir aboutir à la formation d'un embryon diploïde.

La première étape est la migration des gamètes dans le tractus génital. Les spermatozoïdes vont parcourir les voies génitales mâles du testicule à la verge en subissant des modifications pour être aptes à féconder. Ils vont ensuite passer par le canal déférent, le canal éjaculateur et l'urètre. Ils seront deux ou trois cents millions contenus dans l'éjaculat. Dans les voies génitales femelles, ils devront effectuer une ascension, grâce à leur propre mobilité, du col utérin à la jonction utéro-tubulaire en passant par la glaire cervicale, sécrétée par les glandes endocervicales du col de l'utérus. Ensuite la contraction du corps utérin et des trompes va permettre leur déplacement jusqu'à la partie ampoulaire qui mesure de 13 à 15 cm. Seuls quelques trois cent spermatozoïdes y atteindront l'ovocyte.



- 1 *Fornix vaginal*
- 2 *Portion vaginale du col utérin (portio vaginalis)*
- 3 *Canal du col utérin (cervix uteri)*
- 4 *Angle tubaire*
- 5 *Partie ampoulaire de la trompe (ampoule)*
- 6 *Ovaire et franges (fimbriae) adhérentes*
- 7 *Endomètre*
- 8 *Myomètre*
- 9 *Cavité utérine (cavum uteri)*
- 10 *Lieu de rencontre entre les spermatozoïdes et l'ovule*

Figure 7: Tractus génital féminin: cheminement des spermatozoïdes (13)

L'ovocyte est protégé par une enveloppe translucide appelée la zone pellucide à laquelle s'attachent quelques dizaines de spermatozoïdes. Parmi ceux là un seul pénètre l'ovocyte. Au moment de la pénétration du spermatozoïde, l'ovule développe une enveloppe protectrice, la membrane de fécondation ou membrane vitelline, qui constitue une barrière infranchissable de tout autre gamète mâle.

d) La segmentation (14)

Les membranes plasmatiques du spermatozoïde vont fusionner avec la membrane ovocytaire de l'ovocyte tandis que la membrane acrosomique et le flagelle sont incorporés au cytoplasme. L'« activation » du zygote peut commencer. Cette pénétration va restaurer la diploïdie en rapprochant les deux pronuclei (noyaux) mâle et femelle vers le centre de l'œuf. Ils perdent leur membrane et fusionnent.

- Le zygote au stade « pronuclei » se forme au bout de 30 heures. Puis il évolue de façon rapide en descendant dans la trompe de Fallope en passant par différents stades embryonnaires avant de se loger dans l'utérus.
- L'embryon au stade 2 cellules ou blastomères.
- L'embryon au stade 4 cellules apparaît 40H après la fécondation.
- Au jour 3, l'embryon comprend 8 à 16 cellules et au jour 4, il contient 16 à 32 cellules. A ce stade, il a l'apparence d'une petite mûre et est appelé morula.

Lors de ces différents stades, l'embryon ne change pas de taille et reste enchâssé dans la zone pellucide de l'ovule dont il est issu.

Dès le stade 8 cellules, l'embryon subit une réorganisation appelée compaction impliquant l'activité des éléments du cytosquelette des différents blastomères.

Ceci aboutit à la ségrégation de certaines cellules au centre de la morula: la masse cellulaire interne qui constitue l'embryoblaste et qui assurera le développement de l'embryon proprement dit. Tandis que d'autres se placent en périphérie: la masse cellulaire externe qui est la source première des membranes du placenta et est appelée trophoblaste.

Après 4 jours, la morula d'environ 32 cellules commence à se remplir d'un liquide ; une cavité ou blastocèle apparaît au sein de l'embryon. Les cellules de l'embryoblaste forment une entité compacte d'un côté de cette cavité, et les cellules du trophoblaste s'organisent sous forme d'un épithélium mince formé d'une seule couche. L'embryon forme alors un blastocyste.

Segmentation de l'embryon humain (œuf alécithe)

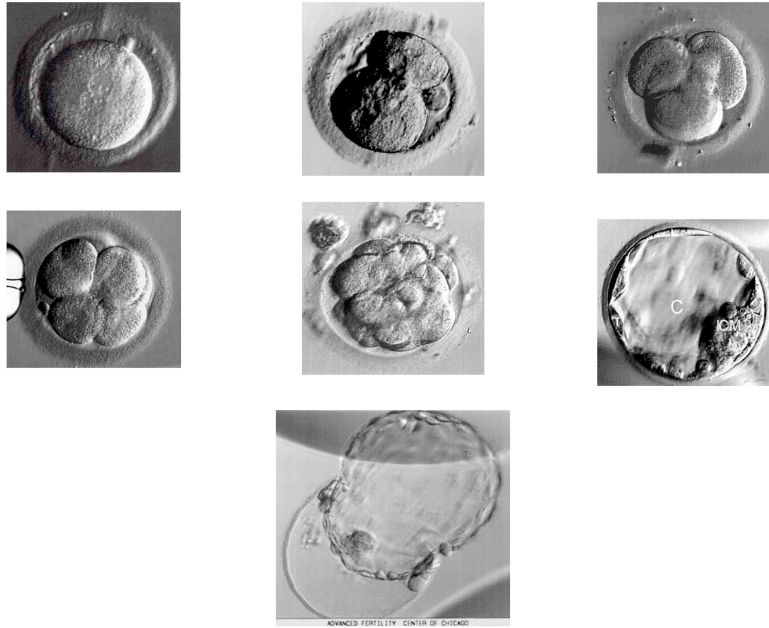
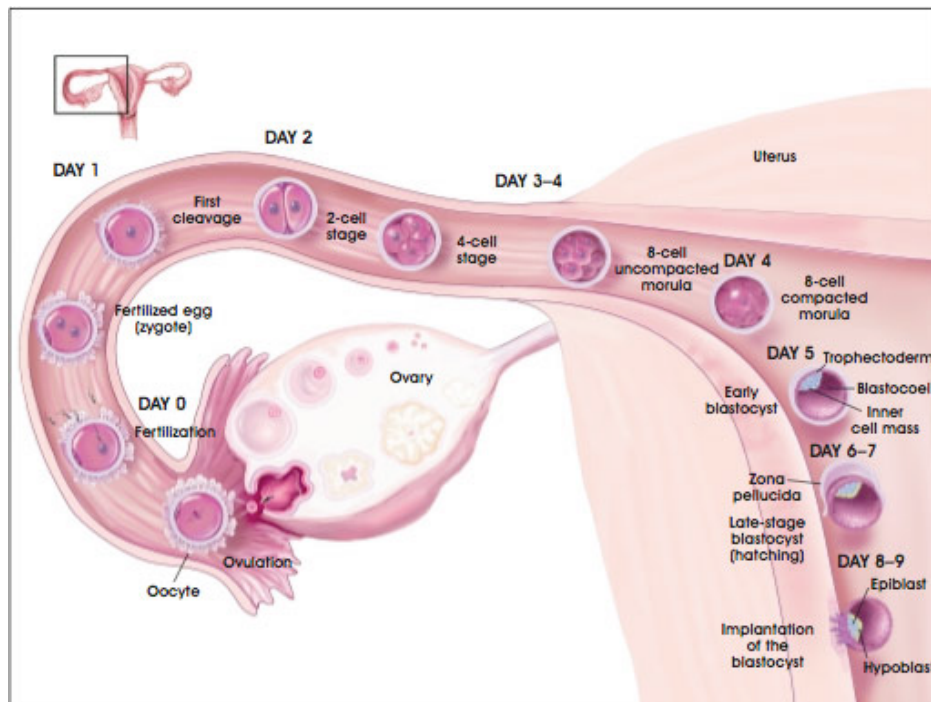


Figure 8 : Les différents stades de la segmentation d'un embryon humain. (14)

De haut en bas et de droite à gauche :

- *Fusion des pronuclei mâle et femelle*
- *1ère division et formation de 2 cellules filles.*
- *2ème division et formation de 4 cellules filles.*
- *3ème division : 8 cellules filles.*
- *Stade de la morula.*
- *Stade du blastocyste : ICM = masse cellulaire interne (ESC) – C = blastocèle – T = trophoblaste.*
- *Stade de l'éclosion (« hatching ») du blastocyste hors de la capsule pellucide.*

- Au jour 5, le blastocyste quitte définitivement la zone pellucide suite à un processus de trypsinisation enzymatique et peut alors, interagir directement avec les cellules de l'endomètre utérin.



e) La nidation

La nidation a lieu au 6^{ème} jour après l'ovulation. L'embryon sort de sa pellucide et prend alors contact avec la muqueuse endométriale. Il la pénètre grâce à un pouvoir protéolytique et s'y enfouit. Il va également atteindre les capillaires et permettre le passage dans le sang de l'HCG (Human Chorionic Gonadotropin) embryonnaire, ce qui rend alors possible le diagnostic de grossesse dans le sang ou les urines. La fonction de l'HCG est essentiellement le maintien du corps jaune durant la grossesse et de sa sécrétion de progestérone pendant les premiers mois de grossesse ce qui permet à la muqueuse utérine de se développer suffisamment pour accueillir, maintenir et permettre la croissance de l'œuf.

Mais elle a aussi un effet anti-gonadotrope puisqu'elle inhibe la sécrétion de LH et de la FSH.

Les troubles associés à l'infertilité peuvent relever de chacune de ces étapes principales du processus reproductif. Ils incluent : la production d'un ovocyte sain, la production d'un sperme normal, le transport des spermatozoïdes jusqu'au site de fécondation, le transport du zygote jusqu'à l'utérus en vue de son implantation et enfin une implantation réussie dans un endomètre réceptif.

4) L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (15–19)

Comme nous l'avons vu précédemment le cycle menstruel comprend deux phases successives qui sont la phase folliculaire et la phase lutéale. Elles sont délimitées par un événement capital qui est l'ovulation. Les cycles ovariens se suivent et sont interdépendants les uns des autres, car ce sont en effet les modifications hormonales de la phase lutéale qui permettent d'induire la phase folliculaire du cycle suivant. Le bon déroulement et la coordination de chacune de ces différentes phases impliquent des processus de régulation complexes entre chacun des éléments de l'axe

hypothalamo-hypophyso-ovarien.

a) L'hypothalamus

L'hypothalamus est la partie du diencephale qui forme le plancher et les parois du troisième ventricule, dans la région médio-basale du cerveau, au dessus de l'hypophyse. Il est constitué de plusieurs sous-structures appelées noyaux, formés de cellules neuro-endocriniennes sensibles aux neuromédiateurs et aux hormones.

- la sécrétion de GnRH

L'hypothalamus agit sur l'hypophyse par l'intermédiaire d'une neuro-hormone décapeptidique, la gonadoreline ou GnRH ou LH-RH issue de la synthèse des neurones spécialisés du noyau arqué de l'hypothalamus. Elle est sécrétée de façon pulsatile à raison d'une décharge toutes les 90 minutes en moyenne au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus dans le système porte hypothalamo-hypophysaire.

La GnRH va se fixer sur des récepteurs spécifiques de la membrane plasmique des cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure pour activer des cascades de signalisation intracellulaire. La GnRH est ensuite dégradée en quelques minutes. Cette neuro-hormone a une vie très courte, de l'ordre de 2 à 4 minutes.

La fréquence des pulses est variable au cours du cycle :

- en début de phase folliculaire : 1 pulse/90 minutes
- en 2ème partie de phase folliculaire : 1 pulse/60 minutes
- en phase lutéale : 1 pulse/120 minutes

- rôle de la GnRH

La GnRH stimule la synthèse et la libération de deux gonadotrophines: la LH (Luteinizing Hormone = Hormone lutéinisante) et la FSH (Follicle Stimulating Hormone = Hormone folliculo-stimulante). Cette sécrétion est contrôlée par la fréquence et l'amplitude des oscillations de GnRH (une pulsativité plus lente sera plutôt en faveur de la sécrétion de FSH, tandis qu'une pulsativité plus rapide favorisera la sécrétion de LH), elles mêmes contrôlées par la quantité d'hormones sexuelles dans le sang (œstrogène et progestérone).

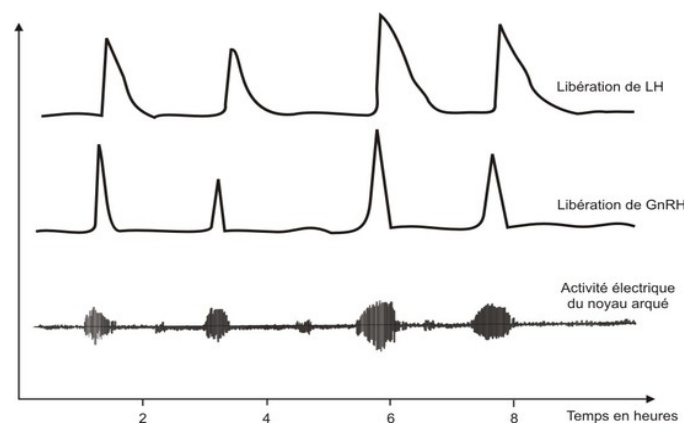


Figure 10 : Profils de sécrétion de la GnRH et LH (15)

Cette hormone contrôle un processus complexe permettant le développement d'un follicule ovarien, l'ovulation et le maintien du corps jaune dans le cycle menstruel. Ces processus utilisent des rétrocontrôles positifs et négatifs (feed back) en fonction du taux d'hormones dans le sang pour réguler les pics de GnRH. Ainsi des taux élevés d'œstrogène et de progestérone freinent la sécrétion de GnRH et des gonadotropines hypophysaires tandis que des taux bas vont la stimuler.

b) L'hypophyse

L'hypophyse est une glande endocrine qui se trouve dans une cavité osseuse, la fosse hypophysaire qui se situe dans l'os sphénoïde. Elle est divisée en deux lobes : l'anté-hypophyse (adénohypophyse) en avant et la post-hypophyse (neurohypophyse) en arrière. La neurohypophyse est une extension de l'hypothalamus, reliée à celui-ci par la tige pituitaire, et contient les axones des neurones dont les corps cellulaires se trouvent dans l'hypothalamus. L'anté-hypophyse quant à elle sécrète les gonadotropines LH et FSH.

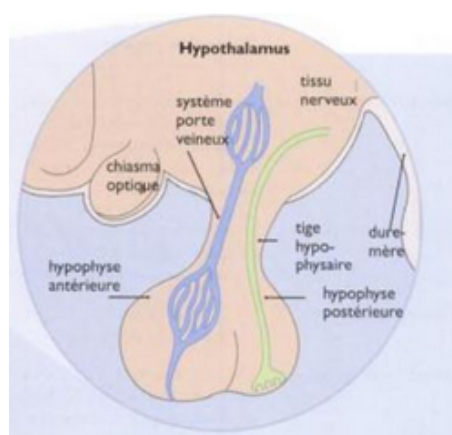


Figure 11 : L'hypothalamus et l'hypophyse (20)

• La sécrétion des gonadotrophines :FSH et LH

Les granules de sécrétion contenant la LH et la FSH libèrent leur contenu par exocytose dans la circulation systémique sous l'effet du stimulus sécrétoire induit par la GnRH. Au niveau des ovaires, la FSH va se fixer sur les récepteurs des cellules de la granulosa des follicules et la LH va se fixer sur les récepteurs des cellules de la thèque interne et de la granulosa des follicules ainsi que sur les cellules lutéales.

• Leurs rôles :

La FSH a un effet dose dépendant et a plusieurs rôles :

- ➔ la FSH favorise la prolifération et la différenciation des follicules ovariens en un follicule dominant. Le taux de FSH augmente en début de cycle (J1 à J4) et permet le recrutement d'un petit nombre de follicules appelé cohorte folliculaire. De J5 à J7, elle intervient dans la sélection d'un seul follicule : la FSH stimule des récepteurs dans les cellules de la granulosa ce qui induit leur multiplication. Elle agit de façon dose dépendante et la sensibilité des follicules dépend du nombre de récepteurs lui même proportionnel au nombre de cellules de la granulosa. On utilise alors la notion de « seuil de réceptivité ». La sélection et la différenciation en follicule mature ne peut se faire que sur un follicule avec un seuil de sensibilité suffisant qui lui permettra de poursuivre sa croissance malgré la baisse de FSH.
- ➔ Elle permet l'acquisition des fonctions des cellules de la granulosa :
 - Elle stimule l'expression du gène de l'aromatase qui permet la transformation de la testostérone produite par la thèque interne en œstradiol qui exerce un rétrocontrôle négatif.
 - Elle stimule également la synthèse de l'inhibine qui inhibe la FSH au niveau de l'anté-hypophyse.
 - Elle permet l'expression des récepteurs de la LH au niveau de la granulosa vers le 10^{ème} jour du cycle.

La LH a pour rôle :

- ➔ de stimuler la synthèse des androgènes (androstènedione et testostérone) au niveau des cellules de la thèque interne du follicule de De Graaf. Ces androgènes seront convertis secondairement en œstradiol dans la granulosa par une enzyme. A ce niveau la LH stimule la production d'inhibine et la sécrétion des hormones sexuelles œstradiol et progestérone, et exerce ainsi, en seconde partie de phase folliculaire, une action comparable à celle de la FSH. Cependant à la différence de celle de la FSH, la sécrétion de LH augmente lentement mais progressivement durant la phase folliculaire malgré l'inhibition de la sécrétion de GnRH. En effet, c'est la combinaison d'œstrogène et de progestérone qui permet de supprimer la sécrétion de LH, or la progestérone n'entre en jeu que durant la phase lutéale du cycle.
- ➔ de contrôler l'ovulation : l'ovulation est déclenchée par la montée soudaine et importante de la sécrétion de la LH au 14^{ème} jour du cycle. Le pic de LH va entraîner plusieurs modifications du follicule notamment son ouverture permettant la ponte ovulaire 35 à 36 heures plus tard. Ce pic de LH est dû cette fois à une rétroaction positive des hormones sexuelles lorsqu'elles atteignent leurs concentrations maximales, tard dans la phase folliculaire. La LH étant elle-même responsable de la montée de progestérone quelques heures avant l'ovulation.
- ➔ d'intervenir à la formation et au maintien du corps jaune durant la phase lutéale.

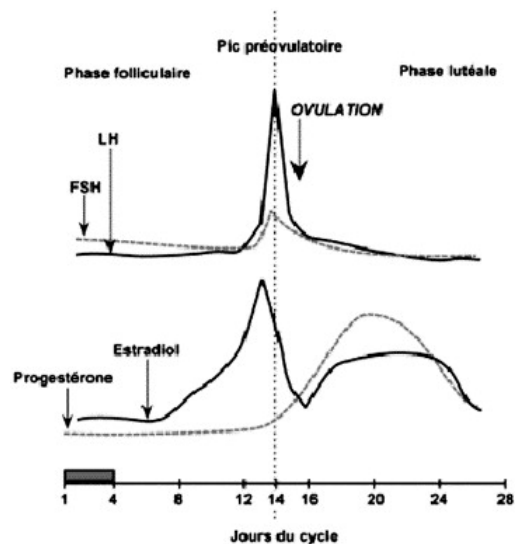


Figure 12 : Concentration des hormones gonadotropes et ovariennes dans le plasma au cours du cycle menstruel. (16)

c) Les ovaires

- **les œstrogènes**

Les œstrogènes sont des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol ; ils comprennent : l'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol.

Ils sont sécrétés durant la phase folliculaire du cycle, par les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa des follicules en croissance. Les œstrogènes sont également sécrétés par le placenta et les surrénales.

Ces hormones, indispensable à la fonction de reproduction, interviennent dans l'ovogenèse et la maturation du follicule.

La concentration plasmatique en œstrogène augmente progressivement du septième jour du cycle jusqu'au moment de l'ovulation. Puis elle diminue au cours de la phase lutéale.

Les œstrogènes ont plusieurs rôles :

- ➔ l'œstradiol possède une action autocrine, c'est-à-dire qu'il agit sur la cellule même qui le synthétise. Il est l'un des principaux facteurs de la croissance folliculaire. L'œstradiol augmente l'action de la FSH sur sa propre production et sur celle de l'inhibine qui inversement freine la production de FSH. Il renforce également l'action de la LH sur la thèque interne du follicule, par conséquent c'est la LH qui détermine la sécrétion d'œstrogènes qui sera elle même pulsatile.
- ➔ l'œstradiol intervient dans la sélection du follicule dominant ; seul un follicule produisant assez d'œstradiol possédera suffisamment de récepteurs à la FSH

et LH dans les cellules de la granulosa et sera sensible au taux bas de gonadotrophines en début de phase folliculaire.

- au cours du cycle, les œstrogènes exercent un rétrocontrôle négatif durant la phase folliculaire en inhibant l'activité de l'hypothalamus et de l'hypophyse, puis un rétrocontrôle positif qui va permettre de déclencher l'ovulation (pic de LH et FSH) et enfin un rétrocontrôle négatif en phase lutéale.
- ils entraînent l'épaississement de l'endomètre où ira s'implanter l'ovule s'il est fécondé.
- ils permettent le développement des glandes mammaires et le maintien des caractères sexuels secondaires.
- ils interviennent dans le contrôle des glandes du col de l'utérus, c'est-à-dire à la préparation de la glaire cervicale et du col utérin.

• la progestérone

La progestérone est une autre hormone stéroïdienne sécrétée par l'ovaire plus précisément par le corps jaune en deuxième partie du cycle mais aussi par le placenta.

C'est l'hormone de la gestation, importante dans la préparation et le maintien de la grossesse.

Ces rôles sont :

- la préparation de l'utérus à l'implantation de l'embryon : elle transforme l'endomètre en endomètre sécrétoire.
- le contrôle des glandes du col de l'utérus pour rendre la glaire cervicale imperméable aux spermatozoïdes.
- l'inhibition des contractions utérines
- l'intervention dans le développement des glandes mammaires.
- un rôle amplificateur sur le pic de LH provoqué par l'œstradiol du à sa sécrétion en faible quantité 12h avant le pic ovulatoire.
- un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires en phase lutéale.

• les androgènes

L'androgène ovarien principal est l'androstènedione. C'est un intermédiaire métabolique dans la synthèse des œstrogènes. Il est transformé dans la granulosa grâce à une enzyme, l'aromatase.

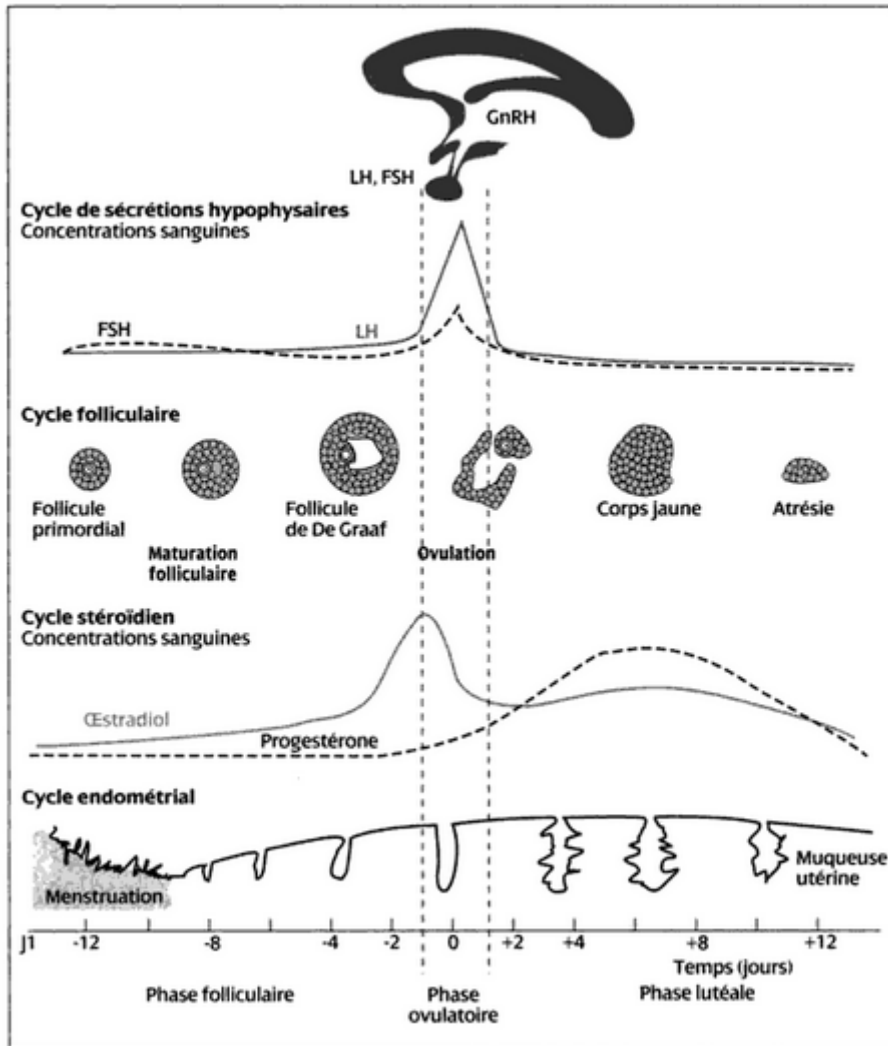


Figure 13 : Évolution d'un cycle menstruel normal (8)

B) L'infertilité

1) Définition (21)

L'infertilité se définit comme l'incapacité, pour l'un des conjoints (ou les deux), d'obtenir naturellement un enfant, après 12 mois de rapports sexuels non protégés. Il s'agit donc en théorie d'un état « supposé » pré-existant qui cesse de l'être dès que le couple obtient cet enfant.

On parle d'hypofertilité si les délais à concevoir sont allongés.

2) Épidémiologie

L'infertilité est un problème majeur de santé publique.

Selon l'Enquête nationale périnatale (ENP) de 2003 et l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France de 2007-2008, 18% à 24 % des couples ne parviennent pas à avoir un enfant après 12 mois sans contraception. Pour l'infécondité involontaire après 24 mois, ces proportions étaient respectivement de 8% et 11%. (22)

L'incidence de l'infertilité est en augmentation.

Ceci est dû à plusieurs facteurs notamment au fait que les femmes ont des enfants de plus en plus tard et que la probabilité de concevoir par cycle baisse avec l'âge. Selon des études récentes (23) la probabilité de grossesse par cycle à 25 ans est de 25%, 12% à 35 ans et chute à 6% à 40 ans.

En France, l'âge moyen auquel les femmes accouchaient de leur premier enfant en 1967 était de 24,2 ans, de 28,1 ans en 2010 et de 30,4 ans en 2016. (24,25)

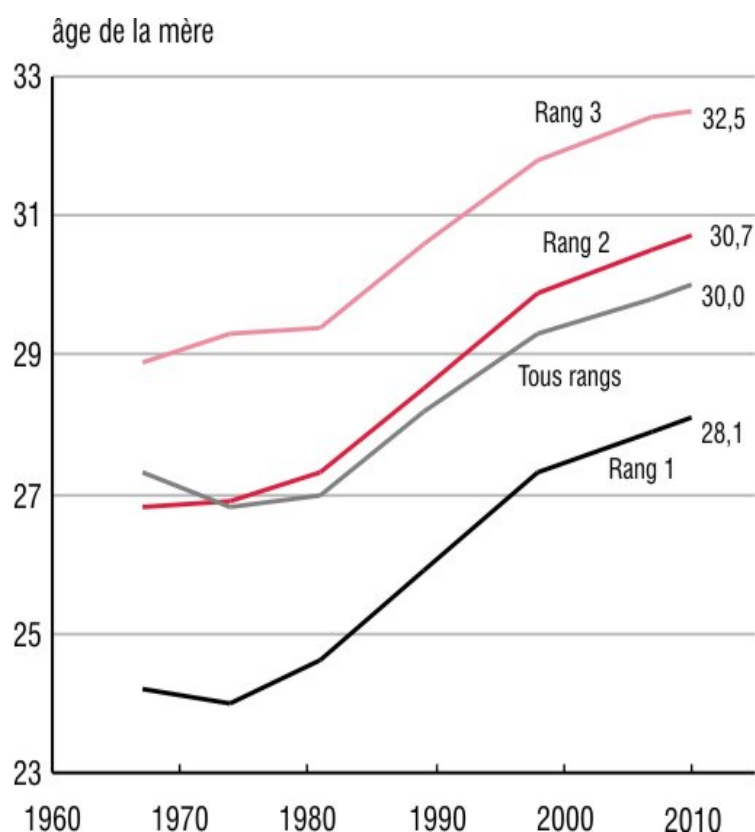


Figure 14 : Évolution de l'âge moyen à l'accouchement, par rang de naissance de l'enfant (26)

Chez les hommes, l'âge a également des conséquences sur l'infertilité notamment à cause de la diminution du volume de sperme, de la mobilité des spermatozoïdes et du nombre de formes normales avec l'âge. En 2008 15% de nouveaux papas ont plus de 40 ans.

Des facteurs extérieurs comme la consommation de tabac, le poids qu'il soit faible ou élevé, les radiations, les perturbateurs endocriniens influent également sur la fertilité. (27)

3) Étiologies

On estime qu'environ 30% des infertilités ont une cause féminine, 30% une cause masculine, 30% une cause mixte et dans 10% des cas, l'infertilité est inexplicée.

Chez la femme, les causes les plus fréquentes d'hypofertilité sont des troubles de l'ovulation, une anomalie au niveau des trompes de Fallope, l'endométriose ou une altération de la glaire cervicale. (27,28) Chez l'homme, elle peut être due à une oligoasthénospermie (21%), une azoospermie non obstructive (6%) et obstructive (3%) ou à des troubles sexuels, érectiles et/ou éjaculatoires. (28,29)

a) Causes féminines (27,30)

- **Troubles de l'ovulation :**

Elles sont la cause la plus fréquente d'infertilité : 20% à 40% des infertilités sont attribuées à une anomalie de l'ovulation.

L'hyperprolactinémie et le syndrome des ovaires polykystiques sont fréquemment retrouvés en cas de dysovulation. L'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, l'hypogonadisme congénital ou acquis (ménopause précoce, chimique et/ou radiothérapie...), l'insuffisance ovarienne prématurée ainsi que les tumeurs ovariennes en sont également les principales causes.

- **Anomalie des trompes de Fallope :**

Les trompes sont un facteur contributif dans 25 à 40% des cas d'infertilité, et sont la seule cause pour environ 10% des femmes. Pour que l'œuf parvienne à la cavité utérine, la trompe doit être perméable et comporter une muqueuse normale. Les principaux facteurs de risque mis en cause sont les infections sexuellement transmissibles à gonocoques ou chlamydia qui provoquent une inflammation pelvienne secondaire.

Les autres facteurs prédisposants à l'infertilité tubaire sont des manœuvres gynécologiques et leurs complications (IVG, traitement des grossesses extra-utérines, infection du post-partum), les appendicites suppurées, les péritonites quel qu'en soit leur cause, les salpingites.

- **L'endométriose :**

L'endométriose décrite pour la première fois par Rokitansky en 1860, a été définie par Sampson en 1927 comme étant la présence en situation ectopique de cellules endométriales glandulaires et stromales, présentant les caractères fonctionnels de l'endomètre et situées à distance et sans connexion avec lui. ⁽³¹⁾

L'endométriose multiplie le risque d'infertilité par 10 à 20, la fécondabilité mensuelle chez ces femmes est seulement de 2 à 10%. Elle est retrouvée chez 20 à 50% des femmes infertiles, et 20 à 50% des femmes présentant de l'endométriose ont un problème de fertilité.

- **Altération de la glaire cervicale :**

La glaire cervicale joue un rôle important dans la promotion, le maintien de la survie, et la mobilité des spermatozoïdes.

