

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

**Soutenu publiquement le 10 décembre 2019
Par Mme LE MERCIER Margot**

« Les traitements de l'infertilité féminine et l'optimisation de leur délivrance à l'officine »

Membres du jury :

Président : Monsieur KAMBIA Nicolas, Maître de Conférences, Université de Lille

Assesseure et directrice de thèse : Madame STANDAERT Annie, Maître de Conférences, Université de Lille

Membre extérieur : Madame PUCALOWSKI Noémie, Pharmacien adjoint, La Madeleine



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 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	El 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	DUTOUT-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 adresser un immense merci,

À **Mr KAMBIA**, Maître de Conférences, d'avoir accepté de présider ce jury. J'en suis très honorée et je vous remercie également pour tous les enseignements prodigués tout au long de ces années d'études.

À **Mme STANDAERT**, Maître de Conférences, pour votre bienveillance toutes ces années. Il était pour moi évident de vous proposer de superviser cette thèse. J'espère sincèrement que nos chemins se recroiseront très vite. Je vous remercie, vraiment.

À **Noémie**, Pharmacien adjoint, pour ton aide si précieuse au cours de mon stage. On m'a souvent dit que j'étais une mini-Noémie, et tu es à mes yeux si brillante que c'est pour moi un énorme compliment. Merci pour ton soutien, les bons moments à la pharmacie et tes fiches parfaites qui m'ont permis de réussir mes derniers examens. Je t'en suis très reconnaissante.

À **mes parents**, pour tout. Je ne vous remercierai jamais assez de m'offrir une vie si belle. Vous avez toujours su m'accompagner et accepter tous mes choix. C'est grâce à vous si notre famille est si unie et grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Papa, je sais que tu n'aurais jamais pu imaginer qu'un de tes enfants devienne un jour pharmacien, mais c'est chose faite !

À **Marie-Astrid et Briec**, ma sœur et mon fréro, pour cet amour parfois un peu piquant, qui fait de nous une fratrie parfaite. Nous sommes tous les 3 bien différents et je serai toujours très fière de vous et de nous.

À **mes grands-parents**, qui ont suivi de près mes études, pour tout votre soutien et votre amour. Daddy, je sais que tu veilles tous les jours sur moi et j'aurai tout donné pour fêter ça avec toi.

À **Thomas**, d'avoir toujours cru en moi, de m'encourager sans cesse et de m'aimer chaque jour. À ces 6 bientôt 7 années passées ensemble et tous ces moments qu'il nous reste encore à inventer, notamment ce grand départ pour La Réunion. Merci de faire de ma vie une si belle aventure.

À **Anne-Claire et Claire**, mes petits chats de pharma, d'avoir toujours été là pendant toutes ces années. Malgré la distance, je sais que cette amitié est partie pour durer. Je serais si fière qu'on puisse un jour porter nos blouses à paillettes.

À **Anne-Sophie, Julia et Adrien**, mes grand-malades, d'avoir fait de ma P1 un si beau souvenir et d'être toujours aussi présents. Vous me manquez.

À **toutes mes amies de pharma**, d'avoir fait de ces années les plus chouettes de ma vie. Un merci tout particulier à Claire, sans qui cette thèse n'aurait pas été la même.

À **ma belle-famille**, d'avoir été si présente et de m'avoir toujours épaulée durant toutes mes études. Marie, je te ne remercierai jamais assez de toute ta bienveillance et de tes relectures.

À **tous les pharmaciens et préparateurs** que j'ai pu rencontrer de m'avoir permis d'être le pharmacien que je suis aujourd'hui. D'abord aux pharmacies Guilbaud-Gouinguenet et Olivier, où j'ai eu la chance de travailler. Puis à la pharmacie La Lainière, qui m'a si bien accueillie depuis plus d'un an maintenant ; à la pharmacie Hennevin, qui m'a tout appris et qui a fait passer ces 6 mois de stage bien trop vite. Enfin, à la pharmacie Regnault, où j'ai fait mes premiers pas en tant que pharmacien.

À **Etoile**, notre chat, pour toutes ces heures à ronronner à mes côtés dans l'écriture de cette thèse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	19
I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION.....	21
1. APPAREIL GENITAL FEMININ.....	21
A. Anatomie féminine	21
B. Physiologie féminine	23
2. APPAREIL GENITAL MASCULIN	27
A. Anatomie masculine	27
B. Physiologie masculine	29
3. FECONDATION ET NIDATION	31
A. Le passage du col utérin	31
B. La capacitation des spermatozoïdes	32
C. La réaction acrosomique	32
D. Le blocage de la polyspermie	32
E. La pénétration dans l'ovule	32
F. La reprise de la deuxième division de méiose de l'ovocyte et formation des pronuclei	32
G. La formation du zygote	33
H. Le développement embryonnaire précoce	33
I. La nidation	33
II. EXPLORATION DE L'INFERTILITE FEMININE	35
1. CAUSES DE L'INFERTILITE FEMININE.....	35
A. Les troubles de l'ovulation.....	35
B. Causes mécaniques	39
2. INTERROGATOIRE ET EXAMEN	41
A. Âge	41
B. Examen clinique général	42
C. Antécédents gynécologiques.....	46
D. Antécédents médicaux	49
E. Antécédents chirurgicaux.....	49
F. Mode de vie.....	49
G. Infections.....	50
H. Radiothérapie et chimiothérapie.....	51
I. Courbe de température.....	51
J. Bilan hormonal.....	52
III. TRAITEMENTS ET TECHNIQUES DANS L'INFERTILITE FEMININE	55
1. L'INDUCTION DE L'OVULATION.....	55
A. Objectifs de l'induction de l'ovulation	55
B. La stimulation ovarienne	56
C. Le déclenchement de l'ovulation	63
D. Le soutien de la phase lutéale	64
E. Les différents protocoles d'induction de l'ovulation.....	65
F. Surveillance par monitoring	70
G. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne	71

2.	L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION.....	73
A.	<i>L'acceptation en AMP</i>	73
B.	<i>Les différentes techniques d'AMP</i>	74
IV.	IMPLICATION DE L'EQUIPE OFFICINALE DANS L'ACCOMPAGNEMENT D'UNE PATIENTE	
	PRISE EN CHARGE EN AMP	83
1.	L'EQUIPE OFFICINALE FACE A LA DELIVRANCE DES TRAITEMENTS.....	83
A.	<i>Formation de l'équipe officinale</i>	83
B.	<i>Dispensation de l'ordonnance</i>	84
C.	<i>Gestion des effets indésirables et l'AMP-vigilance</i>	98
D.	<i>Gestion des stocks et approvisionnement</i>	99
3.	L'EQUIPE OFFICINALE FACE A LA PATIENTE	99
A.	<i>Conseils hygiéno-diététiques</i>	99
B.	<i>Accompagnement psychologique</i>	108
C.	<i>Conseils et apprentissage physiologique</i>	111
	CONCLUSION	113
	BIBLIOGRAPHIE	115

LISTE DES ABREVIATIONS

ABP : Androgen Binding Protein
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AHF : Aménorrhée Hypothalamique Fonctionnelle
AMH : Hormone Anti-Müllérienne
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
CCO : Complexes Cumulo-Ovocytaires
DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
DES : Diéthylstilbestrol
DPC : Développement Personnel Continu
EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
FIVc : Fécondation In Vitro
FIV-ICSI : Fécondation In Vitro avec Injection Intracytoplasmique du Spermatozoïde
FIV-IMSI : Fécondation In Vitro avec Injection Intracytoplasmique du Spermatozoïde sélectionné Morphologiquement
FSH : Folliculaire Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone
hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope
HE : Huile Essentielle
HHC : Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital
hMG : Gonadotrophine Humaine Ménopausique
HPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
IUI : Insémination Intra-Utérine
IM : Intramusculaire
IMC : Indice de Masse Corporel
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IOP : Insuffisance Ovarienne Pré maturée
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
LH : Luteinizing Hormone
NFS : Numération Formule Sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
SC : Sous-cutané
S-DHA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone
SHO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques
TNS : Traitements Nicotiniques de Substitution
TSH : Thyroestimuline
UI : Unité Internationale
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
17-OH-P : 17-hydroxyprogestérone

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe schématique de l'appareil génital féminin	21
Figure 2 : Le cycle ovarien et utérin sous influence hormonale	26
Figure 3 : Coupe schématique de l'appareil génital masculin	27
Figure 4 : Coupe schématique d'un testicule	28
Figure 5 : Les étapes de la spermatogénèse	30
Figure 6 : Le spermatozoïde humain	31
Figure 7 : Les étapes du développement embryonnaire	33
Figure 8 : Le score de Ferriman et Gallwey	43
Figure 9 : Acanthosis nigricans	44
Figure 10 : Vue échographique d'un ovaire normal avec de nombreux follicules antraux	45
Figure 11 : Echographie endopelvienne d'un utérus normal	45
Figure 12 : Hystérosalpingographie normale	46
Figure 13 : Interprétation d'une courbe ménothermique normale	52
Figure 14 : La pompe à GnRH LUTREPULSE®	60
Figure 15 : Stimulation ovarienne par citrate de clomiphène	65
Figure 16 : Protocole d'administration de la pompe GnRH	66
Figure 17 : Patiente anovulatoire : les différents schémas d'induction de l'ovulation par gonadotrophines	67
Figure 18 : Protocole avec antagoniste à dose multiple	68
Figure 19 : Protocole avec antagoniste à dose unique	68
Figure 20 : Protocole long forme retard d'agoniste	69
Figure 21 : Protocole long forme quotidienne d'agoniste	69
Figure 22 : Protocole court avec agoniste	70
Figure 23 : Echographie d'une hyperstimulation ovarienne	71
Figure 24 : Préparation du sperme : avant et après centrifugation	75
Figure 25 : Schéma d'une insémination intra-utérine	76
Figure 26 : Comparaison de la FIV classique et de la FIV-ICSI	77
Figure 27 : Le recueil ovocytaire par ponction	78
Figure 28 : FIV-ICSI au microscope	78
Figure 29 : FIV-IMSI au microscope	79
Figure 30 : Le transfert embryonnaire	79
Figure 31 : Répartition géographique des différents centres de soin en AMP en France	83
Figure 32 : Schéma d'un stylo OvaleapPen®	92
Figure 33 : Test de Fageström	104
Figure 34 : Test de Horn	105
Figure 35 : Exemple de courbe ménothermique vierge à remplir	112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La spermatogénèse.....	30
Tableau 2 : Interpretation de l'IMC	42
Tableau 3 : Interprétation du score de Ferriman et Gallwey	43
Tableau 4 : Caractéristiques principales des gonadotrophines commercialisées en France.....	59
Tableau 5 : Agonistes de la GnRH commercialisés en France dans le cadre d'une infertilité féminine	62
Tableau 6 : Antagonistes de la GnRH commercialisés en France dans l'infertilité féminine ..	63
Tableau 7 : Molécule commercialisée en France pour le déclenchement de l'ovulation	64
Tableau 8 : Liste du matériel à fournir pour certains produits.....	85
Tableau 9 : Les compléments alimentaires mis sur le marché pour la périconception.....	103
Tableau 10 : Complexes homéopathiques disponibles en officine pour l'anxiété.....	110

INTRODUCTION

Pour la majorité des couples hétérosexuels, le désir d'enfant est un désir inconscient. (1) En France, habituellement, ce désir s'exprime plus rapidement chez les femmes que chez les hommes, ces derniers n'étant soumis à aucune échéance biologique. Pour autant, la prévalence de l'infertilité est estimée à 15% en France. Cela signifie qu'un couple sur six va, au moins une fois dans sa vie, consulter pour une difficulté à concevoir. (2)

Depuis la première naissance française par fécondation *in vitro* en 1982, les techniques d'assistance médicale à la procréation ne cessent d'évoluer et permettent chaque année une augmentation du nombre de naissance. D'après le dernier rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine en 2016, les enfants nés vivants après assistance médicale à la procréation, toutes techniques confondues, représentent 3,1% des enfants nés vivants de la population générale, contre 2,9% en 2013 et 2,6% en 2009. (3)

Les centres d'assistance médicale à la procréation sont répartis sur tout le territoire français (à l'exception de la Corse et la Guyane). Ainsi, la plupart des équipes officinales ont été ou seront amenées à rencontrer des couples infertiles.

Lors de mes études et plus encore lors des différents stages, j'ai pu m'apercevoir que l'équipe officinale avait peu de formation sur l'infertilité mais surtout sur les traitements et leur délivrance. Pourtant, l'annonce d'une infertilité est source d'anxiété et d'interrogation pour le couple. Le pharmacien et son équipe ont le devoir d'expliquer aux couples les différents traitements pour la femme mais aussi de les accompagner dans ce processus souvent long et difficile.

Le but de cette thèse est donc de fournir aux équipes les connaissances quant à l'infertilité versant féminin mais surtout les moyens nécessaires pour accompagner les couples lors de la délivrance des traitements et lors de demande de conseils.

Pour cela, il est nécessaire de débiter par un rappel anatomique et physiologique de la reproduction afin de mieux comprendre, dans un second temps, les causes de l'infertilité féminine, ses facteurs de risque et son exploration.

Dans une troisième partie, les traitements disponibles en France, leur protocole d'administration ainsi que les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation seront expliqués.

Enfin, dans une quatrième et dernière partie, sera détaillée l'implication du pharmacien d'officine ainsi que son équipe face à la délivrance d'un traitement d'infertilité et face à une patiente voire un couple rempli de doutes et d'interrogations.

I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

1. APPAREIL GENITAL FEMININ

A. ANATOMIE FEMININE

Le rôle principal de l'appareil génital féminin est d'assurer la fonction reproductrice. Il se compose d'organes génitaux internes et externes. (4) (5) (6)

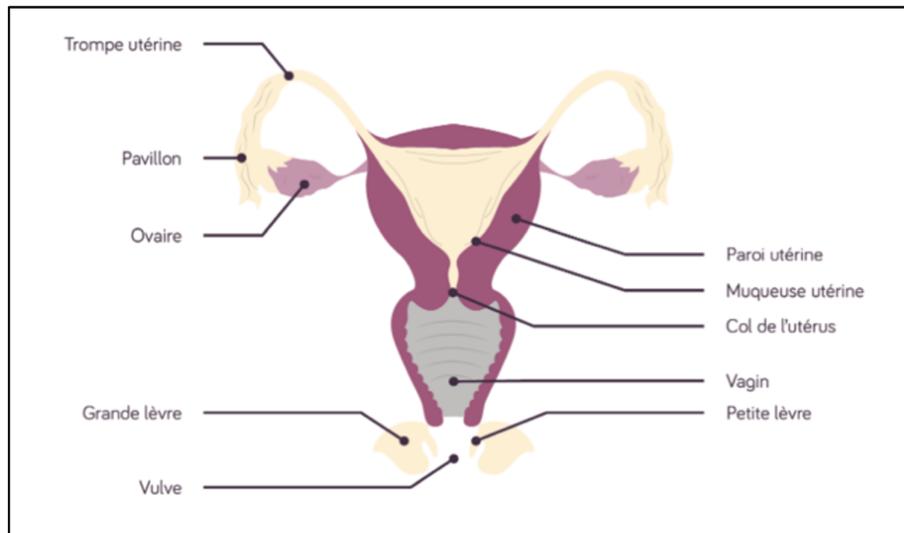


FIGURE 1 : COUPE SCHÉMATIQUE DE L'APPAREIL GÉNITAL FÉMININ (7)

a. LES ORGANES GÉNITAUX INTERNES

L'appareil génital interne féminin est composé des ovaires, de l'utérus, des trompes utérines et du vagin.

- LES OVAIRES

Les ovaires sont les deux glandes génitales féminines, situés de part et d'autre de l'utérus et reliés à celui-ci par les ligaments utéro-ovariens. Ils sont aussi rattachés à la paroi lombaire par les ligaments lombo-ovariens. Les ovaires sont de forme ovoïde, de couleur jaune-pâle et mesurent généralement chez une femme adulte 3-4cm de long, 2cm de large et 1cm d'épaisseur. Ils sont constitués de deux couches :

- la zone externe (ou zone corticale), stockant les cellules sexuelles ou ovocytes, qui est entourée d'une membrane, l'albuginée,
- la zone interne (ou zone médullaire), permettant l'activité hormonale de l'ovaire et qui est par ailleurs richement vascularisée.

Ainsi, l'ovaire a deux fonctions principales :

- une fonction exocrine représentée par la production et la libération des ovocytes,
- une fonction endocrine symbolisée par la sécrétion d'hormones stéroïdes sexuelles.

Ces deux fonctions soumettent l'ovaire aux cycles menstruels, depuis la puberté jusqu'à la ménopause.

- **LES TROMPES UTÉRINES**

Les trompes utérines ou trompes de Fallope sont des conduits musculo-membraneux d'environ 12cm. Elles font la liaison entre les ovaires et l'utérus. Elles peuvent être décomposées en 4 portions : le pavillon, l'ampoule, l'isthme et le segment intra-mural. Ces trompes sont le berceau de la fécondation. En effet, la muqueuse des trompes est recouverte de cils qui permettent à la fois d'intercepter l'ovocyte expulsé au moment de l'ovulation, d'acheminer des spermatozoïdes depuis l'utérus vers l'ovaire et d'assurer le transport de l'ovocyte fécondé en sens inverse jusqu'à l'utérus.

- **L'UTÉRUS**

L'utérus est un organe musculo-tendineux piriforme et creux, mesurant généralement 7cm de long et 4cm de large. Il est légèrement aplati d'avant en arrière et est incliné vers l'avant chez la plupart des femmes : on dit qu'il est antéfléchi. Il se situe dans le bassin entre la vessie et le rectum. Il est constitué de 3 couches :

- une tunique séreuse externe : le périmètre,
- une tunique musculaire épaisse : le myomètre,
- un revêtement muqueux interne : l'endomètre.

Avant la puberté et après la ménopause, il n'y a respectivement pas et plus d'imprégnation hormonale cyclique : l'endomètre est alors un tissu inactif au repos. A contrario, lors de la période génitale active, c'est-à-dire depuis la puberté et jusqu'à la ménopause, l'endomètre subit des modifications morphologiques et fonctionnelles liées aux hormones sexuelles. Celui-ci prolifère et se différencie à chaque cycle sous l'effet des hormones afin de se préparer à l'éventuelle nidation d'un ovocyte fécondé, autrement dit son implantation dans la muqueuse utérine. S'il n'y a pas de nidation, la partie superficielle de l'endomètre se détruit et est éliminée : ce sont les menstruations. (8)

L'utérus a pour fonction principale de recevoir et d'héberger l'embryon dans l'épaisseur de son endomètre à la fin de la première semaine de développement embryonnaire (jusqu'ici, l'embryon cheminait dans la trompe). Il participe aussi :

- au transport des spermatozoïdes depuis le vagin jusqu'aux trompes,
- à la protection et de l'embryon,
- à l'expulsion du fœtus et du placenta grâce aux contractions.

L'utérus se termine par le col utérin qui fait saillie dans le vagin. Le col est creux, et comprend des glandes cervicales produisant un liquide visqueux : la glaire cervicale. La qualité de la glaire est appréciée par sa filance. En dehors de l'ovulation, la glaire forme un réseau dense filtrant l'accès aux spermatozoïdes à la cavité utérine. Au moment de l'ovulation, elle est abondante mais claire et fluide, afin de permettre la progression des spermatozoïdes jusqu'à la cavité utérine.

- **LE VAGIN**

Le vagin est un tube musculo-tendineux d'environ 8 cm, partant du col de l'utérus et s'ouvrant sur l'extérieur du corps. Il est tapissé par une muqueuse épithéliale formant de nombreux plis longitudinaux et transversaux, ce qui permet au vagin de s'élargir lors des rapports sexuels ou au moment de l'accouchement. Sa muqueuse est lubrifiée à la fois par les sécrétions des glandes vulvo-vaginales (présentes dans le vagin), par le mucus produit au niveau du col utérin et par une exsudation aqueuse perlant à travers la couche d'épithélium. (9)

La base du vagin englobe une partie du col utérin, formant un petit renflement : le cul-de-sac vaginal. A la naissance, le vagin est fermé au niveau de son orifice inférieur par une fine membrane, l'hymen, qui est généralement rompu lors du premier rapport sexuel.

Le vagin n'a qu'une simple fonction de voie de passage. Il permet donc :

- l'écoulement du sang et tissu muqueux provenant de la destruction de la partie superficielle l'endomètre lors des menstruations,
- le passage du pénis lors des relations sexuelles ainsi que du sperme avant son cheminement vers l'utérus,
- le passage du bébé lors de l'accouchement.

b. L'ORGANE GÉNITAL EXTERNE : LA VULVE

La vulve est la partie externe de l'organe génital féminin. Elle a pour fonction la protection des organes génitaux internes ainsi que l'embouchure du vagin et du système urinaire. (10) (11)

Elle comprend :

- les grandes lèvres qui sont deux plis de peau externes recouvrant et protégeant les organes génitaux externes. Elles sont en générale brunes, charnues et couvertes de poils.
- les petites lèvres qui sont deux plis de peau se trouvant à l'intérieur des grandes lèvres et recouvrant l'ouverture du vagin et du méat urinaire.
- le vestibule qui est composé du méat urinaire en partie antérieure et de l'orifice vaginal en partie postérieure. Le méat urinaire correspond à l'ouverture de l'urètre (conduit permettant l'évacuation de l'urine depuis la vessie). L'orifice vaginal représente l'ouverture du vagin. Dans l'épaisseur des grandes lèvres, de part et d'autre de l'orifice vaginal, on retrouve les glandes de Bartholin. Les sécrétions émanant de ces glandes contribuent à la lubrification du vestibule bulbaire, facilitant la pénétration lors du rapport sexuel.
- le clitoris qui est un organe situé en haut et en avant du méat urinaire. Il possède de très nombreuses terminaisons nerveuses lui conférant son caractère érectile.

B. PHYSIOLOGIE FEMININE

a. L'OVOGÉNÈSE

L'ovogénèse correspond à la cascade d'évènements conduisant à la production des gamètes femelles, se produisant au niveau des ovaires. Cette série d'évènements se déroule sur plusieurs dizaines d'années, commençant avant la naissance, lors du développement fœtal et jusqu'à la ménopause, vers l'âge de 50 ans. (12)

• AVANT LA NAISSANCE

Les premières cellules de l'ovogénèse sont les ovogonies, présentes uniquement lors de la vie fœtale, entre les 3^{ème} et 6^{ème} mois de développement embryonnaire. Les cellules sont diploïdes (elles contiennent chacune une paire de chromosome) et sont éparpillées dans les cellules du stroma (structure conjonctive) de l'ovaire, dans la partie interne de la zone corticale. Les ovogonies vont subir une succession de mitoses pour aboutir à la production d'ovocytes primaires, eux-aussi diploïdes.

L'ovocyte primaire est mieux développé que l'ovogonie : il est enveloppé d'une poche, le follicule, composé de plusieurs cellules aplaties. Les ovocytes primaires vont entrer en première division de méiose mais la méiose se bloque en prophase 1 et ne reprendra qu'au moment de l'ovulation, à savoir à la puberté. Le stock d'ovocytes primaires est ainsi déjà formé à la naissance.

- **PENDANT L'ENFANCE**

Lors de l'enfance, les ovaires sont quasiment inactifs. Cependant, un grand nombre d'ovocytes primaires formés lors de la vie intra-utérine vont entrer en apoptose. Avant le début de la puberté, il resterait environ 500 000 ovocytes primaires.

- **A PARTIR DE LA PUBERTE ET JUSQU'À LA MENOPAUSE**

A partir de la puberté et lors de chaque cycle, un des ovocytes primaires va entamer la suite de sa première division méiotique. Au cours de cette division, la répartition des chromosomes est équitable mais celle du cytoplasme ne l'est pas. En effet, lors de la première division, un des deux ovocytes secondaires fraîchement formé conserve la totalité du cytoplasme tandis que l'autre cellule fille, le globule polaire, en est dépourvu. Ce dernier est une cellule abortive, c'est-à-dire qu'elle meurt naturellement. C'est pourquoi un ovocyte primaire aura fourni un seul gamète : l'ovocyte secondaire.

L'ovocyte secondaire va alors entrer en 2^{ème} division de méiose qui va de suite se bloquer en métaphase 2. Suite à ce blocage en métaphase 2, l'ovocyte secondaire va être expulsé de l'ovaire : c'est l'ovulation. Deux schémas s'offrent alors à l'ovocyte :

- s'il ne rencontre pas de spermatozoïde dans la trompe utérine après son expulsion de l'ovaire, l'ovocyte secondaire ne survit que 48 à 72h dans le tractus génital féminin. Il entre alors en apoptose et est éliminé lors des prochaines menstruations.
- s'il rencontre un spermatozoïde, l'ovocyte secondaire va compléter sa deuxième division méiotique et deviendra donc un ovule. L'ovocyte ne devient ovule que lorsqu'il est prêt à être fécondé et en présence d'un spermatozoïde.

L'ovule est une cellule ronde haploïde (ne contenant qu'un seul chromosome), mesurant environ 140 µm de diamètre en fin de développement. Il est encerclé d'une enveloppe translucide, composée de protéines, la zone pellucide, qui communique avec une masse cellulaire entourant l'ovocyte, le *cumulus oophorus*, par les cellules de la *corona radiata*.

b. LE CYCLE MENSTRUEL

Le cycle menstruel est dépendant des hormones sécrétées par l'hypothalamus et l'hypophyse, deux glandes situées à la base du cerveau.

L'hypothalamus sécrète, notamment sous l'action de leptine, elle-même sécrétée par les cellules adipeuses, l'hormone GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) qui se fixe aux récepteurs présents sur l'hypophyse, provoquant la sécrétion de deux hormones hypophysaires : la FSH (Follicular Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone). Ces deux hormones agissent à leur tour sur les ovaires déclenchant la production d'œstradiol et de progestérone, deux nouvelles hormones ayant un rôle dans tous les phénomènes observés au cours du cycle menstruel. L'œstradiol et la progestérone peuvent, par un système complexe de rétrocontrôle, stimuler ou inhiber l'activité du complexe hypothalamo-hypophysaire selon le moment du cycle.

La sécrétion pulsatile de GnRH est indispensable au bon déroulement de la cascade hormonale qui s'ensuit. La fréquence et l'amplitude des pulses de GnRH conduisent à la sécrétion soit de FSH soit de LH en fonction de la période du cycle. Ainsi, une pulsatilité lente est associée à une sécrétion de FSH tandis qu'une pulsatilité rapide favorise la sécrétion de LH. En début de phase folliculaire, un pulse de GnRH a lieu toutes les 90 minutes environ, puis toutes les 60 minutes en fin de phase folliculaire. Durant la phase lutéale, la pulsatilité diminue pour atteindre un pulse toutes les 240 minutes.

Le cycle menstruel dure en moyenne entre 28 et 32 jours, avec des variations intra et interindividuelles. Il est séparé en deux phases, scindées par l'ovulation : la phase folliculaire et la phase lutéale. Le premier jour des règles est considéré comme le premier jour du cycle, soit J1, et ce même si les règles surviennent en fin de journée. La durée de la phase lutéale est fixe, 14 jours, tandis que celle de la phase folliculaire peut varier. (13)

- **LA PHASE FOLLICULAIRE**

Le cycle débute par la phase folliculaire, qui comprend quatre à cinq jours de règles (ou menstruations) et qui est caractérisée par la maturation des follicules sous l'effet de la FSH. Cette maturation des follicules nécessite un seuil de FSH en dessous duquel elle ne peut se produire. Initialement, les valeurs de FSH sont insuffisantes mais augmentent légèrement jusqu'à atteindre ce seuil permettant la croissance folliculaire. Après plusieurs jours de maturation, les follicules commencent à produire de l'oestradiol.

Le follicule est la structure de stockage des ovocytes : chaque follicule contient un seul ovocyte. Le stock de follicule se forme lors de la vie intra-utérine et décroît progressivement par un phénomène d'apoptose cellulaire. Ainsi, on dénombre jusqu'à 6 millions de follicules au 5^{ème} mois de la vie intra-utérine, puis 1 million à la naissance, 500 000 à la puberté et seulement 1 500 vers 50 ans, l'âge moyen de la ménopause.

En réalité, la phase folliculaire est la dernière étape de la maturation des follicules. La croissance folliculaire débute plusieurs mois auparavant. Les follicules immatures, ou follicules primordiaux évoluent en folliculaires primaires en 14 mois, puis en follicules secondaires en 2 mois et en follicules tertiaires, aussi appelés follicules antraux. Ce sont ces derniers qui continuent leur développement pendant la phase folliculaire du cycle menstruel en cours et qui sécrètent de l'oestradiol. Ces follicules antraux et pré-antraux produisent aussi une autre hormone, l'AMH (ou hormone anti-müllérienne), dont le taux plasmatique est un bon reflet de la « réserve ovarienne », c'est-à-dire du nombre potentiel de follicules pré-antraux chez une femme.

Un seul d'entre eux, le follicule dit « dominant » ira au bout de sa maturation. A la fin de sa croissance, ce follicule « dominant » porte le nom de follicule de De Graaf et mesure environ 20 mm de diamètre. Il bombe alors à la surface de l'ovaire et est donc parfaitement visible à l'échographie. En parallèle, sous l'effet de l'oestradiol produit par les follicules antraux, l'endomètre s'épaissit afin d'accueillir un potentiel embryon.

Proche de l'ovulation, le follicule de De Graaf produit des taux élevés d'oestradiol qui stimule la production de glaire cervicale et supprime la production de FSH qui passe sous la valeur seuil permettant l'atréxie des follicules antraux. Cette chute du taux de FSH provoque aussi un phénomène de maturation au sein du follicule, le rendant réceptif à une seconde hormone, la LH.

- **L'OVULATION**

En fin de phase folliculaire, l'augmentation de l'œstradiol par le follicule de De Graaf entraîne une augmentation brutale de la LH. Sous l'effet de ce pic de LH, le follicule de De Graaf se rompt jusqu'à l'expulsion de l'ovocyte qu'il contient. L'ovocyte sera ensuite capté par le pavillon de la trompe utérine. La production ovarienne d'œstradiol chute alors brutalement.

- **LA PHASE LUTEALE**

Le follicule vidé de son ovocyte se transforme en corps jaune, qui sécrète de la progestérone. La progestérone permet à la fois la différenciation de l'endomètre pour le rendre apte à la nidation, facilite l'implantation en stimulation la sécrétion d'ocytocine, augmente les apports en oxygène de l'endomètre et inhibe la contractilité de l'utérus.

Si l'ovocyte est fécondé, le corps jaune continue de sécréter de la progestérone, hormone indispensable à l'implantation de l'embryon dans l'endomètre. En l'absence de grossesse, le corps jaune dégénère pour devenir un corps blanc (ou *corpus albicans*) qui ne sécrète plus de progestérone. C'est cette chute de sécrétion de progestérone, en raison d'absence de nidation, qui entraîne l'élimination de la couche superficielle de l'endomètre, les menstruations, débutant alors un nouveau cycle.

c. TEMPÉRATURE DU CORPS

En phase folliculaire, la température est continuellement basse jusqu'à l'ovulation. Elle augmente ensuite d'environ 0,5 à 1°C en phase lutéale sous l'effet de la progestérone pour former un plateau puis diminue en même temps que les taux de progestérone en fin de cycle.

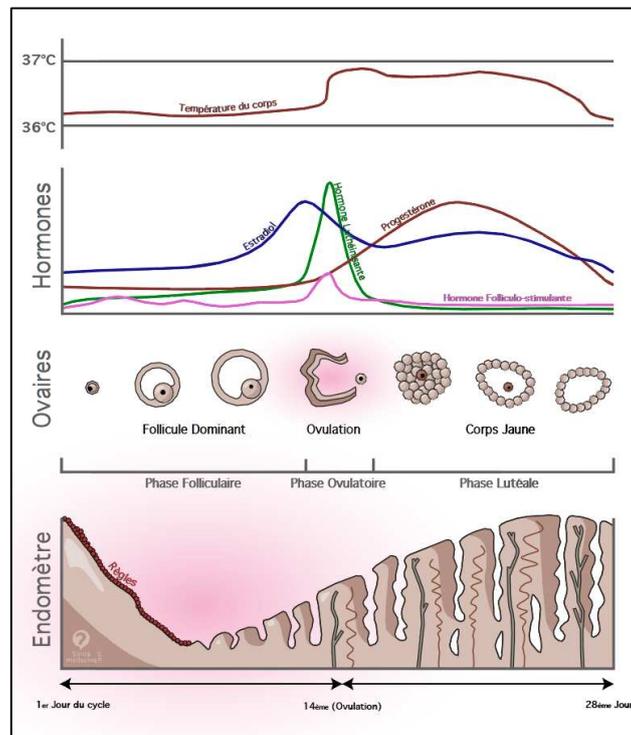


FIGURE 2 : LE CYCLE OVARIEN ET UTERIN SOUS INFLUENCE HORMONALE (14)

2. APPAREIL GENITAL MASCULIN

A. ANATOMIE MASCULINE

L'appareil génital masculin comprend les testicules, le pénis, l'épididyme, les canaux déférents et les glandes annexes comme la prostate et les vésicules séminales.

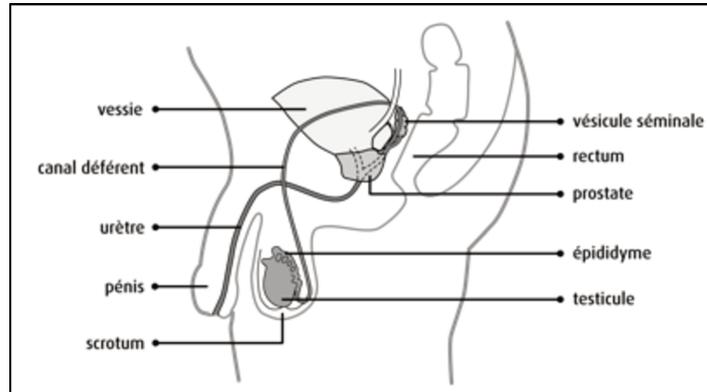


FIGURE 3 : COUPE SCHEMATIQUE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN (15)

a. LES TESTICULES

Les testicules représentent l'organe essentiel à la fonction de reproduction chez l'homme grâce à la production des spermatozoïdes et à la production d'hormones.

• ANATOMIE MICROSCOPIQUE

Ce sont deux glandes génitales, situées à l'intérieur du scrotum. Elles sont oviformes, mesurant environ 5cm de longueur et 2,5cm de diamètre. Lors de l'organogénèse, les testicules se forment dans la cavité abdominale puis descendent jusqu'au scrotum vers le 6^{ème} mois de vie intra-utérine. La formation des spermatozoïdes ne peut se faire qu'à une température inférieure à celle du corps : la descente des testicules dans le scrotum, où la température oscille entre 33 et 34°C, est donc un élément essentiel à la fonction de reproduction. L'absence de migration de l'un ou des deux testicules dans le scrotum est appelée la cryptorchidie.

Chaque testicule est entouré d'une enveloppe épaisse : l'albuginée qui contient les vaisseaux testiculaires. Des cloisons conjonctives, les *septa testis*, partent de l'albuginée pour délimiter des lobules. On peut dénombrer 200 à 300 lobules par testicule, et chacun de ces lobules contiennent 1 à 4 tubes séminifères. Ces derniers sont le lieu de la spermatogénèse, notamment grâce à la présence des cellules de Sertoli.

Les tubes séminifères se réunissent en réseau de tubules connectés, le *rete testis* qui se déverse dans des canaux, les cônes efférents et qui eux-mêmes débouchent dans le canal épидидymaire pour l'évacuation des spermatozoïdes. (9)

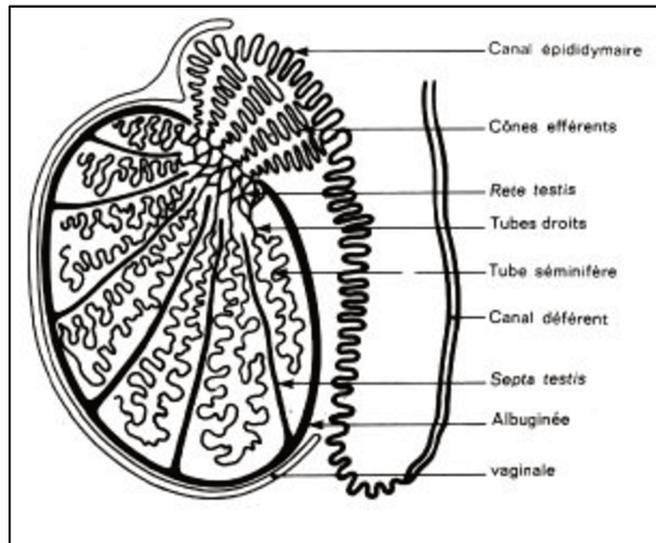


FIGURE 4 : COUPE SCHEMATIQUE D'UN TESTICULE (16)

• **STRUCTURE HISTOLOGIQUE DES TUBES SEMINIFERES**

L'épithélium des tubes séminifères est composé de deux types de cellules :

- les cellules germinales qui permettent la réalisation de la spermatogénèse. On retrouve deux stades de développement. Les cellules germinales immatures, ou spermatogonies sont retrouvées à la base des tubes séminifères tandis que les cellules germinales matures, les spermatozoïdes sont dans la lumière.
- les cellules de Sertoli qui contribuent au soutien mécanique et à la nutrition des cellules germinales. Elles assurent aussi la libération des spermatozoïdes dans la lumière.

Le tissu conjonctif, l'interstitium, présent entre les tubes séminifères possède une fonction endocrine grâce aux cellules de Leydig. Ces dernières sont responsables de la production d'une hormone essentielle à la production de spermatozoïdes : la testostérone. (17)

b. L'EPIDIDYME ET LE CANAL DÉFÉRENT

Comme décrit précédemment, les canaux efférents débouchent dans le canal épidymaire pour permettre l'évacuation des spermatozoïdes. Le canal épidymaire est endigué dans l'épididyme, organe en forme de virgule, de 5cm de long et 1cm de large et accolé au bord supérieur du testicule. Il est composé de 3 parties, la tête, le corps et la queue qui sont de moins en moins accolées au testicule. C'est au niveau de la queue, où celle-ci est totalement détachée du testicule, que l'épididyme se prolonge par le canal déférent. Celui-ci, aussi appelé canal spermatique, se prolonge jusqu'à la base de la prostate en se couplant, pour former l'anse épидидymo-déférentielle. Les spermatozoïdes empruntent ce canal pour venir jusque dans les vésicules séminales où ils seront stockés avec le liquide séminal pour former le sperme. (18)

c. LES GLANDES ANNEXES : PROSTATE, GLANDES DE COWPER ET URÈTRE

La prostate est une glande exclusivement masculine qui permet la production de liquide séminal. Ce liquide a un pH alcalin ce qui permet de neutraliser l'environnement acide du vagin et d'empêcher la coagulation du sperme.

Elle est par ailleurs sous influence endocrine : sa fonction est dépendante de la testostérone, produite par les cellules de Leydig. Elle est située sous la vessie, devant le rectum et elle entoure l'urètre et les canaux éjaculateurs. (19)

De chaque côté de l'urètre se trouvent les glandes de Cowper qui sécrètent le liquide pré-éjaculatoire. Lors d'une éjaculation, entre 2 et 5 mL de sperme seront émis en moyenne.

d. LE PÉNIS

Le pénis est l'organe de la copulation et de la miction et est, de plus, érectile. Il comprend une racine fixe, un corps mobile et se termine par un renflement, le gland. Lors de l'érection, les tissus érectiles se remplissent de sang ce qui permet la pénétration du pénis dans le vagin lors des rapports sexuels. Des influx sympathiques stimulent l'érection et entraînent l'éjaculation qui correspond à l'expulsion du sperme par l'urètre. (20)

B. PHYSIOLOGIE MASCULINE

a. SPERMATOGÉNÈSE

L'ensemble du processus aboutissant à la formation des spermatozoïdes est appelé spermatogénèse. Elle a lieu dans les tubes séminifères des testicules. (21)

La première étape de la spermatogénèse est la phase de multiplication et concerne les spermatogonies, cellules germinales immatures. Ces cellules sont diploïdes ($2n$) et sont présentes à la base des tubes séminifères. Elles vont tout d'abord subir un enchaînement de mitoses pour permettre de garantir un stock suffisant de spermatogonies. La dernière mitose va ensuite conduire à la formation des spermatocytes primaires diploïdes ($2n$). Une spermatogonie va donc produire 4 spermatocytes primaires.

Commence alors la deuxième phase : la maturation. Les spermatocytes primaires fraîchement formés vont entrer en première division méiotique. Chaque spermatocyte primaire va donner deux cellules haploïdes (n) : les spermatocytes secondaires. S'ensuit la deuxième division de méiose, durant laquelle les chromatides dédoublés se séparent et chaque spermatocyte secondaire va produire deux cellules filles haploïdes (n) : les spermatides.

Lors de la dernière phase, la phase de différenciation (ou spermiogénèse), les spermatides ne vont plus subir de division mais leur transformation en spermatozoïde se poursuit avec notamment mise en place de l'acrosome et du flagelle, jusqu'à aboutir à des spermatozoïdes matures qui seront libérés dans la lumière du tube séminifère. Ces spermatozoïdes matures sont les gamètes mâles.

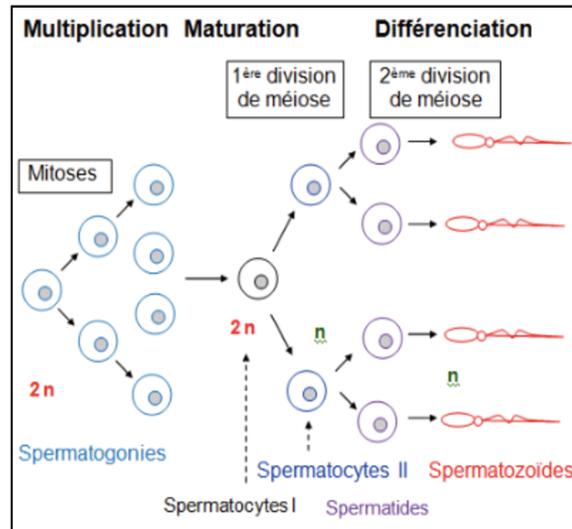


FIGURE 5 : LES ETAPES DE LA SPERMATOGENESE (21)

Comme expliqué dans le tableau 1 ci-après, la spermatogénèse dure environ 64 jours, depuis la mitose des spermatogonies jusqu'à la production de spermatozoïdes matures.

Mitose des spermatogonies	16 jours	1 spermatogonie donne 4 spermatocytes primaires
Méiose I	24 jours	4 spermatocytes primaires donnent 8 spermatocytes secondaires
Méiose II	Quelques heures	8 spermatocytes secondaires donnent 16 spermatides
Spermiogénèse	24 jours	16 spermatides donnent 16 spermatozoïdes
Total	Environ 64 jours	

TABLEAU 1 : LA SPERMATOGENESE (22)

La spermatogénèse débute à partir de la puberté et continue jusqu'à l'âge de 80-90 ans, avec toutefois une quantité et qualité moindre avec le temps. Les premières spermatogonies, elles, se forment au cours du développement foetal dès la fin du 3^{ème} mois de vie intra-utérine et se multiplient ensuite jusqu'avant la naissance sans jamais devenir spermatozoïde. A la puberté, la multiplication recommence et les premiers spermatocytes primaires sont alors produits.

Ainsi, la production de spermatozoïdes est évaluée à 250 millions par jour à 20 ans, à 120 millions à 50 ans et à 70 millions à 70 ans.

b. LE GAMÈTE MÂLE : SPERMATOZOÏDE

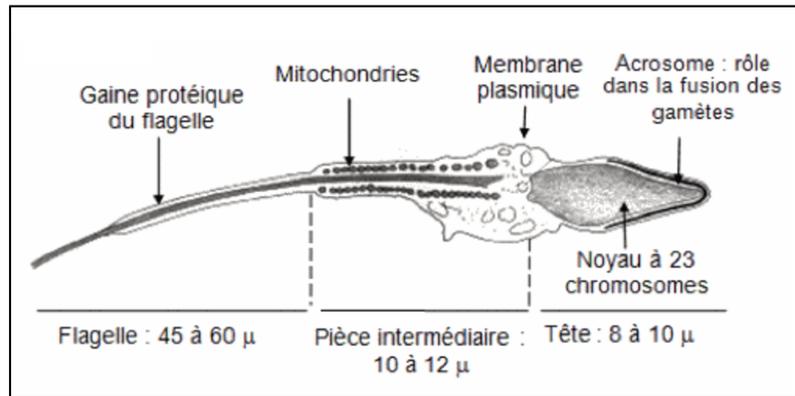


FIGURE 6 : LE SPERMATOZOÏDE HUMAIN (23)

Les spermatozoïdes sont les gamètes mâles dont le rôle est de transporter une copie de génome mâle jusqu'au gamète femelle. Ils sont formés de 3 parties :

- la tête, composée du noyau haploïde, renfermant le matériel génétique ultra condensé et de l'acrosome, contenant les enzymes essentielles à la fécondation,
- la pièce intermédiaire, entourée d'une membrane plasmique et riche en mitochondries, fournissant l'énergie nécessaires à la mobilité,
- le flagelle, l'organe de propulsion du spermatozoïde. (24)

c. VARIATION HORMONALE

La spermatogénèse est complètement dépendante d'un contrôle neuro-endocrinien complexe. Comme chez la femme, l'hypothalamus sécrète de la GnRH de façon pulsatile et discontinue, engendrant la sécrétion de LH et FSH par l'hypophyse.

La LH induit, chez l'homme, la production de testostérone en se fixant aux récepteurs des cellules de Leydig. La testostérone induit un rétro-contrôle négatif :

- sur l'hypophyse : ce qui entraîne une diminution de la sécrétion de LH.
- sur l'hypothalamus : ce qui provoque une inhibition de la production de GnRH.

La FSH, quant à elle, agit sur les cellules de Sertoli, présentes dans les tubes séminifères, et induit la production de l'ABP (Androgen Binding Protein) qui sert au transport de la testostérone, jusqu'aux tubes séminifères où elle est accumulée, et stimule les différentes phases de la spermatogénèse.

3. FECONDATION ET NIDATION

A. LE PASSAGE DU COL UTERIN

Après leur éjaculation dans le vagin, les spermatozoïdes baignent dans le liquide séminal, un milieu alcalin qui les protège du milieu vaginal acide. Nombre d'entre eux ne parviennent pas à survivre à ce milieu tandis que les spermatozoïdes indemnes continuent leur chemin jusqu'au col utérin, où le pH redevient alcalin et donc plus adapté à leur survie. En dehors d'une ovulation, le col utérin est mince et la glaire très dense, formant un bouchon, faisant ainsi obstacle aux spermatozoïdes. En période ovulatoire, le col se détend et la glaire devient filante, perméable aux spermatozoïdes et de plus en plus alcaline.

Le passage du col utérin est un véritable filtre : seuls les spermatozoïdes parfaitement motiles et normalement formés pourront franchir cet obstacle. (25)

B. LA CAPACITATION DES SPERMATOZOÏDES

Avant la rencontre des gamètes mâles et femelles et durant le trajet effectué par les spermatozoïdes dans le tractus génital féminin, les gamètes mâles vont subir des phénomènes biochimiques et métaboliques afin d'acquérir un pouvoir fécondant : c'est la capacitation. Les modifications ont lieu sur la membrane cellulaire des spermatozoïdes rendant la réaction acrosomique possible et permettant par ailleurs le développement de la motilité. Tous les spermatozoïdes ne subissent pas la capacitation en même temps, ce qui permet une longue période de fécondation pour les gamètes mâles.

C. LA REACTION ACROSOMIQUE

Les spermatozoïdes n'atteignant pas leur maturité en même temps, ils arrivent par vague jusqu'à la surface de l'ovocyte, entouré du *cumulus oophorus*. La réaction acrosomique a alors lieu. Elle correspond à la libération d'enzymes présentes dans l'acrosome. La hyaluronidase détruit la matrice intercellulaire du *cumulus oophorus* tandis que l'acrosine lyse la zone pellucide. A la fin de la réaction acrosomique, un seul spermatozoïde peut traverser la zone pellucide de l'ovocyte jusqu'à l'espace péri-vitellin grâce à de violents coups de flagelle. La reconnaissance entre la membrane plasmique de l'ovocyte et celle du spermatozoïde entraîne par la suite une cascade d'évènements.

D. LE BLOCAGE DE LA POLYSPERMIE

Dès la reconnaissance d'un spermatozoïde, la membrane de l'ovocyte subit différentes modifications au niveau de la zone pellucide. Celle-ci s'épaissit et durcit afin de bloquer le passage aux autres spermatozoïdes et offrir une meilleure protection à l'embryon qui se développera à l'intérieur.

E. LA PENETRATION DANS L'OVULE

Après cette reconnaissance membranaire et le blocage de la polyspermie, les deux membranes fusionnent : le noyau du spermatozoïde passe alors dans le cytoplasme de l'ovule : c'est l'imprégnation de l'ovule. Le matériel génétique provenant du spermatozoïde se décondense tandis que ses autres structures sont éliminées, notamment les mitochondries.

F. LA REPRISE DE LA DEUXIEME DIVISION DE MEIOSE DE L'OVOCYTE ET FORMATION DES PRONUCLEI

L'ovocyte secondaire, jusqu'alors bloqué en métaphase de deuxième division de méiose peut alors reprendre sa maturation suite à l'imprégnation. Par la suite, une membrane nucléaire entoure d'un côté l'ADN décondensé du spermatozoïde et de l'autre l'ADN décondensé de l'ovocyte pour former les *pronuclei* paternel et maternel. Ceux-ci se rapprochent ensuite l'un de l'autre tandis que l'ADN de chacun se dédouble.

G. LA FORMATION DU ZYGOTE

Les membranes des *pronuclei* se lysent. Les chromosomes des deux *pronuclei* s'arrangent sur le plan équatorial et se répartissent équitablement dans les deux premières cellules de l'embryon.