Elle peut être sécrétée de façon inadéquate (quantité, qualité, pH, présence d'anticorps antispermatozoïdes) suite à des dysfonctionnements des glandes endocervicales, à des infections ou à des traitements de lésion du col de l'utérus (conisation, électro-coagulation).

b) Causes masculines

- **Azoospermie**

L'azoospermie peut être obstructive/excrétoire ou non obstructive/sécrétoire.

L'azoospermie sécrétoire correspond à l'absence de sécrétion de spermatozoïdes par les testicules. Elle peut être d'origine constitutionnelle ou être la conséquence d'un traitement anticancéreux ou d'une cryptorchidie.

L'azoospermie obstructive est due à l'obturation des voies excrétrices alors qu'il existe une production normale de spermatozoïdes. L'origine peut être des séquelles d'infection, des séquelles chirurgicales, des anomalies congénitales (comme dans la mucoviscidose où il existe une obstruction des canaux déférents) ou des anomalies génétiques (syndrome de Klinefelter (47, XXY), anomalie du chromosome Y).

- **Oligoasthénotéatospermie**

L'oligoasthénotéatospermie (ou OATS) désigne un ensemble d'anomalies détectées dans le sperme de l'homme. Les spermatozoïdes y sont à la fois insuffisamment

nombreux pour féconder un ovocyte (c'est l'oligospermie), trop peu mobiles pour rejoindre l'ovocyte (l'asthénospermie) et présentent des anomalies de formes (la tératospermie).

Les étiologies sont diverses, parfois intriquées. Les causes les plus fréquentes sont des causes infectieuses (urétrite, prostatite), des maladies endocriniennes, le varicocèle, des anomalies génétiques et l'exposition à certains toxiques notamment le tabac, l'alcool.

- **Les troubles sexuels, érectiles et/ou éjaculatoires (32–34)**

La fréquence des rapports sexuels est un élément déterminant dans la procréation. Leur rareté réduit l'indice de fécondité. Néanmoins un rythme coïtal quotidien ou pluriquotidien peut diminuer le nombre de spermatozoïdes. La fréquence optimale se situe entre 2 et 4 rapports par semaine.

La baisse de la libido peut être causée par certains médicaments tels que le propranolol, le spironolactone ou les corticoïdes à dose élevée. Ceci entraîne un évitement sexuel et réduit à zéro la probabilité d'une fécondation.

Le dysfonctionnement érectile peut être le signe d'une pathologie en cours telle que le diabète, l'hypertrophie bénigne de la prostate, une affection cardio-vasculaire, un cancer de la prostate, un déficit androgénique ou la conséquence d'une iatrogénie médicamenteuse (antidépresseur de type ISRS, psychotrope...)

Les troubles éjaculatoires regroupent l'éjaculation rétrograde, l'anéjaculation et les troubles balistiques de l'éjaculation dus aux malformations péniennes.

- ➔ L'éjaculation rétrograde est l'émission de l'éjaculat dans la vessie. Il survient lorsque le col de la vessie ne se ferme pas correctement au moment de la phase d'expulsion.
- ➔ La chirurgie de la prostate (résection de la prostate, incision cervicoprostatique) est la cause la plus souvent retrouvée, viennent ensuite la chirurgie vasculaire (le pontage aortique et le curage lombo-aortique), les pathologies neurologiques, traumatiques et certains médicaments (antidépresseurs, alphasbloquants, etc.).
- ➔ L'anéjaculation est l'absence complète d'éjaculation antégrade et rétrograde. Les causes sont mal connues, mais souvent psychologiques (stress, angoisse). L'anéjaculation reste également fréquente chez les blessés médullaires ou peut faire suite à une opération chirurgicale (prostate).
- ➔ Les troubles balistiques de l'éjaculation sont dus à des malformations péniennes. L'hypospadias est la malformation la plus fréquente (1 pour 250 garçons avec 7% de formes familiales). Il se définit par un méat urétral qui, au lieu d'être situé à l'apex du gland, présente un orifice pouvant siéger tout le long du trajet de l'urètre, un orifice bulbaire, pénien ou balanique le plus souvent, sur la face ventrale de la verge. On peut citer également l'épispadias qui est une malformation congénitale où le méat peut s'ouvrir en arrière du gland (épistadis balanique), sur la face dorsale de la verge (épispadis pénien),

ou à la base de la verge (épispadis pénopubien). (35)

II. L'assistance médicale à la procréation

A) Définition

L'assistance médicale à la procréation (AMP), également appelée procréation médicale assistée (PMA), est un ensemble de pratiques cliniques et biologiques où la médecine intervient plus ou moins directement dans la procréation afin de permettre à des couples infertiles d'avoir un enfant.

L'AMP est encadrée en France par la loi de bioéthique du 6 août 2004, dispositions qui ont été révisées par la loi du 7 juillet 2011.

En France, l'AMP est définie par l'article L.2141-1 du Code de la Santé Publique.(36)

Seul un couple hétérosexuel peut bénéficier de cette assistance.

La loi offre cette faculté aussi bien aux couples mariés, pacsés qu'aux concubins, à condition que :

- Le couple soit en âge de procréer
- Les membres du couple soient vivants au moment de la tentative d'AMP, ceci excluant la procréation à partir de spermatozoïdes congelés avant le décès de l'homme, ou à partir d'embryons congelés avant le décès de l'un des deux membres du couple.

La loi permet aux couples de recourir à des gamètes provenant d'un tiers donneur

(ovocytes ou spermatozoïdes) dans deux situations :

- stérilité d'un des membres du couple
- risque de transmission d'une maladie grave à l'enfant. (37)

B) Indications (38)

L'AMP est proposée aux couples souffrant d'infertilité conjugale sévère c'est à dire lorsque la rencontre fécondante des spermatozoïdes et de l'ovule ne peut se faire normalement.

Dans ce cas, les principales indications sont :

- l'impossibilité ou l'échec de la chirurgie tubaire en cas d'obstruction des trompes ;
- les infertilités masculines sévères ;
- les hypofertilités féminines ayant résisté à des traitements médicaux et/ou chirurgicaux bien conduits, sur une période suffisamment longue ;
- les infertilités inexplicables ayant également résisté à tous les traitements et à l'épreuve du temps.

Depuis l'arrêté ministériel du 10 mai 2001, l'AMP est autorisée en France pour les couples infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) afin de leur permettre de concevoir un enfant tout en minimisant les risques de transmission du virus au partenaire séronégatif ou à l'enfant. (39)

Plus rarement l'AMP peut être indiquée lorsqu'un des membres du couple est transmetteur d'une anomalie héréditaire particulièrement sévère.

Enfin elle peut être proposée à titre préventif avant des traitements potentiellement stérilisants (castration, radiothérapie, chimiothérapie).

C) La prise en charge

La sécurité sociale française couvre l'intégralité des frais dans la limite de six tentatives d'insémination artificielle ou de quatre tentatives de FIV pour l'obtention d'une grossesse jusqu'au 43^{ème} anniversaire de la femme. Concernant l'âge de l'homme celui-ci n'a pas été déterminé dans les textes de lois.

Afin que la patiente puisse bénéficier de la prise en charge à 100% par la sécurité sociale (exonération du ticket modérateur) de son traitement contre l'infertilité, celle-ci doit présenter à la pharmacie une copie de l'attestation de prise en charge à 100% qui lui sera délivrée par son assurance maladie.

Seuls les médicaments remboursés seront pris en charge.

D) Bilan du couple (40,41)

1) L'interrogatoire

La première consultation et l'interrogatoire occupent une place fondamentale pour orienter les explorations complémentaires et rechercher un ou des facteurs étiologiques évidents à l'infertilité.

Il est nécessaire d'établir un dossier pour les deux conjoints. Le dossier est commun au couple, ce qui implique que les deux membres du couple soient interrogés ensemble, puis séparément, afin de respecter le secret médical dû à chacun des partenaires.

Il doit comporter des informations d'ordre général notamment des informations précises sur la vie du couple, leur profession, l'endroit où ils exercent (certains métiers exposent à des toxiques ou des températures élevées qui sont autant de facteurs de risque), sans négliger les horaires de travail car cela peut avoir une influence sur la fréquences des rapports sexuels.

La réalité des rapports sexuels et leur fréquence doivent également être recherchées, car certains couples consultent pour infertilité sans admettre l'absence de rapports. Dans ce cas particulier, il est indispensable de chercher à remonter à l'origine du trouble comme par exemple un antécédent de viol ou d'inceste, un problème de libido ou une dyspareunie qui empêche tout rapport.

La consommation d'alcool, de tabac, de médicaments ou de drogues doit être également recherchée.

Il faut ensuite tenter d'avoir le maximum d'informations sur les antécédents de la femme et de l'homme afin de rechercher une ou plusieurs pathologies pouvant être délétères sur la fertilité.

Cette première consultation permettra enfin de s'assurer du respect des dispositions légales en AMP (couple hétérosexuel, en âge de procréer, marié ou faisant état de deux ans de vie commune).

a) Chez la femme

- **antécédents gynécologiques**

On demande systématiquement :

- l'âge des premières règles,

- la régularité des cycles,
- la date des dernières règles,
- l'abondance et la durée de celles ci,
- si il y a eu prise ou non d'une contraception avant le désir de grossesse, et si oui laquelle,
- s'il y a eu des complications liées à cette contraception comme une infection avec un dispositif intra-utérin.
- la date de l'arrêt de la contraception,
- des antécédents d'infections sexuellement transmissibles,
- des antécédent d'infections gynécologiques,
- des traitements médicaux voire chirurgicaux.

- **antécédents obstétricaux**

En cas d'antécédents obstétricaux, on précisera :

- l'année de survenue de la grossesse,
- le caractère spontané ou induit (par un traitement inducteur de l'ovulation, voire par une AMP),
- avec le partenaire actuel ou non,
- le déroulement,
- l'issue (accouchement voie basse, césarienne, avortement spontané ou médical) et l'âge gestationnel (à terme, prématuré, avortement précoce, ou tardif),
- les éventuelles complications telles que les hémorragies de la délivrance ou une endométrite,
- l'état de santé, les maladies ou problèmes génétiques des éventuels enfants.

- **antécédents médicaux**

On recherche la notion de :

- maladie ou pathologie chronique telle que diabète, affection cardio-vasculaire, rénale voire endocrinienne, tuberculose ;
- traitements car certains peuvent provoquer des troubles de l'ovulation comme les antidépresseurs ;
- antécédent d'anorexie mentale ou de pratique de sport à haut niveau qui peuvent influencer l'ovulation ;

- **antécédents chirurgicaux**

Il est important de connaître les antécédents chirurgicaux de la patiente notamment les interventions abdomino-pelviennes. On s'intéressera au type d'incision pratiquée (laparotomie ou cœlioscopie qui est considéré comme moins adhésiogène), si il y eu un caractère urgent ou une infection comme une péritonite et si il y a eu des complications suite à cette chirurgie. Ces informations seront utiles pour évaluer l'importance d'adhérences, l'existence d'une endométriose et son stade.

▪ antécédents familiaux

Les antécédents familiaux vont permettre de découvrir des pathologies congénitales , comme par exemple une mucoviscidose ou une anomalie chromosomique qui doivent conduire à faire faire un caryotype et une enquête génétique. Les antécédents de thrombose peuvent faire penser à une anomalie d'un facteur de coagulation ce qui conditionnera une bilan chez la patiente elle-même.

Pour les patientes nées entre 1955 et 1977, il faut s'intéresser à une éventuelle exposition *in utero* au Distilbène® .

b) Chez l'homme

▪ antécédents médicaux

On recherche des antécédents médicaux tels que :

- un retard pubertaire,
- une anomalie des organes génitaux (hypospadias, varicocèle),
- le diabète, l'hypertension artérielle, l'épilepsie, une pathologie endocrinienne, qui peuvent avoir un impact soit direct ou via le traitement sur la fertilité ;
- les oreillons,
- des infections bronchiques répétées , une dilatation des bronches ou des sinus peuvent orienter vers une anomalie ciliaire avec risque d'asthénospermie sévère voire d'azoospermie en cas de mutation d'un gène de la mucoviscidose ;
- un orchite ourlienne, une infection urogénitale ou une IST peuvent orienter vers une altération du sperme ;
- des traumatismes périnéo-pelvien ou testiculaires.

▪ antécédents chirurgicaux

Certaines pathologies ou chirurgies ont un impact direct sur la fonction testiculaire,

notamment :

- la cryptorchidie uni- ou bilatérale (souvent traitée trop tardivement)
- la cure de hernie inguinale bilatérale (risque de lésion de l'artère testiculaire ou du canal déférent),
- le traitement chirurgical d'une varicocèle ou d'un kyste du cordon ou épiddidyme,
- la chirurgie pelvienne et périnéale qui peuvent avoir comme conséquence un trouble de l'éjaculation (anéjaculation, éjaculation rétrograde) ou de l'érection.

- **antécédents familiaux**

Ils permettent de dépister des maladies génétiques comme la mucoviscidose ou une notion de stérilité chez plusieurs membres de la famille.

2) L'examen physique

L'examen physique doit être complet, systématique et minutieux. Il concerne à la fois la femme et l'homme.

a) Chez la femme

On réalise un examen gynécologique classique dans de bonnes conditions (vessie vide).

On notera :

- le rapport poids-taille. Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) est fondamental pour une prise en charge optimal. Un IMC trop bas ou trop élevé est responsable de trouble de l'ovulation ;
- la pilosité à la recherche d'une hypertrichose ou d'un hirsutisme ou à l'opposé d'une dépilation ;
- la présence d'acné ;
- la présence de cicatrices abdomino-pelviennes ;

On réalisera :

- une inspection du périnée et de la vulve à la recherche d'une malformation ;
- un examen au spéculum pour apprécier le vagin, le col et la glaire par rapport à la date des dernières règles ;
- un toucher vaginal qui permettra d'apprécier la taille, la mobilité et sensibilité de l'utérus mais aussi de détecter une masse pathologique (fibrome ou kyste ovarien) ;
- un examen des seins et des aires ganglionnaires de drainage (nodules, galactorrhée provoquée uni- ou bi-latérale, uni- ou pluri-canalair) ;
- une palpation de la thyroïde (goitre ou nodule thyroïdien).

b) Chez l'homme (41)

L'examen physique de l'homme se fera d'abord en position couchée puis debout. Il sera bilatéral et on comparera les bourses et les cordons spermatiques.

On recherchera tout d'abord :

- en position debout puis en décubitus dorsal la présence d'une varicocèle spontanée ou déclenchée par une toux.

On examinera :

- le morphotype du patient pour rechercher un éventuel syndrome de Klinefelter (47,XXY)(40);
- les seins (gynécomastie), la pilosité et la peau de la région pubienne et des régions inguinales à la recherche de cicatrices ou de hernies au niveau du canal inguinal ;
- les organes génitaux externes (taille des testicules, palpation de l'épididyme, du canal déférent) ;

On réalisera :

- un toucher rectal et un examen neurologique périnéal afin d'apprécier la présence de la prostate, son volume, sa sensibilité, la présence de vésicules séminales et le fait qu'elles soient dilatées ou non.

Au terme de cette première consultation, le diagnostic de stérilité est confirmé ou différé. Certaines causes de non-fécondation sont dépistées comme des rapports sexuels en dehors de la période de fécondabilité de la femme par méconnaissance de la physiologie ou l'absence de rapports sexuels, dont les causes sont variées. S'il y a lieu, il faut faire dans un premier temps un bilan de cette problématique.

A l'issue de cette première consultation, des éléments permettent parfois une orientation plus spécifiques des examens complémentaires. Lorsqu'au contraire

aucun facteur d'orientation n'est mis en évidence, un bilan de première intention est proposé.

3) Les examens complémentaires de première intention

Les examens complémentaires vont permettre d'apprécier à la fois le versant féminin et masculin de l'hypofertilité mais également apprécier leur compatibilité.

Le but de ces examens est de pouvoir évaluer la réserve ovarienne, la cavité utérine, la perméabilité des trompes, la glaire cervicale et la fonction spermatique.

Ces examens vont également permettre de déterminer si une prise en charge en AMP est possible et dans ce cas orienter les médecins vers le protocole d'AMP le plus adapté.

a) Bilan initial féminin

- **Évaluation de la réserve ovarienne**

L'étude du fonctionnement de l'ovaire, organe responsable de la production ovocytaire, permet de prédire les chances de grossesse, mais aussi de récuser certaines patientes et d'adapter les protocoles.

- **Courbe de température**

La patiente relève, par voie rectale, sa température corporelle tous les matins à la même heure à partir du premier jour du cycle sur une durée de deux à trois cycles. L'ovulation a lieu en théorie au poids thermique le plus bas (nadir), suivi ensuite d'un décalage thermique d'au moins 0,3°C et d'un plateau sur une dizaine de jours.

La courbe permet de déterminer approximativement le jour de l'ovulation. Si la courbe est plate, cela témoigne d'une dysovulation ou anovulation.

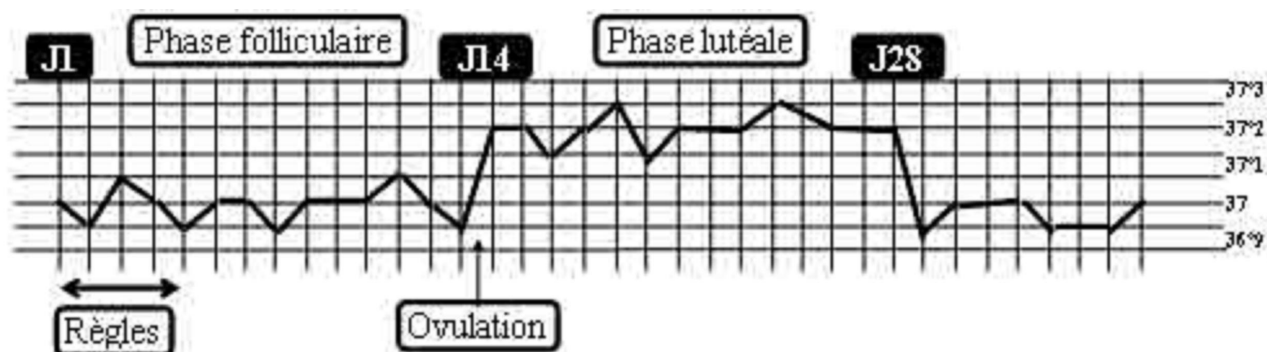


Figure 15 : Courbe ménothermique de la femme (42)

- **Dosages hormonaux de base**

Le bilan hormonal de base permet d'observer le fonctionnement ovarien ainsi que celui de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Il comporte l'évaluation entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour du cycle de la FSH, LH, de l'estradiol (E2) et de l'AMH (hormone anti-müllérienne) plasmatiques.

- **Échographie ovarienne endovaginale**

Il s'agit d'un examen peu invasif qui permet d'effectuer le compte des follicules antraux (CFA), dont le diamètre est compris entre 3 et 9 mm. Le CFA est un bon marqueur de la réserve ovarienne. Il permet de dénombrer les follicules recrutables au début de chaque cycle.

Cette échographie peut également mettre en évidence, sur les ovaires, d'éventuels endométrions ou autres kystes.

- **Évaluation de l'utérus**

Elle va se faire à l'aide d'une échographie utérine et d'une hystérosalpingographie. Elle va permettre de s'assurer qu'il n'existe pas de pathologies organique intracavitaire qui pourraient diminuer les chances d'implantation mais aussi vérifier la perméabilité tubaire indispensable pour envisager une fécondation naturelle.

- **Échographie utérine**

L'échographie utérine va permettre de mesurer la taille de l'utérus et de la cavité et de visualiser l'aspect de la muqueuse ainsi que d'éventuels fibromes, une malformation utérine ou des polypes. Cet examen permet de mettre également en évidence un éventuel hydrosalpinx uni- ou bilatéral.

- **Hystérosalpingographie**

L'obstruction tubaire bilatérale due à des adhérences ou des séquelles d'infections pelviennes est une des étiologies fréquentes d'infertilité.

L'hystérosalpingographie est indispensable pour apprécier la qualité et la perméabilité tubaire. Elle doit être réalisée entre le 6^{ème} et le 14^{ème} jour du cycle en

l'absence de saignement ou d'infection.

Cet examen peut aussi mettre en évidence des pathologies intracavitaires.

b) Bilan initial masculin

Afin d'étudier la fonction spermatique, différentes analyses peuvent être réalisées dans des laboratoires agréés pour l'AMP. Pour cela le recueil du sperme se fait par masturbation après miction, au laboratoire, après un délai d'abstinence de 2 à 5 jours. En cas d'anomalies, un contrôle du spermogramme peut être réalisé après un délai de 2 à 3 mois ce qui correspond à la durée de la spermatogenèse.

▪ **Spermogramme**

Il consiste en l'étude globale de la totalité de l'éjaculat. Il évalue le volume, la viscosité et le pH, la concentration de spermatozoïdes, la mobilité immédiate et à 4 heures, la vitalité des spermatozoïdes, la présence d'agglutinats et le nombre de cellules rondes.

Valeurs de référence du spermogramme (OMS 2011), après une abstinence de 3 jours.

Paramètres analysés	Valeurs de référence
Volume de l'éjaculat	1,5 – 6 ml
Numération/ml	> 15 millions
Numération/éjaculat	> 39 millions
Mobilité totale (progressive + non progressive)	> 40 %
Vitalité	> 58 %
Pourcentage de formes normales	> 30 %
Leucospermie	< 1 million/ml

Figure 16 : Valeurs de référence du spermogramme (OMS 2011), après une abstinence de 3 jours (43)

▪ Spermocytogramme

Il permet de connaître le pourcentage de formes typiques (normales) dans le sperme. Le technicien de laboratoire examine pour cela 100 spermatozoïdes au microscope optique et analyse les diverses anomalies morphologiques portant sur les différentes structures anatomiques du spermatozoïde.

Un sperme normal comprend au moins 50% de forme typique. En dessous de ce chiffre on parle de tératospermie.

Les altérations de structure sont nombreuses ; elles peuvent concerner la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle. Il existe différentes classifications pour juger de la normalité du spermatozoïde : classification de David, de Kruger, de l'Organisation mondiale de la santé.

▪ Spermoculture

Une spermoculture doit être réalisée dans les 6 mois précédents toute technique d'AMP au laboratoire et celle-ci doit être obligatoirement négative. En cas de positivité, un traitement antibiotique adapté aux germes et à l'antibiogramme est prescrit au patient, ainsi qu'un contrôle de la spermoculture.

c) Bilan initial du couple

▪ Test postcoïtal ou test de Hühner (40)

Il n'existe qu'un seul examen visant à évaluer les fonctions reproductives du couple in vivo : le test de Hühner. Il a pour objectif d'apprécier le nombre de spermatozoïdes ainsi que leur mobilité dans la glaire cervicale en période pré-ovulatoire. Pour cela, le couple doit avoir un rapport sexuel la veille de l'examen après 3 jours d'abstinence.

Au laboratoire, le médecin réalise différents prélèvements qui sont étudiés au microscope optique. La présence de spermatozoïdes confirme qu'il y a bien eu éjaculation intravaginale et qu'il y en a un nombre suffisant. Un prélèvement au niveau de l'endocol permet d'évaluer le nombre de spermatozoïdes et leur mobilité dans la glaire ainsi que la qualité de celle-ci.

Le test est considéré comme positif si l'on retrouve un nombre minimal de quatre à cinq spermatozoïdes par champ en moyenne. Dans ce cas il faut rechercher une cause mécanique féminine à l'infertilité, ou un trouble ovulatoire ou de la réserve ovocytaire.

Par contre si le test est positif-faible ou négatif, il faut rechercher une cause masculine à l'infertilité ou une hostilité de la glaire. Si le test ne retrouve que des spermatozoïdes mobiles sur place, il faut rechercher un problème immunologique avec anticorps antispermatozoïdes.

- **Sérologies**

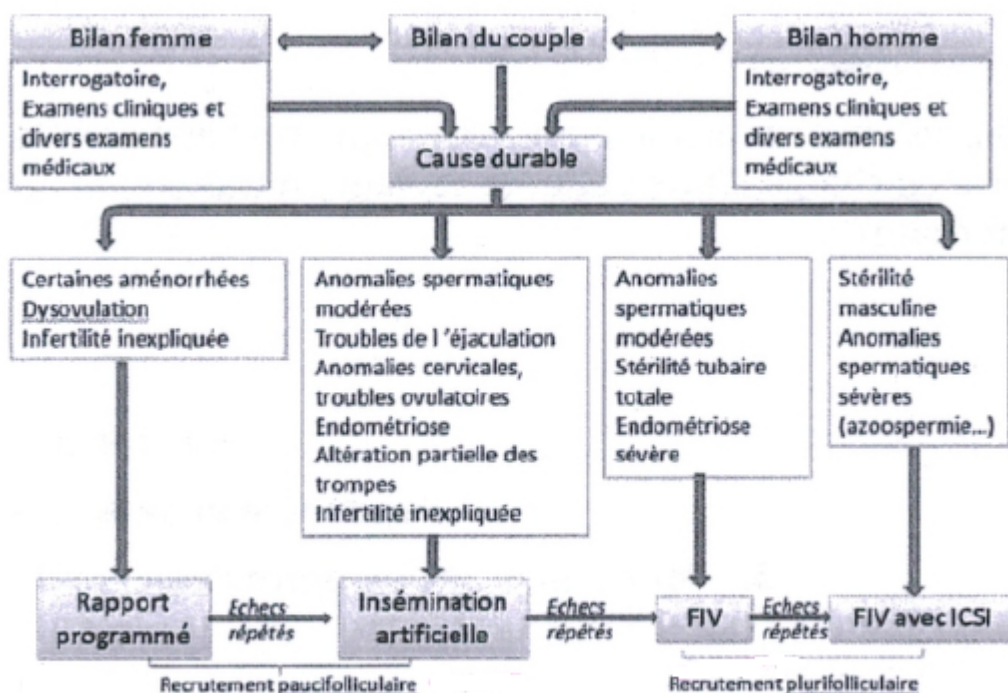
Avant toute prise en charge en AMP, les patients doivent réaliser des sérologies notamment du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B et C, de la syphilis. Pour les femmes, on réalisera également une sérologie de la rubéole et de la toxoplasmose.

En fonction des résultats obtenus et du projet de prise en charge, des examens de seconde intention peuvent être réalisés pour compléter le bilan.

L'objectif de ce bilan est donc de diagnostiquer la cause responsable de l'infertilité et de proposer alors une prise en charge adaptée afin d'obtenir une grossesse.

E) Les différentes techniques d'AMP (44,45)

L'assistance médicale à la procréation regroupe différentes pratiques cliniques et biologiques. Les principales techniques d'AMP sont les inséminations artificielles intra- utérines et les fécondation in vitro (conventionnelle ou avec ICSI/IMSI).



1) L'insémination artificielle intra-utérine

L'insémination artificielle intra-utérine est proposée aux couples présentant des anomalies spermatiques modérées, des troubles de l'éjaculation, des anomalies cervicales, des troubles ovulatoires, en cas d'endométriose ou infertilité inexplicée.

Elle consiste en l'injection, dans la cavité utérine de quelques millilitres de sperme préparé, pouvant provenir soit du conjoint, soit d'un donneur.

Cette technique, qui nécessite une bonne perméabilité tubaire, regroupe deux phases : stimulation, puis déclenchement de l'ovulation suivi le lendemain d'une insémination intra-utérine du sperme.

Le but de l'insémination intra-utérine est de favoriser la rencontre entre les spermatozoïdes et les ovocytes dans les voies génitales féminines.

2) La fécondation in vitro = FIV

La fécondation in vitro est indiquée dans de nombreuses causes d'infertilité féminine notamment dans l'infertilité tubaire ; les infertilités inexplicées ou multifactorielles mais également en cas d'endométriose et dans les infertilités masculines relativement modérées (oligoasthénospermie modérée).

Elle est aussi proposée en cas d'échec de quatre tentatives d'insémination intra-utérine.

La FIV consiste à assurer l'union des gamètes hors du tractus génital féminin et permet d'obtenir, en laboratoire, les premières étapes du développement de l'embryon : de la fécondation aux premières divisions de celui-ci.

3) La fécondation in vitro avec micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes = FIV avec ICSI

La FIV avec ICSI est indiquée en cas d'atteinte sévère du sperme (oligoasthénospermie, azoospermie sécrétoire) ou en cas d'échec de la fécondation lors de la FIV conventionnelle.

Dans cette technique, contrairement à la FIV conventionnelle, un seul spermatozoïde est injecté directement dans le cytoplasme de l'ovocyte après ponction. Les autres étapes restent identiques.

III. La fécondation in vitro

Dans le cadre de ce travail, nous aborderons les techniques de la fécondation in vitro conventionnelle et avec micro-injection intracytoplasmique ainsi que les médicaments utilisés.

La fécondation in vitro nécessite plusieurs étapes. Elle débute par un blocage ovarien puis

une stimulation ovarienne contrôlée qui permettent de prendre le contrôle du cycle pour ne pas être soumis aux phénomènes endocriniens spontanés de la patiente. Il s'en suit

le déclenchement de l'ovulation et le prélèvement de plusieurs ovocytes.

On recueille également le sperme du conjoint qui sera préparé : on concentre et on sélectionne les spermatozoïdes mobiles.

Ensuite, l'ovocyte sélectionné et les spermatozoïdes mobiles sont mis en contact en cas de FIV conventionnelle ; en cas de FIV-ICSI on micro-injecte un spermatozoïde dans l'ovocyte. L'embryon obtenu est mis en culture, puis est transféré dans la cavité utérine.

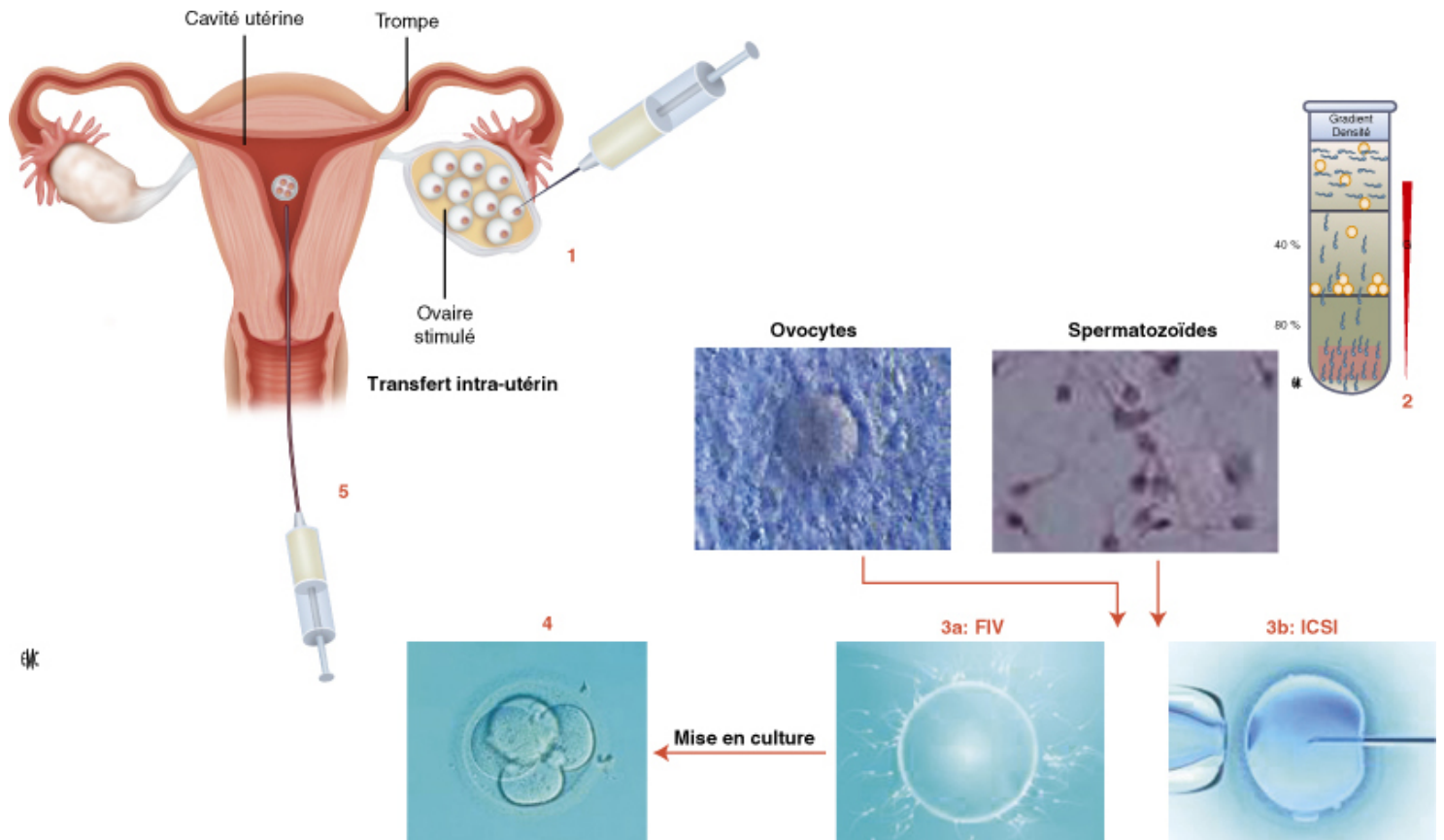


Figure 18 : Les différentes étapes de la FIV (45)

Il existe plusieurs protocoles. Le choix du protocole doit être adapté à chaque patiente et dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'âge de la patiente, de sa réserve ovarienne, d'éventuelles réponses antérieures, de son statut endométrial, d'antécédents ou notion d'ovaires polykystiques, de son indice de masse corporelle et de sa consommation de tabac.