H. LE DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE PRECOCE

Les cellules vont se diviser, au rythme d'une division toutes les 10 heures. Au stade de 16 cellules, l'embryon est appelé morula. Lorsqu'il atteint 64 cellules, l'embryon est un blastocyste et une cavité liquidienne se forme en son cœur. Il est alors formé de 2 types de cellules : le trophoblaste, à la périphérie, qui donnera les annexes de l'embryon (le placenta) et la masse cellulaire interne qui donnera l'embryon lui-même.

A ce moment-là, l'embryon est toujours enrobé dans la zone pellucide sans grossir ; la taille des cellules a, par contre, diminué.

A partir du 5^{ème} jour après la fécondation, l'embryon commence à grossir et sort de la zone pellucide : c'est l'éclosion du blastocyste.

L'embryon va, en parallèle, avancer dans la trompe jusque dans l'utérus, grâce aux cils de la paroi intérieure de la trompe.

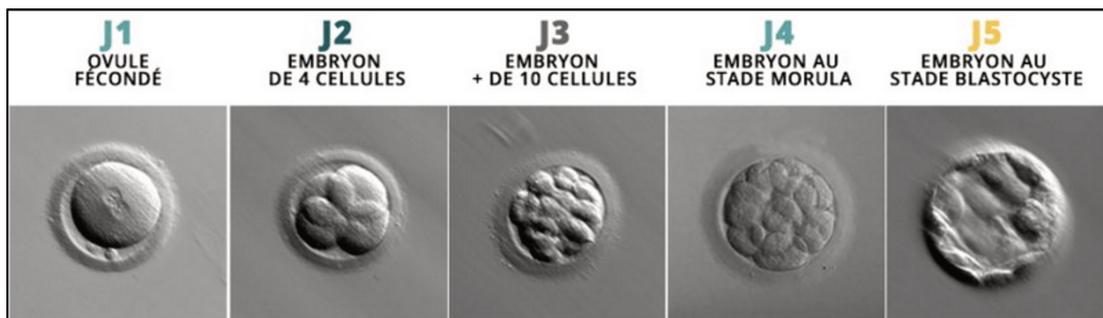


FIGURE 7 : LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE(26)

I. LA NIDATION

Après l'éclosion, le blastocyste se fixe sur la paroi antérieure ou postérieure de l'endomètre et s'y niche : c'est la nidation. Il se connecte ensuite aux vaisseaux sanguins de l'utérus afin de recevoir par la suite les substances nutritives essentielles à sa croissance. Il peut arriver que le blastocyste ne s'implante pas dans l'utérus : on parle alors de grossesse extra-utérine qui est dans la plupart des cas tubaire, c'est-à-dire qu'elle a lieu dans les trompes utérines. Les grossesses extra-utérines peuvent parfois devenir des urgences chirurgicales.

Une fois implanté, l'embryon est alimenté par le placenta, un organe transitoire et richement vascularisé, formé depuis les cellules du trophoblastes, relié au fœtus par le cordon ombilical et permettant d'assurer les échanges nutritifs et gazeux entre la mère et le fœtus. (27)

II. EXPLORATION DE L'INFERTILITE FEMININE

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'infertilité comme « un dysfonctionnement du système reproductif caractérisé par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse naturelle après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés ». (28)

L'infertilité est dite primaire lorsqu'il n'y a jamais eu de conception dans le couple et secondaire lorsqu'il y a déjà eu au moins une conception dans le couple, aboutie ou non. L'infertilité peut être primaire chez un membre du couple mais secondaire chez l'autre. En France, un couple sur six consulte pour un soucis d'infertilité primaire ou secondaire (29)

Les causes d'infertilité d'un couple impliquent dans 60 à 70% des cas la femme, dans 50 à 60% des cas l'homme et dans 40%, la cause est mixte.(30)

L'infertilité féminine est généralement multifactorielle. Afin de déterminer le protocole de prise en charge le plus adapté à chacune, le spécialiste doit réaliser une analyse complète avec un interrogatoire poussé et un examen clinique puis gynécologique. Les dosages hormonaux couplés aux résultats des examens permettront de déterminer la ou les causes potentielles de l'infertilité.

1. CAUSES DE L'INFERTILITE FEMININE

A. LES TROUBLES DE L'OVULATION

Les troubles de l'ovulation concernent 30% des cas d'infertilité d'origine féminine. Comme vu précédemment, l'ovulation est sous une influence hormonale complexe, impliquant l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires. La totalité de cette cascade hormonale est nécessaire pour aboutir à une ovulation non seulement régulière mais aussi de bonne qualité. Un dysfonctionnement de l'une des étapes de la cascade hormonale peut donc être responsable de trouble de l'ovulation.

L'OMS classe les troubles de l'ovulation en quatre grands groupes d'étiologies :

- WHO I : les hypogonadismes hypogonadotropes avec hypoestrogénie
- WHO II : les anovulations sans carence oestrogénique dont on distingue les anovulations hypogonadismes partiels (WHO IIa) et les anovulations avec hyperandrogénie de type syndrome des ovaires polykystiques ou SOPK (WHO IIb)
- WHO III : les hypogonadismes hyper-gonadotropes correspondant aux insuffisances ovariennes primitives

a. L'ANOVLATION PAR DEFICIT GONADOTROPE (WHO I ET WHO IIA) (31)

• HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) est la conséquence d'une sécrétion insuffisante en hormones sexuelles. Son diagnostic est généralement posé à la puberté. Mais il n'est pas impossible que le diagnostic se fasse lors d'un bilan d'infertilité avec sur le plan gynécologique, des règles irrégulières peu abondantes et très espacées (oligospanioménorrhée) et fréquemment, sur le plan général, une perte totale de l'odorat

(anosmie), une absence de développement dentaire (agénésie dentaire) et des contractions involontaires des membres, principalement du poignet, imitant les mouvements volontaires de l'autre poignet (syncinésies d'imitation). Biologiquement, le taux d'oestradiol est bas avec des taux bas ou normaux de FSH et LH. Une IRM est nécessaire afin d'écartier une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire. Ces HHC peuvent avoir différentes causes non évoquées ici, notamment un syndrome de Kallmann dû à des mutations génétiques. (31) (32)

Chez une femme en désir de grossesse, le traitement consiste en l'induction de l'ovulation, soit par administration pulsatile de GnRH par un système de pompe portable, soit par administration de gonadotrophines avec déclenchement de l'ovulation par hormone chorionique gonadotrope (hCG) ou de LH recombinante.

- **HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE ACQUIS AVEC
HYPERPROLACTINEMIE**

La prolactine est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de la partie antérieure de l'hypophyse. L'hyperprolactinémie est la cause la plus fréquente d'insuffisance gonadotrope.

Le tableau clinique est très varié. Les symptômes peuvent être une absence de règle (aménorrhée), associée à une sécrétion de lait chez une femme non allaitante (galactorrhée). Il n'est pas rare d'observer aussi des règles irrégulières, peu abondantes et anormalement espacées (oligospanioménorrhée) voire des cycles anovulatoires de durée normale.

A ces troubles du cycle peuvent être associés une sécheresse cutanée et vaginale, des douleurs au moment des rapports (dyspareunies), des troubles de la libido et de l'humeur ainsi que des signes légers d'hyperandrogénie.

Seul le dosage de la prolactine plasmatique permet de poser le diagnostic. On parle d'hyperprolactinémie quand la concentration plasmatique de prolactine est élevée (> 15 à 25 ng/mL selon les méthodes utilisées) en dehors des situations où des taux élevés de prolactine sont physiologiques (grossesse ou allaitement maternel).

L'excès de prolactine entraîne une désynchronisation de la pulsativité de la GnRH, ce qui empêche le bon déroulement de la cascade hormonale. Par ailleurs, la prolactine agirait par inhibition directe de la sécrétion d'oestrogène et de progestérone au niveau de l'ovaire et induirait une dégénérescence du corps jaune par baisse du nombre de récepteurs à la LH au niveau du corps jaune. Les principales étiologies de l'hyperprolactinémie pathologique sont les adénomes hypophysaires, un SOPK ou encore une iatrogénie médicamenteuse.

Lorsqu'un diagnostic d'hyperprolactinémie est posé dans le cadre d'un bilan d'infertilité, le pronostic de grossesse est plutôt bon quand le reste du bilan est normal. Un traitement par agoniste dopaminergique restaure les taux de prolactine à la normale et des cycles ovulatoires dans 80 à 90% des cas. Les molécules classiquement utilisées sont la bromocriptine (Parlodel®) jusqu'à la confirmation de grossesse et la cabergoline (Dostinex®) tout le long de la grossesse. (32) (31)

- **AMENORRHEE HYPOTHALAMIQUE FONCTIONNELLE**

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) caractérise 15 à 40% des aménorrhées secondaires. Elle correspond à une forme réversible de déficit en GnRH, souvent en réponse à une activité physique intense et/ou une restriction alimentaire. Chez la patiente atteinte de troubles du comportement alimentaire ou chez la patiente sportive, le tissu adipeux est mince ou quasi-inexistant. Or, les cellules adipeuses permettent la sécrétion de leptine, qui elle-même influe la sécrétion pulsatile de GnRH, au niveau de l'hypothalamus. (33)

La leptine n'étant, chez ces patientes, plus sécrétée en quantité suffisante pour permettre de déclencher la sécrétion de GnRH, la cascade hormonale se met donc au repos, entraînant une aménorrhée. L'aménorrhée liée à un poids insuffisant concernerait 1 à 5% des femmes. La suppression ou le ralentissement de la pulsativité de GnRH est responsable d'une anovulation par baisse de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.

Le diagnostic est différentiel, après exclusion des autres causes. En général, l'aménorrhée persiste depuis plus de 6 mois (primaire ou secondaire) et résiste au test au progestatif. A l'interrogatoire, les femmes sont souvent soumises à un stress psychosocial, sont sportives de haut niveau et/ou présentent une perte de poids. Il n'est pas rare que ces femmes présentent aussi des signes non caractéristiques tels que des signes d'hypo-oestrogénie ou des vomissements chroniques mais jamais des signes d'hyperandrogénie.

Sur l'analyse sanguine, on retrouve un taux d'oestradiol très bas, une LH basse et une FSH normale voire basse. A l'échographie, l'utérus et les ovaires sont petits et l'endomètre est atrophié. Le comptage folliculaire est quant à lui normal.

L'amélioration des symptômes dans le cas d'une AHF passe tout d'abord par une modification des habitudes alimentaires et sportives. Une prise en charge psychologique et diététique est envisageable. L'hypo-oestrogénie doit être corrigée afin de prévenir les risques d'ostéoporose. En cas de désir de grossesse et suite à une amélioration des habitudes alimentaires, le traitement est l'administration pulsatile de GnRH par une pompe ou l'administration de FSH et LH recombinante.

- **AUTRES FORMES**

D'autres hypogonadismes hypogonadotropes existent. Les étiologies sont nombreuses, notamment suite à une radiothérapie crânienne, une hémochromatose, un diabète, un syndrome de Cushing ou encore des pathologies infiltratives et inflammatoires de l'hypophyse comme la sarcoïdose. (32)

b. LES TROUBLES DE L'OVULATION AVEC HYPERANDROGENIE

- **SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES (WHO IIb)**

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la pathologie endocrinienne la plus courante et touche 8 à 20% des femmes en âge de procréer. Le diagnostic de SOPK est différentiel et peut se poser après élimination des autres causes d'infertilité et selon la présence de deux critères parmi les trois suivants :

- une oligo-anovulation ou anovulation entraînant une oligoménorrhée (moins de huit règles par an) ou une aménorrhée,
- une hyperandrogénie clinique avec acné, hirsutisme et/ou alopécie androgénique et parfois hyperandrogénie biologique,
- Un aspect d'ovaires polykystiques en échographie pelvienne avec un volume augmenté et/ou au moins dix follicules de 2 à 9mm sur au moins un des deux ovaires.

Par ailleurs, environ 50 à 60% des femmes atteintes de SOPK sont en surpoids et la plupart d'entre elles présentent un syndrome d'insulino-résistance, cliniquement représenté par un *acanthosis nigricans*.

Biologiquement, on observe une augmentation de la testostérone plasmatique, totale et biodisponible. L'AMH est toujours élevée. La LH, la prolactine et les œstrogènes sont souvent élevés et la FSH est normale.

Etant donné les nombreux symptômes rencontrés dans un SOPK, il est évident que plusieurs mécanismes rentrent en jeu. D'abord, l'hyperandrogénie se caractérise par une augmentation de la sécrétion des androgènes par les ovaires. Ensuite, les troubles de la folliculogénèse peuvent être associés à un excès de croissance folliculaire précoce ou à un défaut de sélection du follicule dominant. Enfin, l'hyperinsulinisme est lié à une insulino-résistance. Etiologiquement, le SOPK a une origine génétique certaine mais des facteurs environnementaux et parfois iatrogènes sont aussi impliqués.

Le traitement d'un SOPK est essentiellement symptomatique. En l'absence de désir de grossesse, il consiste à traiter l'acné et l'hirsutisme, par prescription d'une contraception oestro-progestative puis d'un anti-androgène, notamment l'acétate de cyprotérone (Androcur®), associé à une supplémentation en œstrogène, la plupart du temps transdermique. Dans tous les cas, des mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en œuvre chez les femmes en surpoids avec notamment un amaigrissement, avant de corriger une possible insulino-résistance par administration de metformine, afin d'améliorer les symptômes et d'éviter les risques métaboliques. En cas de désir de grossesse, le traitement réside en la correction de l'anovulation, par stimulation ovarienne grâce à l'administration de citrate de clomiphène (Clomid®). En cas d'échec, le traitement réside en l'administration de faibles doses de FSH ou la chirurgie ovarienne (*drilling ovarien*), non évoquée ici. (32) (34)

- **TROUBLES DE L'OVULATION AVEC HYPERANDROGÉNIE D'ORIGINE TUMORALE**

L'hyperandrogénie d'origine tumorale peut être ovarienne ou surrénalienne mais sont moins fréquentes. Le taux de testostérone est très élevé. Les symptômes poussent rapidement à la consultation : hirsutisme sévère, virilisation importante, troubles du cycle. En général, les femmes atteintes consultent rarement pour traiter l'infertilité. (35)

- **DEFICIT EN 21 α -HYDROXYLASE**

Le déficit en 21 α -hydroxylase est une cause fréquente d'anovulation associée à une hyperandrogénie. Chez une femme présentant un hirsutisme, donc une hyperandrogénie, la fréquence du déficit est estimée à environ 5%. Cliniquement, les symptômes sont proches d'un SOPK.

Biologiquement, le dosage de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) doit être réalisé en début de phase folliculaire et un taux supérieur à 10ng/mL confirme le diagnostic.

c. L'INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATUREE (WHO III)

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est caractérisée par une aménorrhée de plus de six mois avant l'âge de 40 ans, avec un taux élevé de LH et FSH. Environ une femme de moins de 30 ans sur mille en serait atteinte et une femme sur cent chez les moins de 40 ans. Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans l'IOP : une anomalie de la formation du pool folliculaire, une déplétion folliculaire précoce et un blocage de la maturation folliculaire. Les étiologies sont multiples : iatrogène (notamment radio- et chimiothérapie), auto-immune, génétique ou chromosomique. Dans 70% des cas, l'IOP reste idiopathique.

Cliniquement, la patiente présente une aménorrhée, le plus souvent secondaire avec une absence partielle ou non du développement pubertaire. De plus, des signes d'hypo-oestrogénie sont fréquemment décrits : bouffée de chaleur, sécheresse vaginale, trouble de l'humeur, insomnie, asthénie.

Biologiquement, le taux de FSH est très élevé (> 40 UI/mL sur deux dosages à un mois d'intervalle), ainsi que celui de la LH. Le taux d'oestradiol est fréquemment bas voire indétectable. L'AMH est effondré, reflet du peu de follicules antraux comptés à l'échographie.

La prise en charge thérapeutique passe tout d'abord par un traitement hormonal substitutif afin de palier l'hypo-oestrogénie, poursuivi au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause en association à une prise en charge psychologique. Concernant la prise en charge de la fertilité, seul le don d'ovocyte permet l'obtention d'un taux de grossesse élevé. (32) (36)

B. LES CAUSES MECANIQUES

Les causes mécaniques sont moins fréquentes que les troubles ovulatoires et les plus communes sont associées à un dysfonctionnement de la perméabilité des trompes. La plupart du temps, cette altération est due à une salpingite, des séquelles de grossesse extra-utérine, des adhérences pelviennes ou encore une endométriose.

a. SALPINGITE

La salpingite correspond à l'inflammation de la trompe utérine. Elle est le premier facteur de risque d'infertilité d'origine tubaire. Elle est le plus souvent bilatérale et peut-être aiguë ou chronique. Les salpingites sont d'origine infectieuse. La contamination est ascendante, à partir de germes présents au niveau génital ou sexuellement transmissibles. Le germe le plus fréquemment rencontré est *Chlamydia trachomatis*.

Lors d'une salpingite aiguë, la patiente présente généralement des douleurs pelviennes, des leucorrhées, une fièvre et des nausées et des vomissements mais elle peut aussi passer inaperçue. Le diagnostic se pose après examen clinique, échographie pelvienne et une coéloscopie.

Sans traitement, une salpingite peut se compliquer en une infertilité. Le traitement consiste en une antibiothérapie. (37)

b. ENDOMÉTRIOSE

L'endométriose se définit par l'extension du tissu endométrial en dehors de l'utérus. Elle peut être responsable d'infertilité lorsqu'elle est sévère, avec notamment la présence de kyste ovariens ou de lésions pelviennes. Elle peut provoquer des adhérences pelviennes, responsables d'un dysfonctionnement de la motilité tubaire ou de phénomènes inflammatoires locaux. De plus, il semblerait que l'endométriose peut aussi provoquer une altération de la qualité des ovocytes.

Cliniquement, l'endométriose se caractérise par des douleurs de type dysménorrhées et dyspareunies sévères. Les dyspareunies peuvent engendrer une diminution des rapports sexuels, donc une diminution des chances de conception. D'autres douleurs sont aussi rapportées comme des défécations douloureuses (dyschésies), une difficulté à uriner (dysurie) ou encore des douleurs lombaires et abdominales selon la localisation du tissu endométrial. L'échographie est souvent douloureuse, difficile et longue. (38)

La prise en charge va dépendre de la gravité de l'endométriose. Elle est principalement chirurgicale pour atténuer les symptômes. Dans le cadre de l'infertilité, une stimulation ovarienne, avec ou sans insémination intra-utérine est possible. (39)

c. PATHOLOGIES UTÉRINES

Les pathologies utérines sont souvent une cause d'infertilité car elles peuvent à la fois entraver la nidation de l'embryon mais aussi son bon développement. Les étiologies les plus courantes sont des lésions de l'endomètre, comme les synéchies après un curetage, des myomes sous-muqueux, des polypes endo-cavitaires ou encore des malformations utérines congénitales.

- **MALFORMATIONS UTÉRINES**

Les malformations utérines congénitales concernent 8% des femmes consultant pour infertilité, 13% des femmes ayant eu une fausse-couche spontanée et 25% des femmes ayant vécu plusieurs fausses-couches spontanées. La majorité des malformations utérines sont causées par un défaut voire un arrêt du développement lors du développement du système génital féminin. (38)

Différentes anomalies peuvent être responsables d'infertilité, par ordre de fréquence : un utérus bicorne unicervical, un utérus cloisonné, un utérus bicervical, un utérus arqué, un utérus unicorne ou encore l'aplasie utérine bilatérale. Généralement, la physiopathologie de ces différentes malformations utérines se caractérise par la réduction du volume de l'utérus et son incapacité de dilatation nécessaire au bon déroulement d'une grossesse. (40)

- **SYNECHIES**

Les synéchies se définissent par des accolements pathologiques des parois utérines. Elles sont majoritairement iatrogènes et font suite à un geste intra-utérin : deux parties de l'endomètre, lorsqu'elles sont traumatisées suite à un geste chirurgical, peuvent s'accoler et ne former qu'une, formant une adhérence. Elles peuvent être responsables d'aménorrhée, en raison d'une sténose empêchant l'écoulement du flux menstruel ou d'une fibrose endométriale entraînant une destruction de l'endomètre.

L'infertilité causée par les synéchies est donc d'origine mécanique (par sténose cervicale) et endométriale (par impossibilité d'implantation). Le traitement repose sur une hystérocopie opératoire avec section des synéchies.(41)

- **MYOMES**

Les myomes ou fibromes utérins sont les lésions du myomètre les plus fréquentes : 20 à 50% des femmes en âge de procréer en sont atteintes. Les myomes utérins sont impliqués seuls dans 3% des cas de prise en charge d'infertilité. Ils correspondent à des tumeurs bénignes formées à partir du tissu musculaire utérin. Ils peuvent être responsables d'infertilité car ils empêchent le transport correct du sperme et altèrent la nidation. Ils sont par ailleurs impliqués dans la survenue de fausse couche spontanée. Le traitement de ces myomes se fait par résection hystérocopique, mais n'est pas automatique. (38)

- **POLYPES MUQUEUX**

Les polypes utérins sont des excroissances tumorales bénignes se développant dans la muqueuse utérine (endomètre) ou dans la muqueuse du col utérin (endocol). Les polypes muqueux peuvent avoir une incidence sur la fertilité, selon leur taille et leur localisation. Un polype de moins de 2cm n'a pas d'impact sur les chances de grossesse mais peut être responsable d'une fausse-couche. Un polype de moins d'1,5cm n'a aucune répercussion sur la fertilité. Si certains sont présents à la jonction tubo-utérine, ils peuvent perturber la migration. Seule l'ablation des polypes, la polypectomie, augmenterait les chances de grossesse. (42)

2. INTERROGATOIRE ET EXAMEN

A. ÂGE

Selon l'INSEE, l'âge moyen des femmes lors de leur première grossesse était de 28,5 ans en 2015. (43)

Il est cependant évident que la fertilité des femmes diminue avec l'âge. La fécondabilité naturelle d'un couple est de 25% par cycle à l'âge de 25 ans pour la femme alors qu'elle n'est que de 12% à 35 ans et de 6% à 42 ans. Ainsi, 60% des couples dont la femme est âgée de 25 ans auront conçu au bout de six mois, 80% au bout d'un an et 90% au bout de deux ans. Ces chiffres sont à diviser par deux chez une femme de 35 ans et par quatre chez une femme de 42 ans. (2) (44)

Plusieurs facteurs influent cette baisse de la fertilité : avec l'âge, le capital folliculaire diminue, la qualité des follicules baisse et l'exposition aux toxiques et infections augmentent.

Par ailleurs, les taux de grossesse par l'aide médicale à la procréation sont jugés nuls après 43 ans chez la femme. (45)

B. EXAMEN CLINIQUE GENERAL

a. POIDS

Le poids est un réel facteur de risque d'infertilité chez la femme. L'indice de masse corporelle (ou IMC ou BMI) est l'indicateur le plus utilisé pour estimer la corpulence d'une personne et est le résultat du rapport du poids (en kilogrammes) sur la taille (en mètre) au carré (soit kg/m^2). Un IMC est dit normal entre 18,5 et 25 kg/m^2 . Il est interprétable selon le tableau 2 :

IMC (kg/m^2)	Interprétation
Plus de 40	Obésité morbide
Entre 35 et 40	Obésité sévère
Entre 30 et 35	Obésité modérée
Entre 25 et 30	Surpoids
Entre 18,5 et 25	Corpulence normale
Entre 16,5 et 18,5	Maigreur
Moins de 16,5	Famine

TABLEAU 2 : INTERPRETATION DE L'IMC (46)

Un IMC élevé a un impact certain sur la fertilité spontanée : il est souvent responsable d'une dysovulation, potentiellement confirmée par des dosages hormonaux, avec perturbation des cycles menstruels et allongement des délais de conception. L'obésité est par ailleurs très souvent associée au SOPK, cause courante d'infertilité. De plus, les risques d'avortement spontané sont multipliés par trois. Le taux d'échec après un an d'attente est augmenté de 30% chez les femmes en surpoids et de 80% chez les femmes obèses. En outre, les chances de grossesse en assistance médicale à la procréation (AMP) sont considérablement diminuées lorsque l'IMC est supérieur à 35 kg/m^2 , vraisemblablement en raison d'une altération de la qualité des ovocytes et des embryons avec une diminution des taux d'implantation, une résistance aux traitements de stimulation et un risque de fausse-couche plus élevé. L'obésité d'une mère fait par ailleurs courir un risque supplémentaire de malformation fœtale et d'obésité pour l'enfant à naître. (30) (47)

En cas de surpoids et de morphologie de type androïde, un bilan glucidolipidique permet de dépister un syndrome métabolique. Le bilan comporte les dosages du cholestérol (HDL, LDL et cholestérol total) et de la glycémie à jeun.