A) Le blocage ovarien (47)

Le blocage ovarien a pour but d'empêcher, sous l'effet de la stimulation, une éventuelle ovulation spontanée au cours du cycle car en cas de FIV les follicules doivent nécessairement être ponctionnés avant l'ovulation.

Selon le protocole choisi, on utilise soit des agonistes de la GnRH soit des antagonistes de la GnRH . Ils sont issus de la modification de la structure de la GnRH naturelle, décapeptide hypothalamique découvert en 1950.

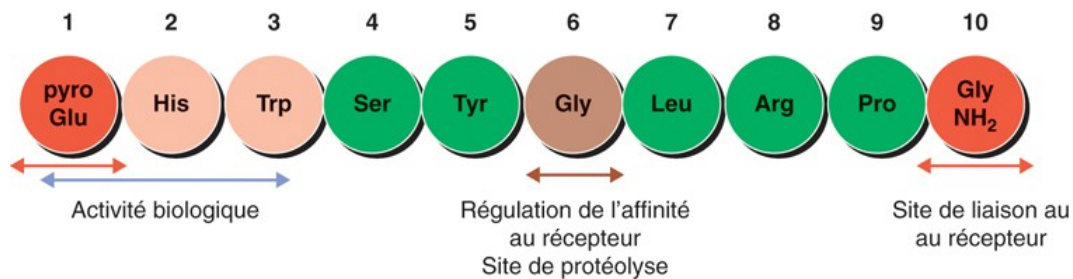


Figure 19 : Structure de la GnRH naturelle (48)

1) Les agonistes de la GnRH (47,49,50)

Les agonistes de la GnRH, développés dans les années 1970, diffèrent de l'hormone naturelle par la modification des acides aminés 6 et 10 ce qui leur confère une plus grande résistance à la dégradation enzymatique et une affinité supérieure pour les récepteurs de la GnRH par rapport à l'hormone native.

Les agonistes de la GnRH entraînent d'abord une stimulation importante de la synthèse des gonadotrophines FSH et LH par l'hypophyse favorisant ainsi le recrutement folliculaire : c'est l'effet flare-up. Cet effet dure 24 à 48 heures. L'administration au long cours de l'agoniste produit ensuite une contre-régulation et une désensibilisation des récepteurs à la GnRH entraînant secondairement la suppression de la sécrétion de FSH et de LH; on obtient alors un état d'hypogonadisme réversible. Cette désensibilisation est due à une modification profonde de la machinerie intracellulaire accompagnée d'une absence de recyclage des récepteurs à la surface des cellules.

A l'arrêt de l'administration de l'agoniste, on observe une période réfractaire de 5 à 8 jours après laquelle la cellule gonadotrope récupère sa fonctionnalité.

Les agonistes de la GnRH peuvent être administrés soit en début de cycle (1^{er} au 3^{ème} jour), soit en phase lutéale du cycle précédent la fécondation in vitro jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

Ils se présentent sous forme injectable (Decapeptyl[®]:Triptoréline) ou spray nasal (Synarel[®]:Nafaréline).

Il existe des formes retard (une injection pour 28 jours) ou immédiate (une injection quotidienne).

DCI	Spécialités	Dosages	Présentation/ Voie	Conditionnement
-----	-------------	---------	-----------------------	-----------------

Triptoréline	Décapeptyl®	0,1 mg	Pdre pr sol inj en SC ou IM Flacon à reconstituer	Boite de 7 flacons et ampoules de solvant
		LP 3mg	Pdre pr sol inj en IM Flacon à reconstituer	Boite de 1 flacon et ampoule de solvant
Nafaréline	Synarel®	0,2 mg/dose	Sol pr pulv nasale	Boite de 1 flacon

a) **Le Décapeptyl®** (51)

Le Décapeptyl® contient de la triptoréline qui est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle.

Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH), supprimant par conséquent, les fonctions ovariennes.

A la suite de certaines études animales, un autre mécanisme d'action a été évoqué : effet gonadique direct par diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH.

Ce traitement assure donc la suppression du pic intercurrent de LH endogène et permet une folliculogénèse de meilleure qualité et augmente le recrutement folliculaire.

Le Décapeptyl® se présente sous forme injectable. Il existe plusieurs dosages mais seuls les dosages 0,1 mg et LP 3 mg ont l'indication pour l'AMP.

▪ **Le Décapeptyl® 0,1 mg**

Le Décapeptyl® 0,1 mg est une forme à libération immédiate.

Il se présente sous la forme de flacon de poudre et de solvant qu'il faut reconstituer. Il est conditionné par boîte de 7 flacons et 7 ampoules de solvant et permet donc 7 administrations. Il s'injecte soit en sous-cutané, soit en intramusculaire.

Ce produit doit être administré quotidiennement à raison d'une injection à heure fixe par jour, dès le deuxième jour du cycle et jusqu'à la veille du jour du déclenchement de l'ovulation. La durée moyenne de son administration est d'environ 10 à 12 jours par tentative.

Il est utilisé en association avec les gonadotrophines.

▪ **Le Décapeptyl® LP 3mg**

Le Décapeptyl® LP 3mg est, quand à lui, une forme à libération prolongée sur 28 jours.

Il se présente également sous la forme de flacon de poudre et de solvant qu'il faut reconstituer. Il est conditionné à l'unité car, de part sa forme à libération prolongée, une seule injection le 2^{ème} jour du cycle est nécessaire.

L'association aux gonadotrophines débute dès l'obtention de la désensibilisation hypophysaire, en général une quinzaine de jours après l'injection du Décapeptyl® .

b) Le Synarel®

Le Synarel® contient de la nafaréline qui est un décapeptide de synthèse, analogue de la GnRH naturelle.

Administrée à dose unique, la nafaréline stimule la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, LH et FSH. En revanche, une administration quotidienne pendant 3 à 4 semaines provoque une diminution de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et par conséquent le blocage de l'axe hypophyso-gonadique. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement.

Le Synarel® se présente sous forme de solution pour pulvérisation nasale dosé à 0,2 mg de nafaréline par pulvérisation. Il est conditionné dans un flacon pulvérisateur de 8 ml contenant 60 doses.

Dans le cadre de la FIV, le Synarel® peut être administré selon 2 schémas thérapeutiques différents :

- ➔ Dans le cadre d'un protocole court, il sera administré à raison de 0,4 mg par jour soit une pulvérisation dans une narine le matin (0,2 mg) et une pulvérisation dans la narine controlatérale le soir (0,2 mg) dès le 2^{ème} jour du cycle en même temps que la gonadotrophine, et poursuivi, en général, jusqu'à la veille du déclenchement.
- ➔ Dans le cadre d'un protocole long, il sera administré à raison de 0,4 mg par jour soit une pulvérisation dans une narine le matin (0,2 mg) et une pulvérisation dans la narine controlatérale le soir (0,2 mg) dès le 2^{ème} jour du cycle ou au 20^{ème} jour du cycle précédent. La gonadotrophine sera introduite lorsque la désensibilisation sera obtenue. Ils seront administrés quotidiennement jusqu'à la veille du déclenchement.

En cas d'inefficacité, la dose peut être doublée, soit 0,8 mg par jour : 2 pulvérisations dans une narine le matin (0,4 mg) et 2 pulvérisations dans la narine controlatérale le soir (0,4 mg).

c) Les effets indésirables

Leurs principaux effets indésirables sont liés à l'hypo-oestrogénie.

Il est important de prévenir la patiente de ces effets car ils sont très gênants et peuvent amener la patiente à arrêter son traitement.

Ces symptômes surviennent plus brusquement que la ménopause physiologique et varient en fréquence et en intensité.

Ils débutent par des bouffées de chaleur essentiellement la nuit puis des bouffées de chaleur diurnes apparaissant à la fin des repas ou à la suite d'un effort.

De plus une perturbation de la tension artérielle peut apparaître induisant des céphalées.

L'instabilité émotionnelle, la sécheresse vaginale, la diminution de la libido et du volume des seins ainsi que la déminéralisation osseuse (après 12 mois de traitement) peuvent être des symptômes induits par l'hypo-oestrogénie.

D'autres effets indésirables ont été observés comme les kystes ovariens fonctionnels liés à l'effet gonadotrope stimulant initial des agonistes de la GnRH, l'hyperstimulation ovarienne (en association avec les gonadotrophines) et des réactions locales et douleurs au site d'injection.

d) Les contre-indications (52)

Les contre-indications (CI) ne sont pas nombreuses. L'hypersensibilité à la substance active est retrouvée pour l'ensemble de ces médicaments.

La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications à l'utilisation du Décapeptyl[®], et les hémorragies génitales contre-indiquent l'utilisation du Synarel[®].

2) Les antagonistes de la GnRH (48,50)

Les antagonistes de la GnRH diffèrent de la GnRH naturelle à la fois par la modification des acides aminés 6, 8 et 10 mais également par la substitution supplémentaire des trois premiers acides aminés, responsables de la modification de l'activité biologique de la molécule.

Ils inhibent la sécrétion des gonadotrophines par un mécanisme direct en empêchant de manière compétitive, la liaison de la GnRH endogène à son récepteur. Cette action étant immédiate, la sécrétion des gonadotrophines diminue immédiatement. On n'observe donc pas d'effet flare-up contrairement aux agonistes de la GnRH.

De plus, les antagonistes ne modifient ni l'expression des récepteurs qui restent présents sur la surface des cellules gonadotropes ni la machinerie intracellulaire. Ainsi l'hypophyse reste potentiellement stimulable. De même, à l'arrêt de son administration, la réversibilité d'action est immédiate sans phase réfractaire.

Les antagonistes de la GnRH sont administrés selon deux protocoles : début fixe ou début flexible. Le début fixe consiste à l'introduction de l'antagoniste au cinquième ou sixième jour de la stimulation. Le début flexible, quant à lui, se base sur des critères physiologiques : on introduit l'antagoniste quand la croissance folliculaire du follicule leader dépasser 14 mm ou lorsque l'élévation du taux d'estradiol est supérieure à 200 pg/ml depuis plus de 36 heures entraînant un risque de pic prématuré de LH.

Ils sont administrés par voie sous-cutanée en injection quotidienne jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

Les deux médicaments utilisés sont le Cétrotide[®] : Cétrorélix et l'Orgalutran[®], le Fyrémadel Gé[®] : Ganirélix.

DCI	Spécialités	Dosages	Présentation/ Voie	Conditionnement
Cétrorélix	Cétrotide [®]	0,25 mg/mL	Pdre pr sol inj en SC Flacon à reconstituer	Boite de 1 flacon et seringue de solvant
Ganirélix	Orgalutran [®]	0,25 mg/ 0,5 mL	Seringue pré- remplie en SC	Boite de 1 ou 5 seringues pré- remplies
	Fyremadel Gé [®]	0,25 mg/ 0,5 mL	Seringue pré- remplie en SC	Boite de 1 ou 5 seringues pré- remplies

a) Le Cétrotide[®]

Le Cétrotide[®] contient du cétrorélix qui possède une activité antagoniste de la GnRH naturelle.

Le GnRH endogène se lie aux récepteurs membranaires des cellules hypophysaires. Le Cétrotide[®] entre en compétition avec celui-ci à ce niveau et inhibe ainsi la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH par l'hypophyse.

Cette action est dose-dépendante, et se produit pratiquement immédiatement et se maintient pendant la poursuite du traitement, sans effet stimulant initial.

Le Cétrotide[®] se présente sous forme injectable, sous forme de flacon de poudre et de solvant qu'il faut reconstituer. Il est dosé à 0,25 mg.

Il est conditionné à l'unité et s'injecte en sous-cutané.

Le Cétrotide[®] devra être injecté tous les matin à partir du 5^{ème} ou du 6^{ème} jour de la

stimulation ovarienne (environ 96 à 120 heures après le début de la stimulation ovarienne) et devra se poursuivre pendant toute la période de traitement par les gonadotrophines, y compris le jour de l'induction de l'ovulation.

Il pourra également être administré le soir. Dans ce cas, les injections quotidiennes de Cétrotide® débuteront le 5^{ème} jour de la stimulation et se termineront le soir précédent le jour de l'induction de l'ovulation.

b) L'Orgalutran® et son générique : le Fyrémadel®

L'Orgalutran® se compose de ganirélix qui est un décapeptide synthétique doté d'une activité antagoniste de la GnRH naturelle.

Il module l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique en se liant de manière compétitive aux récepteurs hypophysaires de la GnRH. Se produit de ce fait, une suppression rapide, profonde et réversible de la sécrétion des gonadotrophines endogènes, et ceci sans stimulation initiale comme avec les agonistes.

L'Orgalutran® se présente sous forme injectable en seringue pré-remplie dosée à 0,25 mg. Il est conditionné par boîte de 1 ou 5 seringues.

Il s'injecte en sous-cutané.

Le premier jour d'injection est déterminé en fonction de la réponse ovarienne c'est à dire en fonction du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant. Le plus souvent l'Orgalutran® est commencé le 5^{ème} ou 6^{ème} jour de la stimulation ovarienne.

Les injections d'Orgalutran® doivent être faites approximativement au même moment que celle du médicament utilisé pour la stimulation. Cependant, les médicaments ne doivent pas être mélangés, et doivent être administrés à des sites différents.

L'Orgalutran® est injecté de façon quotidienne jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant de follicules de taille adéquate.

En raison de sa demi-vie, le délai entre deux injections d'Orgalutran® ou entre la dernière injection d'Orgalutran® et l'injection de l'hCG ne doit pas dépasser 30 heures au risque de survenue d'un pic prématuré de LH.

Donc si l'Orgalutran® est injecté quotidiennement le matin, il doit être poursuivi jusqu'au jour du déclenchement de l'ovulation ; s'il est injecté dans l'après-midi, sa dernière injection se fera dans l'après-midi la veille du jour du déclenchement de l'ovulation.

Le Fyrémadel® est le générique de l'Orgalutran® et possède donc les mêmes propriétés.

c) Les effets indésirables

Les effets indésirables des antagonistes de la GnRH sont moindres que ceux des

agonistes.

Ils peuvent néanmoins induire une hyperstimulation ovarienne mais à une fréquence plus faible qu'avec les agonistes.

De rares cas d'allergie ont été signalés notamment sous Orgalutran® c'est pourquoi, après la première injection, la patiente devra rester sous contrôle médicale pendant 30 minutes pour s'assurer l'absence de réaction allergique.

d) Les contre-indications

Les antagonistes de la GnRH sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la molécule ou aux excipients ou à tout autre analogue structurel, en cas de grossesse et allaitement, et en cas d'insuffisance rénale sévère.

De plus, l'Orgalutran est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

3) Synchronisation du cycle menstruel (53–55)

Dans certains cas, il est nécessaire, au préalable, de synchroniser le cycle menstruel et les follicules ovariens afin de pouvoir déterminer le jour du début de la stimulation ovarienne notamment lors de protocoles utilisant des antagonistes de la GnRH.

Chez certaines femmes, le début fonctionnel de la phase folliculaire ne correspond pas au premier jour des règles. Celui-ci est lié à une légère élévation de la FSH ou « signal FSH » qui survient pendant la période intercycle. L'élévation de la FSH initie la croissance des follicules antraux et permet la sélection et la dominance du follicule le plus sensible. Elle est due à la chute du taux d'estradiol pendant la transition lutéo-folliculaire.

Le signal FSH intercycle culmine souvent au 3^{ème} jour du cycle dans les cycles de 28 jours mais en cas de cycle court, il peut survenir plus tôt ou plus tard en cas de cycle long.

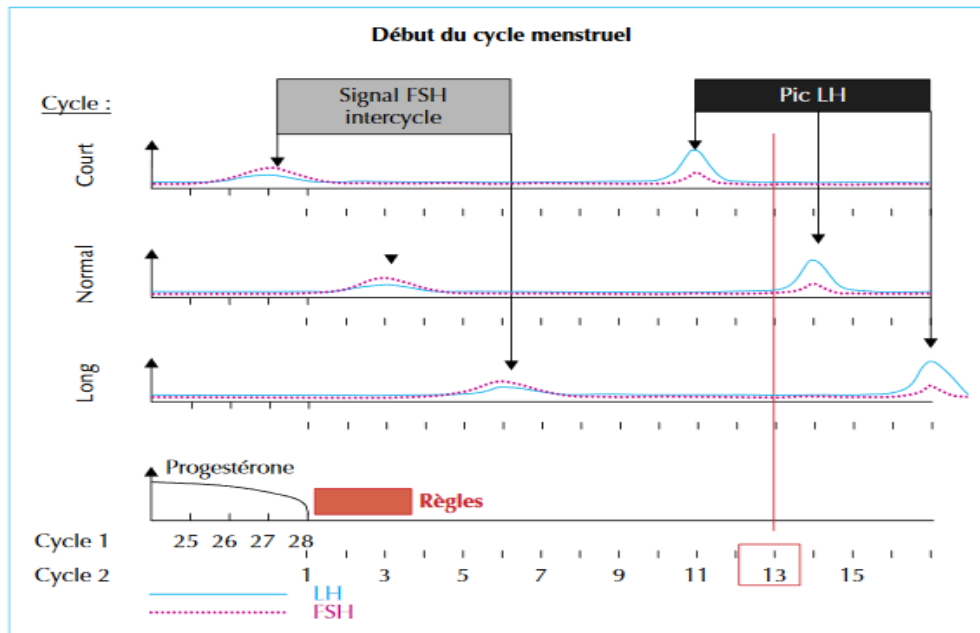


Figure 20 : Variabilité du cycle menstruel (53)

Dans les cas où le signal FSH survient avant les règles, si l'on se base sur le premier jour des règles comme premier jour du cycle, les injections de FSH seront faites trop tard et cela pourrait avoir des conséquences négatives car la sélection et la dominance auront déjà été amorcées.

Il a été montré qu'un apport en estradiol initié le premier jour des règles ou mieux, 3 jours avant celles-ci, prévient la survenue du signal FSH intercycle et le recrutement folliculaire qui en suit. L'élévation de la FSH ne commence alors qu'à l'arrêt de l'estradiol et culmine 3 jours plus tard. Il est donc possible de synchroniser les cycles de stimulation par la prise d'estradiol dès le 25^{ème} jour du cycle.

On utilise différentes spécialités notamment le Provames[®], l'Estreva[®], l'Oromone[®].

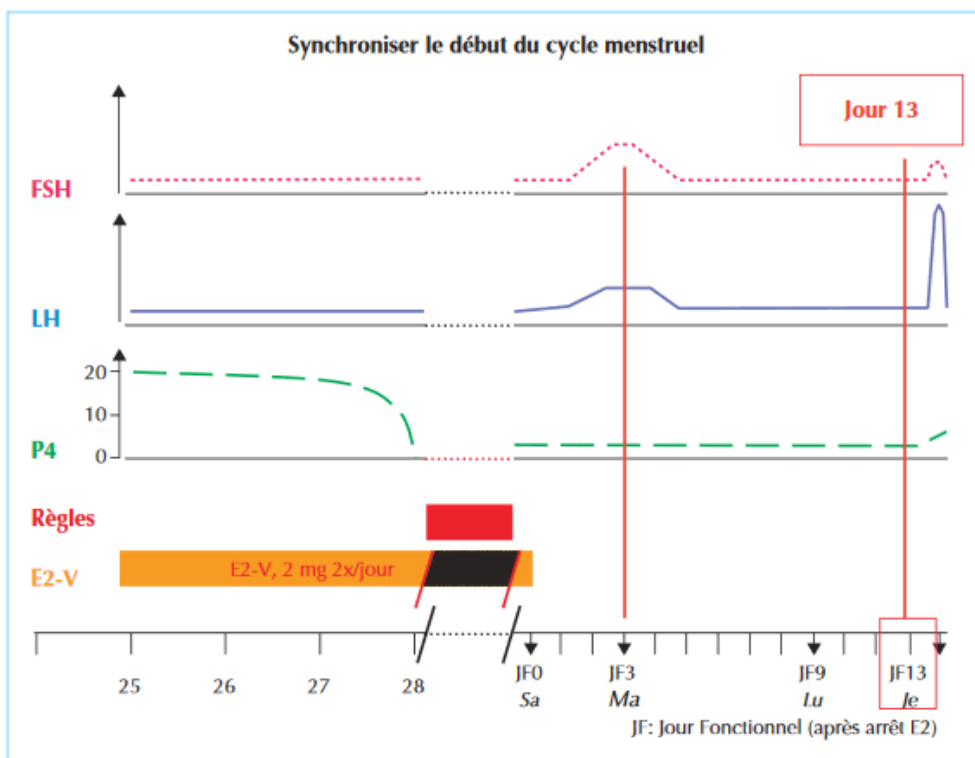


Figure 21: Synchronisation du cycle par l'estradiol administré en phase lutéale (53)

La synchronisation du signal FSH peut également être obtenue par la prise ponctuelle de pilule contraceptive commencée au 2^{ème} jour des règles et continuée pendant 7 à 14 jours (ou plus si besoin). Après l'arrêt de la pilule contraceptive, la FSH s'élève plus lentement qu'après la prise d'estradiol et culmine au 5^{ème} jour après l'arrêt. La pilule a pour avantage de ne commencer le traitement de synchronisation qu'après la survenue des règles.

On utilise des pilule oestroprogestatives à base d'ethinyl estradiol et de dérivé de la progestérone Adépal[®], Varnoline[®] à raison d'un comprimé par jour à heure fixe.

La synchronisation permet de programmer la date et l'heure des ponctions, mais elle améliore aussi la qualité de la réponse ovarienne en permettant une homogénéité de la cohorte folliculaire et un blocage ovarien plus complet notamment de la production d'androgènes.

En cas d'utilisation d'agoniste de la GnRH, l'utilisation d'une pilule oestroprogestative permet de diminuer le risque de kystes ovariens pendant la phase de flare-up ; le blocage de la fonction hypothalamo-hypophysaire est plus complet grâce à la synchronisation et est atteint plus rapidement qu'avec un agoniste seul. Ceci permet de diminuer la durée de la stimulation et la quantité d'agoniste utilisée.

B) La stimulation ovarienne contrôlée (56)

Les principes de la stimulation de l'ovulation sont de renforcer les processus de recrutement et de maturation folliculaire, qui sont essentiellement dépendants de la FSH. Ce processus permet de multiplier le nombre d'ovocytes matures, susceptibles d'être fécondés et donc d'augmenter les chances de débiter une grossesse après le transfert de plusieurs embryons.

La stimulation ovarienne est obtenue par l'injection de gonadotrophines : FSH seule ou FSH associée à la LH (chez les femmes présentant un déficit sévère en LH).

Classiquement obtenues par extraction à partir d'urine de femmes ménopausées (hMG : Human Menopausal Gonadotrophin, mélange FSH et LH), les gonadotrophines peuvent être aujourd'hui produites par génie génétique.

Le traitement (posologie et durée) doit être adapté à chaque patiente (âge, niveau de la réserve ovarienne, aspect des ovaires, réponses aux tentatives précédentes éventuelles) mais également à la réponse individuelle de chaque patiente.

Durant la stimulation ovarienne, à intervalle régulier, des dosages hormonaux plasmatiques ainsi que des échographies indiquant le nombre et la taille de chaque follicule présent dans chaque ovaire, ainsi que l'épaisseur de la muqueuse utérine seront effectués. Ces contrôles permettront de réajuster les posologies si nécessaire.

Les gonadotrophines extractives utilisées sont l'Urofollitropine : Fostimonkit® pour la FSH et la Ménotropine : Fertistartkit®, Ménopur® pour la FSH associée à la LH.

Les gonadotrophines recombinantes, plus utilisées de nos jours, sont, pour la FSH, la Follitropine alfa : Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®, la Follitropine bêta : Puregon® et la Corifollitropine alfa : Elonva®.

Pour l'association FSH et LH nous pouvons citer le Pergoveris® qui contient de la Follitropine alfa et de la lutropine alfa, et pour la LH seule, la Lutropine alpha : le Luveris®.

DCI	Spécialités	Dosages	Présentation/ Voie	Conditionnement
Urofollitropine	Fostimonkit®	75 UI/mL	Pdre pr sol inj en SC Flacon à reconstituer	Boite de 1 ou 5 flacons et seringues de solvant
		150 UI/mL		
		225 UI/mL		
		300 UI/mL		
Ménotropine	Ménopur®	75 UI/mL	Pdre pr sol inj en IM ou SC Flacon à reconstituer	Boite de 5 flacons et ampoules de solvant
		600 UI/mL		Boite de 1 flacon et seringue de solvant

	Fertistartkit®	75 UI/mL	Pdre pr sol inj en IM ou SC Flacon à reconstituer	Boite de 5 ou 10 flacons et seringues de solvant + 10 ou 20 aiguilles
		150 UI/mL		
Follitropine alpha	Gonal-f®	75 UI/mL	Pdre pr sol inj en SC Flacon à reconstituer	Boite de 1 flacon et seringue de solvant
		1050 UI/1,75 mL		Boite de 1 flacon et seringue de solvant + 15 seringues jetables
		300 UI/0,50 mL	Sol inj en SC en stylo pré-rempli	Boite de 1 stylo pré-rempli + 8 aiguilles
		450 UI/0,75 mL		Boite de 1 stylo pré-rempli + 12 aiguilles
		900 UI/1,5 mL		Boite de 1 stylo pré-rempli + 20 aiguilles
	Bemfola®	75 UI/0,125 mL	Sol inj en SC en stylo pré-rempli unidose	Boite de 1 stylo pré-rempli + 1 aiguille
		150 UI/0,250 mL		
		225 UI/0,375 mL		
		300 UI/0,5 mL		
		450 UI/0,75 mL		
	Ovaleap®	300 UI/0,5 mL	Sol inj en SC en cartouche à insérer dans l'Ovaleap Pen	Boite de 1 cartouche + 10 aiguilles
		450 UI/0,75 mL		Boite de 1 cartouche + 20 aiguilles
		900 UI/1,5 mL		
	Follitropine bêta	Puregon®	50 UI/0,5 mL	Sol inj en flacon en SC
300 UI/0,36 mL			Sol injectable en SC en cartouche à insérer dans le Puregon Pen	Boite de 1 cartouche + 6 aiguilles
600 UI/0,72 mL				
900 UI/1,08 mL				Boite de 1 cartouche + 9 aiguilles

Corifollitropine	Elonva®	100 µg/0,5 mL	Sol inj en SC en seringue pré-remplie	Boite de 1 seringue pré-remplie + 1 aiguille
		150 µg/0,5 mL		
Lutropine alpha	Luveris®	75 UI/mL	Pdre pr sol inj en SC Flacon à reconstituer	Boite de 1 ou 3 flacons et flacons de solvant
Follitropine alpha et lutropine alpha	Pergoveris®	150 UI/75 UI	Pdre pr sol inj en SC Flacon à reconstituer	Boite de 1 ou 10 flacons et flacons de solvant

1) Le Fostimonkit®

Le Fostimonkit® se compose d'urofollitropine ou FSH hautement purifiée obtenue à partir de gonadotrophine ménopausique humaine (hMG).

Il se présente sous forme injectable, sous forme de flacon de poudre et de solvant qu'il faut reconstituer. Il s'administre soit en intramusculaire soit en sous-cutané.

Il est conditionné à l'unité ou par boîte de 5 unités.

Il n'existe pas de schéma posologique unique du fait de grandes variations inter- et intra- individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes.

La posologie doit être ajustée de façon individuelle en fonction de la réponse ovarienne qui sera évaluée par des examens échographiques et des dosages du taux d'estradiol.

Couramment, on commence l'administration du Fostimonkit® deux semaines après le début du traitement par l'agoniste ou le 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle menstruel si on utilise un antagoniste et sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate.

Les injections sont quotidiennes et varient de 150 à 225 UI/jour, voire 450 UI/jour en fonction de la réponse de la patiente.

2) Le Ménopur® et le Fertistartkit®

Ils contiennent de la ménotropine qui est une hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) naturellement présente dans l'urine post-ménopausique.

Elle présente à la fois une activité FSH et LH.

La FSH permet le recrutement et de la croissance folliculaire pendant la phase folliculaire précoce, alors que la LH est importante pour la stéroïdogénèse ovarienne et est impliquée dans les événements physiologiques qui mènent au développement d'un follicule pré-ovulatoire dominant.

Le Ménopur® est dosé à 75 et 600 UI/mL. Il se présente sous forme de flacon de poudre et de solvant qu'il faut reconstituer. Il est conditionné par boîte de 5 unités pour le dosage 75 UI/mL et à l'unité pour le dosage 600 UI/mL.

Le Fertistartkit® est dosé à 75 et 150 UI/mL. Il se présente également sous forme de flacon et solvant à reconstituer. Il est conditionné par boîte de 5 ou 10 unités.

Ils s'administrent soit en intramusculaire, soit en sous-cutané.

Le schéma posologique est semblable à celui du Fostimonkit® et est dépendant de la réponse ovarienne de la patiente : début des injections deux semaines après le début de la désensibilisation par un agoniste ou au 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle menstruel si on utilise un antagoniste ; et fin la veille du déclenchement de l'ovulation.

Les injections quotidiennes varient de 150 à 225 UI par jour, voire 450 UI par jour (la durée de traitement, dans ce cas là, est limitée à 20 jours) en fonction de la réponse de la patiente.

3) Gonal-f® , Bemfola® , Ovaleap®

Ils contiennent de la follitropine alpha qui est une FSH recombinante.

Ils permettent, dans les protocoles de FIV, le développement de follicules de De Graaf matures.

Des études cliniques comparatives ont montré qu'en moyenne, les patientes ont besoin d'une dose totale inférieure et d'une durée de traitement plus courte qu'avec la FSH urinaire.

Le schéma thérapeutique le plus courant est l'injection de la follitropine alpha le 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation.

La dose quotidienne de FSH est de 150 à 225 UI/jour sans dépasser les 450 UI par jour.