De même, un IMC bas, souvent accompagné de troubles alimentaires restrictifs ou d'hyperactivité sportive, devra faire penser à une infertilité d'origine hypothalamique. (33) (48)

b. SIGNES D'HYPERANDROGÉNIE CLINIQUE

L'hyperandrogénie se caractérise par la sécrétion excessive d'androgènes. Cliniquement, elle se manifeste par différents symptômes : un morphotype androïde, un hirsutisme, une acné, des troubles du cycle et plus rarement, une alopécie androgénique, une raucité de la voix, une sudation importante et une hypertrophie du clitoris et des grandes lèvres. Dans 71% des cas, l'hyperandrogénie est en lien avec un SOPK et peut donc être un signe sous-jacent d'infertilité. Il est nécessaire, lors d'une première consultation pour infertilité, de rechercher les signes cliniques d'hyperandrogénie et de connaître la date d'apparition des symptômes étant donné qu'une évolution lente et stable oriente vers un SOPK. (49)

Lors de l'examen clinique, le rapport tour de taille/tour de hanche permet d'établir le morphotype de la patiente : androïde (les graisses se situent au niveau du ventre, le rapport tour de taille/tour de hanche est supérieur à 0,8) ou gynoïde (les graisses se situent au niveau des cuisses, le rapport tour de taille/tour de hanche est inférieur à 0,8). (50)

L'hirsutisme se définit, chez la femme, par l'apparition d'une pilosité épaisse et foncée dans des zones masculines, normalement dépourvue de poils chez la femme : lèvre supérieure, visage, menton, dos, thorax, ligne séparant les muscles de l'abdomen (ligne blanche), creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses. Cette pilosité est quantifiée subjectivement par le score de Ferriman et Gallwey, qui cote de 0 à 4 la pilosité de neuf zones du corps. (51)

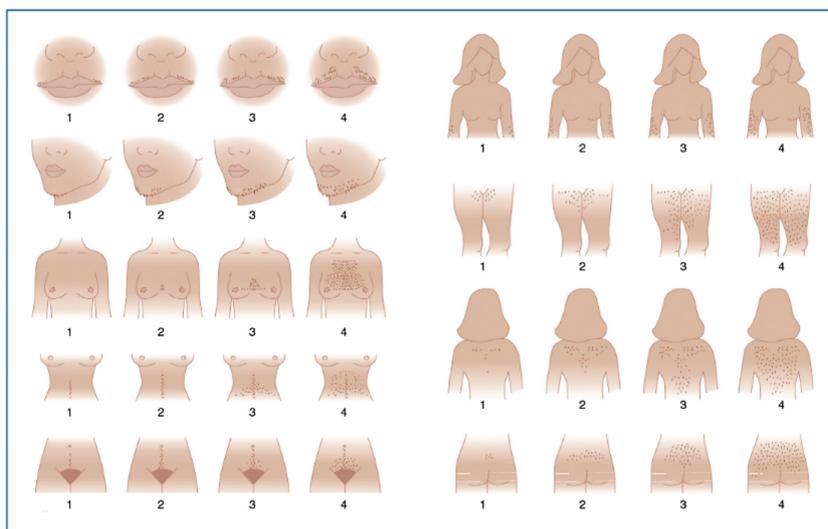


FIGURE 8 : LE SCORE DE FERRIMAN ET GALLWEY (49)

L'hirsutisme est ensuite interprété selon les scores suivant :

Score	Interprétation
Inférieur à 8	Pas d'hirsutisme
De 8 à 16	Hirsutisme léger
De 17 à 25	Hirsutisme modéré
Supérieur à 25	Hirsutisme sévère

TABLEAU 3 : INTERPRETATION DU SCORE DE FERRIMAN ET GALLWEY (51)

De plus, il a été montré qu'un pourcentage élevé de femmes atteintes d'un SOPK présentait une résistance à l'insuline. (34) Lors de l'examen clinique, le praticien vérifie donc la présence d'*acanthosis nigricans*, dermatose caractérisée par une hyperpigmentation brune et un épaissement cutané, signant une insulino-résistance. Ces plaques hyperkératosiques et pigmentées sont généralement présentes au niveau des plis du cou, des coudes, de l'aîne et des aisselles.



FIGURE 9 : ACANTHOSIS NIGRICANS (52) (53)

c. PALPATION DE LA THYROÏDE

La palpation de la thyroïde permet de déterminer la symétrie de la glande et une éventuelle augmentation de son volume. Cette augmentation doit entraîner des analyses plus poussées afin de détecter une éventuelle dysthyroïdie, pouvant être à l'origine d'une infertilité. L'hypothyroïdie est généralement associée à des dysovulations, principalement causées par hyperprolactinémie qui altère la sécrétion pulsatile de GnRH. De plus, les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à la production d'oestradiol et de progestérone. L'hyperthyroïdie est parfois retrouvée chez certaines patientes avec des menstruations irrégulières. (54)

C. EXAMEN GYNÉCOLOGIQUE

L'examen gynécologique est inévitable lors d'une consultation d'infertilité. Il permet de rechercher un potentiel signe de SOPK et des signes de causes mécaniques d'infertilité, comme une endométriose ou une malformation utérine.

Cet examen gynécologique passe tout d'abord par une inspection du périnée et de la vulve, à la recherche d'une potentielle anomalie du clitoris (notamment une hyperclitoridie, signe d'une hyperandrogénie) et d'une mutilation génitale, se compliquant souvent par une infection génitale. L'examen permet aussi de vérifier une éventuelle imperforation de l'hymen, faisant suspecter un problème de rapport sexuels.

L'examen au spéculum permet de mettre en évidence une malformation vaginale et/ou utérine et d'apprécier l'état du col. Un toucher vaginal permet d'apprécier la taille de l'utérus, sa position antéversée, rétroversée ou intermédiaire (visible aussi à l'échographie) et la présence de fibromes. Un frottis cervical est en général réalisé afin de vérifier l'absence d'infection génitale.

L'échographie pelvienne est réalisée en 1^{ère} intention lors de l'examen gynécologique. Elle est effectuée par voie endo-vaginale, grâce à une sonde. L'examen se réalise le plus souvent entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour du cycle, lors des menstruations. Indolore, elle va permettre la recherche d'éventuelles altérations pelviennes utérines et annexielles.

L'échographie renseigne sur :

- les ovaires. Au niveau anatomique, le stroma ovarien est normalement légèrement hyperéchogène et le volume varie entre 3 et 6 cm³. Grâce à l'échographie, les follicules antraux de 2 à 9mm peuvent être comptés dans chaque ovaire et le nombre idéal fluctue entre 6 à 12 par ovaire.



FIGURE 10 : VUE ECHOGRAPHIQUE D'UN OVAIRE NORMAL AVEC DE NOMBREUX FOLLICULES ANTRAUX (55)

- les artères utérines. Les dopplers des artères utérines permettent de déterminer l'index de pulsativité et celui de résistance. Les artères utérines sont normalement peu visibles en échographie.
- l'utérus. Chez une femme adulte, la longueur de l'utérus varie de 50 à 80mm selon la multi- ou la nulliparité. L'échographie permet aussi de déterminer l'aspect du myomètre (normalement hypo-échogène de 5 mm d'épaisseur) et de l'endomètre (normalement de 7 à 9 mm d'épaisseur en phase proliférative).

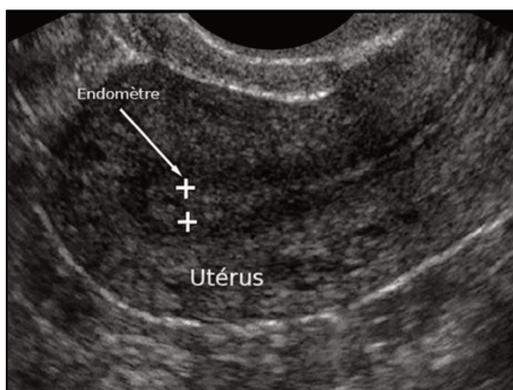


FIGURE 11 : ECHOGRAPHIE ENDOPELVIENNE D'UN UTERUS NORMAL (56)

L'utérus et les trompes peuvent être analysés plus précisément grâce à une hystérosalpingographie. C'est une radiographie réalisée entre le 8^{ème} et le 10^{ème} jour du cycle, après injection d'un produit de contraste, toujours en dehors de toute éventuelle infection génitale évolutive. Cet examen permet de rechercher des pathologies utérines intra-cavitaires (polypes, fibrome, synéchie, restes placentaires, malformations utérines) et de vérifier la bonne perméabilité tubaire. Bien que rapide, il est souvent douloureux et entraîne régulièrement des malaises vagues. (57)



FIGURE 12 : HYSTEROSALPINGOGRAPHIE NORMALE (58)

La palpation mammaire permet la détection d'un éventuel kyste, adénofibrome, d'une mastodynie ainsi qu'une galactorrhée provoquée. (59)

D. PROFIL GYNECOLOGIQUE

L'histoire de la vie génitale de la patiente permet d'orienter vers une étiologie d'infertilité et d'établir au mieux un protocole de prise en charge adapté. (50)

a. ÂGE DES PREMIÈRES RÈGLES

Une ménarche tardive pourrait être liée à un SOPK tandis qu'une ménarche précoce serait associée à une endométriose.

b. RÉGULARITÉ ET LONGUEUR DES CYCLES

Un cycle menstruel dure généralement de 28 à 32 jours et les menstruations arrivent naturellement 14 jours après l'ovulation. Ainsi, une anomalie de la longueur des cycles, moins de 25 jours ou plus de 35 jours oriente le diagnostic vers une anomalie de l'ovulation. Cette anomalie peut être ancienne ou récente et progressive, et cette différenciation permet d'orienter au mieux le diagnostic.

Une diminution de la fréquence des cycles, **spanioménorrhée**, existante depuis la puberté donc ancienne, doit orienter le diagnostic vers une anomalie de l'ovulation de type SOPK. Les cycles longs, en général de plus de 40 jours sont un des critères de diagnostic du SOPK.

Cette découverte doit amener à la recherche de signes souvent associés tels qu'une hyperandrogénie clinique, une image échographique d'ovaire polykystique ainsi qu'à certains dosages hormonaux. Au contraire, une spanioménorrhée récente et/ou progressive doit faire penser à une pathologie endocrinienne.

L'interrogatoire va pouvoir soit orienter vers des signes de pathologie hypothalamo-hypophysaire tels que des céphalées, des troubles de la vision (orientant vers un adénome hypophysaire), une galactorrhée (en faveur d'un adénome à prolactine), une perte de poids ou régime restrictif et activité physique excessive (potentiel signe d'une anorexie mentale), soit vers une pathologie thyroïdienne (perte ou prise de poids, asthénie récente) soit vers une sécrétion anormale d'androgène (pilosité d'apparition récente, hypersécrétion séborrhéique, etc.).

Face à une absence totale de règles chez une femme pubère, **l'aménorrhée**, un dosage de hCG plasmatique permet tout d'abord d'éliminer une potentielle grossesse. Ensuite, afin de déterminer si la sécrétion d'œstrogènes est conservée malgré l'aménorrhée et si l'endomètre est normal et réceptif, un test aux progestatifs est réalisé. Après administration de dihydroprogestérone (Duphaston®) pendant 10 jours, la survenue d'une hémorragie de privation dans les deux jours suivant l'arrêt permet d'affirmer qu'il y a bien imprégnation oestrogénique. De plus, la recherche de cas similaires au sein de la famille permet de diagnostiquer une éventuelle insuffisance ovarienne précoce d'origine génétique. Une petite taille chez une patiente atteinte d'aménorrhée primaire ou secondaire peut enfin faire évoquer un syndrome de Turner.

Un raccourcissement de la longueur des cycles, généralement moins de 25 jours, est un critère de déficience ovarienne, à confirmer par des dosages hormonaux et par le comptage folliculaire avant d'établir un diagnostic et un protocole de prise en charge d'AMP. De même, des cycles de 26 à 27 jours sont courants chez les patientes atteintes d'endométriase et doivent donc orienter vers la recherche de signes cliniques en faveur d'une endométriase.

c. DURÉE DE L'INFERTILITÉ

La durée de l'infertilité est caractérisée par le temps d'exposition à des rapports sexuels réguliers sans contraception et sans obtention de grossesse. Cette durée permet de préciser le type de prise en charge et son délai.

d. DYSMÉNORRHÉES ET DYSPAREUNIES

Lors de l'interrogatoire, il est intéressant de notifier si la patiente présente des douleurs lors des règles : des dysménorrhées. En fin de règles, elles sont plutôt évocatrices d'endométriase. De même, des douleurs lors des rapports sexuels, des dyspareunies, sont aussi en faveur d'une endométriase.

e. GROSSESSES ANTÉRIEURES ET LEUR ISSUE

L'interrogatoire va ensuite rechercher les antécédents obstétricaux. Il faudra tout d'abord préciser le nombre de grossesse, qu'elles aient abouti ou non. En effet, l'existence d'une grossesse antérieure est un facteur de réussite en AMP.

En cas de grossesse aboutie, il est nécessaire de préciser les complications lors de la grossesse (menace d'accouchement prématuré, hypertension artérielle, diabète gestationnel, retard de croissance intra-utérin, malformation fœtale et anomalie génétique), les modes d'accouchement (césarienne ou voie basse) et les complications possibles des suites de couches (hémorragie de la délivrance, endométrite du postpartum, etc.).

En cas d'antécédents d'interruption volontaire de grossesse (IVG), il convient de notifier le nombre, le terme auquel elle a été effectuée, la méthode (aspiration ou médicamenteuse) et les potentielles complications notamment infectieuses. Les infections post-IVG médicamenteuses sont rares mais augmentent avec le nombre d'IVG. De même, les complications à type de synéchies sont très rares après IVG médicamenteuses mais plus fréquentes en cas d'aspirations. Ainsi, des antécédents d'IVG multiples traitées par aspiration devront faire suspecter une endométrite ou une synéchie, respectivement rechercher par hystérocopie et par hystérosalpingographie.

En cas d'antécédents d'avortements spontanés, il faut préciser le nombre, l'écart de temps entre plusieurs fausses-couches, l'âge gestationnel correspondant à l'arrêt de la grossesse, les résultats d'échographie (œuf clair, embryon avec absence ou arrêt d'activité cardiaque) et le mode d'expulsion (curetage, aspiration ou naturel). Les avortements spontanés à répétition ont le plus souvent pour origine une pathologie utérine, une pathologie immunologique à type de thrombophilie, une incompétence du col ou une anomalie caryotypique. Chez une patiente ayant vécu plus de trois fausses-couches, il est nécessaire de réaliser des examens complémentaires comme un bilan de thrombophilie, un caryotype et une hystérocopie afin de déterminer une potentielle cause.

En cas de grossesse extra-utérine, le mode de traitement utilisé, médical ou chirurgical, doit être précisé. Toute grossesse extra-utérine doit faire penser à une pathologie tubaire.

De même, il est nécessaire de spécifier si les grossesses ont été obtenues avec le même partenaire que celui concerné lors de la consultation d'infertilité. Si le partenaire est le même, il faudra préciser la durée d'attente avant l'obtention de la grossesse et si des traitements ou techniques d'AMP ont été nécessaires.

f. EXPOSITION POTENTIELLE AU DISTILBÈNE® IN UTERO

Lors d'une première consultation pour infertilité, il est essentiel de signaler si une exposition *in utero* au Distilbène® (DES) a eu lieu. Ce médicament a été largement prescrit chez les femmes enceintes entre 1948 et 1977, afin de prévenir les risques d'avortements spontanés, les hémorragies gravidiques ainsi que d'autres complications de la grossesse. A partir des années 1970, de graves effets secondaires sont apparus à la fois chez les femmes exposées au DES lors de leur grossesse (majoritairement des cancers du sein) mais aussi chez les filles exposées *in utero*. Parmi ces complications, on retrouve des adénocarcinomes du vagin et de l'utérus, des malformations utérines, cervicales, tubaires et vaginales, des troubles de la fertilité (troubles de l'ovulation et atteintes du col utérin) et des complications gravidiques (GEU, avortements spontanés, accouchements prématurés, etc.).

Chez une patiente exposée *in utero* au DES et impliquée dans une démarche de conception, le bilan d'infertilité sera identique à celui d'une patiente non exposée au DES mais les examens non obligatoires le deviendront et il faudra éviter les grossesses multiples, lors d'une démarche par AMP. (60) (61)

g. AUTRES POINTS À PRÉCISER

Lors de l'interrogatoire, plusieurs autres points seront à détailler. Les infections génitales sont à répertorier : condylomes, salpingite bactérienne ou tuberculeuse, infection sur stérilet. De même, les explorations chirurgicales utéro-annexielles déjà réalisées avec si possible le compte-rendu opératoire sont à analyser, ainsi que les traitements déjà prescrits et les modes de contraception utilisés antérieurement.

E. ANTECEDENTS MEDICAUX

Parmi les antécédents médicaux, on recherche les maladies chroniques principalement un diabète, une hypertension artérielle et une dysthyroïdie, les antécédents de maladies infectieuses comme la tuberculose ainsi que les cancers traités par chimiothérapie ou radiothérapie. Il est par ailleurs nécessaire de vérifier le calendrier vaccinal de la patiente et son immunité actuelle vis-à-vis de la rubéole, de la toxoplasmose et de la tuberculose.

F. ANTECEDENTS CHIRURGICAUX

Les antécédents chirurgicaux de la patiente doivent être recherchés. Parmi eux, on s'informe principalement sur les chirurgies abdomino-pelviennes, notamment une plastie tubaire, un kyste de l'ovaire ou une appendicectomie. Dans chaque cas, il est nécessaire de préciser la technique opératoire et les complications éventuelles, en particulier infectieuses.

G. MODE DE VIE

Le mode de vie de la patiente peut avoir un réel impact sur sa fertilité. (62)

Le stress et l'anxiété peuvent être responsables de troubles du cycle. Lors d'un stress chronique, le cortisol est sécrété de manière excessive. Cet hypercorticisme peut perturber la sécrétion de la LH et de la FSH, pouvant alors engendrer des troubles de la fertilité. (63)

Certains facteurs psychosexuels ont par ailleurs un vrai retentissement sur la fertilité. En effet, lors de l'interrogatoire, il est important de notifier la présence de dyspareunie et de vaginisme, contraction involontaire et persistante des muscles périnéaux rendant la pénétration douloureuse et impossible mais aussi les troubles du désir et la nécessité d'utiliser lors des rapports des lubrifiants, potentiellement spermato-toxiques. La question de la fréquence et la forme des rapports sexuels peut paraître anodine lors d'une exploration d'infertilité, mais il n'est pas rare que des troubles sexuels soient impliqués dans les difficultés de conception. Ainsi, les couples séparés, entre autres pour un motif professionnel ou une maladie invalidante, peuvent restreindre la fécondabilité étant donné le peu de rapports sexuels au moment de la période ovulatoire.

L'exposition à certains toxiques a également une répercussion sur la facilité à concevoir. La consommation de tabac chez une femme entraîne un délai de conception de plus d'un an avec deux fois plus de risques d'être infertile, une diminution de la réserve ovarienne, des cycles courts et irréguliers accompagnés de dysménorrhées. Certains composants du tabac sont par ailleurs largement retrouvés dans l'ovaire, avec atteinte de la qualité des ovocytes. La majorité des effets néfastes du tabac sur la fécondité sont réversibles après un an de sevrage tabagique.

De plus, la consommation d'un joint de cannabis équivaut, en termes de toxicité, à cinq cigarettes : les effets toxiques du cannabis sont donc dose-dépendants et semblables à ceux du tabac. (30) (64) (65)

De même, la consommation de café semble devenir néfaste pour la fertilité dès 300 à 500 mg de caféine par jour, l'équivalent d'environ 4 tasses de cafés. Une consommation de caféine péri-conceptionnelle serait associée à une prévalence accrue de fausse-couche précoce. (66)

Les effets toxiques de l'alcool sur la fertilité sont mal connus. Chez la femme, la toxicité serait liée à un dysfonctionnement gonadique, s'exprimant par des troubles du cycle et des périodes sans ovulation. (67)

Par ailleurs, l'exposition à certaines substances professionnelles peut être toxique pour la fertilité. Le personnel soignant, par exemple, est fréquemment exposé au protoxyde d'azote, généralement utilisé comme anesthésique, analgésique et anxiolytique au bloc opératoire et en salle de travail. Plusieurs études ont permis de démontrer l'influence du protoxyde d'azote sur la fertilité, avec notamment une augmentation du délai de conception, une augmentation du risque et de la fréquence d'avortements spontanés. (68)

La sous-nutrition et le surpoids sont fréquemment responsables d'infertilité. Les habitudes alimentaires peuvent également avoir un léger impact sur la fertilité. Un régime alimentaire basé sur la consommation d'acides gras poly-insaturés plutôt que mono-insaturés, de protéines d'origine animale plutôt que végétale et d'aliments à indice glycémique élevé, pauvre en vitamine et en fer serait néfaste pour la fertilité. De même, une activité physique régulière permet de prévenir les troubles digestifs, le surpoids et l'obésité et les complications cardio-vasculaires mais aussi de favoriser l'arrêt du tabac. A contrario, une activité physique excessive peut conduire à des perturbations non négligeables de l'axe gonadotrope. (69)

H. INFECTIONS

Lors de l'interrogatoire, il est nécessaire de rechercher les infections auxquelles la patiente a pu être exposée. Certains facteurs peuvent influencer l'infertilité, notamment le nombre et la sévérité des infections, ainsi que le jeune âge lors de l'infection. Les plus à risques sont les infections génitales hautes, infections bactériennes de l'utérus ou des trompes (tandis que les infections génitales basses sont vulvovaginales). On estime qu'après trois épisodes d'infection génitale haute, le risque d'infertilité est de 50%. Le germe le plus impliqué lors de ces infections et le plus néfaste est *Chlamydia trachomatis*. Il est facile d'identifier une infection ancienne à *Chlamydia trachomatis* grâce à la présence d'anticorps anti-*Chlamydia*. (70) (30)

I. RADIOTHERAPIE ET CHIMIOOTHERAPIE

Les traitements utilisés en chimiothérapie et en radiothérapie ciblent les cellules cancéreuses mais peuvent, par le même principe, altérer les tissus sains. Le système reproducteur est une des principales fonctions affectées. Des troubles du cycles sont fréquents lors des traitements anti-cancéreux : les menstruations sont souvent irrégulières voire absentes.

Ces traitements peuvent engendrer une infertilité temporaire ou permanente, selon le type de traitement utilisé, les doses prescrites, la durée du traitement et l'âge de la patiente au moment de la chimiothérapie.

Plus la patiente est âgée, plus la dose toxique minimale diminue et plus les altérations de la fonction reproductrice deviennent irréversibles. Il a été démontré que la dose moyenne cumulée de cyclophosphamide provoquant une aménorrhée définitive est de 20 400 mg chez une femme de 20 ans, de 9 300 mg chez une femme de 30 ans et de 5 200 mg chez une femme de 40 ans. (71)

Ainsi, chez une jeune femme adulte, l'aménorrhée est fréquente lors de la chimiothérapie mais un retour des cycles à l'arrêt du traitement reste envisageable. De plus, à la suite d'une chimiothérapie, associant ou non une radiothérapie, l'âge ovarien d'une femme connaîtrait un vieillissement d'une dizaine d'années par rapport à l'âge biologique de cette même femme. Un retour à la normal des cycles menstruels ne garantit pas une restauration complète de la fonction de reproduction.

Les traitements provoquent par ailleurs des changements hormonaux, responsables de brûlures et d'assèchements vaginaux. (72)

De la même manière, une radiothérapie dirigée dans la zone abdomino-pelvienne peut altérer le bon fonctionnement de l'appareil génital. Une irradiation ovarienne entraîne notamment une déplétion du stock folliculaire avec pour conséquence une insuffisance ovarienne. Au niveau utérin, les puissantes irradiations peuvent provoquer des fibroses irréversibles.

En raison d'une réelle altération de la fonction reproductrice lors d'un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie, il est proposé aux patientes, au cas par cas, d'avoir recours à la cryoconservation de leurs ovocytes. Cette technique de préservation de la fertilité consiste à congeler les ovocytes de la patiente voire des embryons en vue d'une potentielle prise en charge en AMP.

J. COURBE DE TEMPERATURE

La courbe ménothermique, ou courbe de température, est un graphique représentant la prise quotidienne de température. Cette courbe permet d'évaluer le bon fonctionnement du cycle ovulatoire. Le principe est basé sur l'augmentation de la température due à la sécrétion de progestérone par le corps jaune après ovulation. L'ovulation a lieu au moment où la température est la plus basse (nadir), en général autour de 36,5°C. La progestérone, sécrétée par la suite, permet un maintien de la température, autour de 37°C, formant un plateau thermique qui dure 12 à 14 jours en absence de grossesse. La courbe permet de confirmer l'existence d'une ovulation et de déterminer grossièrement la période fertile.

Si l'élévation de la température après ovulation est lente ou tardive, ou si le plateau thermique est court, on considère qu'il y a une dysovulation. S'il n'y a aucun changement de température sur la courbe au-delà de 40 jours de prise de température, on estime qu'il n'y a pas d'ovulation, soit une anovulation. (73)

Il est évident que cette courbe doit être réalisée sur deux à trois cycles afin d'être la plus juste possible. Pour la même raison, la température doit être prise tous les jours le matin, au réveil, à partir du premier jour du cycle, avant le lever et avant toutes activités, toujours de la même façon, l'idéal étant la prise rectale. L'analyse de la courbe est donc difficilement interprétable chez des femmes ayant des horaires de travail variables. Sur la courbe, sont aussi rapportés tous les événements survenus au cours du cycle tels que les saignements inter-menstruels, les pertes blanches, les douleurs pelviennes, les douleurs mammaires, l'abondance de glaire cervicale, la fièvre ou encore la prise de médicaments.

La courbe ne permet pas de poser un diagnostic mais de l'orienter vers un potentiel trouble ovulatoire.

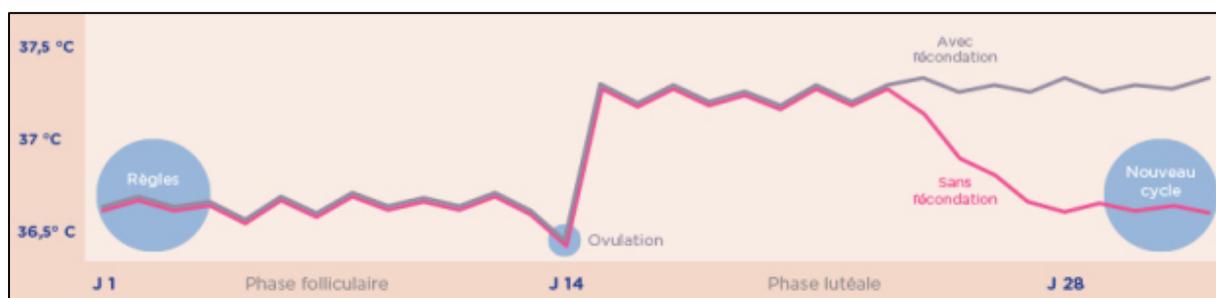


FIGURE 13 INTERPRÉTATION D'UNE COURBE MENOTHERMIQUE NORMALE (74)

K. BILAN HORMONAL

Le bilan hormonal est l'élément incontournable de l'exploration de l'infertilité, d'autant plus lorsque les cycles sont irréguliers ou absents ou si la courbe de température présente des anomalies. Ces dosages hormonaux sont réalisés uniquement sur des prélèvements sanguins. En cas d'aménorrhée, il est nécessaire de réaliser un test au progestatif afin de déclencher les règles et de s'assurer de l'imprégnation hormonale. Si les règles se déclenchent après administration du progestatif, le bilan sera réalisé le troisième jour des règles. Si les règles ne se déclenchent pas, les analyses sanguines se feront le plus tôt possible, à n'importe quel moment du cycle. Chez une femme ne présentant pas d'aménorrhée, les dosages hormonaux seront réalisés au troisième jour du cycle. (50) (75)

Le dosage de la FSH permet de déterminer la cause d'une aménorrhée ou un trouble ovulatoire. Un taux de FSH élevé (≥ 15 UI/L) est un marqueur d'un épuisement ovarien et est signe d'une probable mauvaise réponse à la stimulation ovarienne. Il a en effet été mis en évidence qu'un taux de FSH élevé était associé à une chute du taux de grossesse. Un taux d'œstrogène élevé peut entraîner une fausse augmentation de FSH par rétrocontrôle négatif. A contrario, un taux de FSH bas peut être signe d'une atteinte hypophysaire. (76)

Le dosage de l'oestradiol permet de vérifier la qualité de la sécrétion ovarienne. En début de cycle, le taux d'oestradiol est bas. Une valeur supérieure à 80 pg/mL à J3 témoigne en général d'une baisse de la réserve ovarienne.

Un taux élevé de LH (entre 6 et 15 UI/L) laisse supposer un syndrome des ovaires polykystiques, notamment quand sa valeur est supérieure à celle de la FSH. A l'inverse, comme pour la FSH, une diminution du taux de LH (< 2 UI/L) témoigne d'une atteinte de l'hypophyse.

L'hormone antimüllérienne (AMH) est produite par les petits follicules en croissance. Elle peut être dosée à tout moment du cycle. Très fiable, elle est le témoin de la quantité de la réserve ovarienne folliculaire. Une diminution du taux d'AMH traduit une diminution précoce de la réserve ovarienne. De même, des valeurs élevées chez une femme atteinte de SOPK sont liées à un risque d'hyperstimulation ovarienne.

En début de cycle, le taux de progestérone est bas. En deuxième partie de cycle, le dosage de la progestérone témoigne du bon fonctionnement du corps jaune. Ainsi, un taux bas de progestérone en fin de cycle témoigne une anovulation ou une insuffisance lutéale.

Le dosage du taux de prolactine est systématique. Sa valeur doit être inférieure à 20 µg/L. Lorsque le taux est très élevé, supérieur à 30 µg/L, on parle d'hyper-prolactinémie. Une hyper-prolactinémie sévère peut engendrer une aménorrhée et une galactorrhée tandis qu'une forme plus légère peut être responsable de troubles de l'ovulation.

Le dosage des androgènes passe en premier lieu par le dosage de la testostérone totale. Un taux de testostérone supérieur à 0,5 ng/mL permet d'affirmer une hyperandrogénie, souvent suspectée lors de l'examen clinique. Il est alors nécessaire de doser la Δ^4 -androstènedione, précurseur de la testostérone et la 17-OH-P afin de rechercher un déficit enzymatique en 21α -hydroxylase. Le dosage du sulfate de déhydroépiandrostérone (S-DHA) est réalisé systématiquement en cas d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique afin de déterminer une probable origine surrénalienne. Si le dosage de testostérone totale est très élevé, supérieur à 1,5 ng/mL, il faut suspecter une cause tumorale ovarienne ou surrénalienne.

La TSH est une hormone thyroïdienne sécrétée par l'hypophyse. Une hypothyroïdie peut être responsable d'une grande fatigue et d'une prise de poids, et une forme légère peut entraîner des troubles de l'ovulation. En cas d'hypothyroïdie, la TSH est augmentée et la valeur maximum conseillée dans un cadre antéconceptionnel est de 2,5 mUI/L.

En cas d'IMC supérieur à 30 kg/m² et/ou d'antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'intolérances aux hydrates de carbones, il est fréquent de compléter le bilan glucidolipidique par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO).

III. TRAITEMENTS ET TECHNIQUES DANS L'INFERTILITE FEMININE

Suite au bilan d'infertilité réalisé lors de la première consultation, si une cause féminine ou masculine risque d'empêcher une grossesse spontanée, si une infertilité demeure inexpliquée après deux ans de rapports sexuels réguliers non protégés, ou si la réserve ovarienne de la femme est très bas en dépit d'un âge jeune, une prise en charge en AMP peut être suggérée. Les techniques d'AMP comprennent les inséminations intra-utérines et la fécondation in vitro. La stimulation ovarienne simple ne fait pas à proprement parler des techniques d'AMP mais elle ne peut être envisagée qu'après ce même bilan, en cas de troubles ovulatoires.

1. L'INDUCTION DE L'OVULATION

L'induction de l'ovulation est le protocole le plus simple à mettre en œuvre et le moins à risque de complication lors d'une prise en charge d'infertilité, sous réserve d'un bon suivi. Les dysovulations et anovulations sont les indications privilégiées de l'induction de l'ovulation. Elle peut aussi être envisagée après diagnostic d'anomalies légères du spermogramme chez l'homme ou en cas d'infertilité inexpliquée chez la femme. L'induction de l'ovulation peut être mise en œuvre en amont de rapports sexuels programmés, c'est l'induction de l'ovulation dite simple ou en amont d'un protocole d'AMP. (77)

A. OBJECTIFS DE L'INDUCTION DE L'OVULATION

Selon les différentes indications, l'induction de l'ovulation va avoir différents buts :

- corriger un déficit quantitatif ou qualitatif en gonadotrophine et ainsi restaurer une ovulation mono-folliculaire,
- augmenter le nombre folliculaire pré-ovulatoire chez les patientes spontanément ovulatoires.

Cette induction de l'ovulation est dite pauci-folliculaire : l'objectif est d'obtenir un ou deux follicules. Elle peut être mise en place lorsqu'une baisse de la fertilité est associée à une baisse de la qualité des ovocytes, à des troubles de l'ovulation, à la présence d'une seule trompe fonctionnelle ou à une endométriose. La difficulté repose sur l'impossibilité de maîtriser à l'avance le nombre de follicules. Le nombre de follicules pré-ovulatoires de plus de 14mm influe sur les chances de grossesses mais le nombre de follicules de plus de 10mm conditionne, quant à lui, les risques d'hyperstimulation et de grossesses multiples. Il est indispensable de définir, en amont de la prise en charge et avec le consentement du couple, des objectifs et des critères d'annulation du cycle selon le nombre de follicules.

Classiquement, pour prévenir ces risques, les critères d'annulation sont définis par la présence de plus de trois follicules de plus de 14 mm ou de plus de dix follicules de plus de 10mm. (78)

Le protocole de l'induction de l'ovulation passe essentiellement par trois grandes phases : la stimulation ovarienne permettant le développement d'un ou plusieurs follicules, le déclenchement de l'ovulation puis le soutien de la phase lutéale afin de préparer l'endomètre en ajoutant de la progestérone à celle produite naturellement par le corps jaune ou en permettant l'optimisation de la sécrétion de progestérone par le corps jaune. Cette supplémentation se fait par l'administration de progestérone par voie orale ou vaginale ou par l'injection d'HCG.

Après avoir déterminé les objectifs de l'induction de l'ovulation et les critères d'annulation, le praticien précise le traitement mis en place.

B. LA STIMULATION OVARIENNE

a. CITRATE DE CLOMIPHÈNE

Le citrate de clomiphène (Clomid®) est un anti-oestrogène classé sur la liste I des substances vénéneuses. Il est remboursé à 65% par la Sécurité Sociale. Il est mis sur le marché sous conditionnement de 5 comprimés par boîte. L'administration se fait par voie orale.

Il est indiqué dans le traitement des infertilités par anovulation et dysovulation avec une prolactinémie normale. Le traitement par citrate de clomiphène n'a pas sa place en cas d'induction de l'ovulation en vue d'une insémination intra-utérine. On estime que le traitement par cette molécule permet d'obtenir une ovulation dans plus de 70% des cas.

Le citrate de clomiphène bloque l'action des oestrogènes par inhibition compétitive au niveau des récepteurs. Le rétrocontrôle négatif de l'oestradiol est alors levé, entraînant une libération de GnRH donc une sécrétion de LH et FSH et aboutissant à la croissance des follicules. La maturation folliculaire est responsable d'une augmentation des taux d'oestrogènes, ce qui favorise la survenue d'un pic de LH, permettant l'ovulation et la formation d'un corps jaune sécrétant.

Cette molécule est d'habitude bien tolérée. Les effets secondaires du citrate de clomiphène ne sont pas très courants et les plus courants sont sans gravité notamment des bouffées de chaleur, des céphalées, des tensions mammaires et des pertes sanguines. Dans 2% des cas, des troubles de la vision avec sensation de vision trouble ont été décrits. Ils ne sont pas réversibles immédiatement à l'arrêt du traitement et peuvent persister quelques jours voire quelques semaines. Leur survenue nécessite l'arrêt immédiat du traitement et doit contre-indiquer une prochaine cure. Les effets indésirables les plus à craindre sont les risques d'hyperstimulation ovarienne, de grossesse multiple et d'avortement spontané. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et les grossesses multiples peuvent être prévenus et évités grâce à un bon suivi par monitoring. Les taux de fausse-couche sont augmentés de 15 à 20% sans explication précise. (78) (79) (77)

b. GONADOTROPHINES FSH ET LH

Les gonadotrophines sont les hormones gonadotropes représentées ici par la FSH et la LH, sécrétées par l'hypophyse. Dans le cadre de l'induction de l'ovulation, les gonadotrophines sont soit extraites d'urines de femmes ménopausées (gonadotrophine humaine ménopausique ou hMG), dont la stabilité n'est pas idéale, soit dites « recombinantes » par génie génétique, dont le coût est élevé. (80)

Elles sont recommandées lors d'une induction de l'ovulation hors AMP ou en AMP. Dans cette dernière situation, elles sont indiquées en cas d'aménorrhée avec un test aux progestatifs négatif, en cas d'alternative au traitement par administration de GnRH ou encore en cas d'échec après cure au citrate de clomiphène. Dans le cadre d'une AMP, elles sont utilisées en amont d'une insémination intra-utérine ou d'une fécondation in vitro.

L'administration de FSH et LH miment les hormones endogènes. Elles permettent ainsi une croissance et maturation folliculaire normale. Elles sont principalement administrées par voie sous-cutanée.

La prescription des gonadotrophines est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique, endocrinologie et métabolisme (et en urologie chez l'homme).

Le protocole thérapeutique doit être fixé au cas par cas, selon l'indication, l'âge, la réponse ovarienne, des antécédents de tentatives d'AMP et des effets indésirables potentiels. Les protocoles sont décrits plus bas.

Les gonadotrophines ne sont pas exemptes d'effets indésirables. Les grossesses multiples sont notamment plus communes sous gonadotrophines que sous citrate de clomiphène. Un monitoring rigoureux et régulier permet de les prévenir et de les éviter. De même, les hyperstimulations ovariennes sont possibles et sont, elles aussi, à prévenir par un monitoring. Si une hyperstimulation ovarienne sévère est détectée, il est essentiel d'envisager un arrêt du traitement et de renoncer à un déclenchement de l'ovulation. Certains effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement, comme des céphalées, des diarrhées, nausées et vomissements, des réactions au point d'injection, des douleurs abdominales ou encore une prise de poids.

Les gonadotrophines commercialisées en France sont regroupées dans le tableau 4. Elles sont toutes remboursées à 100% par la Sécurité Sociale sur présentation d'une attestation de prise en charge et sont toutes inscrites sur la liste 1 des substances vénéneuses.

DCI	Spécialité	FSH/LH (UI)	Posologies	Conservation
Corifollitropine α (FSH)	Elonva® 1 seringue pré-remplie	100/0 150/0	1 injection SC unique en association à un antagoniste de la GnRH	A conserver entre 2 et 8°C ou 1 mois maximum à T°<25°C

Follitropine α (FSH)	Bemfola® 1, 5 ou 10 stylos pré-remplis	75/0 150/0 225/0 300/0 450/0	1 injection SC par jour en fonction de la réponse ovarienne	A conserver entre 2 et 8°C ou 3 mois maximum à T°<25°C
	Gonal-F® 1 stylo pré-rempli	300/0 450/0 900/0		Avant reconstitution, à conserver entre 2 et 8°C ou 3 maximum à T°<25°C Après ouverture, à conserver 28 jours maximum à T°<25°C
	Gonal-F® 1 flacon de solution à reconstituer	75/0 1050/0		Avant reconstitution, à conserver à T°<25°C Après reconstitution, à conserver 28 jours à T°<25°C (1050 UI) ou à utiliser immédiatement (75 UI)
	Ovaleap® 1 cartouche à utiliser avec le stylo OvaleapPen®	300/0 450/0 900/0		Entre 2 et 8°C ou 3 mois maximum à T°<25°C Après ouverture, 28 jours maximum à température ambiante
Follitropine β (FSH)	Puregon® 5 flacons de solution à reconstituer	50/0	Entre 2 et 8°C ou 3 mois maximum à T°<25°C Après reconstitution, à utiliser immédiatement	
	Puregon® 1 cartouche à utiliser avec le stylo PuregonPen®	300/0 600/0 900/0	Entre 2 et 8°C ou 3 mois maximum à T°<25°C Après ouverture, 28	

			jours à T°<25°C
Follitropine α et Lutropine α (FSH et LH)	Pergoveris® 1 ou 10 flacons de solution à reconstituer	150/75	Avant reconstitution, se conserve à T°<25°C et à l'abri de la lumière
Lutropine α (LH)	Luveris® 1 ou 3 flacons de solution à reconstituer	0/75	Après reconstitution, à utiliser immédiatement
Ménotropine (FSH/LH)	Ménopur® 5 flacons de poudre à reconstituer	75/75	Avant reconstitution, se conserve entre 2 et 8°C
	Ménopur® 1 flacon de poudre à reconstituer	600/600	Après reconstitution, se conserve 28 jours à T°<25°C
Urofollitropine (FSH)	Fostimonkit® 1 ou 5 kits de solution à reconstituer	75/0 150/0 225/0 300/0	Avant reconstitution, à conserver à T°<25°C et à l'abri de la lumière
Ménotropine (FSH/LH) et hCG	Fertistartkit® 5 ou 10 kits de solution à reconstituer	75/75 150/150	Après reconstitution, à utiliser immédiatement

TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DES GONADOTROPHINES COMMERCIALISEES EN FRANCE (81)

c. LA POMPE À GnRH

La pompe à GnRH permet de mimer la sécrétion pulsatile physiologique de la GnRH. Elle est principalement indiquée aux patientes présentant des troubles de l'ovulation associés à un défaut de sécrétion ou d'action de la GnRH. Ainsi, l'indication majeure de l'administration pulsatile de GnRH est l'anovulation hypothalamique. Cette aménorrhée peut être d'étiologie génétique, tumorale, traumatique, infectieuse, iatrogène ou encore fonctionnelle, comme vu précédemment. (78) (82)

Ce système de stimulation ovarienne est très efficace selon les études avec un taux de grossesse estimé entre 70 et 100% après six cycles. Une pompe à GnRH peut être prescrite par tous les médecins, sous réserve d'une formation médicale adéquate et une expérience dans ce domaine. Généralement, après 6 cycles sans succès, il est nécessaire d'envisager d'autres techniques d'induction de l'ovulation voire d'AMP.

La GnRH introduite dans la pompe est de l'acétate de gonadoreline, commercialisée sous le nom de Lutrelef®. Ce produit existe uniquement par voie sous-cutanée grâce à un dispositif auto-injecteur Lutrepulse®, commercialisé par le laboratoire Ferring et délivré par le médecin. Le Lutrelef® est inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses et est remboursé à 100% par la Sécurité Sociale.

Chaque dispositif auto-injecteur (ou « pod ») est à usage unique et jetable. Leur durée d'utilisation est de 3 jours. Au-delà, le dispositif doit être jeté. L'auto-injecteur mis en place doit être rempli par une recharge de Lutrelef® après sa reconstitution. L'appareil est ensuite coordonné grâce à une télécommande programmée par le médecin qui décide de la posologie du pulse, en général 10 à 20 µg par pulse, et de la fréquence des cycles, généralement un pulse toutes les 90 à 120 minutes. En cas d'absence de réponse au monitoring après 7 jours de traitement, la posologie du pulse est classiquement augmentée par palier de 5 µg. (83)

Une fois chargé et programmé, le pod se colle à la peau. L'administration se fait de manière automatique. La reconstitution du produit peut se faire par la patiente, après avoir été formée par une infirmière.

Le traitement est en général débuté après une supplémentation oestro-progestative, le mois précédant le premier cycle sous traitement, afin d'obtenir une trophicité endométriale correcte.

L'administration pulsatile de GnRH permet la maturation folliculaire et une hyperoestrogénie, responsables d'une ovulation sans nécessité de déclencher l'ovulation. Il est cependant possible de déclencher l'ovulation par administration d'hCG lorsque la patiente souhaite connaître la date d'ovulation afin de programmer les rapports sexuels. Lorsqu'une pompe à GnRH est prescrite, le soutien de la phase lutéale est essentiel.

La pompe à GnRH peut être responsable de certaines complications. Le taux de grossesse multiple est bas, équivalent à celui observé dans la population générale, soit environ 5%. Des kystes ovariens peuvent survenir au cours du traitement mais les syndromes d'hyperstimulations ovariennes ne sont jamais observés. Le risque d'avortement spontané est estimé à 8,2% chez ces patientes.



Figure 14 : LA POMPE À GNRH LUTREPULSE® (84) (82)

d. ANALOGUES DE LA GnRH

Les analogues de la GnRH sont utilisés dans la stimulation ovarienne et dans la maîtrise de l'ovulation dans le cadre d'une fécondation *in vitro* (FIV). Ils permettent un recrutement folliculaire optimal en bloquant les sécrétions de l'hypophyse. (85)

• AGONISTES DE LA GNRH

La découverte des agonistes de la GnRH a aidé à alléger les protocoles d'AMP. Avant leur utilisation, les ponctions ovocytaires étaient réalisées dans l'urgence, quand l'ovulation survenait avec le risque de la manquer. Les agonistes de la GnRH ont permis de déterminer le début de la stimulation, le jour du déclenchement et de la ponction avec peu d'annulations, d'augmenter le nombre d'ovocytes prélevés et donc d'augmenter les chances de réussite. (86)

Les agonistes de la GnRH permettent de mettre les ovaires au repos pour éviter une ovulation prématurée mais aussi pour augmenter le nombre d'ovocytes et d'embryons et pour permettre une meilleure planification du déclenchement de l'ovulation. Ils sont donc indiqués en prévention de l'ovulation prématurée lors de l'induction de l'ovulation par gonadotrophines en vue d'une prise en charge en AMP. On les retrouve aussi indiqués dans l'endométriose, l'adénomyose, les fibromes, certains cancers et dans la préservation de la fertilité féminine mais ces indications ne seront pas détaillées ici.

Les agonistes de la GnRH agissent en deux temps. En premier lieu, leur administration entraîne une libération massive de FSH et de LH qu'on appelle l'effet « *flare-up* ». Ensuite, en raison d'une présence constante de GnRH, l'hypophyse devient « insensible » et les taux de FSH et LH s'effondrent, responsables d'un blocage de l'axe hypophyso-gonadique. Une fois la désensibilisation obtenue, il est possible de programmer le début de la stimulation et de calculer un potentiel jour de ponction ovocytaire.

Les agonistes de la GnRH peuvent être administrés une seule et unique fois par cycle ou quotidiennement, comme détaillé plus bas dans les protocoles d'induction de l'ovulation. Etant donné le temps nécessaire à l'obtention de la désensibilisation, l'administration de l'agoniste de la GnRH se fait toujours dix jours à trois semaines avant le début de la stimulation elle-même.

L'inconvénient majeur de l'utilisation de la GnRH est donc la durée largement augmentée de la stimulation ovarienne.

Classiquement, le déclenchement de l'ovulation se fait par injection d'hCG. Lors d'une induction de l'ovulation par gonadotrophines seules ou en association, l'administration d'un agoniste de GnRH peut permettre de déclencher un pic de LH. L'avantage de l'administration d'agoniste de GnRH est la prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. L'inconvénient réside dans le fait que, contrairement à l'hCG, les agonistes de la GnRH n'allongent pas la durée de vie du corps jaune et il existe alors un risque d'insuffisance lutéale et un taux plus faible de grossesse.

Les agonistes de GnRH peuvent être responsables d'effets secondaires. En association avec des gonadotrophines, il n'est pas rare d'observer des kystes ovariens fonctionnels et des hyperstimulations ovariennes. En cas d'agonistes seuls, les effets secondaires sont principalement dus aux changements des taux d'oestrogènes dans l'organisme.

Très fréquemment, on retrouve entre autres des difficultés à dormir, des changements d'humeur, des troubles vasomoteurs et un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Il est fréquent d'observer des réactions allergiques, des cas de dépression, une prise de poids ou encore des douleurs articulaires et musculaires. Certains effets indésirables sont peu fréquents, comme une anomalie du goût, des pertes de mémoire et de connaissance, des troubles digestifs, des règles très douloureuses ou encore une diminution de la masse osseuse. Les troubles vasomoteurs et le risque d'ostéoporose peuvent être évités par la prise associée d'oestrogènes à petite dose : c'est « *l'add-back therapy* ».

Les différents agonistes de la GnRH commercialisés en France dans le cadre d'une induction de l'ovulation sont résumés dans le tableau 5 :

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie	Conservation
Acétate de nafaréline	Synarel® 1 flacon (60 doses) de pulvérisation nasale	0,2 mg/dose	1 instillation dans une narine le matin, dans l'autre narine le soir jusqu'au déclenchement	A conserver à l'abri de la lumière, de l'humidité, et à température ambiante
	Décapeptyl® 7 flacons de solution à reconstituer	0,1mg	1 injection en sous-cutanée par jour jusqu'au déclenchement	Flacon à usage unique
Triptoréline	Décapeptyl® 1 flacon de solution à reconstituer	3 mg LP	1 injection en intramusculaire unique	Avant utilisation, à conserver à température ambiante Flacon à usage unique

TABLEAU 5 : AGONISTES DE LA GNRH COMMERCIALISES EN FRANCE DANS LE CADRE D'UNE INFERTILITE FEMININE

Tous les agonistes de la GnRH sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses. Le Décapeptyl® 3mg LP et le Synarel® sont remboursés à hauteur de 65% par la Sécurité Sociale tandis que le Décapeptyl® 0,1mg est remboursé à 100%.

- **ANTAGONISTES DE LA GNRH**

Les antagonistes de la GnRH ont été, à leur tour, une véritable avancée dans les protocoles d'AMP. Contrairement aux agonistes de la GnRH qui miment d'abord l'effet de la GnRH avant de désensibiliser l'hypophyse, les antagonistes de la GnRH inhibent de façon immédiate les récepteurs hypophysaires par blocage compétitif et empêchent donc la sécrétion de FSH et de LH. Le blocage de sécrétion de FSH et LH reste maintenue tant que le taux d'antagoniste de GnRH est suffisant. L'administration se fait généralement en moyenne ou fin de phase folliculaire, quand le risque d'ovulation prématurée est possible. Ils peuvent par ailleurs interrompre un pic prématuré de LH qui débute.