Les injections se font tous les jours, à la même heure et en sous-cutané.

a) Le Gonal-f[®]

Il se présente sous cinq formes différentes :

- flacon dosé à 75 UI/mL en dose unique sous forme de poudre et de solvant à reconstituer
- flacon de 1050 UI/1,75 mL à doses multiples sous forme de poudre et de solvant à reconstituer
- stylo pré-rempli de 300 UI prêt à l'emploi
- stylo pré-rempli de 450 UI prêt à l'emploi
- stylo pré-rempli de 900 UI prêt à l'emploi

Toutes ces formes sont conditionnées à l'unité.

Le choix de la forme se fera en fonction de la patiente et du protocole.

b) Le Bemfola[®]

Il se présente sous forme de stylos pré-remplis unidoses, contenant 75, 150, 225, 300 et 450 UI.

Ils sont conditionnés à l'unité.

c) L'Ovaleap[®]

Il se présente sous forme de cartouches contenant 300, 450 et 900 UI qu'il faut insérer dans un stylo injecteur : l'Ovaleap Pen.

Les cartouches sont conditionnées à l'unité.

4) Le Puregon[®]

Le Puregon[®] contient de la follitropine bêta qui est de la FSH recombinante.

Comme avec la follitropine alpha, les patientes ont besoin d'une dose totale inférieure et d'une durée de traitement plus courte qu'avec la FSH urinaire.

Le schéma thérapeutique est le même que celui avec la follitropine alpha.

Le Puregon® se présente sous quatre formes différentes :

- flacon dosé à 50 UI/0,5 mL sous forme de poudre et de solvant à reconstituer
- cartouche contenant 300 UI
- cartouche contenant 600 UI
- cartouche contenant 900 UI

Les cartouches sont à utiliser avec le stylo injecteur Puregon Pen.

Toutes ces formes sont conditionnées à l'unité.

Il n'y a pas d'exacte équivalence de doses entre la forme flacon et stylo (le stylo délivrant une dose plus exacte), c'est pourquoi il faudra en tenir compte lors du passage de la seringue conventionnelle au stylo au cours d'un cycle de traitement.

5) L'Elonva®

L'Elonva® contient de la corifollitropine alpha qui est une FSH recombinante à effet prolongé.

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

Sa durée d'action est de sept jours, c'est pourquoi une seule injection sous-cutanée d'Elonva® peut remplacer les sept premières injections quotidiennes de FSH recombinante dans un cycle de traitement de stimulation ovarienne.

Elle se présente sous forme de seringue pré-remplies prêtes à l'emploi, conditionnée à l'unité.

Il existe deux dosages : 100 µg/0,5 mL et 150 µg/0,5 mL. Le choix du dosage dépendra de l'âge et du poids de la patiente :

- une dose unique de 100 µg est recommandée chez les femmes de poids inférieur ou égal à 60 kilogrammes et âgées de 36 ans ou moins.
- une dose unique de 150 µg est recommandée chez les femmes :
 - de poids supérieur à 60 kilogrammes, quel que soit l'âge
 - dont le poids est de 50 kilogrammes ou plus et âgées de plus de 36 ans.

Les doses d'Elonva® n'ont été établies que dans le cadre d'un protocole antagoniste de la GnRH administré à partir du 5^{ème} ou 6^{ème} jour de stimulation.

6) Le Luveris

Le Luveris® contient de la lutropine alpha qui est une hormone lutéinisante humaine recombinante. Elle possède une activité LH et permet donc d'augmenter la synthèse d'estradiol pendant la phase folliculaire qui permettra le développement folliculaire induit par la FSH.

Elle est utilisée, en association avec de la FSH, chez les femmes ayant un déficit sévère en LH et en FSH.

Le Luveris® se présente sous forme de flacon de poudre et de solvant à reconstituer. Il est conditionné par boîte de 1 ou 3 unités.

Il doit être injectée quotidiennement en sous-cutané, en même temps que la FSH.

Le traitement doit être adapté en fonction de la réponse individuelle de chaque patiente.

La dose recommandée est de 75 UI de lutropine alpha par jour avec 75 à 150 UI de FSH.

7) Le Pergoveris

Le Pergoveris® est une association de follitropine alpha et de lutropine alpha dosé respectivement à 150 et 75 UI.

Il est utilisé chez les femmes ayant un déficit sévère en LH et FSH.

Il se présente sous la forme de flacon de poudre et de solvant à reconstituer. Il est conditionné par boîte de 1 ou 10 unités.

Le traitement recommandé commence à un flacon par jour et doit être adapté en fonction de la réponse individuelle de chaque patiente.

8) Les effets indésirables

Les effets indésirables potentiels des gonadotrophines sont :

- Les grossesses multiples : elles doivent être limitées par un monitoring soigneux (échographiques pelviennes et dosage d'estradiol afin d'apprécier la croissance folliculaire). Au cours des FIV, le nombre d'embryons transférés doit être adapté au cas par cas à chaque patiente.

- L'hyperstimulation ovarienne : les hyperstimulations mineures sont fréquentes et sans conséquences. La prévention des stades plus graves repose sur un monitoring soigneux (dosages d'estradiol et échographies folliculaires). Il est primordial de renoncer à l'administration d'hCG, à l'insémination intra-utérine ou au transfert d'embryons dans les cas où il existe un risque élevé d'hyperstimulation ovarienne sévère.
- Les fausses couches spontanées : la fréquence des fausses couches spontanées semble augmentée par rapport aux grossesses spontanées. Cependant, l'âge des patientes traitées et leur type d'infertilité pourraient aussi intervenir dans la survenue de ces fausses couches.
- Autres effets indésirables : Les études rétrospectives n'ont pas démontré de lien entre l'administration de gonadotrophines et des malformations ou un cancer invasif de l'ovaire.

Il est nécessaire de rechercher à l'interrogatoire des antécédents familiaux ou personnels d'accidents thromboemboliques du fait de l'augmentation de ce risque lié au traitement hormonal. (57)

- Autres effets indésirables les plus fréquents :
 - céphalées
 - douleurs abdominales, distension abdominale, nausées, vomissements, diarrhées
 - constipation (Fostimonkit[®])
 - douleurs pelviennes
 - kystes ovariens
 - douleurs au site d'injection
 - fatigue et sensibilité des seins (Elonva[®]) (52)

9) Les contre-indications

Les contre-indications sont communes à cette classe de médicaments.

Nous pouvons citer :

- l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- les tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires.
- les carcinomes ovariens, utérins ou mammaires.
- les hémorragies génitales d'étiologie inconnue.
- les kystes ovariens ou hypertrophie des ovaires non dus à un syndrome des ovaires polykystiques.
- lorsqu'une réponse efficace ne pourra pas être obtenue, par exemple en cas d'insuffisance ovarienne primaire, malformations des organes génitaux

incompatibles avec une grossesse ou fibrome utérin incompatible avec une grossesse.

C) Le monitoring (58)

Le monitoring permet de déterminer le nombre de follicules en croissance, d'apprécier l'évolution de la muqueuse utérine ainsi que de déterminer le moment optimal pour déclencher l'ovulation en se basant sur la maturité de la cohorte folliculaire, afin d'obtenir le plus grand nombre d'ovocytes matures.

Les centres d'AMP associent une surveillance hormonale, avec le dosage de l'estradiol, de la progestérone et de la LH, à une surveillance échographique avec évaluation du nombre et de la taille des follicules ainsi que de l'aspect de l'endomètre.

Le monitoring échographique de la croissance folliculaire permet également de contrôler la réponse de la patiente au traitement et ainsi adapter les dosages de FSH pour éviter toute hypostimulation ovarienne qui peut compromettre l'efficacité du protocole, mais aussi éviter les risque de SHO.

D) Le déclenchement de l'ovulation (48,56)

Lorsque la maturation folliculaire est suffisante c'est à dire lorsque l'on a obtenu un nombre suffisant de follicules, lorsqu'ils sont matures et lorsque l'endomètre est suffisamment épaissi, l'administration de hCG (Hormone chorionique gonadotrope) permet de reproduire l'effet du pic préovulatoire de LH pour induire la maturation finale des ovocytes.

Il n'existe pas de consensus sur les critères de déclenchement qui sont propres à chaque centre et à chaque protocole, mais il est généralement utilisé :

- au moins trois follicules supérieurs ou égaux à 16-18 mm de diamètre ;
- un taux d'estradiol d'environ 250 pg/ml par follicule mature ;
- un endomètre supérieur à 7 mm.

L'hCG en se fixant sur le récepteur de la LH, induit une reprise de la méiose et permet le recueil d'ovocytes matures 35 à 36 heures après l'injection.

Le déclenchement est habituellement réalisé par l'injection d'une dose de gonadotrophine recombinante : la Choriogonadotropine alfa : Ovitrelle® 250mg.

L'Ovitrelle se présente sous la forme d'une solution injectable dans un stylo pré-rempli, prêt à l'emploi. Il est conditionné à l'unité et est dosé à 250 mg.

Les effets indésirables de l'Ovitrelle® sont :

- syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger ou modéré
- nausées, vomissements, douleurs abdominales
- céphalées
- fatigue
- réaction au site d'injection

L'Ovitrelle est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Tumeurs de l'hypothalamus ou de l'hypophyse.
- Hypertrophie ovarienne ou kystes sans relation avec un syndrome des ovaires polykystiques.
- Saignements gynécologiques d'étiologie indéterminée.
- Carcinome de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- Grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois.
- Accidents thromboemboliques évolutifs.
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse.
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse.
- Femmes ménopausées

Dans certains cas, pour déclencher l'ovulation, en cas de risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), il est possible, lors d'un protocole antagoniste, de réduire ce risque en utilisant un agoniste de la GnRH.

L'agoniste va induire un effet « flare-up » de courte durée, entraînant un pic de LH et en cascade, la maturation finale des ovocytes. (59)

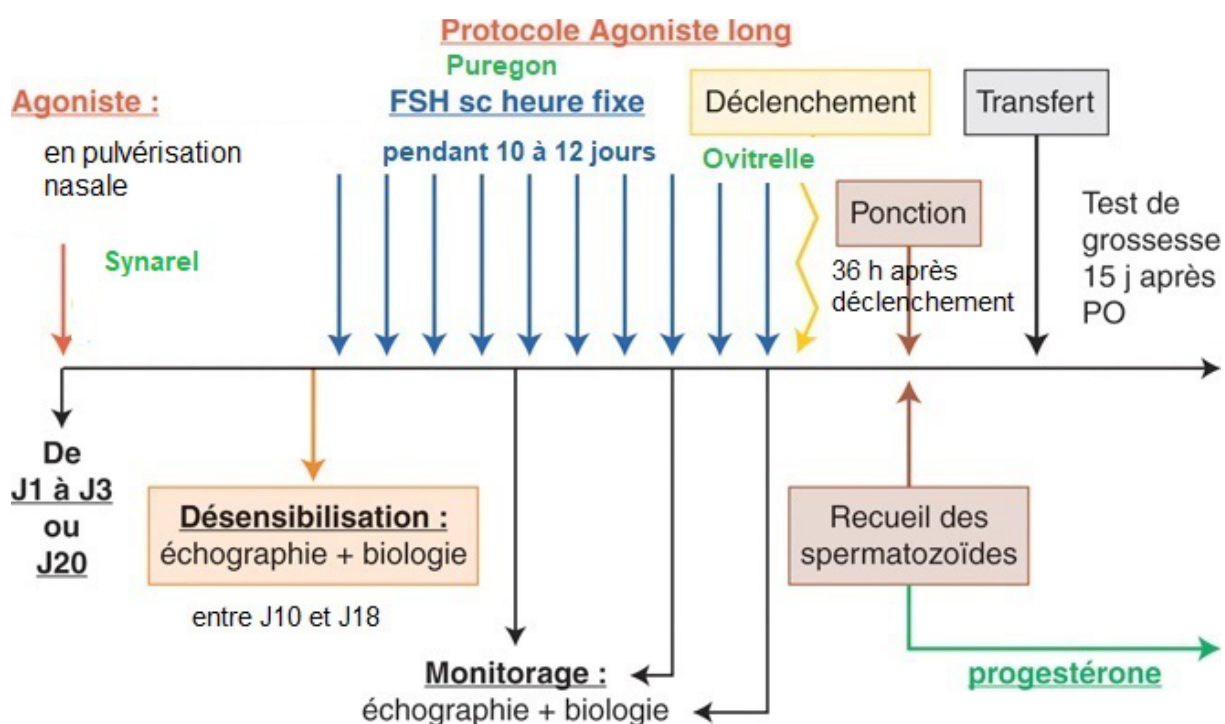
En pratique, l'injection de Décapeptyl® 0,1 mg x 2 en une injection sous cutanée ou une pulvérisation nasale de Synarel® suffit à déclencher l'ovulation.

E) Quelques exemples de protocoles de FIV (56,58)

Nous allons voir quelques exemples de protocoles qui peuvent varier en fonction des patientes mais également des centres.

Nous allons voir tout d'abord deux exemples de protocoles utilisant les agonistes de la GnRH.

1) Protocole agoniste long (58)

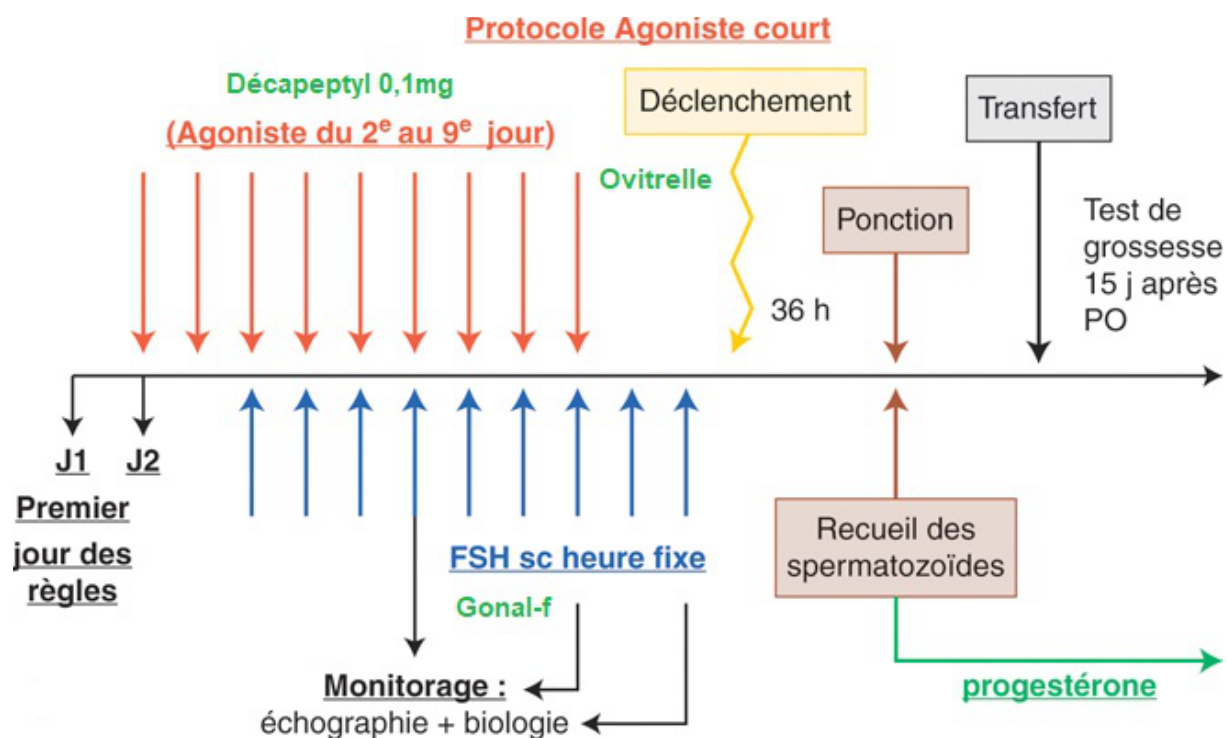


La désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire se fait ici à l'aide de la nafaréline Synarel® à raison d'une pulvérisation quotidienne dans une narine le matin et une pulvérisation dans l'autre narine le soir soit du premier au troisième jour du cycle, soit au vingtième jour du cycle précédent. La désensibilisation est vérifiée à l'aide d'un premier monitoring réalisé entre le dixième et le dix-huitième jour suivant l'introduction de l'agoniste.

Une fois la désensibilisation obtenue, on commence la stimulation par des injections quotidiennes de FSH, ici de Follitropine bêta Puregon®, pendant dix à douze jours. Des monitorages (échographie et dosages hormonaux) réguliers sont réalisés pendant la durée de la stimulation.

Une fois que les follicules sont arrivés à maturité optimale, on déclenche l'ovulation par l'injection de Choriogonadotropine alfa Ovitrelle®.

2) Protocole agoniste court (58)

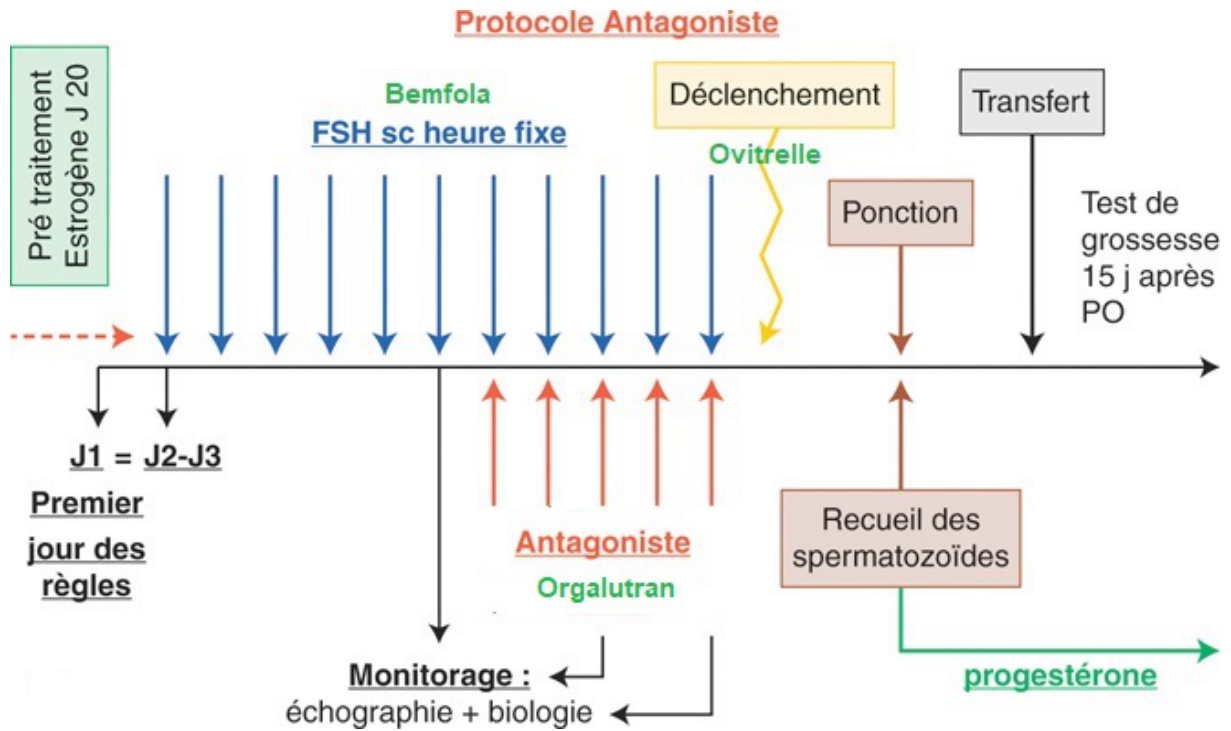


Contrairement au protocole long, l'agoniste, ici la triptoréline Décapeptyl® 0,1 mg est introduit quasiment en même temps que la follitropine Gonal-f®, du deuxième au neuvième jour à raison d'une injection sous-cutanée par jour.

Le Gonal-f® est continué jusqu'au déclenchement de l'ovulation par l'administration de l'Ovitrelle®.

Des monitorages réguliers sont également réalisés tout au long de la stimulation.

3) Protocole antagoniste (58)



On commence par la prise d'œstrogène Provames® au cycle précédent afin d'homogénéiser la cohorte folliculaire.

La FSH, ici la follitropine alfa Bemfola® est débutée le lendemain des règles.

L'antagoniste, le ganirélix Orgalutran®, quant à lui, est introduit au sixième jour à une dose de 0,25 mg par jour jusqu'à l'injection de l'Ovitrelle® qui déclenchera l'ovulation.

La stimulation est contrôlée par des monitorages réguliers.

4) Comparaison de l'efficacité des protocoles agonistes et antagoniste (60–62)

Les agonistes de la GnRH ont été les premiers développés et utilisés dans le cadre de la fécondation in vitro. Ils ont permis de bloquer le pic ovulatoire de LH, de programmer le début de la stimulation ovarienne grâce au phénomène de désensibilisation et de gérer le déclenchement de l'ovulation.

Cependant, ils ne sont pas dépourvu d'effets indésirables, notamment ils augmentent le risque de SHO qui peut être léthal.

Sont arrivés ensuite sur le marché, les antagonistes de la GnRH qui ont permis des protocoles d'une durée plus courte avec moins d'injections, des doses plus faibles de gonadotrophines et surtout moins de risque de survenue de SHO.

Malgré ceci, les études comparatives sur l'efficacité des différents protocoles en terme de taux de grossesse ont tendance à conclure sur la supériorité du protocole agoniste long voire de l'absence de différence significative.

Dans une étude prospective observationnelle menée en 2017, les auteurs ont comparé les résultats obtenus chez des patientes traitées par du citrate de clomifène (CC) en IUU, par un protocole agoniste court, un protocole agoniste long et un protocole antagoniste en FIV.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- une augmentation significative du diamètre folliculaire et de l'épaisseur de l'endomètre chez les patientes traitées par les protocoles de FIV par rapport au protocole d'IUU utilisant le citrate de clomifène ;
- le nombre le plus élevé de test de grossesse positif avec une échographie mettant en évidence le sac gestationnel a été obtenu avec le protocole agoniste long, suivi du protocole agoniste court, puis le protocole antagoniste et pour finir le CC.

En 2015, dans une revue comparant les protocoles de stimulation ovarienne utilisés en FIV, les auteurs ont conclu au fait que le protocole agoniste long était meilleur en terme de taux de grossesse et en terme de folliculogénèse que le protocole antagoniste.

En 2014, une revue systématique avec méta-analyse a comparé l'efficacité et la sécurité des protocoles agonistes et antagonistes chez des patientes ayant recours à la FIV. Ils ont montré que le taux de grossesses cliniques était plus faible dans le groupe antagoniste de la GnRH que dans le groupe agoniste de la GnRH, et cette différence était statistiquement significative. Cependant l'étude de la sensibilité n'a pas permis de montrer que cette différence était réellement statistiquement significative et donc on ne peut pas conclure à l'infériorité en terme de taux de grossesses cliniques du protocole antagoniste. De plus, ils ont conclu qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre le taux de grossesses en cours et le taux de naissances vivantes entre les deux protocoles.

Toutefois, ces résultats ont été obtenus chez des patientes jeunes, qui répondaient normalement au traitement et avec un IMC normal, de plus le protocole antagoniste est souvent utilisé en deuxième intention chez des mauvaises répondeuses.

Ce tableau compare les différents protocoles utilisés en FIV (63)

	Protocole agoniste long	Protocole antagoniste à début fixe	Protocole antagoniste à début flexible
Avantages	<p>A - Taux stables ou bas de LH et progestérone tout au long de la phase de stimulation.</p> <p>B - Suppression des taux de FSH endogènes menant à une cohorte de follicules tous de petite taille au moment de l'initiation de la stimulation par FSH, dû à un développement folliculaire synchronisé.</p>	<p>A - Suppression immédiate et réversible de la sécrétion de gonadotrophines qui évite les effets liés au « flare-up » initial et le rétrocontrôle négatif qui en découle.</p> <p>B - Initiation du traitement de FIV dans un cycle menstruel normal.</p> <p>C - L'élévation intercycle de la FSH est supérieure à sa suppression, ce qui occasionne une réduction significative des doses effectives et un traitement plus court qu'avec les agonistes.</p>	<p>A - Une dose réduite d'antagoniste est nécessaire.</p> <p>B - La cohorte folliculaire a plus de temps pour se développer menant à un nombre plus élevé de follicules au milieu de la phase folliculaire.</p>
Inconvénients	<p>A - Protocoles de stimulation plus chronophages et plus complexes.</p> <p>B - Stimulation aiguë par les gonadotrophines et hormones stéroïdiennes due à l'effet « flare-up ».</p> <p>C - Hypo-oestrogénie profonde dû au rétrocontrôle négatif.</p> <p>D - Risque de complication (SHO).</p>	<p>A - Les hautes concentrations intercycles de FSH endogène induisent un second recrutement de follicules et mènent à un développement folliculaire asynchrone.</p>	<p>Les taux de LH demeurent non supprimés au début de la phase folliculaire et augmentent la production d'estradiol.</p>

	Protocole agoniste long	Protocole antagoniste à début fixe	Protocole antagoniste à début flexible
Commentaires cliniques	<p>A - Plus d'ovocytes prélevés.</p> <p>B - Chances de grossesse supplémentaires avec des embryons cryoconservés.</p> <p>C – Amélioration de la planification des traitements quotidiens.</p>	<p>A - Davantage de cycles de FIV peuvent être effectués sur une période donnée.</p> <p>B – Débuter une stimulation chez les patients programmés pour des traitements anticancéreux (cryoconservation des ovocytes).</p>	Il est possible d'ajuster la stimulation selon les besoins du patients.

F) La ponction folliculaire et le recueil de sperme (47,64,65)

La ponction folliculaire a pour but de recueillir un maximum d'ovocytes fécondables ayant accompli l'ensemble des processus de maturation nucléaire et cytoplasmique in vivo avant toute rupture folliculaire.

Les follicules sont ponctionnés à une heure précise, 35 à 36 heures après le déclenchement de l'ovulation, soit juste avant l'ovulation.

Les ovocytes sont prélevés par aspiration du liquide intrafolliculaire par voie vaginale, sous anesthésie générale ou locale au bloc opératoire, sous contrôle échographique endovaginal.

Après recueil, le liquide folliculaire prélevé est transporté le plus rapidement possible au laboratoire.

Les complexes cumulo-ovocytaires (ovocyte en contact étroit avec des cellules de la granulosa de la corona radiata, appelées cellules du cumulus) sont isolés du liquide folliculaire puis mis en milieu de culture et conservés dans une étude à 37°C pendant une durée maximale d'une heure. Tous les ovocytes recueillis sont mis en culture car il est très difficile de reconnaître les ovocytes matures. La maturité nucléaire est signée par l'expulsion du premier globule polaire qui n'est pas repérable à cause des cellules périovocytaires.

Dans le cas de la FIV-ISCI, les ovocytes recueillis subissent une étape supplémentaire de décoronisation afin de débarrasser ceux-ci de toutes les cellules périovocytaires. L'observation au microscope permet alors de noter le stade de maturité ovocytaires. Seuls les ovocytes matures ayant expulsés leur premier globule polaire seront micro-injectés.

En même temps que la ponction, on effectue le recueil de sperme du conjoint au laboratoire après une abstinence sexuelle (absence d'éjaculation) recommandée de 2 ou 3 jours.

Le sperme est ensuite mis en liquéfaction puis lavé et préparé.

Dans le cadre de la FIV classique, on utilise différentes techniques de séparation et de sélection de spermatozoïdes dans le but de sélectionner les spermatozoïdes mobiles à morphologie normale aptes à féconder les ovocytes et d'éliminer le plasma séminal, les débris cellulaires, les cellules (type leucocyte, hématie) et les agents infectieux.

En cas d'indication de FIV-ICSI, il y a trop peu de spermatozoïdes pour utiliser les mêmes méthodes de sélection qu'en FIV classique. On pratique un simple rinçage dans le milieu de culture, puis une microgoutte de la sélection est placée dans un milieu visqueux qui freine, si nécessaire, la mobilité du spermatozoïde afin qu'il puisse être récupéré dans une micropipette.

G) La fécondation (58,65)

Les premières étapes de la fécondation se déroulent différemment selon que l'on réalise une FIV classique ou une FIV-ICSI.

Dans le cas de la FIV classique, quelques heures après le recueil des gamètes, les spermatozoïdes et les ovocytes sont mis en contact. Les réceptacles contenant les cellules femelles et mâles sont placés dans un incubateur reproduisant les conditions existantes dans les trompes.

En FIV-ICSI, le spermatozoïde aspiré dans la micropipette, le flagelle en premier, est doucement expulsé jusqu'à ce que la tête sorte de la pipette qui est alors utilisée pour casser la jonction avec le flagelle afin de l'immobiliser totalement. Il est ensuite immédiatement injecté dans l'ovocyte.

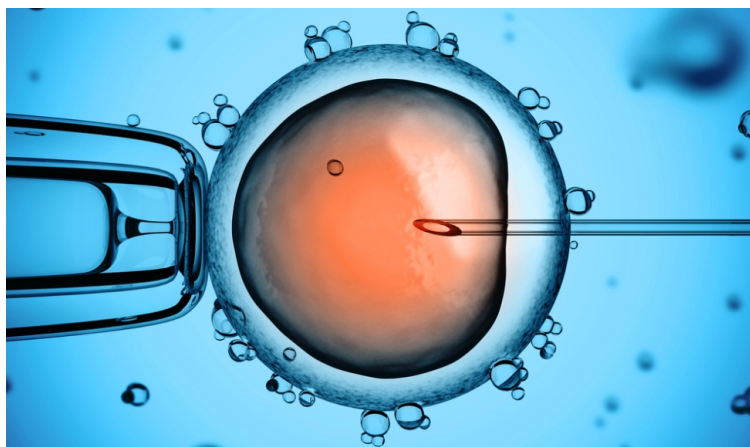


Figure 22 : Micro-injection ovocytaire par *intracytoplasmic sperm injection* (66)

Récemment a été mise au point une technique complémentaire l'*intracytoplasmic morphologically selected sperm injection* (IMSI) qui consiste à utiliser un système numérique d'agrandissement de l'image permettant l'observation fine du noyau du spermatozoïde à un grossissement x 6600 à 13000 au lieu de x 200 à 400 en ICSI.

Cette technique permet une sélection beaucoup plus précise du spermatozoïde mais elle n'est proposée que dans certaines indications (téatospermie modérée à sévère, échecs répétés d'implantation après ICSI, absence ou pauci fécondation après ICSI...) car elle est chronophage et a un coût très élevé (67).

La fécondation est observée 18 à 22 heures après la tentative, révélée par la présence des deux pronucléi mâle et femelle. Tous les ovocytes ne seront pas fécondés pour diverses raisons.



Figure 23 : Ovocyte fécondé avec deux pronucléi (58)

Le deuxième jour, les embryons commencent à se diviser : ils présentent 2 à 4 cellules. Le troisième jour, ils présentent 4 à 8 cellules. Cinq à six jours après la ponction, un ou plusieurs blastocystes peuvent être observés.