Les antagonistes de la GnRH sont indiqués dans la prévention des pics prématurés de LH donc de l'ovulation prématurée chez les femmes en cours d'induction de l'ovulation.

Les antagonistes de la GnRH n'entraînent que peu d'effets indésirables. Les plus fréquemment rapportés sont les réactions localisées au point d'injection. Les cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne semblent plus rares et moins sévères qu'avec les agonistes de la GnRH.

Le traitement par antagoniste est plus simple, plus confortable et moins risqué pour la patiente et avec des résultats quasiment identiques qu'à ceux observés avec des agonistes de GnRH. Le monitoring est cependant plus rigoureux.

Les médicaments commercialisés en France sont regroupés dans le tableau 6. Ils sont tous inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses et sont remboursés à 100% par la Sécurité Sociale. Ils ne peuvent être prescrits que par des spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique et endocrinologie.

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie	Conservation
Cétrorelis	Cétrotide® 1 flacon de solution à reconstituer	0,25 mg	1 injection en sous-cutanée par jour jusqu'au déclenchement, à commencer en général après 4 à 5 jours de stimulation par gonadotrophines	Flacon à usage unique
	Orgalutran® 1 ou 5 seringue(s) pré-remplie(s)			A conserver entre 2 et 8°C ou à température ambiante pendant 3 mois maximum
Ganirelix	Fyremadel® 1 ou 5 seringue(s) pré-remplie(s)			A conserver à l'abri de la lumière

TABLEAU 6 : ANTAGONISTES DE LA GNRH COMMERCIALISES EN FRANCE DANS L'INFERTILITE FEMININE

e. LE DECLENCHEMENT DE L'OVULATION

Lors d'une stimulation ovarienne et sans administration d'agoniste de GnRH, un relargage spontané de FSH et de LH peut se produire en présence d'un follicule mûr et sous l'effet de taux plasmatiques croissants d'oestradiol. Cette décharge permet une ovulation de bonne qualité. Ce déclenchement « naturel » peut s'observer en cas de stimulation efficace par citrate de clomiphène ou par gonadotrophines. L'inconvénient est son caractère imprévisible, rendant impossible la programmation d'une ponction ovocytaire ou d'une insémination.

Le déclenchement peut ne pas s'effectuer naturellement, même lorsqu'un follicule devient dominant. Des pics de FSH et de LH de faible amplitude et de courte durée peuvent survenir, responsables d'un processus ovulatoire incomplet.

Par conséquent, l'ovulation doit fréquemment être déclenchée après stimulation ovarienne par gonadotrophines. Lors d'une stimulation par citrate de clomiphène, le déclenchement de l'ovulation n'est pas nécessaire.

L'ovulation est déclenchée uniquement lorsque les critères d'ovulation sont atteints et après un monitoring hormonal et échographique rigoureux. Ces critères correspondent à la présence de glaire ovulatoire, d'un taux d'oestradiol de 150 à 200 pg/mL par follicule dominant et un ou deux follicules de plus de 18 mm de diamètre. (87)

La molécule de référence pour le déclenchement de l'ovulation est l'hCG recombinante ou urinaire. Cette molécule se lie au récepteur de la LH avec une plus forte affinité que celle-ci. Ainsi, l'hCG mime le pic de LH et permet aux ovocytes de reprendre leur méiose. Généralement, une dose de 250 µg d'hCG est nécessaire pour le déclenchement. Lorsque des rapports sexuels sont programmés, ils doivent avoir lieu le jour de l'administration de l'hCG et le lendemain. Lors d'une insémination, elle devra avoir lieu 36 heures après l'administration d'hCG.

L'hCG peut engendrer quelques effets indésirables. Parmi les plus fréquents, on retrouve des céphalées, des troubles digestifs, des réactions au point d'injection et un syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger.

Le seul médicament commercialisé en France est l'Ovitrelle®, sous forme de solution injectable en stylo pré-rempli à usage unique. L'Ovitrelle® est classé sur la liste 1 des substances vénéneuses et est remboursé à 100% par la Sécurité Sociale.

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie	Conservation
Chorio-Gonadotrophine α	Ovitrelle® 1 stylo prérempli	250 µg	1 injection en sous-cutané à la date et à l'heure décidée par le médecin	A conserver entre 2 et 8°C

TABLEAU 7 : MOLECULE COMMERCIALISEE EN FRANCE POUR LE DECLENCHEMENT DE L'OVULATION

f. LE SOUTIEN DE LA PHASE LUTEALE

La phase lutéale correspond à la période entre l'ovulation et la survenue des règles ou un début de grossesse. Après l'ovulation, le follicule vidé de son ovocyte devient un corps jaune, qui sécrète de la progestérone sous l'effet de la LH. Cette progestérone permet de rendre l'endomètre apte à la nidation et de la favoriser en stimulant la production de l'ocytocine. Si une nidation a lieu, le blastocyste sécrète de l'hCG qui permet le maintien du corps jaune et ainsi la production de progestérone. Sans cette progestérone au moment de la nidation ou en début de grossesse, le risque de fausse-couche ou le risque d'échec d'implantation sont accrus.

En cas de stimulation ovarienne par gonadotrophine, une supplémentation en progestérone par voie orale ou vaginale est nécessaire. Avant une insémination intra-utérine ou une FIV, la progestérone est généralement administrée à partir de la veille ou l'avant-veille et pendant deux à 12 semaines. Une dose de 200mg matin et soir est couramment prescrite.

Les spécialités disponibles sont Utrogestan®, Progestan® et les génériques de la progestérone (Estima®...). Elles sont toutes inscrites sur la liste 1 des substances vénéneuses et sont remboursées à 65% par la Sécurité Sociales.

Aucun effet indésirable n'a été décrit par voie vaginale. Par voie orale, les effets indésirables rapportés sont légers, comme une somnolence et des vertiges. (88)

C. LES DIFFERENTS PROTOCOLES D'INDUCTION DE L'OVULATION

a. STIMULATION OVARIENNE SIMPLE HORS TECHNIQUES D'AMP

- LE CITRATE DE CLOMIPHENE

Le citrate de clomiphène est indiqué en cas de stimulation ovarienne simple, précédant des rapports sexuels programmés. Il n'a pas sa place dans l'induction de l'ovulation en vue d'une insémination intra-utérine.

La posologie initiale est de 50mg par jour (soit un comprimé) pendant 5 jours à partir du 2^{ème} au 5^{ème} jour du cycle spontané ou induit par les progestatifs ou un jour choisi arbitrairement par le praticien en cas d'aménorrhée. En cas d'inefficacité, la posologie peut être augmentée à deux comprimés par jour en une seule prise pour les cycles suivants. Si à cette posologie, trois cures n'ont pas permis d'obtenir une ovulation, le traitement est considéré comme inefficace et l'épreuve thérapeutique est terminée. En cas de surpoids, il est possible de commencer le traitement par 100mg par jour d'emblée. De même, en cas de faible poids ou en cas d'antécédents d'hyperstimulation, il est possible de réduire la posologie à 25mg par jour. Aucun déclenchement de l'ovulation ni de soutien de la phase lutéale ne sont nécessaires sous Clomid®.

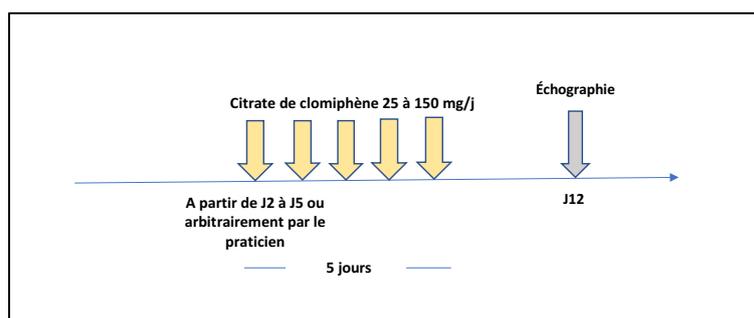


FIGURE 15 : STIMULATION OVARIENNE PAR CITRATE DE CLOMIPHENE

- LA POMPE A GNRH

La pompe à GnRH est indiquée dans les stimulations ovariennes simples, en cas d'anovulation hypothalamique.

Une supplémentation oestro-progestative est fréquemment mise en place. La supplémentation en oestrogène est mise en place 25 jours dans le mois, par voie transdermique ou orale, à raison d'environ 2 mg par jour.

La supplémentation en progestérone se fait à partir de progestérone naturelle ou de dihydroprogestérone par voie orale, du 15^{ème} au 25^{ème} du mois. Cette double supplémentation entraîne une hémorragie de privation qui marque le début du cycle de traitement.

L'administration de GnRH pulsatile permet une ovulation naturelle sans la déclencher par hCG. Il est cependant possible d'utiliser l'hCG quand la patiente souhaite connaître la date d'ovulation afin de programmer les rapports sexuels.

Le soutien lutéal est essentiel. Pour cela, trois protocoles sont envisageables :

- le maintien de la pompe à GnRH jusqu'aux prochaines menstruations en cas d'échec ou jusqu'au début de grossesse si réussite.
- le retrait de la pompe à GnRH dès que le taux de progestérone permet de s'assurer d'une bonne qualité de l'ovulation. Lorsque la progestéronémie atteint 5 ng/mL, le soutien de phase lutéale est débuté en même temps que le relai de la pompe. Deux schémas sont alors possibles :
 - Soit trois injections d'hCG 1500 UI, avec trois jours d'intervalle entre chaque (donc J0, J3 et J6 à partir du retrait de la pompe).
 - Soit par administration de 600 à 800 mg par jour de progestérone par voie vaginale jusqu'au dosage plasmatique de l'hCG.

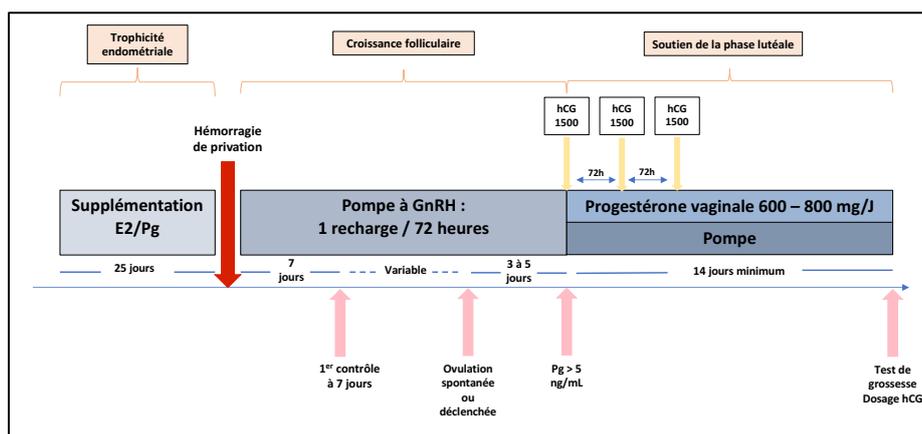


FIGURE 16 : PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DE LA POMPE GNRH (82)

b. STIMULATION OVARIENNE SIMPLE PAR GONADOTROPHINES OU INSÉMINATION INTRA-UTÉRINE

Dans le cadre d'une stimulation ovarienne simple couplée à des rapports sexuels programmés ou dans le cadre d'une insémination intra-utérine, le protocole d'induction de l'ovulation débute par l'administration de gonadotrophines du premier jour de la stimulation jusqu'au 10^{ème} jour. En parallèle lors d'insémination intra-utérine, un antagoniste de GnRH sera administré au 6^{ème} jour de la stimulation. Une fois la sélection d'un seul follicule effectué, l'ovulation sera déclenchée par administration d'hCG. S'ensuit alors les rapports sexuels programmés lors d'une ovulation simple ou une insémination intra-utérine trente-six heures après le déclenchement de l'ovulation.

Chez toutes les patientes, la stimulation ovarienne par gonadotrophines sera débutée dans les 7 premiers jours du cycle.

Chez les patientes anovulatoires, la stimulation ovarienne permet de rétablir l'ovulation avec un seul follicule.

Le protocole de référence correspond au schéma « *step-up chronic low dose* ». Dans ce schéma, la dose de départ recommandée est de 50 à 75 UI par jour, à moduler selon l'âge de la patiente, l'indice de masse corporelle, le taux de FSH de base et le nombre de follicules antraux. Cette dose peut être maintenue pendant 14 jours maximum. En cas d'absence de recrutement folliculaire, une augmentation des doses de 50% suffit pour obtenir un recrutement monofolliculaire.

Dans le protocole « *conventionnel* », de moins en moins utilisé, une dose de 75 UI par jour est maintenue. En l'absence de recrutement au bout de 7 jours, une augmentation de 100% de la dose, soit 150 UI par jour est recommandée. Une fois le follicule sélectionné, il est possible de maintenir la même dose jusqu'au déclenchement de l'ovulation ou de la diminuer (protocole dit « *séquentiel* ») afin de provoquer une atresie des follicules de moyenne taille et ainsi réduire les risques de grossesses multiples.

En cas d'échec après un premier cycle, il peut être envisager un protocole « *step-down* », où les doses sont très élevées en début de cycle puis réduites ensuite afin de fermer la fenêtre de FSH et d'engendrer l'atresie des follicules peu réceptifs. Ce protocole permet de diminuer la durée de la stimulation mais peut entraîner une atresie de tous les follicules si la diminution des doses est rapide ou une stimulation multi-folliculaire si la diminution des doses est lente.

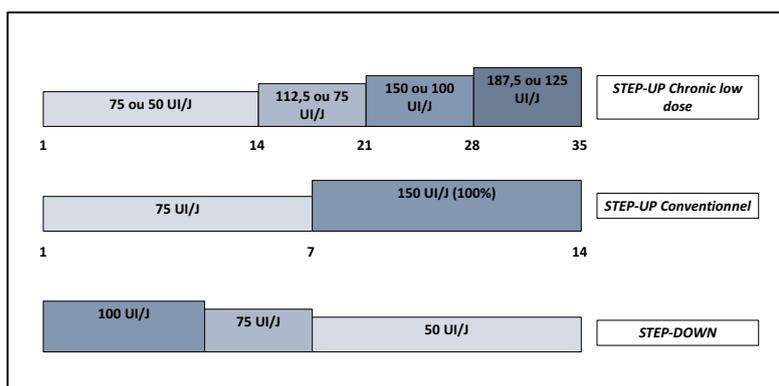


FIGURE 17 : PATIENTE ANOVULATOIRE : LES DIFFERENTS SCHEMAS D'INDUCTION DE L'OVULATION PAR GONADOTROPHINES (78)

Chez les patientes ovulatoires ou dysovulatoires, l'induction de l'ovulation interagit avec la croissance folliculaire physiologique. Les protocoles seront les mêmes que chez les patientes totalement anovulatoires à la seule différence que l'administration de FSH débutera à partir du 6^{ème} ou 7^{ème} jour du cycle afin d'éviter un recrutement folliculaire trop important. Ainsi, une fois la sélection naturelle d'un seul follicule effectué, on administre la FSH afin d'éviter l'atresie des follicules moins sensibles.

Dès que les critères d'annulation sont exclus et dès l'obtention d'un follicule dominant de 17 mm ainsi que des taux d'oestradiol d'au moins 150 pg/mL, le déclenchement de l'ovulation sera effectué par administration d'hCG urinaire ou recombinante (Gonadotrophine Chorionique).

Dans le cas de l'administration de gonadotrophines, le soutien de la phase lutéale semble nécessaire. L'administration de progestérone à hauteur de 200 mg deux fois par jour suffit.

c. FÉCONDATION IN VITRO

Dans le cadre d'un FIV, l'induction de l'ovulation suit classiquement trois types de protocoles. Dans tous ces schémas, le protocole consiste en l'administration soit d'agoniste de GnRH, soit d'antagoniste de GnRH et en l'administration de gonadotrophines en parallèle.

- **LE PROTOCOLE ANTAGONISTE**

Lors d'induction de l'ovulation par antagoniste de la GnRH, deux protocoles sont envisageables : à doses multiples ou à dose unique.

Le protocole à doses multiples correspond à l'administration de l'antagoniste (0,25 mg par jour) à partir du 5^{ème} ou 6^{ème} jour de la stimulation indépendamment de la taille des follicules et des dosages hormonaux.

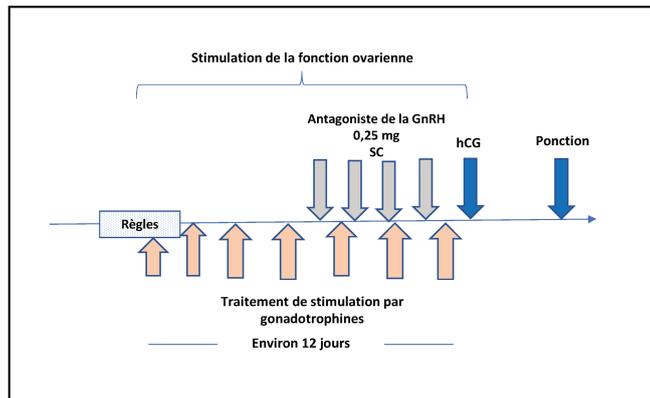


FIGURE 18 : PROTOCOLE AVEC ANTAGONISTE A DOSE MULTIPLE (88)

Le protocole à dose unique se caractérise par l'administration d'une voire deux injections d'une dose 12 fois plus importante d'antagoniste (3 mg), active sur environ 96 heures. Si deux injections sont proposées, un délai de 2 à 3 jours est nécessaire. Il est recommandé que la première injection ne soit réalisée qu'à partir du moment où les follicules ont déjà atteint une taille supérieure à 13 mm. Ce protocole requiert un monitoring plus rigoureux.

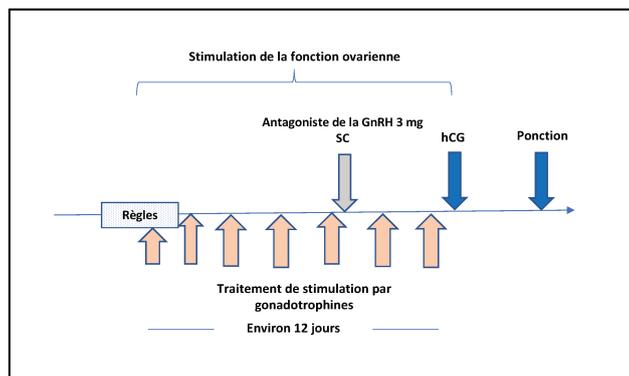


FIGURE 19 : PROTOCOLE AVEC ANTAGONISTE A DOSE UNIQUE (88)

• **LE PROTOCOLE AGONISTE LONG**

Les protocoles longs correspondent à administrer l'agoniste en phase folliculaire (à partir du premier jour des règles pendant dix-huit jours) ou en phase lutéale (à partir du vingtième jour du cycle précédent). Deux sortes de protocoles agonistes longs existent : le protocole long forme retard ou forme quotidienne.

Le protocole long forme retard utilise une dose élevée et unique d'agoniste de GnRH. L'injection d'agoniste de GnRH est principalement réalisée en intramusculaire et se fait généralement en tout début de règles ou pendant la phase lutéale du cycle précédent (J18 à J22). Un contrôle de la désensibilisation hypophysaire est effectué environ 3 semaines après l'injection de l'agoniste puis la stimulation ovarienne peut être débutée sur environ 12 jours. Le déclenchement de l'ovulation est réalisé après monitoring et la ponction ovocytaire a lieu 36 heures après le déclenchement. Ce protocole permet d'éviter la présence du follicule dominant qui risque de subir une atresie suite au manque de FSH causé par l'agoniste de GnRH. Le protocole long forme retard est simple à mettre en œuvre mais peut être responsable de métrorragies ou de signes d'hypo-oestrogénie. Ces symptômes diminuent avec l'administration des gonadotrophines pour la stimulation ovarienne.

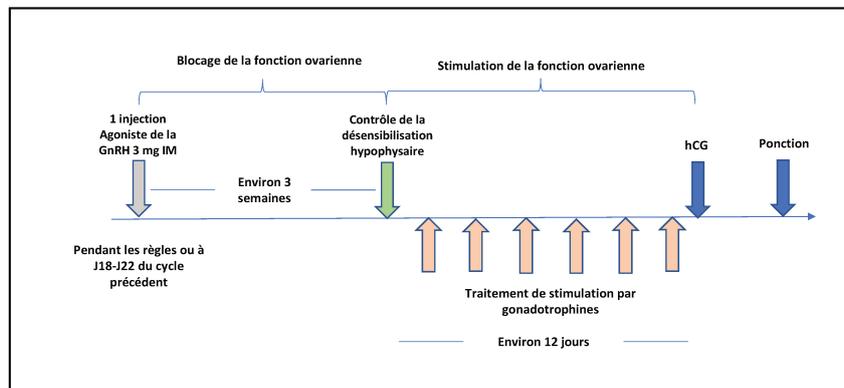


FIGURE 20 : PROTOCOLE LONG FORME RETARD D'AGONISTE (88)

Le protocole long forme quotidienne correspond à l'injection ou l'administration intranasale quotidienne d'agoniste de GnRH. Ce protocole est en général débuté en milieu de phase lutéale (J18 à J22). Ces administrations sont chacune responsables d'un petit effet « flare-up » jusqu'à ce que l'hypophyse devienne insensible à la GnRH. Ensuite, entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour des règles et après contrôle de la désensibilisation hypophysaire, la stimulation ovarienne par gonadotrophine est débutée pour environ 12 jours. Le déclenchement de l'ovulation est réalisé après un monitoring rigoureux. La ponction a ensuite lieu dans les 36 heures après le déclenchement de l'ovulation.

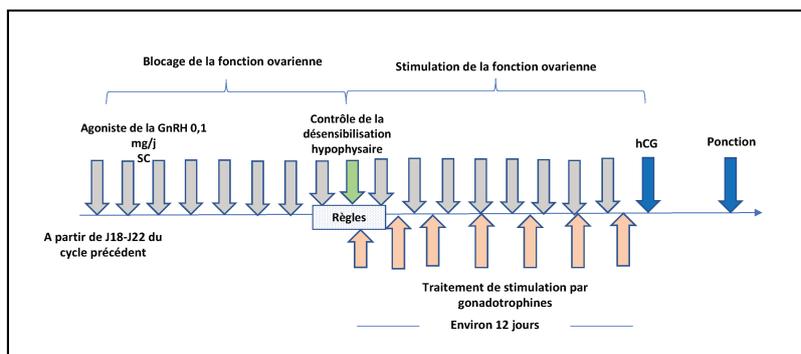


FIGURE 21 : PROTOCOLE LONG FORME QUOTIDIENNE D'AGONISTE (88)

• LE PROTOCOLE AGONISTE COURT

Le protocole court consiste en l'instauration du blocage de l'hypophyse en même temps que l'administration de gonadotrophines. L'objectif est de profiter du « *flare-up* » des gonadotrophines exogènes pour augmenter la puissance de la stimulation.

Le traitement de stimulation par gonadotrophines est donc commencé entre le 2^{ème} et 5^{ème} jour des règles. En parallèle, l'agoniste de GnRH est injecté tous les jours. Après surveillance par monitoring, le déclenchement de l'ovulation peut être effectué puis la ponction dans les 36 heures suivantes. Ce protocole est plus bref et plus simple mais il est cependant corrélé à un taux plus faible de recrutement folliculaire.

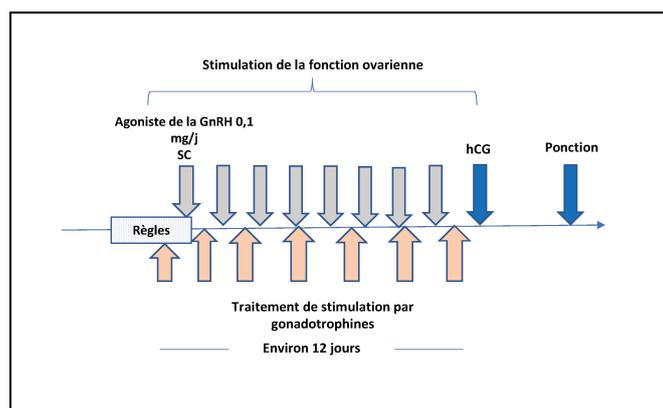


FIGURE 22 : PROTOCOLE COURT AVEC AGONISTE (88)

d. SURVEILLANCE PAR MONITORAGE

Chaque traitement d'induction de l'ovulation mis en place doit être surveillé de près par monitoring. Le monitoring permet d'évaluer la réponse ovarienne et d'éviter les hyperstimulations. Le monitoring est obligatoire lors de l'administration de gonadotrophines et est uniquement recommandé lors de l'utilisation de citrate de clomiphène. Mais toutes les stimulations doivent être contrôlées et suivies rigoureusement. Le monitoring permet d'optimiser les résultats en limitant les risques de complications. Il correspond à des échographies et/ou des dosages hormonaux.

Les dosages hormonaux comprennent notamment l'oestradiolémie, la progestéronémie et la LH plasmatique. L'estradiol étant sécrété par les follicules, son taux plasmatique permet d'évaluer le risque d'hyperstimulation ovarienne. Un follicule pré-ovulatoire sécrète 200 à 300 pg/mL d'oestradiol. Un risque d'hyperstimulation est à prendre en compte à partir de 6000 pg/mL. Le taux de LH permet de déterminer si le pic d'ovulation est précoce ou adapté. Des taux élevés de progestérone (supérieurs à 1,5 ng/mL) peut détecter une lutéinisation prématurée, potentiellement responsable d'un endomètre inapte à la nidation.

L'échographie se fait toujours par voie endo-vaginale afin de déterminer la taille, le volume et le nombre des follicules en croissance ainsi que l'aspect de l'endomètre. Avant la stimulation, l'échographie permet de préciser la réponse ovulaire à la stimulation. Lors de la stimulation, l'échographie détermine si un seul ou plusieurs follicules deviennent dominants.

L'échographie est à lire en association aux dosages hormonaux, afin de détecter la maturité des ovocytes et de déterminer le jour adéquat au déclenchement de l'ovulation.

Généralement, un follicule pré-ovulatoire est associé à un taux d'oestradiol allant de 200 à 300 pg/mL. En parallèle, l'endomètre s'épaissit (supérieur à 6 mm) et prend un aspect en triple feuillet. L'aspect épais et triple feuillet de l'endomètre permet d'éliminer un potentiel kyste ovarien non sécrétant.

L'examen échographique permet aussi de prévenir les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et les atrésies folliculaires lors d'une stimulation.

e. LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ou SHO, est une complication fréquente de l'induction de l'ovulation caractérisée par une réponse folliculaire trop importante. Il peut mettre en jeu le pronostic vital dans ces formes les plus sévères. Il nécessite la plus grande attention des cliniciens dans sa prévention. Il se déclare souvent dans la semaine suivant le déclenchement de l'ovulation. (89)

La physiopathologie du SHO reste mal élucidé. Les nombreux follicules deviennent des corps jaunes après l'ovulation. Ces corps jaunes sont responsables d'une sécrétion excessive d'hormones ovariennes et de substances vaso-actives, qui provoquent une augmentation de la perméabilité capillaire et une vasodilatation artérielle. S'ensuit une fuite de liquide du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel, potentiellement responsable d'une ascite ou d'un épanchement pleural.

La dose de gonadotrophines utilisée mais surtout la présence de certains facteurs de risque de réponse excessive est à l'origine d'un SHO. Avant la stimulation, ils correspondent à un âge inférieur à 35 ans, un IMC bas, un SOPK, des antécédents d'allergie ou d'atopie, des antécédents de SHO et un taux élevé d'AMH lors du bilan sanguin initial. Après la stimulation, les facteurs de risque correspondent à un taux d'oestradiol élevé (> 6 000 pg/mL), plus de 14 follicules en développement par ovaire, des doses fortes ou répétées d'hCG, l'utilisation d'agonistes de GnRH et la survenue d'une grossesse. Cependant, un SHO sévère sur trois ne met en évidence aucun de ces facteurs de risque.

Le diagnostic de SHO est rapidement posé chez une patiente sous gonadotrophines, arrivant aux urgences pour des douleurs pelviennes d'apparition progressive avec tension abdominale. Fréquemment, la patiente est en phase d'induction de l'ovulation avant une fécondation in vitro. Il est essentiel de connaître alors les résultats du monitoring (échographie et dosages hormonaux), la date du déclenchement et le potentiel nombre d'embryons transférés.

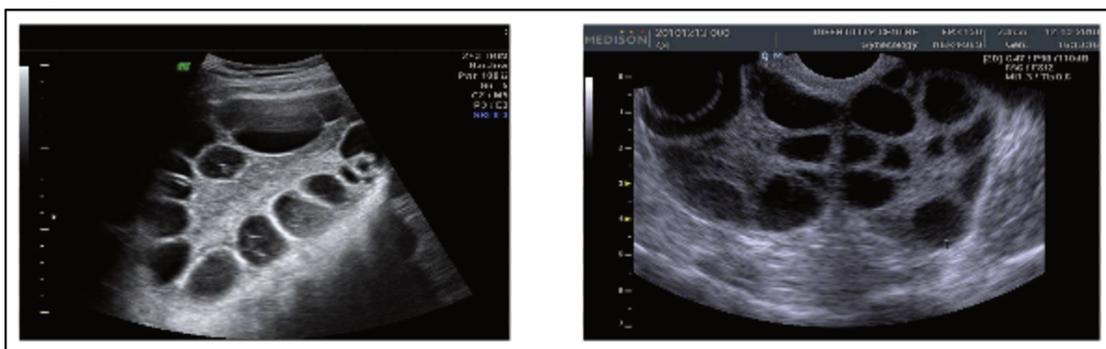


FIGURE 23 : ECHOGRAPHIE D'UNE HYPERSTIMULATION OVARIENNE (90)

Les symptômes du SHO permettent de le classer en trois stades :

- SHO léger : pesanteur pelvienne, augmentation de la taille des ovaires mais le diamètre est toujours inférieur à 6 cm.
- SHO modéré : douleur abdominale plus intense, troubles digestifs, prise de poids modérée, diamètre des ovaires entre 6 et 12 cm.
- SHO sévère : signes abdominaux plus marqués, augmentation du volume abdominal avec ascite, dyspnée, prise de poids importante, diamètre des ovaires supérieur à 12 cm, oligurie, signes respiratoires.

Un bilan biologique est fréquemment prescrit, avec notamment une NFS (afin de rechercher une éventuelle hémococoncentration et une hyperleucocytose), un ionogramme sanguin avec créatininémie, un bilan de coagulation, les transaminases et les β -hCG.

Certains points correspondent à des signes de gravité : l'aggravation rapide de l'ascite, une oligurie, une insuffisance rénale, des anomalies hépatiques, une défaillance respiratoire, une hyperleucocytose et une hémococoncentration.

Suite à un SHO, plusieurs complications sont possibles. Des accidents thromboemboliques sont fréquents et souvent de localisation inhabituelle comme l'artère cérébrale ou les veines des membres supérieurs. Un tiers des phlébites se compliquent en embolie pulmonaire. Parmi les complications, on retrouve notamment une insuffisance rénale fonctionnelle, des infections, des difficultés respiratoires avec épanchement pleural et syndrome de détresse respiratoire aiguë.

La prise en charge dépend de la sévérité des symptômes et des perturbations biologiques. Dans tous les cas, le traitement est symptomatique. (91)

Pour les SHO légers, une surveillance ambulatoire suffit, avec du repos et des antalgiques, une surveillance quotidienne du poids et du tour de taille, plusieurs consultations hebdomadaires pour suivre l'évolution clinique et échographique ainsi que des bas anti-thrombose. Sans grossesse, l'évolution est forcément bonne, avec la survenue des règles.

En cas de SHO modéré, une hospitalisation est de mise, avec dans tous les cas, du repos, des antalgiques, une surveillance quotidienne du poids, du tour de taille et de la diurèse, plusieurs échographies par semaine, une surveillance biologique quotidienne et une prévention des accidents thromboemboliques par port de bas anti-thrombose et d'héparine de bas poids moléculaire. Sans signes de gravité, l'apport hydrique est suffisant pour lutter contre l'hypovolémie.

En cas de SHO sévère, un transfert en unité de soins intensifs peut être envisagé. Le traitement est complété par une surveillance rapprochée pour les collapsus, la détresse respiratoire et une recherche de thrombose. Un remplissage vasculaire est possible.

Les mesures préventives sont d'autant plus importantes qu'aucun traitement curatif n'existe pour le SHO. Cette prévention passe tout d'abord par le dépistage des patientes à risque de réponse excessive. Ce dépistage permet de déterminer le protocole d'induction de l'ovulation le plus adapté à la patiente. La mesure la plus évidente de prévention du SHO réside dans un monitoring rigoureux et régulier, permettant l'adaptation des doses au cours du traitement. En cas de réponse trop importante, il est nécessaire d'arrêter les gonadotrophines et d'annuler le cycle.

2. L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

A. L'ACCEPTATION EN AMP

Selon l'article 31 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, l'assistance médicale à la procréation correspond à « l'ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle ». (92)

L'AMP a pour but de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple une maladie d'une particulière gravité. Depuis peu, les techniques d'AMP ont aussi pour indication la préservation de la fertilité dans le domaine de l'oncologie. Les techniques d'AMP sont constituées des inséminations artificielles avec sperme du conjoint ou d'un donneur, de la fécondation *in vitro* simple ou assistée et du transfert d'embryon. (93)

En pratique, la prise en charge est fréquemment débutée par une induction simple de l'ovulation suivie de rapports sexuels programmés.

La dernière loi de bioéthique datant du 7 juillet 2011 rend accessibles les techniques d'AMP aux couples hétérosexuels vivants, en âge de procréer et après consentement préalable aux différentes techniques. A l'heure actuelle, plusieurs conditions font obstacle à l'insémination ou au transfert d'embryon, notamment le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre la procréation.

Depuis 2018, un nouveau projet de loi relatif à la bioéthique est en cours. Parmi les nombreuses consultations, l'AMP est au cœur du débat avec notamment la proposition de l'extension des techniques aux femmes seules et aux couples de femmes. Le 15 octobre 2019, ce projet de loi a été adopté par l'Assemblée Nationale. Il sera proposé au Sénat dès janvier 2020. En cas de désaccord, une commission mixte paritaire étudiera le dossier et proposera un texte acceptable par les deux chambres. En cas de nouveau désaccord, c'est l'Assemblée Nationale qui aura le dernier mot.

Les bilans d'infertilité ainsi que ses traitements peuvent être pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale après accord préalable de la Caisse d'Assurance Maladie, jusqu'au 43^{ème} anniversaire de la mère et pour au maximum :

- Une insémination artificielle par cycle et un total de six inséminations artificielles
- Quatre tentatives de fécondations *in vitro*.

A chaque accouchement, les compteurs sont remis à zéro et le même nombre de tentative peut être à nouveau pris en charge. Lorsqu'une FIV est proposée, le couple doit signer différents consentements autorisant le traitement de la patiente, le traitement des gamètes et la congélation d'éventuels embryons surnuméraires.

Avant toutes démarches en AMP, un protocole de soin doit être rempli par le médecin. Ce document à plusieurs feuillets mentionne les différents spécialistes que la patiente peut être amenée à consulter dans le cadre de la prise en charge de l'infertilité. Ce document est à remettre à la Caisse d'Assurance Maladie de la patiente.

En retour, la patiente reçoit une attestation de prise en charge à 100%, valable deux ans pour le traitement de l'infertilité du couple. Cette attestation doit être présentée au Centre d'AMP et à la pharmacie pour l'application du tiers-payant. Chaque ordonnance présentée à la pharmacie doit porter la mention « Prescription relative avec l'affectation exonérante » : sans cette inscription, le remboursement ne peut être assuré.

A chaque tentative, le centre d'AMP remet au couple un formulaire précisant la technique utilisée et le rang de la tentative. Ce formulaire est à envoyer à la Caisse d'Assurance Maladie. L'absence de retour signe une acceptation de la tentative.

Un bilan pré-thérapeutique complet est nécessaire afin d'assurer une prise en charge optimale. En plus d'un bilan psycho-social, le bilan médical comporte, pour chacun des deux membres du couple, les sérologies de l'hépatite B et C ainsi que la syphilis de moins de 6 mois pour une première prise en charge. S'il existe un risque viral pour l'un des deux membres du couple, la prise en charge en AMP se fera en centre spécialisé. Un bilan spermatique de moins de 3 mois doit être effectué. Dans le cadre d'une FIV, les résultats du prélèvement vaginal et d'une spermoculture de moins de 6 mois doivent être fournis.

Une fois les démarches administratives réalisées et le bilan pré-thérapeutique effectué, le praticien détermine la technique d'AMP optimale pour mener à bien un projet de grossesse sans mettre en danger la patiente.

B. LES DIFFERENTES TECHNIQUES D'AMP

Différentes techniques peuvent être proposées aux couples souffrant d'infertilité, en fonction de l'indication et des risques. Ces techniques sont, de la plus simple à la plus perfectionnée :

- Les rapports sexuels programmés,
- Les inséminations artificielles avec sperme du conjoint ou d'un donneur,
- Les fécondations *in vitro*,
- Les injections intra-cytoplasmiques de spermatozoïdes.

a. LES RAPPORTS SEXUELS PROGRAMMÉS

Les rapports sexuels programmés sont en général indiqués dans le cadre d'une infertilité idiopathique ou inexplicée chez un couple. La méthode consiste, après stimulation ovarienne simple, de programmer les rapports sexuels dans les deux ou trois jours qui suivent l'ovulation, souvent déclenchée. Le monitoring permet à la fois de s'assurer de la croissance et la maturation d'un follicule ovarien, permettant de choisir le moment opportun pour le déclenchement de l'ovulation donc des rapports sexuels, mais aussi de prévenir un risque de grossesse multiple en cas de croissance de plusieurs follicules. Dans ces cas, le cycle est annulé et il est conseillé aux couples de se protéger jusqu'au prochain cycle. (94)

b. INSÉMINATION ARTIFICIELLE

Les inséminations artificielles consistent à introduire dans le tractus génital, au moment de l'ovulation, des spermatozoïdes présélectionnés. Les inséminations artificielles pouvaient autrefois se faire en intra-cervical mais aujourd'hui, elles sont toutes intra-utérines, en raison d'un taux de réussite bien plus élevé.

L'objectif de l'insémination intra-utérine (IIU) est de faciliter la rencontre des gamètes mâles et femelles directement au niveau du tractus génital féminin. (95) (96)

- **INDICATIONS**

Les inséminations intra-utérines sont réalisables uniquement si au moins une des trompes est perméable et si les paramètres spermatiques sont compatibles. Elles peuvent se réaliser avec le sperme du conjoint ou d'un donneur. Les indications d'IIU sont nombreuses et mal définies : infertilité cervicale, hypofertilité masculine, troubles empêchant les rapports sexuels (vaginisme, troubles de l'éjaculation, troubles neurologiques...), infertilité inexplicée, endométriose modérée ou si l'un des membres du couple est porteur du VIH, VHB ou VHC afin de limiter la transmission du virus.

- **LA IIU EN PRATIQUE**

LA STIMULATION OVARIENNE

Les IIU peuvent être réalisées en cycle spontané ou suite à une stimulation ovarienne. En cycle spontané, l'IIU est efficace uniquement si l'infertilité est cervicale isolée ou s'il existe des troubles rendant les rapports sexuels impossibles. Elles sont accompagnées d'une stimulation ovarienne par gonadotrophines. Un monitoring régulier échographique et hormonal est obligatoire, de façon à évaluer la réponse ovarienne. L'ovulation est généralement déclenchée par injection d'hCG dès qu'un follicule atteint la taille de 17 à 18 mm de diamètre, que le taux d'oestradiol est de 150 à 250 pg/mL par follicule mature et que le pic de LH physiologique ne survient pas. L'insémination doit être discutée au cas par cas lorsque deux ou trois follicules matures sont présents.

PRÉPARATION DU SPERME

La préparation spermatique est une étape indispensable à l'insémination. Elle a pour objectif d'éliminer le plasma séminal, qui inhibe la fécondation et de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles et normaux. Cette préparation mime la capacitation qui s'effectue physiologiquement lors du passage dans la glaire cervicale. Le jour de l'insémination, le conjoint se rend au sein du laboratoire de biologie d'AMP, afin de recueillir du sperme par masturbation. Une abstinence de 2 à 5 jours ainsi qu'une consommation d'au moins 1,5 litres d'eau la veille sont recommandées. Après liquéfaction (se produisant généralement après 30 minutes à température ambiante), un volume maximal de 4 mL de sperme est déposé à la surface de tubes contenant un milieu à gradient de densité croissante. L'ensemble est centrifugé et le culot, contenant les spermatozoïdes les plus mobiles, est à nouveau centrifugé pour un lavage. Le prélèvement est ensuite conservé à 37°C pendant au moins une heure. Il est recommandé de déposer au moins 1 million de spermatozoïdes dans la cavité utérine.

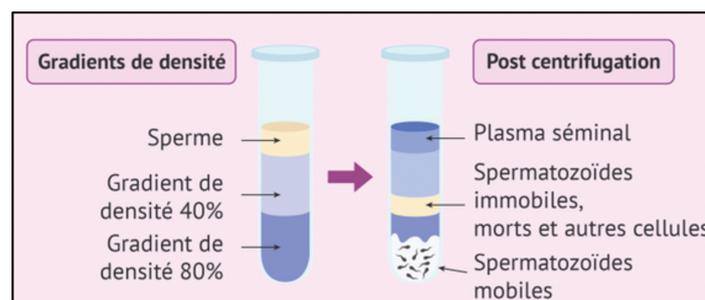


FIGURE 24 : PREPARATION DU SPERME : AVANT ET APRES CENTRIFUGATION (97)

LE GESTE DE L'INSÉMINATION

L'insémination est pratiquée environ 36 heures après l'ovulation. En France, une seule insémination est autorisée par cycle. La femme est installée en position gynécologique. Après la pose d'un spéculum, le col est nettoyé à l'eau stérile puis le prélèvement de spermatozoïdes est déposé dans la cavité utérine à l'aide d'un cathéter à usage unique. Après 10 minutes de repos, la patiente peut reprendre une activité normale.

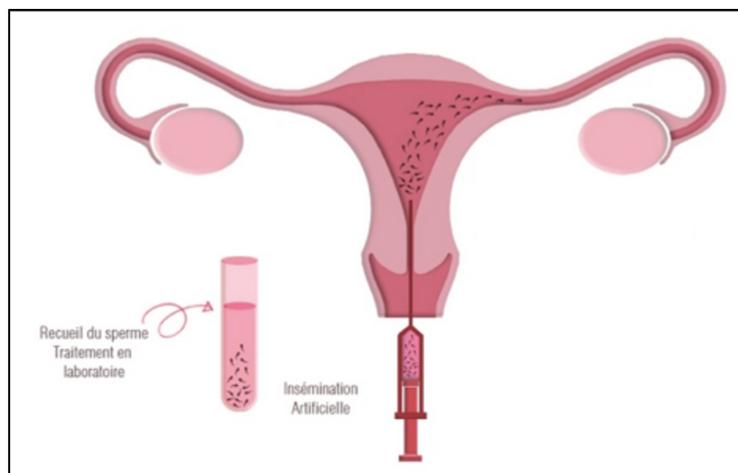


FIGURE 25 : SCHEMA D'UNE INSEMINATION INTRA-UTERINE (98)

LE SOUTIEN DE LA PHASE LUTÉALE

Le soutien progestatif n'est pas automatiquement prescrit mais certaines études montrent une augmentation des chances d'implantation d'embryon lors d'une supplémentation par progestérone. Généralement, la posologie est de 200 mg par jour de progestérone *per os* ou en intra-vaginal.

• RESULTATS

En France, en 2012, plus de 54 000 inséminations intra-utérines avec sperme du conjoint ont été réalisées avec un taux d'accouchements de 10,1%. La même année, 3 870 inséminations intra-utérines avec sperme d'un donneur ont été réalisées avec un taux d'accouchement de 18,1%. Certains facteurs influencent ces résultats, notamment l'âge de la patiente (les patientes âgées de moins de 40 ans ont des plus grandes chances de réussite), la quantité de spermatozoïdes déposée ou encore la réalisation d'une stimulation ovarienne (le taux de grossesse est plus élevé lors de cycle stimulé mais le risque de grossesse gémellaire est supérieur). (96)

c. LA FÉCONDATION IN VITRO

La fécondation *in vitro* (FIV) consiste à reproduire en laboratoire ce qui se passe physiologiquement dans les trompes de la femme, à partir de la fusion de l'ovocyte et du spermatozoïde jusqu'au développement embryonnaire préimplantatoire. La FIV regroupe deux techniques :

- La FIV traditionnelle ou classique (FIVc) qui correspond à une insémination simple *in vitro* des ovocytes et des spermatozoïdes sélectionnés.

- La FIV avec injection intracytoplasmique du spermatozoïde (FIV-ICSI ou *intracytoplasmic sperm injection*) qui possède une étape supplémentaire de manipulation des gamètes, avec retrait de la *corona radiata* des ovocytes et injection d'un spermatozoïde sélectionné dans chaque ovocyte mature.

Le choix de l'un ou l'autre des techniques dépend du bilan d'infertilité, des paramètres spermatiques et de la qualité de la préparation spermatique. (95) (99)

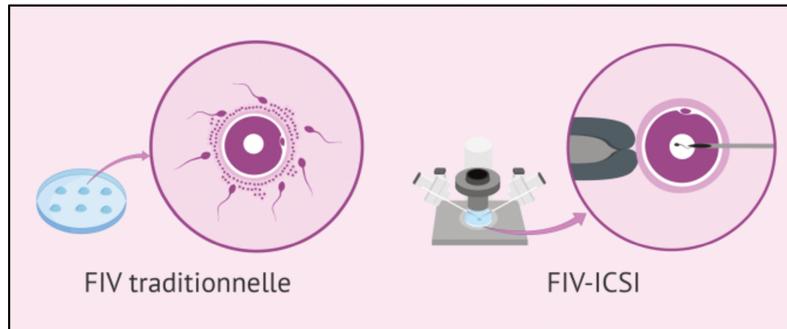


FIGURE 26 : COMPARAISON DE LA FIV CLASSIQUE ET DE LA FIV-ICSI (100)

- **INDICATIONS**

Les indications principales d'une FIV sont l'altération ou l'obstruction tubaire bilatérale incurable, l'endométriose modérée à sévère, les échecs d'IIU ou d'induction de l'ovulation simple, notamment après 6 cycles de stimulations ovariennes simples sans aboutissement. La FIV-ICSI est en plus, indiquée en cas d'altérations spermatiques, d'échec de FIV classique ou de production d'anticorps anti-spermatozoïdes.

- **LA FIV EN PRATIQUE**

LA STIMULATION OVARIENNE

L'objectif principal de la stimulation ovarienne pour FIV est d'initier et soutenir la croissance des follicules sélectionnables. La FIV nécessite souvent un nombre important d'ovocytes et d'embryons. Les protocoles sont nombreux mais comportent tous trois étapes importantes : le blocage de l'ovulation spontanée par analogues de la GnRH, la stimulation ovarienne par gonadotrophines et le déclenchement de l'ovulation par hCG. Les protocoles fréquemment utilisés sont les protocoles « agoniste long » et « antagoniste ». Le monitoring échographique et hormonal est essentiel afin d'adapter le traitement et le dosage mais aussi pour choisir le meilleur moment pour déclencher l'ovulation. Lors d'une FIV, il est nécessaire d'obtenir trois à cinq follicules matures avant le déclenchement de l'ovulation. La ponction ovocytaire est réalisée environ 36 heures après le déclenchement.

RECUEIL D'OVOCYTES

Le recueil ovocytaire est réalisée par ponction sous échographie endo-vaginale au bloc opératoire, sous anesthésie générale, locale ou sous sédation. Il est recommandé que la patiente réalise au préalable une douche à la Bétadine Scrub® et une désinfection vaginale à la Bétadine Gynécologique® est généralement effectuée. La Bétadine Gynécologique® doit être rincée avant la ponction car elle peut être toxique pour les ovocytes. Le liquide folliculaire de chaque folliculaire est aspiré à l'aide d'une seringue ou d'une pompe puis transmis extemporanément au laboratoire dans des tubes thermostatés à 37°C.

Les liquides sont immédiatement examinés et les techniciens de laboratoire récupèrent les complexes cumulo-ovocytaires (CCO). Lors d'une FIV classique, les CCO sont mis en présence de spermatozoïdes sélectionnés directement. En cas de FIV-ICSI, les ovocytes sont d'abord débarrassés des cellules de la *corona radiata* et seuls les ovocytes matures seront injectés par un spermatozoïde.

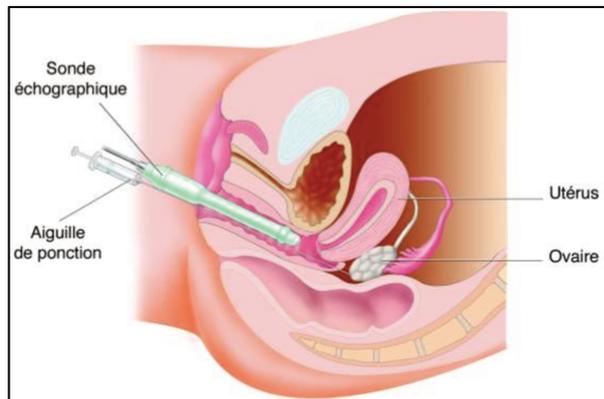


FIGURE 27 : LE RECUEIL OVOCYTAIRE PAR PONCTION (101)

PRÉPARATION DES SPERMATOZOÏDES

En parallèle, le recueil de sperme est effectué le jour de la ponction par masturbation, directement au laboratoire. Les spermatozoïdes peuvent aussi provenir de paillettes de spermatozoïdes congelées. La préparation est la même que pour l'insémination intra-utérine.