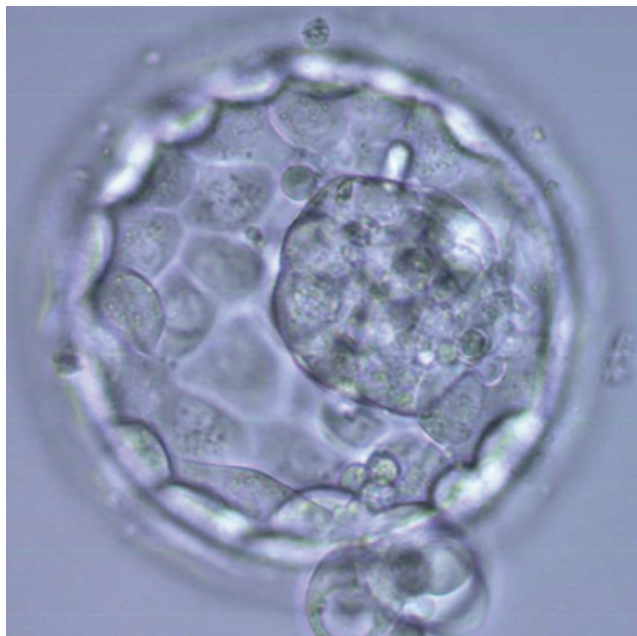


Figure 24 : Embryon au stade blastocyste en cours d'éclosion (58)

H) Le transfert embryonnaire (58)

Les embryons peuvent être transférés in utero à tous les stades mais il a été démontré que le taux d'implantation des blastocystes était meilleur que celui des embryons replacés à J2 ou J3. La capacité pour un embryon d'atteindre le stade de blastocyste traduit une aptitude au développement qui augure à la fois des chances futures plus élevées d'implantation que pour l'embryon à J2, mais aussi d'une fréquence moins grande d'un certain nombre d'anomalies chromosomiques responsables de l'arrêt du développement avant le stade de blastocyste.

Le transfert embryonnaire est une intervention indolore qui ne nécessite pas d'anesthésie. Elle consiste au remplacement du ou des embryons dans la cavité utérine sous contrôle échographique ou non.

Le nombre d'embryons à transférer est déterminé conjointement par le couple, le clinicien et le biologiste. Cependant, en cas de transfert de plusieurs embryons, le risque de grossesse multiple est augmenté.

Les embryons surnuméraires non transférés pourront être cryoconservés soit par congélation lente, soit par vitrification.

Le ou les embryons transférés pourront, s'ils continuent leur développement et si la muqueuse utérine et l'environnement sont adéquates, s'implanter et se nider 4 à 5 jours plus tard.

L'alitement de quelques heures post transfert n'est plus pratiqué car il n'a prouvé aucune efficacité sur les taux de réussite de l'implantation des embryons.

I) Les traitements adjuvants après le transfert (58)

En cas de FIV classique ou de FIV-ICSI, les cycles sont caractérisés par une phase lutéale anormale. Cette phase est primordiale car elle conditionne « la fenêtre d'implantation » qui est le moment propice où l'interaction entre l'embryon et l'endomètre rend possible le début d'une grossesse. Cette interaction est rendue possible grâce à la sécrétion de progestérone par le corps jaune.

Le blocage de l'ovulation par les agonistes ou antagonistes de la GnRH et l'hyperoestrogénie inhibe la sécrétion de LH et provoque une altération de la réceptivité endométriale. De plus, on observe un déséquilibre du rapport estradiol/progestérone en faveur de l'estradiol, ce qui a également pour conséquence la perturbation de la maturation endométriale.

Après le transfert, il est donc recommandé de soutenir la phase lutéale.

Pour cela, en pratique, on utilise la progestérone : naturelle micronisée vaginale, injectable en intramusculaire, par voie orale: Dydrogestérone Duphaston[®] , ou progestérone sous-cutanée.

L'utilisation de hCG est également possible mais le risque de HSO est plus élevé avec celle-ci.

Il n'y a pas de consensus sur la durée de supplémentation ; la progestérone peut être administrée jusqu'à 10 à 12 semaines d'aménorrhée ou jusqu'au test de grossesse.

J) Le dosage de l'hCG

Le dosage de l'hCG déterminera l'existence ou non d'une grossesse.

Les taux sériques d'hCG sont significatifs dès le sixième jour suivant la fécondation.

Mais en cas de FIV, le premier dosage d'hCG ne doit être fait qu'après le douzième jour pour éviter que le résultat ne soit faussé par la persistance de l'hCG exogène qui a été injecté pour le déclenchement de l'ovulation.

Si le test est positif ($hCG > 5 \text{ UI/L}$), un contrôle échographique sera réalisé 4 à 5 semaines après le déclenchement pour vérifier la présence d'une grossesse intra-utérine ainsi qu'une activité cardiaque embryonnaire.

K) La complication majeure de la FIV : le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (68–71)

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est une complication potentiellement grave de la stimulation ovarienne lors des fécondations in vitro.

Il a été observé et décrit pour la première fois en 1943 dans le cadre de l'utilisation des gonadotrophines exogènes pour induire l'ovulation.

Malgré l'évolution des protocoles de stimulation ovarienne, le SHO reste toujours une complication possible de toutes les molécules utilisées en FIV et plus particulièrement des gonadotrophines à fortes doses.

Selon diverses études, lors des cycles de FIV, l'incidence du SHO est estimée à 3 à 6 % dont 0,1 % à 3 % de formes sévères, potentiellement létales. Toutefois, il semblerait que sa prévalence soit sous estimée car seuls les cas avec hospitalisation semblent être déclarés.

Il survient généralement, lors de la phase lutéale, quelques jours après l'injection déclenchante d'hCG lors de la FIV. Il peut également survenir plus tardivement, 10 à 12 jours après le déclenchement, en début de grossesse à cause de la synthèse endogène d'hCG.

Le SHO se caractérise par une augmentation anormale du volume des ovaires du fait de la constitution de multiples corps jaunes. Ceci provoque la synthèse excessive d'hormones ovariennes et de substances vasoactives : cytokines, angiotensine, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et une fuite des liquides vers le 3^{ème} secteur (ascite, épanchement pleural, épanchement péricardique, oedème généralisé).

Cette fuite liquidienne occasionne une hémococoncentration et une hypovolémie, et est en grande partie responsable de la mortalité associée au SHO.

Le SHO est classé en trois catégories : léger, modéré et sévère.

- SHO léger se caractérise par une pesanteur pelvienne, une douleur bénigne abdominale, un ballonnement abdominal, une augmentation de la taille des ovaires dont le diamètre reste inférieur à 6 cm.
- SHO modéré se caractérise par une douleur abdominale plus intense, souvent accompagné de nausées, vomissements, diarrhées, une prise de poids modérée et un diamètre des ovaires compris entre 6 et 12 cm ;
- SHO sévère se caractérise par des signes abdominaux plus marqués, une augmentation du volume abdominal avec ascite, une prise de poids, un diamètre ovarien > 12 cm, une survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, de complications thromboemboliques, une insuffisance rénale, une oligurie, une hématoците supérieure à 55%, une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une cytolysé hépatique. Cette forme de SHO peut mettre en jeu le pronostic vital de la patiente.

L'augmentation de la taille des ovaires peut provoquer des hémorragies, un risque de rupture, de torsion, et des douleurs abdominales sévères.



Figure 25 : Coupe échographique pelvienne sus-pubienne retrouvant la présence d'une ascite de moyenne abondance, deux ovaires augmentés de taille de façon bilatérale et symétrique, sièges de multiples kystes de taille variable. (72)

Physiopathologie :

Le mécanisme initial du SHO reste mal connu. Plusieurs hypothèses ont été émises par différents auteurs.

La plupart des auteurs pensent que l'augmentation de la perméabilité capillaire serait le mécanisme initial du SHO et d'autres que ce serait une vasodilatation artérielle qui en serait le début.

Ces deux hypothèses conduisent à une mobilisation du liquide du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel et c'est ce mouvement qui est à l'origine de la symptomatologie du SHO.

L'ascite importante, l'épanchement pleural et/ou péricardique, les anomalies hydroélectrolytiques, l'insuffisance rénale aiguë oligurique, l'hémoconcentration et l'hypovolémie sont la conséquence de cette accumulation massive d'exsudats.

L'incidence du SHO est directement liée à la dose de gonadotrophines utilisée lors de la stimulation ovarienne. Ceci explique sa prévalence particulièrement élevée lors des protocoles de FIV où les doses de gonadotrophines utilisées sont élevées.

Il n'y a pas de différence entre l'utilisation des FSH recombinantes et des hMG, cependant il semblerait que l'utilisation des antagonistes de la GnRH induirait moins

de SHO par rapport aux agonistes mais ceci reste controversé.

Il a été montré que parmi les gonadotrophines, c'est l'hCG, exogène ou endogène, qui est le déclenchement central de ce syndrome. L'hCG semble induire le relargage de médiateurs et notamment du VEGF qui agissent sur le système vasculaire.

Le VEGF, cytokine vasoactive, joue un rôle dans la croissance folliculaire, le développement du corps jaune et l'angiogenèse ovarienne.

L'hCG entraîne une augmentation de l'expression du VEGF dans les cellules de la granulosa lutéinisées au sein des ovaires hyperstimulés ce qui donne lieu à une augmentation de la concentration sérique du VEGF. Ce relargage de VEGF est dose et temps dépendante.

Cette augmentation de VEGF entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire, qui associée à une activation du système rénine-angiotensine, conduit à extravasation massive, une hypovolémie et finalement une insuffisance rénale fonctionnelle.

L'hCG déclenchant le SHO, la survenue d'une grossesse peut donc prolonger voire aggraver les symptômes du SHO de part sa production endogène d'hCG.

De plus, l'hyperstimulation peut être responsable d'accidents thrombo-emboliques graves artériels et veineux. Les thromboses, dans ce cas, ont la particularité de se localiser fréquemment aux vaisseaux de la tête et du cou.

Les facteurs de risque :

Plusieurs facteurs entraînent, de façon indépendante, un risque de développer un SHO.

Nous pouvons citer :

- Age < 30 ans
- Syndrome des ovaires polykystiques ou forte numération basale de follicules antraux constatée par échographie
- Taux sérique d'estradiol élevé ou en hausse rapide
- Antécédents de SHO
- Nombre important de petits follicules (de 8 à 12 mm) constaté par échographie au cours de la stimulation ovarienne
- Utilisation de hCG, par opposition à la progestérone, aux fins du soutien de la phase lutéale à la suite de la FIV
- Nombre important d'ovocytes récupérés (> 20)
- Grossesse précoce

Les complications :

Les complications du SHO sont nombreuses et touchent différents organes.

Il provoque une insuffisance rénale aiguë secondaire à l'hypoperfusion rénale et des troubles hydroélectrolytiques.

Il augmente le risque infectieux par une diminution du taux d'immunoglobuline (IgG et IgA) par fuite dans le troisième secteur.

Le SHO touche également les poumons, et donne lieu à des pneumopathies lobaires, des embolies pulmonaires, des épanchements pleuraux, des atélectasies et au syndrome

de détresse respiratoire aiguë.

Chez les patientes atteintes d'un SHO sévère, peuvent apparaître des dysfonctions circulatoires, avec une augmentation de l'hématocrite, une diminution de la pression artérielle moyenne, une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques.

La complication la plus redoutable des SHO sévères sont **les accidents thromboemboliques**. Ils surviennent le plus souvent après le déclenchement de l'ovulation, en phase lutéale et pour la majorité, chez des femmes chez lesquelles l'AMP a abouti à une grossesse. Leur incidence est d'environ 0,1 %.

Ils peuvent être d'origine artérielle (environ un tiers des cas) ou veineuse (environ deux tiers des cas). La localisation des thromboses est inhabituelle, elles touchent les vaisseaux de la tête et du cou.

Les thromboses veineuses touchent les veines profondes des membres (TVP) et peuvent donner des embolies pulmonaires, mais elles peuvent également avoir des localisations inhabituelles: elles peuvent toucher les veines jugulaires ou sous-clavières.

Le risque de thrombose pendant la grossesse est augmenté par six par rapport à une femme non enceinte n'ayant pas de contraception, cependant lors des grossesses spontanées, les thromboses jugulaires ou cérébrales sont très rares à l'inverse des grossesses stimulées.

La physiopathologie de la survenue des thromboses au cours d'AMP n'est pas clairement connue. L'augmentation rapide et importante de l'estradiol lors des stimulations, l'hypercoagulabilité et l'hémoconcentration auraient un rôle dans la survenue de ces thromboses veineuses.

Les facteurs de risque de thrombose veineuse sont souvent présents chez les femmes ayant une thrombose en cours d'AMP : thrombophilie héréditaire (environ 40 % des cas), âge supérieur à 35 ans (25 % des cas) et parfois pose d'un cathéter central [26]. Ces facteurs peuvent donc s'ajouter aux modifications de l'hémostase lors des hyperstimulations ovariennes et à celles classiquement observées pendant la grossesse.

Les thromboses artérielles qui surviennent au cours d'AMP sont le plus souvent des accidents vasculaires cérébraux.

On observe également des thromboses des membres inférieurs, cérébrales, mésentériques et carotidiennes.

Les thromboses artérielles sont plus rares que les thromboses veineuses et surviennent plus tôt, quelques jours après le transfert d'embryon. Leur mécanisme n'est pas connu. Les facteurs de risque de thrombose artérielle sont, pour la plupart, différents de ceux qui sont associés à la thrombose veineuse.

IV. Les conseils à donner aux couples ayant recours à la FIV

L'accompagnement des couples désirant un enfant est très important et le pharmacien y a un rôle primordial.

De nombreux conseils sont à apporter pendant mais aussi avant toute tentative d'assistance médicale à la procréation car, comme nous allons le voir, certains facteurs peuvent améliorer la fertilité des femmes ; et d'autres au contraire, comme le poids, le tabagisme, peuvent avoir des effets néfastes sur la fertilité et la réussite d'une AMP.

A) Les conseils hygiéno-diététiques

1) Le poids (73,74)

a) La surcharge pondérale et l'obésité

Le poids, la masse grasse et l'obésité jouent un rôle majeur, et à de multiples niveaux, sur la reproduction féminine. De nombreuses études ont montré que le surpoids mais également un poids faible avaient un impact négatif sur la fertilité spontanée mais aussi sur les chances de réussite d'une FIV.

L'obésité et la surcharge pondérale concernent de plus en plus de femmes en âge de procréer.

La surcharge pondérale est caractérisée par un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 29,9 et l'obésité par un IMC compris entre 30 et 35. (source: OMS)

L'IMC est une grandeur permettant d'estimer la corpulence d'une personne. Il se calcule en divisant le poids de la personne en kilogrammes par sa taille en mètre au carré.

L'étude menée par Jensen et al. a montré un risque augmenté d'allongement du délai de conception (< 12 mois) chez les femmes avec un IMC > 26 comparé aux femmes avec un IMC normal (entre 20 et 26). De même la fécondabilité est diminuée chez les patientes avec un IMC > 26.

Bolumar et al. ont mené une étude européenne qui confirme une diminution nette de la fertilité en cas d'IMC supérieur à 30.

Nous pouvons également citer l'étude menée par Van der Steeg et al. évaluant la fertilité en fonction de l'IMC. Ils ont montré une diminution significative des chances

de grossesse spontanée chez les patientes avec un IMC < 29 par comparaison aux patientes avec un IMC entre 21 et 29. Les patientes avec un IMC à 35 et 40 avaient une probabilité de grossesse spontanée diminuée respectivement de 26 et de 43% comparativement aux patientes avec un IMC entre 21 et 29.

En AMP, de nombreuses études ont étudié l'impact du poids sur les résultats en FIV avec des résultats contradictoires. Mais nous pouvons conclure qu'un IMC > 30 est associé à une diminution des chances de grossesse en FIV. Peu de données existent actuellement sur les chances de réussite chez les patientes avec une obésité sévère et morbide. L'obésité sévère (> 35) semble diminuer les chances de grossesse par 2 par comparaison aux patientes à IMC normal.

De nombreux mécanismes peuvent être impliqués dans ces échecs. Le premier repose sur une implantation diminuée en rapport avec une pathologie de l'endomètre chez la femme obèse. Le deuxième implique l'ovocyte, les femmes obèses présenteraient une véritable « maladie ovocytaire » secondaire à l'obésité.

b) IMC bas (75)

Dans les pays industrialisés, la sous-nutrition est le plus souvent liée soit à des troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale, boulimie) soit à la pratique intensive d'un sport. Cette sous-nutrition peut être responsable d'une aménorrhée liée au poids car la mise en route de l'activité ovarienne cyclique à la puberté requiert un poids ou une masse grasse critique.

Cependant, le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est plus dépendant de la balance énergétique que du poids lui-même. Si l'apport calorique reste large, les états de maigreur constitutionnel ne s'accompagnent pas toujours d'anomalies du cycle, à l'inverse chez des femmes de poids normal ayant une alimentation sélectivement restreinte en matières grasses, des aménorrhées hypothalamiques peuvent se rencontrer.

En revanche, il y a peu de données concernant les effets d'un IMC bas sur les chances de grossesse en AMP.

c) Les conseils à donner pour favoriser la perte de poids (76)

▪ les conseils diététiques :

- Limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres, et les boissons sucrées ou alcoolisées
- Choisir des aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes), boire de l'eau
- Contrôler la taille des portions

- Diversifier les choix alimentaires en mangeant de tout (ne pas éliminer les aliments préférés mais en manger modérément)
- Manger suffisamment et lentement à l'occasion des repas, ne pas manger debout, mais assis bien installé à une table, si possible dans la convivialité
- Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle), ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas favorisés par la faim
- Rassurer le patient quant à son droit au plaisir de manger, la convivialité des repas est souhaitable.

• **Les conseils pour l'acquisition des aliments :**

- Prévoir les menus pour le nombre de convives
- Faire une liste de courses
- Faire ses courses sans avoir faim
- Éviter d'acheter des aliments consommables sans aucune préparation
- Apprendre à lire les étiquettes d'information sur les emballages

• **Les conseils pour la préparation des aliments :**

- Cuisiner si possible soi-même ou indiquer clairement les consignes à la personne qui cuisine
- Proposer la même alimentation pour toute la famille (seules les quantités vont varier)
- Utiliser les produits de saison
- Limiter l'utilisation de matière grasse pour la cuisson
- Cuisiner des quantités adaptées. Limiter la taille des plats. S'il y a des restes, proposer de les accommoder pour le repas suivant

• **Les conseils pour les repas :**

- Se consacrer au repas, être attentif à son assiette
- Prêter attention aux sensations perçues lorsqu'on mange (est-ce acide, amer, sucré, chaud ?)
- Servir à l'assiette ; remplir les assiettes avant de les apporter sur la table (éviter de laisser le plat sur la table). Ne pas se resservir
- Déposer les couverts entre chaque bouchée en cas de tachyphagie (comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion rapide d'aliments)

– Utiliser des assiettes de diamètre standard (ou petit) pour obtenir une taille des portions adaptée

- **Les conseils entre les repas :**

– Proposer aux personnes qui mangent en réaction à des émotions négatives (déception, ennui, nervosité) un comportement incompatible avec le fait de manger comme téléphoner ou se doucher ou faire une promenade

– Éviter d'acheter ou stocker en quantité les aliments habituellement consommés lors des prises alimentaires extra-prandiales (grignotage)

– En cas de perte de contrôle, préférer les aliments à faible densité calorique. Accepter de ne pas se cacher et de prendre le temps de déguster lentement

- **L'activité physique :**

Les patientes doivent être encouragés à effectuer au moins 150 minutes (2 h 30) par semaine d'activité physique d'intensité modérée comme par exemple la marche rapide (6 km/h), le jardinage léger, la danse de salon, le vélo ou la natation « plaisir », l'aqua-gym.

Cette activité physique peut être fractionnée en une ou plusieurs sessions d'au moins 10 minutes.

Pour en retirer un bénéfice supplémentaire pour la santé les adultes devraient augmenter la durée de leur activité physique d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes (5 h) par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité physique d'intensité soutenue (bécher, marche en côte, jogging (10 km/h), VTT, natation rapide, saut à la corde...) ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.

Le type d'activité physique doit être proposé au patient en fonction de ses possibilités et de sa motivation.

Tout nouvel effort par rapport à la situation antérieure doit être valorisé et encouragé.

2) L'alimentation

Un mauvais régime alimentaire peut avoir un impact sur la fertilité notamment en provoquant des troubles de l'ovulation secondaires à des pathologies métaboliques (diabète, insuffisance rénale, galactosémie).

Il existe peu de données sur l'impact de répartition des différents nutriments dans le régime alimentaire chez les femmes infertiles qui permettraient d'établir des recommandations diététiques spécifiques pour améliorer la fertilité.

Néanmoins une consommation de glucides à faible charge glycémique, une consommation d'acides gras mono-insaturés plutôt que de graisses trans, des protéines d'origine végétale plutôt qu'animale semblerait être un régime alimentaire

favorable à la fertilité.

L'adhérence à ce type d'alimentation est associée à un risque plus faible d'infertilité par troubles de l'ovulation.

3) Le fer et les vitamines (75)

Le fer est un élément important du métabolisme humain. Il est nécessaire à l'érythropoïèse et intervient également dans de nombreuses réactions enzymatiques pour la synthèse de l'ADN. La transferrine et son récepteur sont aussi présents au niveau des cellules de la granulosa et de l'ovocyte. Cela explique que le fer pourrait être impliqué dans les phénomènes de reproduction.

La carence martiale est l'un des déficits nutritionnels les plus répandus et touche environ 20% des femmes en âge de procréer. Une étude pilote a montré qu'une supplémentation en fer permettrait d'améliorer les taux de grossesse de femmes infertiles traitées sans succès jusqu'alors.

La supplémentation en fer est recommandée en cas de grossesse et plusieurs semaines de traitement sont nécessaires au rétablissement du stock, il semble donc opportun de commencer à supplémenter en fer les femmes infertiles avant de débiter le traitement de leur infertilité.

Il en va de même avec les antioxydants apportés par l'alimentation comme la vitamine C (acide ascorbique), la vitamine E (α tocophérol), la vitamine A (caroténoïdes)...qui jouent un rôle important dans la lutte contre le stress oxydatif.

De nombreuses études ont montré que le stress oxydatif jouait un rôle physiopathogénique complexe dans la folliculogénèse, la maturation ovocytaire et l'ovulation, la fécondation et le développement embryonnaire.

Il est donc important que les femmes en âge de procréer désirant un enfant aient une alimentation équilibrée apportant ces vitamines, ou si nécessaire qu'elles reçoivent une supplémentation en antioxydants.

Les fruits et les légumes sont une bonne source d'antioxydants, comme l'artichaut, la fraise, le raisin, les pommes, les choux de Bruxelles...

4) Le tabac (77)

Le tabac est une des substances psychoactives les plus consommées en France. En plus des conséquences bien connues sur le système cardiovasculaire, pulmonaire mais aussi sur le risque de développer un cancer, le tabac a des répercussions aussi bien sur la fertilité féminine que masculine.

a) Répercussion sur la fertilité féminine

De nombreuses études ont mis en évidence l'existence d'une relation négative entre tabac et fertilité spontanée ou dans le cadre d'une AMP.

▪ En reproduction spontanée

Certains composants de la fumée de cigarette, comme le cadmium, la cotinine, le peroxyde d'hydrogène sont retrouvés dans le liquide folliculaire des femmes fumeuses et augmentent ainsi la vulnérabilité des ovocytes, notamment lors de la reprise préovulatoire de la maturation méiotique.

De nombreuses études ont montré que le délai de conception chez les fumeuses était augmenté de six mois à un an en moyenne. Cette diminution de fécondabilité est proportionnelle à la quantité de cigarettes fumée par jour et semble réversible à l'arrêt du tabac.

Le risque de fausse couche est aussi augmenté à cause de l'altération de la fonction lutéale.

La survenue de la ménopause est plus précoce de deux ans et l'incidence d'une défaillance ovarienne prématurée est également plus élevée

La consommation de tabac a aussi des répercussions négatives sur le bilan hormonal des fumeuses et notamment une diminution de la synthèse d'estradiol.

▪ En AMP

Des études menées dans le cadre de l'AMP ont permis de confirmer l'ovotoxicité : les taux de base de la FSH plasmatique sont augmentés, les doses de gonadotrophines nécessaires à la stimulation sont plus élevées alors que le nombre d'ovocytes obtenus est plus faible. Une altération de la réserve ovarienne a également été confirmée.

Que le tabagisme soit actif ou passif, on observe des anomalies plus fines des ovocytes, comme une augmentation de l'épaisseur de la zone pellucide.

On note une diminution du taux de grossesses chez les fumeuses mais il a été montré que tous ces effets délétères sont réversibles à l'arrêt du tabac.

b) Répercussion sur la fertilité masculine

Le tabac a aussi des répercussions sur les spermatozoïdes ce qui a pour conséquence un délai de conception allongé.

Certaines substances comme la cotinine ou le cadmium sont retrouvées dans le liquide séminal des fumeurs provoquant ainsi un environnement toxique pour les spermatozoïdes.

De nombreuses études montrent une altération des paramètres spermiologiques classiques : une diminution de la numération des spermatozoïdes due à une atrophie

testiculaire et une altération de la spermatogenèse, une altération de la mobilité et un amoindrissement de la vitalité des spermatozoïdes, mais aussi une tératospermie augmentée avec une prédominance de spermatozoïdes microcéphalés.

En AMP, la consommation tabagique masculine est un facteur de mauvais pronostic, en relation avec l'augmentation de la fragmentation de l'ADN dû à la production d'un stress oxydatif par les noyaux des spermatozoïdes soumis à la fumée de cigarette. Des valeurs supérieures à 30% semblent compromettre significativement les chances d'obtenir une grossesse.

La consommation de tabac, quelle soit féminine ou masculine, provoque des effets néfastes sur le développement de l'embryon entraînant des fausses couches spontanées précoces plus importantes.

L'arrêt du tabac est donc fortement recommandé à la fois pour améliorer la fertilité féminine que masculine mais également pour mettre le plus de chances de son côté lors de protocoles d'AMP.

En tant que pharmacien, nous avons pour devoir d'aider ces couples désirant un enfant en leur proposant des aides à l'arrêt du tabac et également des entretiens pharmaceutiques permettant de les accompagner tout le long de leur sevrage.

Les substituts nicotiques, compatibles avec la grossesse, sont disponibles sous différentes formes.

Il existe des formes transdermiques : les patchs qui délivrent de la nicotine de façon constante sur 24 ou 16 heures ; des formes à action rapide et absorption buccale : gommes à mâcher, comprimés à sucer, pastilles à sucer, comprimés sublinguaux, inhalateurs et sprays buccaux.

Il faut vraiment que le couple garde en tête l'objectif premier : concevoir.

En cas de désir de fumer malgré les substituts, désir qui ne dure généralement que quelques minutes, quelques conseils peuvent être donnés : boire un grand verre d'eau, manger un fruit, respirer profondément, changer d'activité, de pièce, faire autre chose pour occuper l'esprit...

Il est important également de limiter ou d'éviter pendant un temps les lieux ou environnements qui poussent la personne à fumer mais aussi demander aux gens de ne pas fumer en leur présence.

Il existe différentes documentations téléchargeables ou commandables permettant d'aider à l'arrêt du tabac, notamment « J'arrête de fumer – le guide pratique pour y parvenir » sur le site de l'INPES. (78)

L'Assurance Maladie prend en charge, sur prescription, les traitements par substituts nicotiques à hauteur de 150€ par année civile et par bénéficiaire. Les substituts doivent être prescrits sur une ordonnance consacrée exclusivement à ces produits, et peut être établie par les médecins, les sages-femmes, les médecins du travail et les masseurs kinésithérapeutes.

L'avance des frais n'est pas prévu dans le cadre de ce dispositif, le remboursement se fait après la transmission directe, via la carte vitale, d'une feuille de soins électronique à la caisse d'assurance maladie, ou à défaut, par l'envoi par le patient lui-même d'une feuille de soins papier à sa caisse d'assurance maladie. (79)

5) L'alcool (80)

L'alcool a des effets néfastes bien connus sur la grossesse mais il semblerait qu'il ait également un impact sur la fertilité féminine et masculine.

L'éthanol a des effets à la fois centraux et périphériques sur l'axe gonadotrope. Il agirait sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en désynchronisant la sécrétion pulsatile de la GnRH et en générant alors un hypogonadisme hypogonadotrope partiel.

Ce qui, chez l'homme, provoquerait des anomalies spermatiques variables : qualité moindre du sperme, diminution du volume de l'éjaculat, de la numération spermatique, de la mobilité et de la vitalité des spermatozoïdes.

Ces effets sont dose dépendant.

La consommation excessive et chronique d'alcool (plus de 60 g d'alcool par jour) peut même conduire à une azoospermie.

En revanche, l'arrêt de la consommation d'alcool permettrait de retrouver des paramètres spermatiques normaux et l'azoospermie secondaire à l'alcool serait réversible.

Dans le cadre d'une tentative d'AMP, l'alcool diminue les chances de succès : les taux de naissances vivantes sont diminués de manière significative lorsque l'homme consomme de l'alcool dans le mois ou même la semaine qui précède la tentative et ce, même pour des doses faibles d'alcool.

Chez la femme, l'alcool provoquerait des perturbations du cycle menstruel et des périodes anovulatoires lorsque celui ci est consommé avec excès (plus de 14 verres par semaine). Lors d'une FIV, la consommation régulière d'alcool, peut entraîner une diminution du nombre d'ovocytes prélevés.

Le risque de fausses couches spontanées précoces est augmenté aussi bien si la consommation d'alcool est masculine ou féminine.

6) Le cannabis (81,82)

Le cannabis, par l'intermédiaire du delta-9-tétrahydrocannabinol, inhibe l'ovulation par action inhibitrice sur la FSH et le pic de LH et par inhibition de la synthèse des prostaglandines par l'ovaire. Le cannabis inhibe également le développement embryonnaire précoce et perturbe l'implantation.

On a montré également que le taux de fausses couches spontanées précoces est augmenté chez les fumeuses de cannabis car le cannabis induit des troubles de la vascularisation placentaire.

Chez l'homme, une étude a montré qu'une consommation pluri-hebdomadaire de cannabis sur 5 ans entraînerait une diminution du volume et du nombre de spermatozoïdes, de leur morphologie et de leur mobilité entraînant ainsi une diminution de leur capacité de fécondance. Contrairement au tabac, le cannabis a une élimination très lente et les effets délétères sont plus importants.

7) Autres facteurs chez l'homme : chaleur, pesticides, polluants (83,84)

D'autres facteurs peuvent perturber la fertilité chez l'homme, notamment la chaleur.

De nombreuses études retrouvent une altération des spermogrammes des sujets exposés à la chaleur. Certains métiers apparaissent donc à risque comme les chauffeurs routiers, les chauffeurs de taxi du fait de leur position assise prolongée qui provoque une augmentation de la température scrotale.

L'altération du sperme a aussi été retrouvée chez des hommes travaillant l'été à l'extérieur mais également chez des hommes allant régulièrement au jacuzzi.

Certaines expositions professionnelles notamment l'exposition professionnelle au pesticide DBCP (dibromochloropropane), l'exposition professionnelle au plomb inorganique ou à d'autres composés chimiques comme les éthers de glycol, le dibromure d'éthylène (utilisé autrefois comme additif dans l'essence et comme pesticide), le disulfide de carbone, l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants sont connus pour avoir des conséquences néfastes sur les paramètres spermatiques augmentant les délais de conception.

8) Les médicaments (51,85,86)

De nombreux médicaments peuvent avoir des conséquences négatives sur la fertilité masculine et féminine.

Ils agissent de façon directe sur la fertilité masculine en altérant la numération des spermatozoïdes, et indirecte en diminuant la libido et provoquant des troubles de l'érection.

Les principaux médicaments responsables d'une baisse de la fertilité voire même d'une stérilité sont ceux utilisés pour la chimiothérapie (les agents alkylants, les anti-métabolites, les agents du fuseau...). Il existe néanmoins des techniques de cryopréservation (sperme et embryons) afin de préserver la fertilité avant de débiter le traitement..

Outres ces anti-cancéreux, d'autres classes thérapeutiques bien plus utilisées peuvent agir de façon négative sur la fertilité. Cet effet indésirable n'est pas toujours bien connu.

Nous pouvons citer : (liste non exhaustive)

- les antidépresseurs : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNa), les tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase....
- les anti-hypertenseurs : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs

- calciques, bêtabloquants, diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques
- les benzodiazépines et apparentés
 - les alphabloquants à visée urologiques : doxazosine, tamsulosine, prazosine, silodosine
 - les anitdiabétiques oraux : glinides et gliptines
 - les fibrates
 - les glucocorticoïdes
 - les neuroleptiques
 - les anabolisants stéroïdiens et la testostérone
 - les antibiotiques : nitrofurantoïne, tétracycline, érythromycine
 - les anti-acide : la cimétidine
 - la colchicine et l'allopurinol...

En tant que pharmacien, nous pouvons repérer ces médicaments dans le traitement de nos patients et voir avec le médecin si une modification ne serait pas envisageable.

B) Conseils à donner lors de la dispensation des médicaments

1) Les modes d'injections (51,52)

Les médicaments utilisés dans les protocoles de FIV sont majoritairement des injectables.

Il est primordial de pouvoir conseiller la patiente sur la manière de préparer et d'injecter ces médicaments.

Ils se présentent sous plusieurs formes : les solutions injectables en intramusculaire (IM) ou sous-cutané (SC) en flacon, les poudres pour solution injectable en SC ou IM, les solutions injectables en SC en seringue pré-remplie, les solutions injectables en stylo pré-rempli (SC) et les solutions injectables en cartouche devant être placée dans un stylo.

Quelque soit le mode d'injection, il est impératif de rappeler à la patiente que la surface de travail doit être propre et les mains correctement lavées.

La première injection devra toujours être pratiquée sous contrôle médical direct, par

le médecin ou l'infirmière.

Pour éviter les injections douloureuses et pour limiter les fuites au point d'injection, les médicaments doivent être administrés lentement par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Les injections sous-cutanées peuvent être faites au niveau du bas ventre autour du nombril où il y a une quantité importante de peau et de tissu graisseux, au niveau de la face antérieure des cuisses et au niveau de la région fessière supérieure.

Il est important de dire à la patiente de changer le point d'injection à chaque nouvelle injection afin de limiter l'apparition de lipo-atrophie.

L'injection sous-cutanée peut être effectuée par le patient ou par son partenaire si les instructions adéquates lui ont été fournies et si elle le désire.

Les injections intramusculaires peuvent être faites par exemple dans la fesse, dans la partie supérieure de la jambe ou du bras. Elles devront toujours être réalisées par un médecin ou une infirmière.

Ne pas oublier d'expliquer à la patiente que toutes les aiguilles et seringues sont à usage unique et donc ne doivent pas être réutilisées.

Penser à fournir aux patientes un collecteur pour les déchets de soins à risque infectieux (DASRI) perforants. (pour les aiguilles, seringues...)

a) Les solutions injectables en flacon

Ceci concerne uniquement une gonadotrophine le Puregon® 50 UI/0,5 mL.

La patiente devra utiliser des seringues et des aiguilles jetables et stériles pour l'administration du Puregon®. Le volume de la seringue devra être suffisamment petit pour que la dose prescrite puisse être donnée avec une bonne précision.

L'injection se fera soit en sous-cutané soit en intramusculaire.

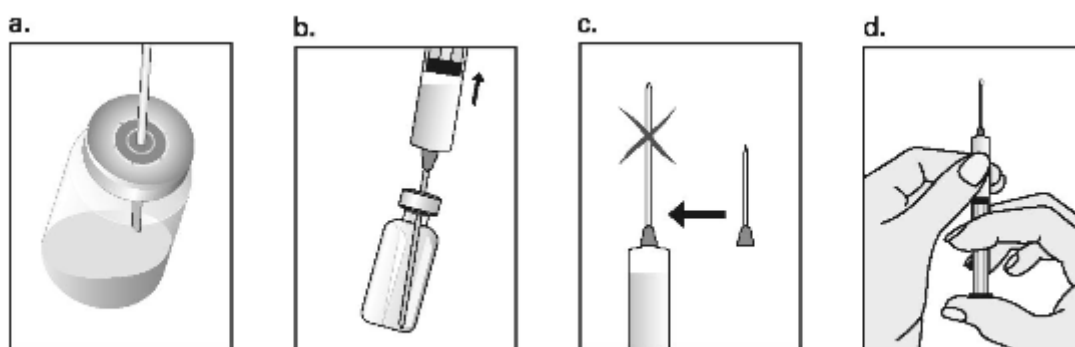
Au préalable, la patiente devra bien se laver les mains et préparer, sur la surface de travail propre, tout le matériel dont elle aura besoin :

- le flacon de Puregon®
- des compresses ou tampons imbibés d'alcool ou d'antiseptique
- une seringue
- une aiguille pour prélever la solution (type 18 gauges)
- une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée (25-orange, 26-marron ou 30 gauges- jaunes)

Instructions pour un bon usage :

Préparation de la seringue

- Enlever l'opercule d'inviolabilité du flacon.
- Placer une aiguille sur une seringue et transpercer à l'aide de l'aiguille le bouchon en caoutchouc du flacon (a).
- Aspirer la solution dans la seringue (b) et remplacer l'aiguille par une aiguille à injection (c).
- Enfin, tenir la seringue aiguille vers le haut et taper doucement pour forcer les bulles d'air à aller vers le haut ; pousser alors le piston de la seringue jusqu'à ce que l'air ait été totalement expulsé et qu'il ne reste que la solution de ce médicament dans la seringue (d). Si nécessaire, le piston peut être poussé plus loin pour ajuster le volume à administrer.

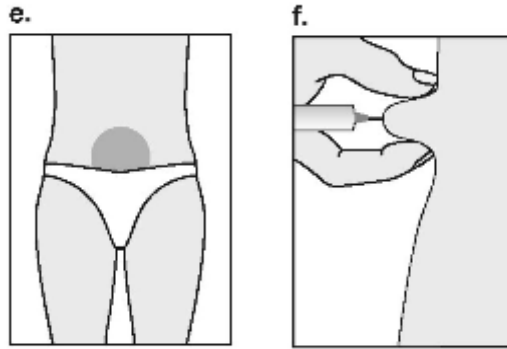


Préparation de la zone d'injection

- Tapoter la zone d'injection pour stimuler les terminaisons nerveuses et diminuer les sensations douloureuses au moment de la piqûre. (e)
- Se laver les mains et désinfecter le site d'injection (par exemple avec de la chlorhexidine 0,5 %) pour enlever les bactéries présentes au niveau de la peau. Nettoyer environ 5 centimètres autour du point d'injection et laisser sécher le désinfectant au moins une minute avant de piquer.

Introduction de l'aiguille

- Pincer un peu la peau. (f)
- Avec l'autre main, introduire l'aiguille selon un angle de 90° par rapport à la surface de la peau. (f)



Vérification de la position correcte de l'aiguille

- Si la position de l'aiguille est correcte, le piston pourra être un peu difficile à tirer.
- Si du sang pénètre dans la seringue, cela signifie que l'aiguille a touché une veine ou une artère. Dans ce cas, enlever la seringue, recouvrir le point d'injection à l'aide d'une compresse imbibée de désinfectant et appuyer ; le point d'injection arrêtera de saigner en 1 ou 2 minutes. Ne pas utiliser cette solution. Recommencer à partir de la 1^{ère} étape en utilisant une nouvelle seringue, de nouvelles aiguilles et un nouveau flacon de ce médicament.

Injection de la solution

- Pousser doucement et régulièrement le piston, la solution sera alors injectée correctement et la peau ne sera pas abîmée.

Retrait de la seringue

- Retirer rapidement la seringue et exercer une pression au niveau du site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée de désinfectant.
- Un massage délicat du site d'injection - tout en maintenant la pression - aidera la solution de ce médicament à se disperser et fera disparaître toute sensation désagréable.

b) Les poudres pour solution injectable

Cette présentation concerne plusieurs spécialités :

- Gonadotrophines : Ménopur[®] (tous les dosages), Fertistartkit[®] (tous les dosages), Pergoveris[®] (tous les dosages), Fostimonkit[®] (tous les dosages),
- Gonal-f[®] (75 UI/1 mL et 1050 UI/1,75 mL), Luveris[®]
- Agoniste de la GnRH : Décapeptyl[®] (tous les dosages)
- Antagoniste de la GnRH : Cétrotide[®]

Les médicaments doivent être reconstitués avec le solvant fourni dans la boîte.

La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Toute solution reconstituée non utilisée immédiatement doit être jetée.

Certains médicaments contiennent dans leur boîte tout le nécessaire pour réaliser la reconstitution et les injections (Fertistartkit[®], Fostimonkit[®], Cétrotide[®]) et d'autres non, on pensera donc à vérifier et à délivrer les seringues et aiguilles nécessaires.

Les injections se feront en sous-cutané uniquement, sauf pour le Ménopur[®], le Fertistartkit[®] et le Puregon[®] qui pourront être injectés soit en intramusculaire, soit en sous-cutané. Le Décapeptyl[®] LP 3mg, quant à lui, devra être injecté en intramusculaire.

Au préalable, la patiente devra bien se laver les mains et préparer, sur la surface de travail propre, tout le matériel dont elle aura besoin :

- le flacon de poudre
- le flacon ou ampoule ou seringue pré-remplie de solvant
- des compresses ou tampon imbibés d'alcool ou d'antiseptique
- une seringue standard de 1 ml
- une grande aiguille (type 22 G) pour la préparation de la solution
- une aiguille fine (type 27 G) pour l'injection sous-cutanée

Instructions pour un bon usage :

Cas du solvant en ampoule

- Prendre l'ampoule de solvant et tapoter doucement le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide qui pourrait se trouver dans l'embout.

- Casser l'extrémité de l'ampoule au niveau du col en exerçant une pression au niveau du point bleu (zone de verre spécialement traité pour faciliter la cassure).

- Introduire la grande aiguille, après l'avoir fixée sur la seringue, jusqu'au fond de l'ampoule et prélever 1 ml de solvant.

- Reposer précautionneusement la seringue sur la surface de travail, en veillant à ne pas toucher l'aiguille.

Cas du solvant en flacon

- Enlever le capuchon protecteur du flacon de solvant et désinfecter la surface en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.

- Introduire la grande aiguille, après l'avoir fixée sur la seringue, à travers le bouchon de caoutchouc du flacon et prélever 1 ml de solvant. La quantité résiduelle de solvant doit être jetée.

- Reposer précautionneusement la seringue sur la surface de travail en veillant à ne pas toucher l'aiguille.

Cas de la seringue pré-remplie de solvant

- Retirez le capuchon protecteur de la seringue de solvant et fixez-y fermement l'aiguille longue et épaisse (destinée à la reconstitution).
- Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

Reconstitution de la solution à injecter

- Enlever le capuchon protecteur du flacon de poudre de ce médicament et désinfecter la surface en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.
- Prendre la seringue et piquer la grande aiguille à travers le bouchon de caoutchouc du flacon de poudre.
- Injecter lentement le contenu de la seringue contre la paroi du flacon : ne pas injecter directement sur la poudre.
- Tourner doucement le flacon, sans enlever la seringue, jusqu'à complète dissolution de la poudre: une agitation vigoureuse est déconseillée.
- Une fois la poudre dissoute (ce qui habituellement se produit immédiatement), aspirer doucement la solution dans la seringue.

La solution obtenue doit être limpide. Après reconstitution, tout contenu de flacon qui présenterait un trouble ou des particules sera jeté.

Prélèvement de la dose prescrite par le médecin

- Aspirer la solution reconstituée dans la seringue.
- Remplacer la grande aiguille ayant servi à la reconstitution, par l'aiguille plus fine (type 27 G) adaptée à l'administration sous-cutanée.
- Enlever les éventuelles bulles d'air de la seringue en dirigeant l'aiguille vers le haut et en tapotant légèrement au niveau des bulles pour les faire remonter. Pour les éliminer, pousser doucement le piston de la seringue jusqu'à ce que l'air soit totalement expulsé: une petite goutte de solution doit apparaître en haut de l'aiguille.

Injection de la solution reconstituée

- Désinfecter le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.
- Pincer fortement la peau entre le pouce et l'index et introduire l'aiguille au niveau du pli cutané en respectant un angle de 45° à 90° par rapport à la surface de la peau.
- Injecter la solution: pousser doucement et régulièrement le piston.
- Retirer rapidement la seringue et exercer une pression au niveau du site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
- Un massage délicat au niveau du site d'injection tout en maintenant la pression aidera la solution à se disperser et fera disparaître toute sensation désagréable.

Remarque :

Pour le Gonal-f® dosé à 1050 UI/1,75 mL, il faudra prélever :

- 0,13 mL pour obtenir 75 UI
- 0,25 mL pour obtenir 150 UI

- 0,38 mL pour obtenir 225 UI
- 0,5 mL pour obtenir 300 UI
- 0,63 mL pour obtenir 375 UI
- 0,75 mL pour obtenir 450 UI

c) Les seringues pré-remplies

L'Orgalutran[®], le Fyremadel Gé[®] (antagoniste de la GnRH) et l'Elonva[®] (gonadotrophine) se présentent sous forme de seringue pré-remplie.

La patiente devra bien se laver les mains et préparer, au préalable, sur la surface de travail propre, tout le matériel dont elle aura besoin :

- la seringue pré-remplie
- l'aiguille pour l'injection sous-cutanée
- des compresses ou tampons imbibés d'alcool ou d'antiseptique

Les injections se feront en sous-cutané.

Instructions pour un bon usage :

Préparation de l'injection

- Nettoyer le site d'injection avec un désinfectant. Nettoyer sur environ 5 cm autour du point d'injection et laisser sécher le désinfectant pendant au moins une minute avant de poursuivre.
- En attendant que le désinfectant sèche, déchirer l'emballage au niveau de la zone perforée et retirer le bouchon de l'aiguille.
- Maintenir le capuchon protecteur de l'aiguille sur l'aiguille.
- Poser le capuchon protecteur de l'aiguille (contenant l'aiguille) sur une surface propre et sèche pendant la préparation de la seringue.
- Tenir la seringue avec le bouchon gris vers le haut.
- Tapoter doucement la seringue avec votre doigt pour faire remonter les bulles d'air.
- Garder la seringue pointée vers le haut.
- Dévisser le bouchon de la seringue dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Garder la seringue pointée vers le haut.
- Visser le capuchon protecteur de l'aiguille (contenant l'aiguille) sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre.
- Garder la seringue pointée vers le haut.
- Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille verticalement et le jeter.

L'injection

- Tenir la seringue entre l'index et le majeur en position vers le haut.
- Placer votre pouce sur le piston.
- Pousser avec précaution le piston vers le haut jusqu'à ce qu'une petite goutte apparaisse à l'extrémité de l'aiguille.
- Pincer la peau entre le pouce et l'index.

- Introduire l'aiguille entièrement dans le pli de la peau selon un angle de 90° par rapport à la surface de la peau.
- Pousser **AVEC PRÉCAUTION** le piston jusqu'à ce qu'il ne puisse pas aller plus loin et maintenir le piston enfoncé.

- Compter jusqu'à cinq pour garantir que la solution a été injectée totalement.
- Relâcher votre pouce du piston.
- L'aiguille se rétractera automatiquement dans la seringue où elle sera bloquée définitivement.

d) Les solutions injectables en stylos

Il existe des stylos pré-remplis mais également des stylos dans lesquels la patiente devra insérer une cartouche du médicament correspondant.

- Les stylos pré-remplis

Sont concernés :

- le Gonal-f® 300 UI/ 0,50 mL, 450 UI/0,75 mL et 900 UI/1,5 mL.
- le Bemfola® (tous les dosages)
- l'Ovitrelle®

▪ Le Gonal-f®

Les patients doivent recevoir un nombre suffisant de stylos pour la durée de leur traitement et être formés aux techniques d'injection appropriées.

Le stylo pré-rempli avec cartouche multidose est destiné à être utilisé pour plusieurs injections.

Le Gonal-f® doit être administré en sous-cutané.

Dès le début du traitement, il est conseillé d'utiliser le journal de traitement fourni dans la boîte afin de noter la quantité du médicament utilisée à chaque fois. Ceci permettra à la patiente de déterminer si la quantité du médicament qui reste dans le stylo est suffisante ou si elle aura besoin d'utiliser un autre stylo pour compléter la dose suivante.

Exemple d'utilisation du journal de traitement :

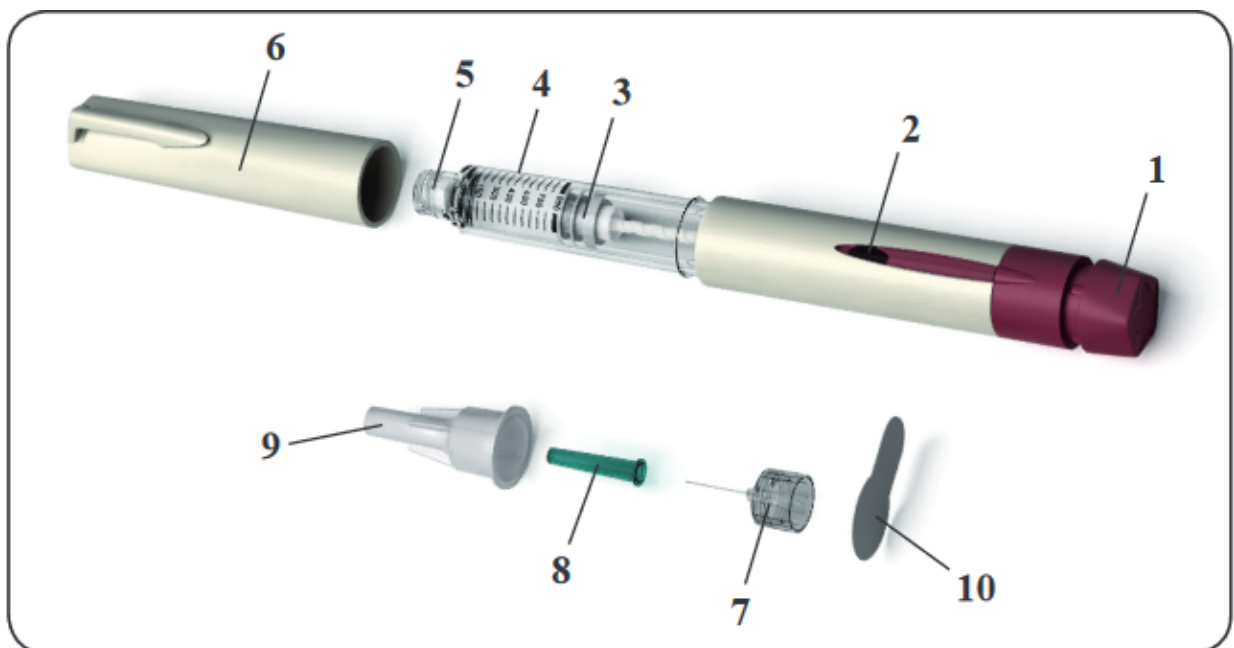
Jour	Date	Contenance du stylo (UI)	Dose de ce jour (UI)	Quantité restante dans le stylo (UI)
1	10/06/2011	450	150	$450 - 150 = 300$
2	11/06/2011	300	150	$300 - 150 = 150$

Au préalable, la patiente devra bien se laver les mains et préparer, sur la surface de travail propre, tout le matériel dont elle aura besoin :

- des compresses ou tampons imbibés d'alcool ou antiseptique
- le stylo pré-rempli
- une aiguille

Instructions pour un bon usage

Présentation du stylo :



- | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|--|
| 1. Bouton de sélection de dose | 5. Embout fileté | 9. Capuchon extérieur de l'aiguille |
| 2. Ecran d'affichage de dose | 6. Capuchon du stylo | 10. Languette de protection détachable |
| 3. Piston | 7. Aiguille amovible | |
| 4. Réservoir | 8. Capuchon intérieur de l'aiguille | |

Préparation du stylo

- Retirer le capuchon du stylo
- Prendre une aiguille neuve. Utiliser exclusivement les aiguilles "à usage unique" fournies avec le stylo pré-rempli de ce médicament.
- Vérifier que la languette détachable fermant le capuchon extérieur de l'aiguille n'est ni déchirée, ni détachée.
- Retirer la languette détachable.
- Maintenir fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.
- Insérer l'embout fileté du stylo à l'intérieur du capuchon extérieur de l'aiguille et visser-le jusqu'à ce qu'il soit bien fixé.
- Enlever le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement. Laisser le capuchon intérieur de l'aiguille en place.
- Ne pas jeter le capuchon extérieur de l'aiguille ; il sera nécessaire pour enlever l'aiguille du stylo pré-rempli après l'injection.

Préparation du stylo pré-rempli pour une première utilisation :

Regarder attentivement le réservoir.

- S'il n'y a pas de grosse bulle d'air, le stylo pré-rempli est prêt à être utilisé.
- S'il y a une grosse bulle d'air (bulle d'air qui remplit complètement l'extrémité du réservoir lorsque le stylo pré-rempli est tenu à la verticale avec l'aiguille pointée vers le haut), il faut l'éliminer. Il est possible que de petites bulles d'air restent collées à la paroi interne du réservoir, dans le stylo, il n'est pas nécessaire de les éliminer.

Pour éliminer une grosse bulle d'air :

- Tourner doucement le bouton de sélection de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la marque 25 précédé d'un point (.) s'affiche sur l'écran d'affichage de dose. Si cette position est dépassée, retourner simplement le bouton de sélection de dose en arrière jusqu'à la marque 25 précédée d'un point (.).
- Enlever ensuite le capuchon intérieur de l'aiguille et tenir le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
- Tapoter doucement sur le réservoir avec le doigt afin de faire monter toutes les bulles d'air vers l'aiguille. L'aiguille toujours pointée vers le haut, pousser doucement le bouton de sélection de dose aussi loin que possible.
- Une gouttelette doit se former à la pointe de l'aiguille ; ceci indique que votre stylo pré-rempli est prêt pour l'injection.

Sélection de la dose

- Sélectionner la dose nécessaire en tournant le bouton de sélection de dose jusqu'à lire sur l'écran d'affichage la dose prescrite par le médecin. Ne pas pousser et ne pas tirer sur le bouton de sélection de dose pendant qu'il est tourné.
- Pour régler la dose, tourner le bouton de sélection de dose dans un sens ou dans l'autre. **Si la dose a été dépassée, le bouton de sélection de dose peut être tourné simplement dans le sens inverse jusqu'à atteindre la dose correcte.**
- Vérifier la dose sélectionnée avant de passer à l'étape suivante. La dose indiquée sur l'écran d'affichage doit à présent correspondre à la dose qui a été prescrite par le médecin.

Injection de la dose

- Choisir le site d'injection.
- Nettoyer le site d'injection en l'essuyant à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
- Vérifiez à nouveau la dose indiquée sur l'écran d'affichage de dose.
- Enlever précautionneusement le capuchon intérieur de l'aiguille et jeter-le, si cela n'a pas encore été fait.
- Injecter la dose en introduisant doucement l'aiguille dans la peau puis, en appuyant à fond sur le bouton de sélection de dose.
- Laisser l'aiguille dans la peau, le bouton de sélection de dose enfoncé, pendant au moins 10 secondes.
- Le nombre correspondant au dosage montré sur l'écran d'affichage va retourner à 0. Ceci indique que la dose complète a été administrée.
- Après 10 secondes, maintenir le bouton de sélection de dose enfoncé et retirer l'aiguille de la peau.

Après l'injection

- S'assurer d'avoir bien injecté la dose complètement
- Vérifier que l'écran d'affichage de dose indique bien 0. Ceci confirme que la dose a été entièrement administrée.

ATTENTION :

Si un chiffre supérieur à 0 apparaît sur l'écran d'affichage de dose, cela indique que le stylo pré-rempli est vide et que la dose n'a pas été administrée complètement. Le nombre montré sur l'écran d'affichage de dose indique la quantité manquante de solution du médicament qu'il faut pour compléter la dose. C'est cette dose-là qu'il faut injecter en utilisant un autre stylo pré-rempli.

Retirez l'aiguille

Retirer l'aiguille après chaque injection.

- Maintenir fermement le stylo pré-rempli par le réservoir.
- Replacer soigneusement le capuchon extérieur de l'aiguille sur celle-ci.
- Saisir le capuchon extérieur de l'aiguille et dévisser l'aiguille en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Replacer le capuchon du stylo sur celui-ci.
- Jeter l'aiguille utilisée avec les précautions d'usage.

ATTENTION

- Toujours enlever l'aiguille du stylo pré-rempli avant de remettre le capuchon du stylo. Ne jamais ranger le stylo avec l'aiguille encore fixée. Le capuchon du stylo ne peut pas tenir sur le stylo pré-rempli si l'aiguille y est encore fixée.

• Le Bemfola®

Le stylo Bemfola® est pré-rempli avec une cartouche unidose, il est donc destiné à être utilisé pour une seule injection.

Le pharmacien devra délivrer le nombre de stylos nécessaire pour tout le traitement.

La patiente pourra sortir le stylo du réfrigérateur 5 à 10 minutes avant de l'utiliser.

L'injection se fera en sous-cutané.

Au préalable, la patiente devra bien se laver les mains et préparer, sur la surface de travail propre, tout le matériel dont elle aura besoin :

- des compresses ou tampons imbibés d'alcool ou antiseptique
- le stylo pré-rempli
- une aiguille

Instructions pour un bon usage :

Préparation du stylo pré-rempli

- Retirer la languette détachable de l'aiguille d'injection.
- Visser l'aiguille d'injection jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.
- Enlever les capuchons protecteurs extérieur et intérieur de l'aiguille.

Sélection de la dose

- Tenir le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
- Tapoter sur le stylo légèrement de façon à faire remonter d'éventuelles bulles d'air.
- Tenir le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et pousser le bouton de sélection de dose jusqu'au bout.

Note : La barre d'activation disparaît et une petite quantité de liquide jaillit.

Si une petite quantité de liquide ne jaillit pas, le stylo ne doit pas être utilisé.

- Tourner le bouton de sélection de dose jusqu'à ce que la dose souhaitée (barre de dose) apparaisse sur l'écran d'affichage. Le stylo est prêt pour l'injection.

Si la dose a été dépassée, le bouton de sélection de dose peut être tourné simplement dans le sens inverse jusqu'à atteindre la dose correcte.

Injection de la dose

La solution doit être immédiatement injectée au niveau de la zone d'injection indiquée par le médecin.

- Nettoyer le site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
- Plier légèrement la peau et enfoncer l'aiguille d'injection d'un coup sec avec un angle de 45° à 90°.
- Pousser le bouton de sélection de dose jusqu'au bout.

Note : Pousser lentement mais en continu ; la barre de dose disparaît.

Fin de l'injection : la barre de dose a complètement disparue derrière l'écran d'affichage (l'écran d'affichage indique la dose injectée).

Attendre 5 secondes, puis retirer l'aiguille d'injection.

Après avoir retiré l'aiguille : nettoyer le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.

Après l'injection

- Replacer précautionneusement le capuchon extérieur de l'aiguille.
- Jeter la boîte d'emballage, le capuchon intérieur de l'aiguille, la languette détachable, les compresses imbibées d'alcool et les instructions d'utilisation avec les ordures ménagères. - Ramener les stylos pré-remplis usagés à la pharmacie.

▪ L'Ovitrelle®

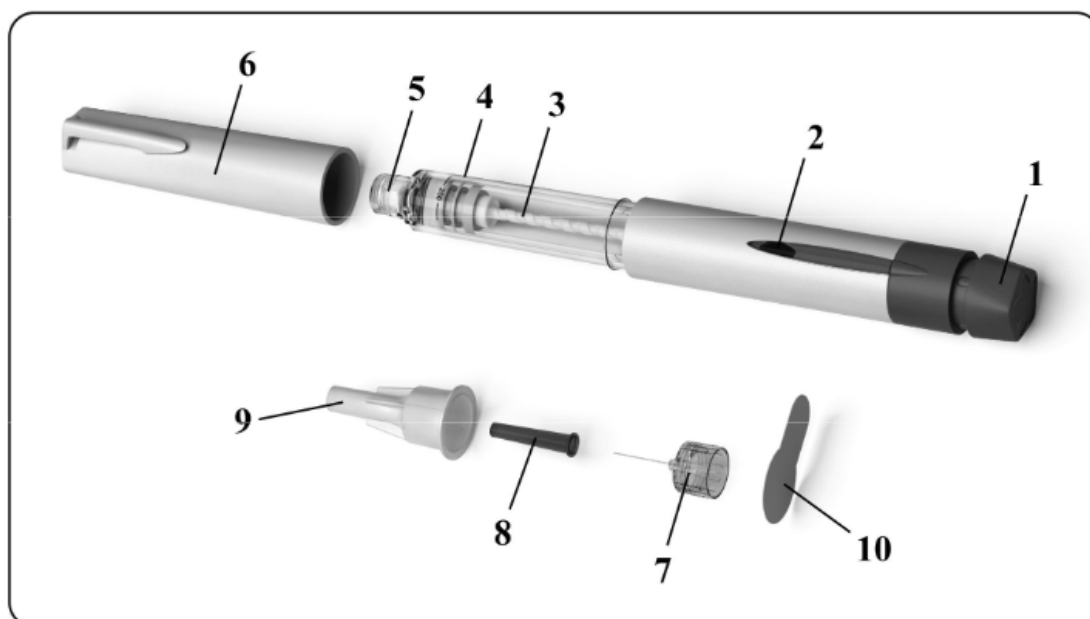
Le stylo pré-rempli permet une injection unique d'Ovitrelle® (hCG).

L'injection se fera en sous-cutané.

Au préalable, la patiente devra bien se laver les mains et préparer, sur la surface de travail propre, tout le matériel dont elle aura besoin :

- des compresses ou tampons imbibés d'alcool ou antiseptique
- le stylo pré-rempli
- une aiguille

Présentation du stylo



1. Bouton de sélection de dose
2. Écran d'affichage de dose
3. Piston
4. Réservoir
5. Embout fileté

6. Capuchon du stylo
7. Aiguille amovible
8. Capuchon intérieur de l'aiguille
9. Capuchon extérieur de l'aiguille
10. Languette de protection détachable

Instructions pour un bon usage :

Préparation du stylo pré-rempli

- Retirer le capuchon du stylo.
- Prendre l'aiguille.
- Retirer la languette détachable.
- Maintenir fermement le capuchon extérieur de l'aiguille.
- Insérer l'embout fileté du stylo à l'intérieur du capuchon extérieur de l'aiguille et visser-le jusqu'à ce qu'il soit bien fixé.
- Enlever le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement. Laisser le capuchon intérieur de l'aiguille en place.
- Ne pas jeter le capuchon extérieur de l'aiguille ; il sera utile pour enlever l'aiguille du stylo pré-rempli après l'injection.

Regarder attentivement le réservoir.

- S'il n'y a pas de grosse bulle d'air, le stylo pré-rempli est prêt à être utilisé.
- S'il y a une grosse bulle d'air (bulle d'air qui remplit complètement l'extrémité du réservoir lorsque le stylo pré-rempli est tenu à la verticale avec l'aiguille pointée vers le haut), il faut l'éliminer. Il est possible que de petites bulles d'air restent collées à la paroi interne du réservoir, dans le stylo, il n'est pas nécessaire de les éliminer.

Pour éliminer une grosse bulle d'air

- Tourner doucement le bouton de sélection de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'un point apparaisse sur l'écran d'affichage de dose. Si cette position est dépassée, retourner simplement le bouton de sélection de dose en arrière jusqu'au point.
- Enlever ensuite le capuchon intérieur de l'aiguille et tenir le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
- Tapoter doucement sur le réservoir avec le doigt afin de faire monter toutes les bulles d'air vers l'aiguille. L'aiguille toujours pointée vers le haut, pousser doucement le bouton de sélection de dose aussi loin que possible.
- Une gouttelette doit se former à la pointe de l'aiguille ; ceci indique que le stylo pré-rempli est prêt pour l'injection.

Réglage de la dose sur 250

- Tourner délicatement le bouton de sélection de dose dans le sens des aiguilles d'une montre. Une ligne droite apparaîtra sur l'écran d'affichage de dose ; continuer à tourner jusqu'à voir s'afficher le nombre "250".

L'affichage de la dose doit indiquer "250".

Injection de la dose

- Choisir le site d'injection, tel qu'indiqué par le médecin ou l'infirmier.
- Nettoyer le site d'injection en l'essuyant à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
- Vérifier à nouveau que la dose indiquée sur l'écran d'affichage de dose est bien "250". Si ce n'est pas le cas, l'ajuster.
- Enlever précautionneusement le capuchon intérieur de l'aiguille et jeter-le, si cela n'a pas encore été fait.
- Pour injecter la dose, d'abord introduire doucement l'aiguille dans la peau puis, appuyer à fond sur le bouton de sélection de dose.

- Laisser l'aiguille dans la peau, le bouton de sélection de dose enfoncé, pendant au moins 10 secondes.
- Le nombre correspondant à la dose apparaissant sur l'écran d'affichage va retourner à "0". Ceci indique que la dose complète a été administrée.
- Après 10 secondes, maintenir le bouton de sélection de dose enfoncé et retirer l'aiguille de la peau.

Après l'injection

- Vérifier que l'écran d'affichage de dose indique bien "0"
- Ceci confirme que la dose a été entièrement administrée. Ne pas tenter d'effectuer une deuxième injection.
- Pour retirer l'aiguille, maintenir fermement le stylo pré-rempli par le réservoir.
- Replacer soigneusement le capuchon extérieur de l'aiguille sur celle-ci.
- Saisir le capuchon extérieur de l'aiguille et dévisser l'aiguille.
- Replacer le capuchon du stylo sur celui-ci.

Élimination

- Une fois l'injection terminée, éliminer l'aiguille utilisée avec les précautions d'usage et jeter le stylo.
- Ramener le stylo pré-rempli usagé à la pharmacie.

- **Les stylos injecteurs avec cartouche**

Sont concernés le Puregon® 300 UI/0,36mL, 600 UI/0,72mL et 900 UI/1,08mL et l'Ovaleap® (tous les dosages).

Ces spécialités se présentent sous forme de cartouches multidoses qui ne peuvent être insérées que dans le stylo correspondant.

Les cartouches de Puregon® sont destinées à être introduites dans le stylo Puregon Pen et les cartouches d'Ovaleap® dans le stylo Ovaleap Pen.

Ces dispositifs médicaux doivent être prescrits à la patiente.

Lors de la délivrance des cartouches, si le stylo ne figure pas sur l'ordonnance, le pharmacien doit s'assurer que la patiente en possède déjà un.

Les injections se feront en sous-cutané.

- **Le Puregon Pen**

Le stylo injecteur est livré dans un étui de transport sans cartouche ni aiguille. Cet étui contient cependant des emplacements pouvant recevoir une cartouche de Puregon® et 3 aiguilles.

Puregon Pen peut délivrer des doses de Puregon® allant de 50 UI à 450 UI, par paliers de doses de 25 UI. La fenêtre de doses permet de lire facilement les chiffres

et les clics audibles aident à sélectionner la dose correcte. Une erreur dans la sélection de la dose peut être corrigée sans perdre de solution.




Chaque stylo Puregon Pen est garanti pendant 2 ans à partir de la date de délivrance.

Le dosage de la cartouche de Puregon® est indiqué par des codes couleur :

300 UI argent, 600 UI or, 900 UI bleu.

Le stylo est fourni avec un tableau d'enregistrement qui permettra à la patiente, si elle le remplit correctement à chaque injection, de vérifier la dose restante dans la cartouche du stylo.

Pensez à le montrer à la patiente et à lui expliquer son intérêt et son remplissage.

Date	Dose quotidienne à utiliser (UI/jour)	Contenu de la cartouche de Puregon	Quantité restante dans la cartouche de Puregon
jj/mm/aa	150 (B)	600 (A)	450 (C)
jj/mm/aa	150	450 (D) 	300 (E) 
jj/mm/aa	150	300 	150

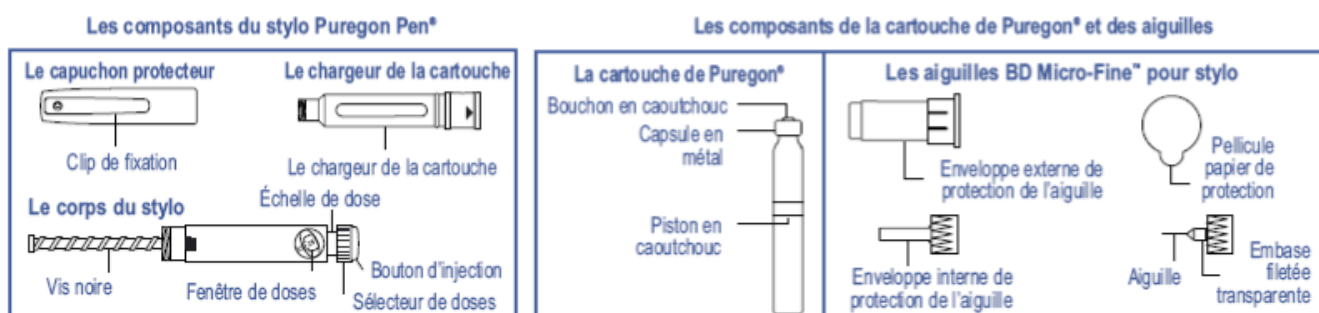
Exemple de tableau d'enregistrement

Au préalable, la patiente devra bien se laver les mains et préparer, sur la surface de travail propre, tout le matériel dont elle aura besoin :

- des compresses ou tampons imbibés d'alcool ou antiseptique
- le stylo Puregon Pen
- une aiguille
- une cartouche

Instructions pour un bon usage :

Présentation du stylo et des cartouches



Préparation du stylo pour une première utilisation ou un remplacement de cartouche

- En tenant fermement le corps du stylo d'une main, retirer le capuchon protecteur avec l'autre main. Posez le capuchon sur une surface propre et sèche.
- Dévisser le corps du stylo du chargeur de la cartouche. Poser séparément le corps du stylo et le chargeur sur une surface propre et sèche.

Chargement de la cartouche

- Retirer la cartouche de son emballage. Ne pas utiliser la cartouche de Puregon® si la solution contient des particules ou est trouble. S'assurer que la solution est à température ambiante avant de l'utiliser.
- Nettoyer le bouchon en caoutchouc de la cartouche avec une compresse imprégnée d'alcool.
- Prendre le chargeur pour y insérer la cartouche.
- Introduire en premier lieu l'extrémité comportant la capsule cerclée de métal.
- Prendre le corps du stylo et le mettre en contact avec le chargeur de la cartouche. La vis noire doit s'appuyer sur le piston en caoutchouc de la cartouche.
- Visser le corps du stylo entièrement dans le chargeur de cartouche.
- S'assurer qu'il n'y a pas d'espace entre le corps du stylo et le chargeur de la cartouche.
- La flèche sur le chargeur de la cartouche doit être centrée sur la marque jaune présente sur le corps bleu du stylo.
- Avant de vérifier l'écoulement de la solution et avant chaque injection d'une dose, vérifier que la flèche sur le chargeur de la cartouche et la marque présente sur le corps du stylo sont toujours alignées.

Fixation de l'aiguille sur le stylo

- Nettoyer l'extrémité ouverte du chargeur de la cartouche avec une compresse imprégnée d'alcool.
- Retirer l'aiguille de son enveloppe externe de protection.
- Ôter la pellicule papier de protection. Une aiguille ouverte ne doit ni être touchée ni être déposée sur n'importe quelle surface.
- Tenir l'enveloppe externe de protection de l'aiguille fermement dans une main et dans l'autre le chargeur de la cartouche.
- Pousser l'extrémité du chargeur de la cartouche dans l'enveloppe externe de protection. - Les visser ensemble solidement.
- Placer le stylo avec l'aiguille fixée sur une surface plane, propre et sèche.

Préparation du site d'injection

Le meilleur endroit pour l'injection est l'abdomen, sous le nombril, ou sur le haut de la jambe.

- Utiliser une compresse imprégnée d'alcool pour nettoyer la zone cutanée où l'aiguille va pénétrer.
- Nettoyer environ 4-5 cm autour du site d'injection.
- Laisser l'alcool sécher sur votre peau au moins une minute avant d'injecter la solution.

Vérification de l'écoulement de la solution de Puregon® à travers l'aiguille

- Retirer délicatement l'enveloppe externe de protection de l'aiguille tout en laissant en place l'enveloppe interne (recouvrant l'aiguille qui est désormais attachée au stylo).
- Placer l'enveloppe externe de protection de l'aiguille sur la table avec l'extrémité ouverte vers le haut. Elle sera nécessaire plus tard pour retirer en toute sécurité l'aiguille après l'injection.
- Retirer soigneusement l'enveloppe interne de protection de l'aiguille et la jeter.
- Tenir le stylo Puregon Pen avec l'aiguille pointée vers le haut.
- Tapoter le chargeur de la cartouche avec le doigt afin d'aider les bulles d'air à remonter vers le haut de l'aiguille. La présence de petites bulles d'air n'affectera pas la quantité de solution administrée.
- Suivre ces instructions pour charger une cartouche neuve dans le stylo Puregon Pen:
 - a. tourner le sélecteur de doses jusqu'à entendre un clic. Avec l'aiguille pointée vers le haut, pousser le bouton d'injection.
 - b. Surveiller l'apparition d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille.
 - c. S'il n'y a pas de gouttelette, répéter l'étape a (ci-dessus) jusqu'à ce qu'une gouttelette apparaisse.
- Si la cartouche de Puregon® a déjà été utilisée pour l'administration d'une dose de

Puregon[®], fixer simplement une nouvelle aiguille et surveiller la formation d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille.

Sélection de la dose

- Pour des doses de 50 UI à 450 UI, tourner le sélecteur de doses jusqu'à ce que la dose correcte soit alignée avec les tirets visibles de chaque côté de la fenêtre de doses.

- **Si par erreur, le nombre correct a été dépassé**, ne pas essayer de tourner le sélecteur de doses dans le sens inverse pour corriger l'erreur. **Continuer de tourner le sélecteur de doses dans la même direction au-delà de la marque 450 UI jusqu'à ce qu'il soit en butée. L'échelle de doses doit alors se déplacer librement.**

Pousser le bouton d'injection jusqu'au bout. Recommencer à sélectionner la dose en partant de "0".

Utilisation du stylo Puregon Pen pour une auto-injection de Puregon[®]

Une fois la dose appropriée a été sélectionnée sur le stylo Puregon Pen, l'injection est prête à être faite.

- Pincer la zone de peau déjà désinfectée entre deux doigts.
- Avec l'autre main, insérez franchement la totalité de l'aiguille dans la peau.
- Pousser le bouton d'injection jusqu'au bout afin d'injecter la totalité de la dose.
- Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau.
- Retirer l'aiguille et appuyer fermement sur le site d'injection avec une compresse imprégnée d'alcool.

Retrait et élimination de l'aiguille du stylo

- Placer l'enveloppe externe de protection de l'aiguille sur une table à surface plane avec l'ouverture tournée vers le haut. L'ouverture de l'enveloppe externe de protection de l'aiguille correspond à l'extrémité la plus ample portant la pellicule papier de protection.

- Sans tenir l'enveloppe externe de protection de l'aiguille, insérer avec soin l'aiguille (attachée au stylo Puregon Pen) dans l'ouverture de l'enveloppe externe de protection de l'aiguille et appuyer fermement.

L'enveloppe externe de protection de l'aiguille doit désormais être attachée au chargeur de cartouche et recouvrir l'aiguille.

- Prendre l'enveloppe externe de protection de l'aiguille et l'utiliser pour dévisser l'aiguille du chargeur de cartouche.

- Jeter soigneusement et immédiatement l'enveloppe externe de protection contenant l'aiguille utilisée.

- S'il reste suffisamment de Puregon[®] pour d'autres injections, remettre le capuchon du stylo sur le corps du stylo et conserver le stylo Puregon Pen dans un endroit sûr, soit dans le réfrigérateur entre +2°C et +8°C (ne pas congeler), soit à une

température inférieure ou égale à +25°C.

- Ne jamais conserver le stylo Puregon Pen avec une aiguille fixée dessus au risque qu'un peu de solution s'écoule provoquant un risque de contamination.

Retrait de la cartouche vide de Puregon®

- Avant de retirer la cartouche vide de Puregon® du stylo Puregon Pen, dévisser l'aiguille.

- Dévisser le corps du stylo du chargeur de la cartouche.

- Mettre le corps du stylo sur une surface propre et sèche et retirer la cartouche vide de Puregon® du chargeur de cartouche.

- Jeter prudemment la cartouche vide de Puregon® dans le même récipient sécurisé qui a été préalablement utilisé pour jeter l'aiguille.

- A cette étape,

soit

- Réassembler les éléments du stylo Puregon Pen sans la cartouche de Puregon® et conserver le stylo pour la prochaine injection.

Soit

- Insérer une nouvelle cartouche de Puregon® dans le chargeur de la cartouche, rassembler les éléments du stylo Puregon Pen ensemble, et les conserver en sécurité, soit dans le réfrigérateur entre +2°C et +8°C (ne pas congeler), soit à une température inférieure ou égale à +25°C.

▪ L'Ovaleap Pen (87)

Le stylo injecteur Ovaleap Pen est disponible gratuitement chez le grossiste.

Pensez toujours à demander à la patiente si elle en possède déjà un lorsque vous lui délivrez les cartouches d'Ovaleap®.

Dans le livret fourni avec le stylo, on retrouve un journal de traitement qui permettra à la patiente de connaître le nombre de doses restantes dans la cartouche en cours d'utilisation, à condition d'elle le remplisse correctement à chaque injection.

Le dosage de chaque cartouche d'Ovaleap® est indiqué par un code couleur : 300 UI violet, 450 UI jaune, et 900 UI bleu.

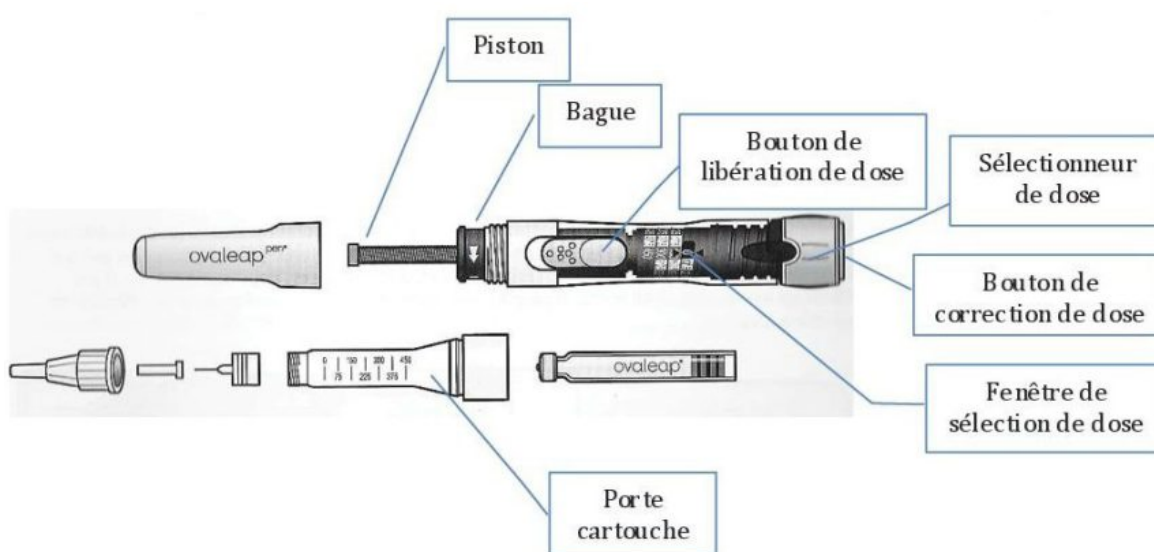
Au préalable, la patiente devra bien se laver les mains et préparer, sur la surface de travail propre, tout le matériel dont elle aura besoin :

- des compresses ou tampons imbibés d'alcool ou antiseptique
- le stylo Ovaleap Pen
- une aiguille
- une cartouche

L'injection se fera en sous-cutané.

Instructions pour un bon usage :

Présentation du stylo



Préparation du stylo pour une première utilisation ou pour remplacement de cartouche

- Dévisser le stylo ; le stylo se dévisse comme un stylo plume
- Vérifier que la fenêtre de dose indique bien « zéro », auquel cas, pousser le bouton de correction de dose.

Chargement de la cartouche

Pour les cartouches de 300 UI (violet) et 450 UI (jaune) :

- Il convient de sortir entièrement le piston afin de charger la cartouche.

Pour ce faire :

- Tourner la bague à la base du piston dans le sens opposé aux flèches blanches, puis, placer la cartouche sur le piston.

Il faut ensuite appuyer sur cette dernière jusqu'à l'arrêt du piston interne.

- Positionner le corps du stylo de façon à ce que l'une des flèches blanches située

sur la bague noire soit en face de la personne; tourner la bague dans le sens des flèches jusqu'à ce qu'une autre flèche se trouve devant la personne.

Toujours s'assurer de la présence d'un espace entre le piston et le bouchon de la cartouche.

- Revisser ensuite le porte cartouche au reste du stylo et vérifier à nouveau la présence d'un espace entre le piston et le bouchon de la cartouche.

Pour les cartouches de 900 UI (bleu) :

- Il convient que le piston interne soit entièrement rétracté à l'intérieur du stylo.

Pour ce faire :

- Tourner la bague à la base du piston dans le sens opposé aux flèches blanches, puis, placer la cartouche dans le porte cartouche capuchon métallique en premier.

- Visser fermement le porte cartouche au reste du stylo.

Amorçage du dispositif

- Visser une aiguille fournie dans la boîte de la cartouche.

- Supprimer les éventuelles bulles d'air et vérifier le bon écoulement de la solution : tourner le sélecteur de dose jusqu'à entendre deux « clics ».

En cas d'erreur, appuyer sur le bouton de correction de dose pour faire revenir le compteur à zéro.

- Tenir le stylo aiguille tournée vers le haut, et appuyer sur le bouton vert de libération de dose ; une gouttelette doit apparaître à l'extrémité de l'aiguille et le compteur doit revenir à zéro (si rien ne se produit, répéter l'opération).

Sélection de la dose prescrite par le médecin

- Tourner la molette jusqu'à la dose requise ; la dose choisie doit être alignée au centre de la fenêtre, les flèches vertes en face de la dose.

- En cas d'erreur, la dose peut être corrigée en appuyant sur le bouton de correction de dose.

L'injection

- Pincer la zone de peau, désinfectée au préalable, entre deux doigts.

- Avec l'autre main, insérer franchement la totalité de l'aiguille dans la peau.

- Presser le bouton de libération de dose vers l'aiguille.

- Compter jusqu'à dix avant de retirer l'aiguille ; le compteur de dose doit être revenu à zéro.

- Repositionner le capuchon de protection sur l'aiguille puis dévisser l'aiguille et la jeter dans le récipient sécurisé.

Changement de cartouche

- Dévisser le porte cartouche du stylo.
- Enlever la cartouche.
- Ramener le piston interne en tournant la bague dans le sens des flèches jusqu'à sentir une butée.

e) Cas particulier : Le Synarel® (88)

Le Synarel® est une solution pour pulvérisation nasale.

Un flacon délivre 60 doses. Chaque flacon contient suffisamment de solution pour l'amorçage de la pompe et les 60 pulvérisations.

Afin de s'assurer de l'exactitude des doses délivrées, le flacon ne doit pas être utilisé au delà de 30 jours si la prescription est d'une dose matin et soir, et de 15 jours si la posologie est doublée.

A la fin des 30 jours (ou 15 jours) , une petite quantité de liquide reste au fond du flacon.

Dites aux patients de ne pas essayer de l'utiliser, les doses pulvérisées seraient alors trop faibles ou inégales et ainsi l'efficacité du traitement serait diminué.

Le Synarel® peut être utilisé en cas de rhume ou de rhinite. En revanche, si le médecin a prescrit un décongestionnant intranasal, les pulvérisations de Synarel® devront être faites au moins 30 minutes avant l'utilisation du décongestionnant.

Mode d'emploi :

Amorçage de la pompe

- Retirer le capuchon protecteur, puis le clip de sécurité. Le clip de sécurité puis le capuchon seront remis en place après chaque utilisation.
- Appliquer deux doigts sur la bague de chaque côté de l'embout et le pouce sur le fond du flacon.
- Pour amorcer la pompe, actionner le mécanisme de pulvérisation en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes, jusqu'à ce qu'une première pulvérisation apparaisse.

Le flacon est alors prêt à l'emploi.

Cette opération d'amorçage de la pompe n'est à réaliser que lors de la première utilisation.

Instructions d'utilisation

- Effectuer un nettoyage soigneux du nez; le mouchage facilitera en effet l'absorption du produit.

- Retirer le capuchon protecteur, puis le clip de sécurité.
- Nettoyer l'extrémité de l'embout : tenir le flacon en position horizontale et rincer l'embout sous un filet d'eau chaude, tout en le frottant légèrement avec le doigt ou avec un tissu doux et propre. Essuyer ensuite l'embout avec un chiffon ou un tissu doux et propre

IMPORTANT :

Ne pas nettoyer l'embout du flacon pulvérisateur avec un objet pointu. Ceci pourrait l'endommager et cela aurait pour conséquence de délivrer une dose incorrecte.

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

- Placer les doigts comme indiqué précédemment (à l'amorçage).
- Pencher légèrement la tête en avant.
- Introduire l'embout vers l'arrière du nez en veillant à ce que le flacon reste bien en position verticale.
- Fermer l'autre narine avec le doigt.
- Tout en inspirant doucement, exercer une seule pression ferme et rapide sur le fond du flacon.
- Après la pulvérisation, retirer l'embout et pencher légèrement la tête en arrière de manière à assurer une bonne répartition du produit vers l'arrière du nez.
- Nettoyer l'extrémité de l'embout en tenant le flacon en position horizontale et en rinçant l'embout sous un filet d'eau chaude, tout en le frottant légèrement avec le doigt ou avec un tissu doux et propre.

Le nettoyage de l'embout avant et après chaque utilisation est important pour éviter son encrassement.

- Après utilisation, essuyer l'embout, remettre le clip de sécurité puis le capuchon protecteur à fond.

2) La conservation

Est indispensable à la bonne dispensation des médicaments, la précision des modalités de conservation de chaque traitement d'autant plus que les médicaments utilisés dans les protocoles de FIV se conservent, pour la plupart, au réfrigérateur.

Les médicaments doivent être conservés dans leur emballage d'origine, et pour la plupart à l'abri de la lumière.

Pour les spécialités contenant plusieurs doses dans leur conditionnement, la patiente devra noter la date de la première utilisation soit sur le dispositif soit sur le carnet de suivi fourni avec celui-ci.

Les médicaments qui doivent être conservés au froid doivent être placés dans le réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8°C.

Ils ne doivent ni être placés dans la porte du réfrigérateur ni dans le bac à légumes où la température est supérieure à 8°C.

De plus, ils ne doivent pas être congelés, il faut donc éviter tout contact entre les médicaments et le compartiment congélateur ou la paroi du fond du réfrigérateur (la température y est inférieure à 2°C).

Il faut également éviter que la porte du réfrigérateur ne reste trop longtemps ouverte pour éviter la remontée de la température.

Spécialité	Dosages	Conservation	
		Avant ouverture	Après ouverture /reconstitution
Ménopur®	75 UI/mL	2° <T< 8°C durant 36 mois	à utiliser immédiatement
	600 UI/mL	2° <T< 8°C durant 36 mois	T < 25°C durant 28 jours
Fertistarkit®	75 et 150 UI/mL	T < 25°C durant 24 mois	à utiliser immédiatement
Pergoveris®	150/75 UI	T < 25°C durant 36 mois	à utiliser immédiatement
Fostimonkit®	75, 150, 225 et 300 UI/mL	T < 25°C durant 24 mois	à utiliser immédiatement
Gonal-f®	75 UI/mL	T < 25°C durant 24 mois	à utiliser immédiatement
	1050 UI/1,75 mL	T < 25°C durant 24 mois	T < 25°C durant 28 jours
	300, 400 et 900 UI (stylos)	2° <T< 8°C durant 24 mois ou T < 25°C durant 3 mois	T < 25°C durant 28 jours (noter date de 1 ^{ère} utilisation sur stylo)
Bemfola®	75, 150, 225, 300 et 450 UI (stylos unidoses)	2° <T< 8°C durant 36 mois ou T < 25°C durant 3 mois	à utiliser immédiatement
Ovaleap®	300, 450 et 900 UI (cartouche)	2° <T< 8°C durant 24 mois ou T < 25°C durant 3 mois	T < 25°C durant 28 jours (noter date de 1 ^{ère} utilisation dans le carnet)

Puregon®	50 UI/ 0,5 mL	2° <T< 8°C durant 36 mois ou T< 25°C durant 3 mois	à utiliser immédiatement
	300, 600 et 900 UI (cartouche)	2° <T< 8°C durant 36 mois ou T< 25°C durant 3 mois	2° <T< 8°C ou T< 25°C durant 28 jours
Elonva®	100 µg/0,5 mL et 150 µg/0,5 mL	2° <T< 8°C durant 36 mois ou T< 25°C durant 1 mois	à utiliser immédiatement
Luveris®	75 UI/mL	T< 25°C durant 36 mois	à utiliser immédiatement
Ovitrelle®	250 µg/0,5 mL	2° <T< 8°C durant 24 mois	à utiliser immédiatement
Décapeptyl®	0,1 mg	T° ambiante durant 24 mois	à utiliser immédiatement
	LP 3 mg	T< 25°C durant 36 mois	à utiliser immédiatement
Synarel®	0,2 mg/ dose	T° ambiante durant 24 mois	T° ambiante durant 24 mois
Cétrotide®	0,25 mg/mL	T< 25°C durant 24 mois	à utiliser immédiatement
Orgalutran®	0,25 mg/0,5 mL	T° ambiante durant 36 mois	à utiliser immédiatement
Fyremadel Gé®	0,25 mg/0,5 mL	T° ambiante durant 24 mois	à utiliser immédiatement

3) Suivi des protocoles

Les protocoles de FIV sont lourds et contraignants.

Il est très important que la patiente ait compris le protocole et respecte les horaires de prise ou d'injections des médicaments.

Pour aider la patiente, un schéma explicatif du protocole peut lui être fait en indiquant les jours et heures d'injections ou de prise des médicaments.

Les injections se font le soir : cela permet de réévaluer la dose le soir-même après un monitoring réalisé le matin.

En cas d'oubli, l'injection peut être réalisée maximum une heure après.

Lorsque la patiente se présente au comptoir avec son ordonnance, il est préférable de lui délivrer, en une fois, la totalité des médicaments et consommables (qu'il faudra très certainement commander) nécessaires pour une cure, afin d'éviter qu'elle n'oublie de venir chercher le reste du traitement en temps et en heure ; ce qui pourrait compromettre les chances de réussite du traitement.

Elle doit également impérativement respecter le calendrier des examens cliniques et biologiques établi par le médecin.

4) La gestion des effets indésirables (69)

Les médicaments utilisés dans les protocoles de FIV peuvent provoquer des effets indésirables de faible gravité de type céphalés, troubles gastro-intestinaux, douleurs au point d'injection...

Cependant l'effet indésirable le plus redouté est le **syndrome l'hyperstimulation ovarienne (SHO)**.

Il est important que la patiente puisse détecter ces symptômes pour en informer le plus tôt possible son médecin car son pronostic vital est engagé.

Donc devant toute augmentation anormale du volume de l'abdomen avec ou sans prise de poids, de douleurs abdominales intenses ne cédant pas aux antalgiques avec troubles digestifs, une consultation médicale d'urgence est impérative.

Le traitement dépendra de la sévérité du SHO et sera à visé symptomatique.

- ➔ En cas de SHO léger, un prise en charge en ambulatoire est possible avec un repos stricte et une surveillance deux fois par semaine du poids, du périmètre ombilical, du taux d'hCG. Des antalgiques et le port de bas anti-thromboses en prévention des accidents thrombo-emboliques seront prescrits.
- ➔ En cas de SHO moyen, des antalgiques plus puissants, des antiémétiques, des bas anti-thrombose, des héparines de bas poids moléculaire seront prescrits. Le repos est également recommandé. Le poids et la diurèse seront surveillé tous les jours et une surveillance biologique sera mise en place tous les trois jours.

La prise en charge à domicile est possible.

Cependant, en cas d'apparitions d'un ou plusieurs symptômes évoquant une sévérité du SHO, notamment **une douleur abdominale sévère, des signes péritonéaux, des nausées résistantes au traitement, des vomissements incompatibles avec une hydratation normale, une anurie ou oligurie sévère, une ascite en tension, une dyspnée ou tachypnée, une hypotension et des malaises, des troubles hydroélectrolytiques, une hémococoncentration avec un hémocrite supérieur à 45 % et des**

perturbations du bilan hépatique, l'hospitalisation devra être immédiate.

→ Le SHO sévère nécessite une prise en charge hospitalière avec un suivi très étroit.

5) Les différents centres d'AMP dans le Nord-Pas-de-Calais (89)

Sur le site de l'Agence de la Biomédecine, on peut retrouver les établissements qui exercent une activité d'AMP dans les différentes régions de France.

Dans le Nord, le centre principal d'AMP est l'hôpital Jeanne de Flandre à Lille, où il est possible d'avoir recours à toutes les techniques d'AMP.

Ce tableau indique les différentes centres et leurs activités dans le Nord-Pas-de-Calais.

Ville	Établissement	IA	FIV	Don de sperme	Don d'ovocytes	Accueil d'embryons	Préservation de la fertilité	AMP en contexte viral
LILLE	HÔPITAL JEANNE DE FLANDRE	X	X	X	X	X	X	
LILLE	HÔPITAL PRIVE LE BOIS	X	X					
SAINT-SAULVE	CENTRE D'AMP DE LA POLYCLINIQUE DU PARC	X	X					
DUNKERQUE	BIOCERF DE DUNKERQUE	X						
LENS	CH DE LENS		X					
SAINT-MARTIN-BOULOGNE	CMCO COTE D'OPALE	X	X					
CALAIS	CENTRE BIOLOGIQUE	X						
HENIN-BEAUMONT	CENTRE DE BIOLOGIQUE NORD ARTOIS	X						
CALAIS	CH DE CALAIS	X	X					
LENS	INSTITUT DE BIOLOGIE CLINIQUE	X						

6) Cas de comptoir

a) Ordonnance n°1

**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**

Pôle Femme, Mère et Nouveau-né

**Service de Médecine de la Reproduction et
de Gynécologie endocrinienne**

Professeur D.D

FIV – protocole long agoniste nasal

Le 11/07/2016

Docteur C.D

Madame X

née le 23/09/1983

Prescription relative à l'affection exonérante

1) **SYNAREL** : 1 pulvérisation matin et soir (**intervalle de 12 heures à respecter**) à débiter le 18^{ème} jour du cycle et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.

QSP 4 semaines (soit 1 flacon).

A renouveler 1 fois si besoin.

2) **PUREGON 900 UI** : faire 400 UI/jour en sous-cutané à débiter **selon les consignes médicales** et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.

QSP 14 jours. A renouveler en fonction des besoins.

Injections sous-cutanées quotidiennes **à partir de 17 heures.**

Dimanche et jours fériés compris – à domicile.

3) **OVITRELLE 250 µg stylo** : 1 stylo pré-rempli à injecter en totalité en sous-cutané **à date et heure indiquée par l'équipe médicale (avant-veille de la ponction ovocytaire).**

Injection en sous-cutanée, à partir de 20 heures, à domicile.

Dimanches et jours fériés compris.

L'ordonnance a été prescrite à Madame X, âgée de 34 ans, par un médecin spécialisé exerçant dans un service hospitalier d'AMP.

L'ordonnance comporte la mention « Prescription relative à l'affection exonérante ».

De plus, la patiente a moins de 43 ans et il s'agit d'une première tentative de FIV.

Le traitement sera donc bien prise en charge à 100 %.

Analyse de l'ordonnance :

Il s'agit ici d'un protocole long agoniste.

Le Synarel®

Sa DCI est la nafaréline. C'est un agoniste de la GnRH à administration nasale qui permettra de bloquer l'ovulation spontanée.

Il sera administré à raison d'une pulvérisation le matin dans une narine et une pulvérisation le soir dans la narine controlatérale quotidiennement à partir du 18^{ème} jour du cycle précédent la stimulation, et ce jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation.

Le traitement est prescrit pour 4 semaines, il faut donc 60 doses, un flacon de Synarel® suffira donc bien.

Le Puregon®

Sa DCI est la follitropine bêta. Il s'agit d'une FSH recombinante utilisée pour induire une croissance folliculaire multiple.

Le Puregon® 900 UI se présente sous forme de cartouche à utiliser avec le stylo injecteur Puregon Pen. Ici, il n'est pas prescrit. Il faut donc s'assurer que la patiente en possède déjà un ou dans le cas contraire, lui avancer et lui demander de le faire prescrire.

Le stylo Puregon Pen permet une auto-administration du traitement, cependant la première injection devra être faite sous contrôle médical direct.

La posologie prescrite est de 400 UI par jour à injecter en sous-cutané pendant 14 jours.

Une cartouche permettra l'administration de deux doses de 400 UI de Puregon®, et il restera 100 UI dans la cartouche. La patiente peut, si elle le souhaite, s'administrer les 100 UI restantes et s'injecter les 300 UI d'une autre cartouche, ou ne pas utiliser ces unités et éviter ainsi d'avoir à réaliser deux injections. Quoiqu'il en soit, il faudra délivrer au total 7 boîtes de une cartouche pour le cycle.

Il y aura suffisamment d'aiguilles dans les boîtes pour la durée du traitement.

Le début des injections sera déterminé par les médecins lorsque la désensibilisation aura eu lieu. Les injections se feront quotidiennement à une heure fixe après 17 heures jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation.

L'Ovitrelle®

Sa DCI est la choriogonadotropine alpha. Il permettra le déclenchement de l'ovulation.

La patiente devra injecter la totalité du stylo en sous-cutané à la date et à l'heure qui lui seront communiqués par le médecin.

Il est préférable de délivrer l'intégralité du traitement à la patiente pour éviter qu'elle n'oublie de venir récupérer le reste du traitement.

Il est important de rappeler à la patiente les modalités d'injection et de conservation des médicaments prescrits.

Elle doit respecter le protocole, les dates et horaires communiqués par le médecin.

Il ne faut pas oublier de lui parler des effets indésirables, et notamment des signes d'un SHO en essayant de ne pas l'alarmer.

Le rappel des règles hygiéno-diététiques doivent être également fait.

Le pharmacien est là pour écouter et rassurer la patiente si elle en a besoin.

b) Ordonnance n°2

**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**

Pôle Femme, Mère et Nouveau-né

**Service de Médecine de la Reproduction et
de Gynécologie endocrinienne**

Professeur D.D

Le 15/03/2016

Docteur C.L-M

Madame X

née le 17/01/1988

Prescription relative à l'affection exonérante

1) **GONAL-F**: 150 UI/jour en sous-cutané à partir du 2^{ème} jour des règles et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE. Stylos de 450 UI

QSP 14 jours.

A renouveler en fonction des besoins.

Injections sous-cutanées quotidiennes **à partir de 17 heures.**

Dimanche et jours fériés compris – à domicile.

2) **OVITRELLE 250 µg stylo** : 1 stylo pré-rempli à injecter en totalité en sous-cutané **à date et heure indiquée par l'équipe médicale.**

Injection en sous-cutanée, à partir de 20 heures, à domicile.

Dimanches et jours fériés compris.

1) et 2) à renouveler pour 3 cycles au total.

3) **ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5mL** : 1 seringue pré-remplie à injecter en sous-cutané en fin de journée à partir de 17 heures et **à débiter uniquement sur prescription médicale et seulement si nécessaire.**

A poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.

QSP 3 jours

A renouveler 2 fois **seulement si besoin.**

Injections sous-cutanées quotidiennes **à partir de 17 heures.**

Dimanche et jours fériés compris – à domicile.

L'ordonnance est destinée à Mme X âgée de 30 ans. La prescription a été faite par un médecin spécialisé exerçant dans un service hospitalier d'AMP.

L'ordonnance comporte la mention « Prescription relative à l'affection exonérante ».

De plus, la patiente a moins de 43 ans et il s'agit d'une première tentative de FIV.

Le traitement sera donc bien prise en charge à 100 %.

Analyse de l'ordonnance :

Il s'agit ici d'un protocole antagoniste.

Le Gonal-f®

Sa DCI est la follitropine alpha. C'est une FSH recombinante utilisée pour induire une croissance folliculaire multiple.

Le médecin a prescrit du Gonal-f® 450 UI qui se présente sous forme de stylo multidose. Le stylo permet l'auto-administration des doses en sous-cutané, cependant la première injection devra être faite sous contrôle médical.

La patiente s'administrera 150 UI de Gonal-f® tous les jours à heure fixe à partir du 2^{ème} jour des règles et ceci jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation.

Le Gonal-f® est prescrit pour 14 jours, la patiente aura donc besoin de 2100 UI, ce qui équivaut à cinq stylos de Gonal-f® 450 UI. Chaque boîte contient 12 aiguilles, la patiente en aura donc suffisamment pour les 14 jours de traitement.

Il est important de rappeler à la patiente de noter la date de la première injection sur son stylo et de remplir à chaque injection son journal de traitement. Le stylo pourra être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant 28 jours.

L'Orgalutran®

Sa DCI est le ganirélix. C'est un antagoniste de la GnRH qui permettra de bloquer l'ovulation spontanée.

Il se présente sous forme de seringue pré-remplie dosée à 0,25 mg/mL correspondant à la dose d'une injection. La patiente pourra s'auto-administrer l'Orgalutran® en sous-cutané ou faire appel à une infirmière pour les injections, sachant que la première administration devra être faite sous contrôle médical.

Le début des injections sera déterminé par les médecins lorsque la désensibilisation aura eu lieu. Les injections se feront quotidiennement à une heure fixe après 17 heures jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation.

Le pharmacien délivrera trois boîtes d'Orgalutran®. Chaque boîte contient les aiguilles nécessaires aux injections.

L'Ovitrelle®

Sa DCI est la choriogonadotropine alpha. Il permettra le déclenchement de l'ovulation.

La patiente devra injecter la totalité du stylo en sous-cutané à la date et à l'heure qui lui seront communiqués par le médecin.

L'ordonnance permettra, si besoin, la délivrance des médicaments nécessaires pour la réalisation de trois tentatives.

Comme pour l'ordonnance précédente, il est préférable de délivrer l'intégralité du traitement à la patiente pour éviter qu'elle n'oublie de venir récupérer le reste du traitement.

Il est important de rappeler à la patiente les modalités d'injection et de conservation des médicaments prescrits.

Elle doit respecter le protocole, les dates et horaires communiqués par le médecin.

Il ne faut pas oublier de lui parler des effets indésirables, et notamment des signes d'un SHO en essayant de ne pas l'alarmer.

Le rappel des règles hygiéno-diététiques doivent être également fait.

Le pharmacien est là pour écouter et rassurer la patiente si elle en a besoin.

c) Ordonnance n°3

**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**

Pôle Femme, Mère et Nouveau-né

**Service de Médecine de la Reproduction et
de Gynécologie endocrinienne**

Professeur D.D

Le 12/09/2016

Docteur C.L-M

Madame X

née le 23/09/1983

Prescription relative à l'affection exonérante

- **PROGESTAN Gé 200 mg NON SUBSTITUABLE**1 boîte

1 capsule matin, midi et soir à mettre au fond du vagin dès le soir de la ponction

A renouveler 3 fois si grossesse

QSP 16 jours

- **PARACÉTAMOL 1 gramme**1 boîte

jusqu'à 3 par jour (à avaler) si douleurs après ponction

- **SPASFON cp**.....1 boîte

2 comprimés, 1 heure avant le remplacement des embryons

- **XANAX 0,5**1 boîte

1 comprimé 1 heure avant le remplacement des embryons

Cette ordonnance fait suite aux ordonnances précédentes. Elle contient des médicaments adjuvants à la ponction et au transfert embryonnaire.

Le Progestan Gé

Il s'agit de progestérone qui sera utilisée dans le but de maintenir la phase lutéale après la ponction ovocytaire.

Elle se présente sous forme de capsule molle orale ou vaginale. Ici, la patiente devra introduire les capsules au fond du vagin, à raison d'une capsule matin, midi et soir dès le soir de la ponction pendant 16 jours, et si grossesse il y a, elle devra continuer le traitement pendant deux mois.

Le Paracétamol

Il s'agit d'un antalgique de niveau 1.

La patiente pourra prendre jusqu'à 3 grammes de paracétamol par 24 heures à raison d'un gramme toutes les 6 heures en cas de douleurs après la ponction ovocytaire.

Le Spasfon®

Sa DCI est le phloroglucinol. Il permet de diminuer les spasmes des fibres musculaires lisses notamment au niveau utérin.

La patiente prendra deux comprimés de Spasfon® une heure avant le transfert embryonnaire afin de prévenir les contractions.

Le Xanax®

Il s'agit d'alprazolam dosé à 0,5 mg. C'est une benzodiazépine à action anxiolytique.

La patiente prendra un comprimé de Xanax® 0,5 mg une heure avant le transfert dans le but de diminuer son anxiété.

Le pharmacien peut rassurer la patiente quant à l'innocuité de ces médicaments, à ces doses-ci, au cours de la grossesse.

Conclusion

Comme tous les mammifères, l'Homme possède une reproduction sexuée. Cette reproduction est guidée par des phénomènes hormonaux, psychiques, mais aussi sociaux. A ce titre, le désir d'enfant est gravé non seulement dans de multiples codes, mais aussi dans une logique d'espèce.

Toute anomalie physiologique ou génétique ainsi que les agressions extérieures peuvent venir fragiliser le potentiel reproductif de chacun.

Grâce à l'évolution de la science et de la médecine, l'Assistance Médicale à la Procréation a vu le jour.

Ces techniques complexes sont récentes mais elles ont permis la naissance de plus de 200000 enfants en France.

La prise en charge thérapeutique commence par un bilan complet permettant de déterminer la cause de l'infertilité du couple et de leur proposer un traitement adapté et individualisé ; il n'existe pas de traitement standard. Ceci est possible grâce au développement de nombreux médicaments dans ce domaine.

L'AMP fait intervenir de nombreux acteurs de santé dont le pharmacien d'officine. Il a un rôle à jouer à chaque étape de ce long et contraignant parcours.

Il devra écouter et aider les couples en leur donnant des conseils pertinents pouvant améliorer leurs chances de concevoir notamment en leur prodiguant des conseils hygiéno-diététiques pouvant améliorer leur fertilité mais également pouvant augmenter les chances de réussite du traitement.

Il a un rôle indispensable d'accompagnement lors de la mise en place du traitement qui nécessite l'administration quotidienne de nombreux médicaments mais également d'examens cliniques et biologiques.

La délivrance des médicaments doit s'accompagner de tous les conseils concernant leur posologie, leur administration, leur modalité de conservation mais également de la gestion des effets indésirables notamment du SHO qui peut s'avérer létal.

Le pharmacien, de part sa proximité, doit pouvoir également accompagner, sur un plan psychologique, les couples perdus et désespérés par les tentatives, parfois, infructueuses.

Il doit également pouvoir répondre au mieux à toutes les questions que se posent les couples engagés dans ce parcours moralement et physiquement éprouvant.

En ce sens la formation est primordiale pour les pharmaciens d'officine, d'autant plus que les techniques d'AMP évoluent en permanence.

Annexes : Ordonnances originales

Ordonnance n°1



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

N° FINESS
590006607



Pôle Femme, Mère et Nouveau-né
**Service de Médecine de la Reproduction et
de Gynécologie endocrinienne**
Professeur D. D

FIV- protocole long agoniste nasal

Secrétariat :

☎ : 03 20 44 68 97 - Fax : 03 20 44 66 43
E-mail : Secretariat.AMP@CHRU-LILLE.FR

Coordonnatrice :

☎ : 03 20 44 54 50
E-mail : coordonnatriceamp@CHRU-LILLE.FR

Suivi de stimulation :

☎ : 03 20 44 50 40

DOCTEUR C D

Ancien chef de Clinique - Faculté de Médecine de Lille
N° RPPS : 1000 22 58 571

Le 11.07.16

Madame



16040360 E 11/07/2016

us:
nais: 23/09/1983

F



- 1) **SYNAREL**: ...1... pulvérisation(s) matin et soir (**intervalle de 12 heures à respecter**) à débiter le ...18...^{ème} jour du cycle et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.

QSP 4 semaines (soit 1 flacon).

A renouveler 1 fois si besoin.

- 2) **PUREGON** 900 UI : *pure 400* UI/jour en sous-cutané à débiter **selon les consignes médicales** et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.

QSP 14 jours. A renouveler en fonction des besoins.

Injections sous-cutanées quotidiennes **à partir de 17 heures**.

Dimanches et jours fériés compris – à domicile.

- 3) **OVITRELLE 250 µg stylo** : 1 stylo pré-rempli à injecter en totalité en sous-cutané **à date et heure indiquées par l'équipe médicale (avant-veille de la ponction ovocytaire)**.

Injection sous-cutanée, à partir de 20 heures, à domicile.

Dimanches et jours fériés compris.

ART. L 322-3-12
Prescription relative à
l'affection exonérante



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

N° FINESS
590006607

Pôle Femme, Mère et Nouveau-né
**Service de Médecine de la Reproduction et
de Gynécologie endocrinienne**
Professeur D. D

Secrétariat :

☎ : 03 20 44 68 97

E-mail : Secretariat.AMP@CHRU-LILLE.FR

Fax : 03 20 44 66 43

Suivi de stimulation :

☎ : 03 20 44 50 40

Le 15/03/16



15495585 E 22/01/2016

DOCTEUR C L -M

Ancien chef de Clinique - Faculté de Médecine de Lille

N° RPPS : 1000 22 21 538

us :

naiss : 17/01/1988

F



1) GONAL F 150 UI/jour en sous-cutané à partir du 2^{ème} jour des règles et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.
QSP 14 jours.

A renouveler en fonction des besoins.

Injections sous-cutanées quotidiennes à partir de 17 heures.

Dimanches et jours fériés compris - à domicile.

stylos de 450 UI =

2) OVITRELLE 250 µg stylo : 1 stylo pré-rempli à injecter en totalité en sous-cutané à date et heure indiquées par l'équipe médicale.

Injection sous-cutanée, à partir de 20 heures, à domicile.

Dimanches et jours fériés compris.

1), 2) à renouveler pour ... 3 ... cycles. au total

3) ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5mL : 1 seringue pré-remplie à injecter en sous-cutanée en fin de journée à partir de 17 heures et à débiter uniquement sur prescription médicale et seulement si nécessaire.

A poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.

QSP 3 jours.

A renouveler 2 fois seulement si besoin.

Injections sous-cutanées quotidiennes à partir de 17 heures.

Dimanches et jours fériés compris - à domicile.

ART . L 322-3-12

Prescription relative à
l'affection exonérante

Hôpital Jeanne de Flandre - 2 Avenue Eugène Avinée 59037 LILLE CEDEX
Standard CHRU : 03 20 44 59 62 - Métro CHR Calmette - www.chru-lille.fr



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

N° FINESS
590006607

590006607

Pôle Femme, Mère et Nouveau-né
**Service de Médecine de la Reproduction et
de Gynécologie endocrinienne**

Professeur D. D

Le,

12/09/16

Secrétariat :

☎ : 03 20 44 68 97

E-mail : secretariat.amp@chru-lille.fr

Fax : 03 20 44 66 43

Suivi de stimulation :

☎ : 03 20 44 50 40

Madame



16157747 30/08/2016

us:
nais: 23/09/1983

F

Praticiens Hospitaliers

Pr S. J -C

Dr C. D

Dr C. L -M

Dr M. L -B

Dr G. R

Dr P. T -D

- **PROGESTAN Gé 200 mg NON SUBSTITUABLE** 1 boîte
1 capsule matin, midi et soir à mettre au fond du vagin dès le soir de la ponction
A renouveler 3 fois si grossesse QSP 16 jours
- **PARACETAMOL 1 gramme**.....1 boîte
jusqu'à 3 par jour (à avaler) si douleurs après ponction
- **SPASFON cp**.....1 boîte
2 comprimés, 1 heure avant le remplacement des embryons
- **XANAX 0,5**.....1 boîte
1 comprimé 1 heure avant le remplacement des embryons

ART. L 322-3-12

1. Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital féminin [Internet]. [cité 31 mai 2016]. Disponible sur: <https://www.docteur-benchimol.com/gynecologie/8-anatomie-fonctionnelle-de-l-appareil-genital-feminin.html>
2. Bazot M, Férida B, Dechoux-Vodovar S, Beldjord S, Thomassin-Naggara I. Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. *Feuill Radiol.*2016;56(2):65-84.
3. Wémeau J-L, Vialettes B, Schlienger J-L, Rolling A-C. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
4. Benoit G, Giuliano F. Anatomie du pénis, des organes érectiles et de l'urètre. *EMC-Urol.* 1993;1-0.
5. Bailleul J, Mauroy B. Anatomie du testicule, des voies spermatiques et des bourses. *EMC-Urol.* 1991:1-0(18-600-A-10).
6. Appareils génitaux [Internet]. [cité 7 juin 2016]. Disponible sur: <http://ww3.ac-poitiers.fr/svt/activite/l-geneste/reproduction/appareils%20g%C3%A9nitaux.htm>
7. Formation des ovocytes et ovulation - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. 2016 [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.chu-toulouse.fr/formation-des-ovocytes-et>
8. Hennen G. *Endocrinologie.* De Boeck Supérieur; 2001. 524 p.
9. Courbiere B, Perrin J, Conte-Devolx B, Brue T, Christin-Maitre S. Contrôle génétique du capital folliculaire. *EMC - Gynécologie.* 2013;8(1):1-7.
10. Folliculogenèse - Dictionnaire médical [Internet]. [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: <http://dictionnaire-medical.net/term/10515,1,xhtml>
11. Cycle ovarien [Internet]. [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/cycle-menstruel/298-cycle-ovarien>
12. Fécondation [Internet]. [cité 26 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/dbefruchtung/resumebefru01.html>
13. Le parcours des spermatozoïdes jusqu'à l'ovule - la capacitation [Internet]. [cité 26 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/dbefruchtung/weg01.html>
14. Geenen V. Introduction à l'embryologie animale.2015 [cité 26 juill 2016]; Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/178415>
15. *PHYSIOLOGIE DE LA PROCRÉATION - Le complexe hypothalamo-hypophysaire* [Internet]. [cité 27 juill 2016]. Disponible sur: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/04_1_hypothalamo.html
16. Nhuan TQ. À propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. *Immuno-Anal Biol Spéc.*2003;18(1):35-40.
17. 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.

18. Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, et al. Cycle menstruel. EMC - Gynécologie. 2011;6(1):1-17.
19. AXE GONADOTROPE FEMININ - AXE GONADOTROPE FEMININ.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/AXE%20GONADOTROPE%20FEMININ.pdf>
20. Page CP. Pharmacologie intégrée. De Boeck Supérieur; 1999. 622 p.
21. hypofertilité,infertilité stérilité, définitions et principales causes [Internet]. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: http://www.fivfrance.com/page_sterilite.html
22. Quignot Nadia, Barouki R, Lesné L, Lemazurier E, Jégou B. Mécanisme et enjeux de la perturbation endocrinienne. BEH - Bull Épidémiologique Hebd. 2012;7-8-9:115-9.
23. Khoshnood B, Bouvier-Colle M-H, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. Rev Sage-Femme.2009;8(3):145-60.
24. Un premier enfant à 28 ans | Insee [Internet]. 2017 [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281068>
25. Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 - Insee Première - 1642 [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280>
26. Un premier enfant à 28 ans | Insee [Internet]. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281068>
27. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. Gynécologie. 2014;9(2):1-7.
28. Infertilité. In: 120 Questions en Gynécologie-Obstétrique. 3e édition. Elsevier; 2014. p. 311-28.
29. Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine: stratégie de la prise en charge. Ann Urol. 2007;41(1):6-11.
30. Maubon A, Pouquet M, Piver P, Mazet N, Viala-Trentini M, Rouanet JP. Imagerie de l'infertilité féminine. J Radiol. 2008;89(1):172-83.
31. Remoue L, Fauvet R. Endométriose génitale et extragénitale. EMC - Traité Médecine AKOS. 2007;2(4):1-11.
32. Galiano M. Dysfonctions sexuelles. EMC - AKOS Traité Médecine. 2017;1-5.
33. Droupy S. Sexualité et pathologies urologiques. Presse Médicale. 2014;43(10):1106-10.
34. Boillot B, Teklali Y, Moog R, Droupy S. Les malformations congénitales du pénis. Progrs En Urol. 2013;23(9):664-73.
35. Moog R. Malformations congénitales de la verge. EMC -Pédiatrie 4-083--40. 2007;
36. Code de la santé publique | Legifrance - Article L2141-1 [Internet]. [cité 6 juin 2017].

Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000024325489&idSectionTA=LEGISCTA000006171132&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170606>

37. Les finalités de l'AMP [Internet]. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.amp-lille.fr/pages/view/26>
38. Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC - Traité Médecine AKOS. 2010;3-1362.
39. Gout C, Rougier N, Oger P, Dorphin B, Kahn V, Jacquesson L, et al. Assistance médicale à la procréation et VIH : revue des indications, techniques et résultats. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2011;39(12):704-8.
40. Rock A, Marcelli F, Robin G, Mitchell V, Leroy C, Rigot J-M. Aspects cliniques et paracliniques des syndromes de Klinefelter consultant pour infertilité masculine. Prog En Urol. 2014;24(12):757-63.
41. Collège universitaire des enseignants d'urologie (France), Traxer O. Urologie. Paris: Ellipses; 2006.
42. Courbe ménothermique [Internet]. [cité 23 août 2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/gynecologie_examen/site/html/5.html
43. Emile C. Exploration de l'infertilité du couple aujourd'hui : quel bilan pour quel traitement ? Option/Bio. 2016;27(537):22-3.
44. Pillon F. L'assistance médicale à la procréation. Actual Pharm. 2012;51(512):19-21.
45. Bry-Gaillard H, Massin N, Young J. Infertilité du couple : étiologies et prise en charge. EMC - Endocrinol - Nutr. 2014;11(3):1-15.
46. Formation Ospharm: « Le rôle du pharmacien face à la prise en charge de l'infertilité ». 2015.
47. Grenaud É, Dechaud H, Aligier N, Hedon B. Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). Encycl Méd-Chir Gynécologie. 2003;755-A-10:16p.
48. Cédric-Durnerin I. Antagonistes de la « gonadotropin-releasing hormone » en aide médicale à la procréation. EMC - Gynécologie. 2017;12(2):1-10.
49. Letouzey V, Reyftmann L, Brunet C, Dechaud H, Hedon B. Agonistes de la « gonadotropin releasing hormone » (GnRH). EMC - Gynécologie. 2009;1-6.
50. Faure S. Médicaments inducteurs de l'ovulation. Actual Pharm. 2015;54(551):55-9.
51. Thériaque [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php
52. Accueil - VIDAL Evidal [Internet]. [cité 7 févr 2018]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/>

53. Luyet C, Uras R, Romoscanu I, Vulliemoz N, Ventura P, de Ziegler D. Synchronisation du cycle menstruel et des follicules ovariens. *Mt Médecine Reprod.* 2005;7(5-6).
54. Schwarz C, Irion NF, Klein TJ, Righetti A, de Ziegler D, Bischof P. Identification du signal FSH intercycle par la mesure de la FSH urinaire (FSHu). *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2006;34(6):493-8.
55. de Ziegler D, Fraisse T, de Candolle G, Vulliemoz N, Bellavia M, Colamaria S. Roles of FSH and LH during the follicular phase: insight into natural cycle IVF. *Reprod Biomed Online.* 2007;15(5):507-13.
56. Coudert P, Daulhac-Terrail L. Thérapeutiques associées à la prise en charge de l'infertilité. *Actual Pharm.* 2017;56(570):23-8.
57. Les médicaments inducteurs de l'ovulation: les gonadotrophines - Recommandations de l'ANSM [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fa52d19095de16df7be47b08206fa9de.pdf
58. Bonneau M, Hedon B, Hamamah S, Torre A. Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde. *EMC - Gynécologie.* 2017;0(0):1-20.
59. Le Chatton M, Wittemer C, Schweitzer T, Lestrade F, Ragage J-P. Le déclenchement par agonistes de la Gonadotropin releasing hormone (GnRH) est-il bénéfique ou délétère ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2016;44(7-8):403-9.
60. Prajapati K, Desai M, Shah S, Choudhary S, Aggarwal R, Mishra V. Treatment Outcome of Ovulation-inducing Agents in Patients with Anovulatory Infertility: A Prospective, Observational Study. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(3):116-21.
61. Xiao J, Su C, Zeng X. Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. Tian X, éditeur. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e106854.
62. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med.* 2015;3(10).
63. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2012;10:26.
64. Machelon D la communication de V. Cellules de la granulosa et indicateur de la qualité ovocytaire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2006;35(5):14-8.
65. Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. *EMC - Traité Médecine AKOS.* 2010;3-1362.
66. Les techniques d'AMP - Eurabio [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.eurabio.fr/aide-medicale-a-la-procreation/les-techniques-damp.html>
67. Prasivoravong J, Marcelli F, Keller L, Ducrocq B, Rigot J-M. L'AMP pour les urologues en 2014. *Prog En Urol - FMC.* 2014;24(3):F68-72.

68. Abbara A, Islam R, Clarke SA, Jeffers L, Christopoulos G, Comminos AN, et al. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2018 [cité 21 févr 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.13569>
69. Le Gouez A, Naudin B, Grynberg M, Mercier F-J. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011;30(4):353-62.
70. Barrière P, Dewailly D, Duhamel A, Gayet V. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne après stimulation par hMG hautement purifiée dans le cadre de la fécondation in vitro : étude observationnelle SHOview. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2017;45(5):283-90.
71. Lesourd-Pontonnier F. Procréation médicalement assistée et gestion du risque thrombotique. *JMV-J Médecine Vasc*. 2017;42(2):73.
72. Pages-Bouic E, Millet I, Curros-Doyon F, Faget C, Fontaine M, Taourel P. Douleurs pelviennes aiguës en contexte septique et aseptique chez la femme. *J Radiol Diagn Interv*. 2015;96(5):401-12.
73. Dechanet C, Belaisch-Allart J, Hédon B. Éléments de pronostic de la prise en charge du couple infécond. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010;39(8):S9-26.
74. Sarfati J, Young J, Christin-Maitre S. Obésité et fertilité de la femme. *Ann Endocrinol*. 2010;71:S49-53.
75. Donnadiou A, Pasquier M, Meynant C, Hugues J-N, Cédric-Durnerin I. Nutrition et infertilité féminine. *Cah Nutr Diététique*. 2009;44(1):33-41.
76. Haute Autorité de Santé - HAS - Accueil [Internet]. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil
77. Sépaniak S, Forges T, Monnier-Barbarino P. Tabac et fertilité chez la femme et l'homme. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2006;34(10):945-9.
78. J'arrête de fumer - le guide pratique pour y arriver [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1110.pdf>
79. Arrêt du tabac : quelle prise en charge pour les substituts nicotiques ? [Internet]. [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/prise-charge-substituts-nicotiques>
80. Bendayan M, Alter L, Swierkowski-Blanchard N, Caceres-Sanchez L, Selva J, Robin G, et al. Toxiques, mode de vie, environnement : quels impacts sur la fertilité masculine ? *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018;47-56.
81. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. *Gynécologie*. 2014;9(2):1-7.
82. Alvarez S, Fallet C. Le rôle des facteurs toxiques dans la fertilité du couple. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010;39(1):39-40.

83. Oger P, Nicollet B, Wainer B, Crécy M-A de. Informations à donner au couple infécond. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010;39(8S2):100-12.
84. Spira A, Jourdan Da Silva N, Therre H. Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine. *BEH - Bull Épidémiologique Hebd.* 2012;7-8-9:85-123.
85. Bringer-Deutsch S, Belaisch-Allart J, Delvigne A. Préservation de la fertilité en cas de traitement stérilisant. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010;39(8S2):53-66.
86. Commenges-Ducos M. Prise en compte clinique des différents toxiques dans les infertilités. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2006;34(10):985-9.
87. pharm' A.M.P [Internet]. pharm' A.M.P. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <https://pharmamp.wordpress.com/>
88. ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
89. AMP - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/AMP>



Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr/

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ZAJAC Nathalie INE : 0998023188N

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 | 05 | 2018 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

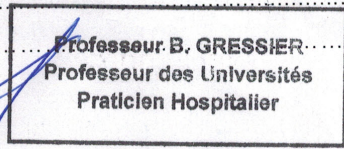
Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13 Mars 2018

Signature:



Avis du Président de Jury

Nom : DINE Prénom : Thierry

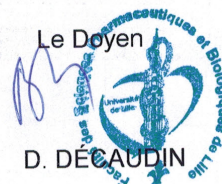
- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13/3/18
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : ZAJAC
Prénom : Nathalie

Titre de la thèse :
L'APPORT DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITÉ

Mots-clés : Assistance médicale à la procréation, AMP, infertilité, fécondation in vitro, FIV, stimulation ovarienne, protocoles, pharmacien, conseils.

Résumé :

L'infertilité touche, dans notre pays, 18 à 24% des couples. On estime qu'un couple sur sept sera amené à consulter un médecin au moins une fois dans sa vie en raison d'une difficulté à procréer.

L'assistance médicale à la procréation permet aujourd'hui aux couples infertiles d'envisager la naissance d'un enfant.

Les traitements utilisés sont complexes et leur compréhension passe par la connaissance de la physiologie de la femme et de l'homme ainsi que de la fécondation naturelle.

La mise en place d'un traitement nécessite d'abord une analyse étiologique à partir d'un bilan complet du couple établi au préalable.

Les protocoles d'AMP évoluent constamment grâce au développement de classes thérapeutiques dont les agonistes et antagonistes de la GnRH mais également des inducteurs de l'ovulation et de nouvelles molécules parmi ces classes permettant de proposer à chaque couple un traitement adapté et individualisé.

Dans ce contexte, le pharmacien en tant que professionnel de santé de proximité, doit avoir une dispensation de qualité et des connaissances solides, permettant à la fois d'optimiser les chances de grossesse mais aussi de pouvoir accompagner et répondre au mieux à toutes les questions que se posent les couples engagés dans ce parcours moralement et physiquement éprouvant.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur DINE Thierry, Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard, Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières.

Assesseur : Madame le Docteur TERRIER Charlène, pharmacien d'officine.