LA FIV CLASSIQUE

L'insémination des CCO en FIV classique a lieu quelques heures après la ponction. Chaque CCO est déposé dans une microgoutte de milieu de culture d'environ 40 μ L sous huile de paraffine puis est ensuite inséminé avec 5 000 à 10 000 spermatozoïdes préparés. Les différents complexes sont ensuite placés dans un incubateur à 37°C sous une atmosphère contrôlée en CO₂.

LA FIV-ICSI

Les CCO sont d'abord débarrassés des cellules de la *corona radiata* et seuls les ovocytes en métaphase II, dits ovocytes matures sont injectés. Les spermatozoïdes sont déposés dans un milieu visqueux afin de les ralentir. Deux micropipettes sont utilisées : une micropipette de contention afin de maintenir et de bien positionner l'ovocyte et une micropipette d'injection afin de sélectionner et de déposer un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. Une fois injectés, les ovocytes sont déposés dans une microgoutte et placés dans un incubateur, comme pour une FIV classique.



FIGURE 28 : FIV-ICSI AU MICROSCOPE (102)

Depuis peu, une technique de sélection de spermatozoïde à très fort grossissement (x1000 contre x400 en cas d'ICSI) s'est développée afin d'améliorer les chances de fécondation : c'est l'IMSI (ou *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*). A ce grossissement, il est possible de voir certaines structures de la tête du spermatozoïde. Le principe de fécondation reste le même que lors d'une FIV-ICSI.

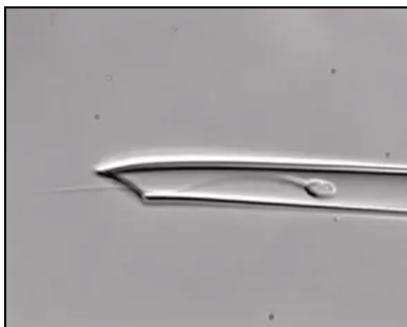


FIGURE 29 : FIV-IMSI AU MICROSCOPE (102)

L'OBSERVATION DU ZYGOTE ET DE L'EMBRYON

Une première observation des ovocytes se fait environ 17 heures après la mise en culture. Des signes de fécondation sont recherchés, comme la présence de deux globules polaires et de deux *pronucléi*. Les embryons sont ensuite cultivés en micro-gouttes sous huile jusqu'au jour du transfert soit 2 à 6 jours après la ponction. Lors de la culture embryonnaire, la morphologie de l'embryon est observée minutieusement afin de définir sa qualité et d'évaluer le potentiel implantatoire de chaque embryon.

LE TRANSFERT EMBRYONNAIRE

Le transfert des embryons *in utero* a généralement lieu entre le 2^{ème} et 6^{ème} jour après la ponction. Le choix du nombre d'embryon dépend de plusieurs conditions : le souhait du couple, les paramètres liés à la patiente comme son âge et ses antécédents et les paramètres de l'embryon comme le nombre de cellules, la régularité cellulaire, Généralement, un ou deux embryons sont transférés. La patiente se met en position gynécologique. Le transfert est réalisé sous échographie et, à l'aide d'un cathéter, le ou les embryons sont déposés au fond de la cavité utérine, avec une goutte de milieu de culture. Le geste est généralement indolore mais peut entraîner une sténose cervicale.

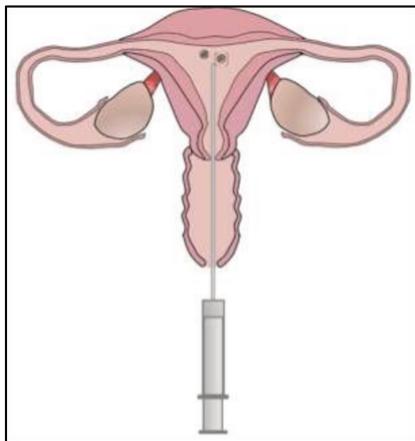


FIGURE 30 : LE TRANSFERT EMBRYONNAIRE (101)

CONGÉLATION EMBRYONNAIRE

Si des embryons supplémentaires n'ont pas été transférés, ils peuvent être congelés s'ils sont de bonne qualité et après accord du couple avant la tentative. Ils pourront alors être utilisés pour un cycle ultérieur si ce transfert échoue ou lors d'un projet pour un second enfant. Ces embryons congelés peuvent aussi, et après accord du couple, être l'objet d'un don pour la recherche ou pour un autre couple dans le cadre d'un accueil d'embryon. Le transfert de ces embryons congelés peut avoir lieu sur un cycle naturel sans stimulation, avec une stimulation équivalente à celle d'une insémination intra-utérine ou avec une simple supplémentation oestroprogestative.

LE SOUTIEN DE LA PHASE LUTÉALE

Le soutien de la phase lutéale est recommandé après stimulation ovarienne contrôlée pour une FIV. Comme pour une insémination intra-utérine, le traitement de référence est la progestérone naturelle par voie vaginale ou voie orale. Un test de grossesse peut être réalisé 14 jours après la ponction ovocytaire. Avant ces 14 jours, le test est ininterprétable.

- **RESULTATS**

En France, en 2015, 91 088 tentatives de FIV ont été réalisées, avec 41 679 FIV-ICSI, 20 551 FIV classiques et 28 858 transferts d'embryons congelés. Les taux d'accouchement étaient alors de 29,9% par transfert en FIV classique, de 25,2% par transfert en FIV-ICSI et 17,5% par transfert d'embryons congelés. (95)

C. LE DON DE GAMÈTES

L'AMP avec don de gamète est moins fréquente que l'AMP dite intraconjugale. En France, les dons de gamètes ainsi que l'accueil d'embryon sont autorisés dans un cadre légal strict où prônent l'anonymat et la gratuité. Le double don de gamète est lui interdit. (103)

Le don de gamète est basé sur le volontariat. A l'heure actuelle, la demande de don de gamètes est nettement supérieure à l'offre apportée et les délais d'attente sont parfois très longs.

Pour avoir recours au don de gamètes, le couple receveur doit répondre aux mêmes critères que pour une AMP intraconjugale. Le couple doit donner son accord à un juge, ce qui lui interdit de contester plus tard la filiation sauf s'il existe une preuve que l'enfant n'est pas issu de l'AMP.

Le don de sperme est indiqué lors d'altérations du spermogramme, comme l'oligo-asthénozoospermie ou pour éviter la transmission d'une maladie grave à l'enfant comme une maladie génétique ou un virus.

Le don d'ovocyte est principalement indiqué en cas d'altération de la réserve ovarienne, d'absence de réponse ovarienne suffisante suite à une stimulation contrôlée, d'échec de FIV ou, comme pour les hommes, d'éviter la transmission d'une maladie grave.

D. RISQUES ET COMPLICATIONS

Pour la femme, les principaux risques sont liés à la stimulation ovarienne avec notamment un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, des réactions allergiques et un risque thromboembolique. Certaines complications sont liées à la ponction en elle-même, avec notamment un risque hémorragique, infectieux. L'administration de produits anesthésiques peut aussi être responsable de risque allergique. Les complications obstétricales des grossesses issues d'AMP sont les mêmes que celles des grossesses spontanées. Les grossesses gémellaires sont cependant plus fréquentes que dans la population générale. De la même manière, le risque de prématurité et d'hypotrophie est augmenté.

Chez les enfants nés après une technique d'AMP, les complications sont principalement liées aux conséquences d'une grossesse multiple avec notamment une naissance prématurée ou un retard de croissance *in utéro*. (95)

IV. IMPLICATION DE L'ÉQUIPE OFFICINALE DANS L'ACCOMPAGNEMENT D'UNE PATIENTE PRISE EN CHARGE EN AMP

Véritable maillon de la chaîne lors d'une prise en charge en AMP, toutes les équipes officinales ont déjà été confrontées à des ordonnances dans le cadre d'une infertilité. Les centres de soin d'AMP sont répartis sur la plupart du territoire français. Seuls la Corse et la Guyane sont dépourvues de centre pour la fécondation *in vitro* et même de centre pour l'insémination artificielle pour la Guyane.

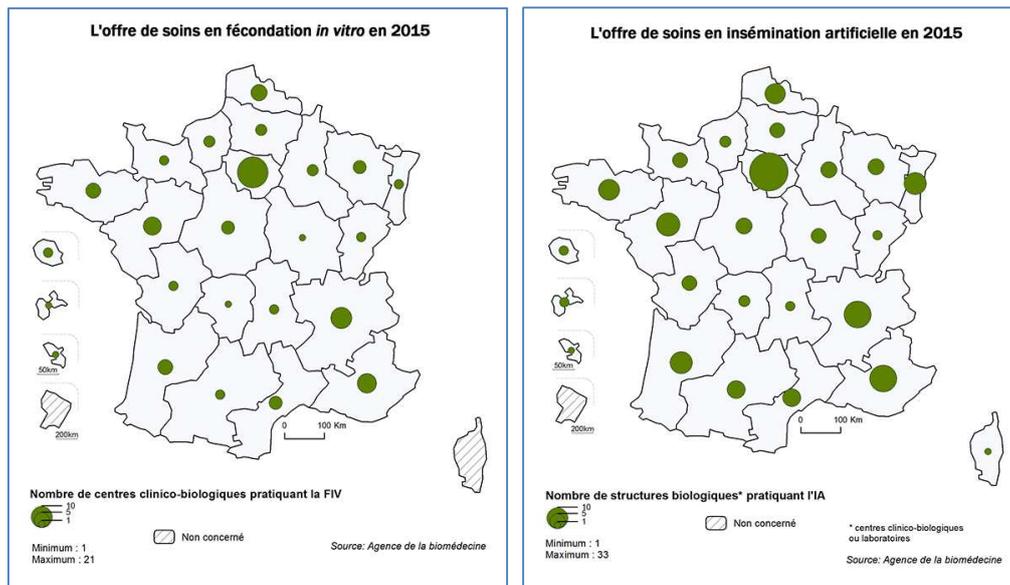


FIGURE 31 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES DIFFERENTS CENTRES DE SOIN EN AMP EN FRANCE (104)

Les couples, dont la prise en charge a été acceptée, sont bien souvent désespérés face à toutes les informations données lors des différentes consultations.

Le pharmacien ainsi que son équipe ont un rôle primordial à la fois dans la délivrance des traitements pas toujours évidents à appréhender, dans la prise en charge des facteurs de risque mais aussi dans l'accompagnement psychologique du couple. Les plages horaires des pharmacies permettent une grande permanence pour l'écoute et l'aide.

Lors des différentes rencontres entre le couple et l'équipe officinale, il est primordial que cette dernière soit toujours dans une attitude de bienveillance et d'empathie et qu'elle ne porte jamais de jugement ni de propos moralisateurs.

1. L'ÉQUIPE OFFICINALE FACE A LA DELIVRANCE DES TRAITEMENTS

A. FORMATION DE L'ÉQUIPE OFFICINALE

Comme pour tous les domaines, l'équipe officinale se doit d'être à jour dans la connaissance des traitements et d'être à l'aise dans leur délivrance.

Afin de maintenir et d'actualiser les connaissances et les compétences, ainsi que d'améliorer les pratiques, tous les professionnels de santé sont soumis au développement personnel continu (DPC). Ce DPC peut être réalisé grâce à des formations présentielles certifiées (congrès, séminaires, colloques), grâce à formations à distances (e-learning) ou diplômantes (diplômes universitaires). Enfin, certains organismes privés proposent des formations ouvertes aux professionnels de santé, comme Ospharm® qui propose des formations spécifiques sur la prise en charge de l'infertilité, ouverte aux pharmaciens mais aussi à d'autres professionnels de santé. (105)

En plus de cette obligation de formation continue, il est essentiel que l'équipe officinale soit formée régulièrement dans tous les domaines. Les revues pharmaceutiques destinées à l'officine sont une bonne base, notamment pour les conseils donnés.

Enfin, la plupart des laboratoires proposent aux équipes officinales des formations sur leur produit. Il est pertinent de leur faire appel, notamment lors de la mise sur le marché d'un nouveau médicament.

B. DISPENSATION DE L'ORDONNANCE

Avant toute délivrance, le pharmacien doit s'assurer que le prescripteur a le droit de prescrire les médicaments.

a. DISPENSATION DES TRAITEMENTS PER OS

Le seul traitement *per os* spécifique dans le cadre d'une prise en charge d'infertilité est le Clomid®. Lors de sa dispensation, le pharmacien doit rappeler à la patiente le moment de prise, en général à commencer entre le 2^{ème} et 5^{ème} jour du cycle pendant 5 jours. La durée et la posologie du traitement peuvent être ajustés en fonction du monitoring.

Seul un dosage de 50 mg est commercialisé mais le médecin peut décider de diminuer la dose ou de l'augmenter. Les comprimés sont sécables et un coupe-comprimé peut être proposé à la patiente pour faciliter la prise si nécessaire. Lorsque plusieurs comprimés sont à prendre, il est impératif de les prendre en une seule prise quotidienne.

La prise de Clomid® est indiquée dans le cadre d'une stimulation ovarienne simple, sans déclenchement de l'ovulation ni techniques d'AMP. Les rapports sexuels doivent donc être réguliers afin d'optimiser les chances de grossesse.

Le traitement peut engendrer des effets indésirables. Il est nécessaire d'expliquer à la patiente quels sont les symptômes, notamment l'apparition de troubles visuels dont il faut prévenir impérativement son médecin.

b. DISPENSATION DES TRAITEMENTS INJECTABLES

La plupart des traitements utilisés dans les protocoles d'AMP sont sous forme injectable. Lorsque la patiente est motivée et estimée capable de s'auto-injecter les produits, le pharmacien a un rôle essentiel dans l'éducation de la patiente pour la bonne préparation et administration des traitements injectables. Un collecteur pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) doit être joint à la dispensation. Lors de la délivrance, le pharmacien doit rappeler à la patiente les conditions de conservation selon les produits délivrés, détaillées plus haut.

Pour certains produits, le matériel d'injection n'est pas toujours fourni. Le pharmacien se doit de vérifier si le matériel nécessaire à l'injection est compris dans la boîte. En cas contraire, il doit fournir la seringue, l'aiguille pour la reconstitution et l'aiguille pour l'injection. La liste du matériel à fournir est détaillée dans le tableau 10 :

Spécialité	Matériel supplémentaire à fournir	
Puregon® 50 et 75 UI Luveris® 150/75 UI Ménopur® 75 UI Pergoveris 150/75 UI Decapeptyl® 0,1mg	Pour la reconstitution	Aiguille 18G (rose) et Seringue sans aiguille de 1 ou 2 mL
	Pour l'injection	Aiguille 25G (orange) ou Aiguille 26G (marron) ou Aiguille 30G (jaune)
Gonal-F® 75 UI	Pour la reconstitution	Aiguille 18G (rose)
	Pour l'injection	Aiguille 25G (orange) ou Aiguille 26G (marron) ou Aiguille 30G (jaune)

TABLEAU 8 : LISTE DU MATERIEL A FOURNIR POUR CERTAINS PRODUITS (106)

Avant l'injection, la patiente doit s'assurer que la solution est limpide et sans particules, sans quoi la solution doit être jetée dans un collecteur DASRI. L'injection doit avoir lieu à la même heure chaque jour (sauf pour Elonva®) pendant la durée du traitement mais un léger décalage (une à deux heures) est sans risque. La patiente doit toujours se laver les mains à l'eau et au savon et désinfecter la zone d'injection sur environ 4 à 5 cm² avant la préparation de l'injection. Il est aussi essentiel de nettoyer le plan de travail.

Comme pour toutes les injections sous-cutanées, une administration lente permet de limiter les douleurs ainsi que les fuites. Les zones préférentielles pour l'injection sont l'abdomen, la face antérieure des cuisses et la zone supérieure des fesses. Il est nécessaire de changer de zone d'injection tous les jours afin de prévenir les lipodystrophies. La préparation et l'administration des gonadotrophines sont différentes selon chaque produit.

- **DELIVRANCE DES GONADOTROPHINES**

- **DISPENSATION DE ELONVA® EN SERINGUE PRE-REMPLE**

L'administration d'Elonva® se fait par injection sous-cutanée d'une dose unique par cycle. La seringue est pré-remplie et la patiente doit monter l'aiguille sur la seringue avant l'injection. Les étapes de préparation et d'administration sont les suivantes. (107)

PRÉPARATION DE L'INJECTION :

- Déchirer l'emballage et retirer le bouchon de l'aiguille
- Poser le capuchon protecteur de l'aiguille (avec l'aiguille) sur une surface propre et sèche pendant la préparation de la seringue
- Tenir la seringue avec le bouchon gris vers le haut
- Eliminer les bulles d'air en tapotant doucement sur la seringue

- Garder la seringue pointée vers le haut et dévisser le bouchon de la seringue dans le sens inverse des aiguilles d'une montre
- Visser le capuchon protecteur de l'aiguille (avec l'aiguille) sur la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre
- Prudemment, retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et le jeter
- La seringue est prête

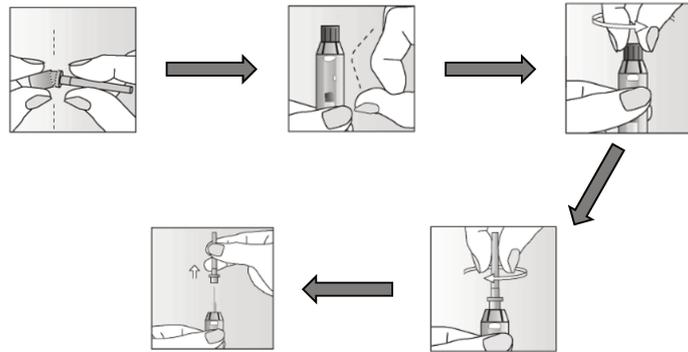


FIGURE 32 : PREPARATION DE L'INJECTION D'ELONVA® (107)

L'INJECTION :

- Tenir la seringue entre l'index et le majeur vers le haut
- Placer le pouce sous le piston
- Pousser doucement le piston vers le haut jusqu'à ce qu'une petite goutte apparaisse au but 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°
- Pousser doucement le piston jusqu'à ce qu'il ne puisse plus être poussé
- Maintenir le piston enfoncé et compter jusqu'à cinq pour s'assurer que la solution a été intégralement injectée
- Relâcher le pouce du piston
- L'aiguille se rétracte automatiquement et se bloque dans la seringue



FIGURE 33 : L'INJECTION D'ELONVA (107)

○ DISPENSATION DE BEMFOLA® ET GONAL-F® EN STYLO PRE-REMPLIS

L'injection de Bemfola® se fait par stylo pré-rempli et à usage unique tandis que l'injection de Gonol-F® en stylo pré-rempli est réutilisable. (108) (109)

Lors de la dispensation de Bemfola®, il est impératif de vérifier le nombre de stylo nécessaires pour la totalité des injections. Pour une prescription de 75 UI de Bemfola® par jour pendant 4 jours à ajuster en fonction du monitoring, il faudra délivrer 4 boîtes de Bemfola® 75 UI en précisant à la patiente que des injections supplémentaires pourront être nécessaires selon l'avis du médecin.

Lors de la dispensation de Gonal-F®, il est essentiel de dispenser le nombre de stylo adéquat pour le nombre d'injection et d'expliquer à la patiente le nombre d'injections qu'elle pourra effectuer avec un stylo. Ainsi, pour un stylo de 450 UI et une prescription de 75 UI par jour, la patiente pourra effectuer 6 injections.

PRÉPARATION DE L'INJECTION :

- Sortir le stylo du réfrigérateur 5 à 10 minutes avant de l'utiliser et s'assurer qu'il n'est pas congelé
- Pour le Gonal-F®, vérifier que la fenêtre de confirmation de la dose affiche « 0 »
- Retirez la languette détachable de l'aiguille
- Prendre l'aiguille dans une main, le stylo dans l'autre puis fixer l'aiguille en l'insérant au bout du stylo. L'aiguille est bien fixée lorsqu'un « clic » se fait entendre (Bemfola®) ou quand on sent une légère résistance sans forcer (Gonal-F®)
- Enlever le capuchon protecteur externe de l'aiguille et le conserver
- Enlever prudemment le capuchon protecteur interne de l'aiguille
- Tenir le stylo vers le haut
- Eliminer les bulles d'air en tapotant doucement sur le stylo
- Toujours vers le haut, poussez le bouton poussoir jusqu'à ce que la barre d'activation avec une petite flèche apparaisse dans l'encoche. Quand la barre d'activation disparaît, un son « clic » se fait entendre et une petite quantité de liquide peut sortir
- Tourner le bouton poussoir jusqu'à ce que la dose prescrite soit alignée à l'encoche
- Le stylo est prêt

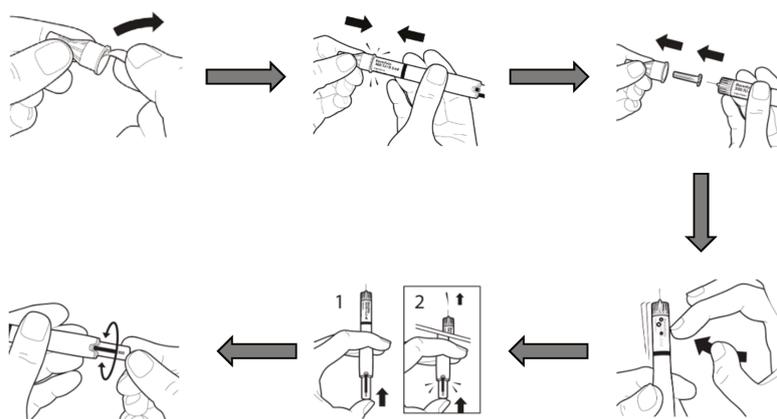


FIGURE 34: PRÉPARATION DE L'INJECTION DE BEMFOLA® ET GONAL-F®(108)

L'INJECTION :

- Pincer légèrement la peau

- Tenir le stylo perpendiculairement et enfoncer l'aiguille sans pousser le bouton poussoir
- Appuyer lentement et de façon continue sur le bouton poussoir jusqu'à son immobilisation et la disparition de la ligne couleur qui précède la dose
- Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille
- Replacer le capuchon protecteur externe sur l'aiguille
- Jeter le stylo usagé dans un collecteur DASRI



FIGURE 35: L'INJECTION DE BEMFOLA® ET GONAL-F®(108)

Pour le Gonal-F® en stylo pré-rempli, si la dose restante dans le stylo n'est pas suffisante et que la dose prescrite n'a donc pas été injectée en totalité, la valeur affichée dans la fenêtre de confirmation de la dose n'indique pas « 0 » mais un chiffre supérieur. Ce chiffre correspond à la quantité manquant à injecter avec un nouveau stylo. Les étapes sont donc à répéter.

Afin d'optimiser l'administration de Gonal-F® en stylo pré-rempli, un journal de traitement est fourni. Il permet d'indiquer le numéro du jour de traitement, la date, l'heure, la contenance du stylo, la dose prescrite, la quantité réglée à injecter et la quantité affichée après injection.

- DISPENSATION DE GONAL-F®, MENOPUR®, FOSTIMONKIT® ET FERTISTARTKIT® EN SOLUTION A RECONSTITUER AVEC UNE SERINGUE PRE-REMPLE

Les Gonal-F® 75 UI et 1050 UI/1,75mL se présentent sous forme de flacon de poudre et de solvant en seringue pré-remplie. Le Gonal-F® 75 UI est monodose tandis que le Gonal-F® 1050 UI/1,75mL est commercialisé pour une utilisation multidose. Lors de la dispensation de Gonal-F® en flacon, il est indispensable de vérifier avec la patiente la dose prescrite. Si la posologie prescrite est supérieure à 75 UI par jour, il est nécessaire de fournir un flacon à 1050 UI. Avec ce flacon, 1050 UI correspond à 1,75 mL. Ainsi, pour obtenir, par exemple, 75 UI, il sera nécessaire de prélever 0,13 mL. (109) (110)

Le Ménopur® 600 UI se présente sous forme de flacon de poudre et de solvant en seringue pré-remplie. Jusqu'à 3 flacons de poudre peuvent être reconstituer dans 1 mL de solvant. Pour cela, désinfecter le bouchon du nouveau flacon de poudre puis prélever l'intégralité du premier flacon dans la seringue. Réinjecter lentement dans le nouveau flacon de poudre. (111)

Le Fostimonkit® et Fertistartkit® se présentent toujours sous forme de flacon de poudre et de solvant en seringue pré-remplie. Si plusieurs flacons de poudre sont nécessaires pour atteindre la dose prescrite, il est possible de ne réaliser qu'une seule injection.

Pour cela, prélever à nouveau avec la grande aiguille la solution reconstituée du premier flacon, injecter lentement dans le second flacon de poudre en répétant les étapes et ainsi de suite pour tous les flacons nécessaires. (112) (113)

PRÉPARATION DE L'INJECTION :

- Retirer le capuchon en plastique du flacon de poudre
- Essuyer le bouchon en caoutchouc et l'anneau métallique avec un tampon imbibé d'alcool
- Retirer le capuchon de protection de la seringue pré-remplie et y fixer l'aiguille jaune
- Retirer le capuchon de protection de l'aiguille
- Enfoncer l'aiguille jaune au centre du bouchon en caoutchouc du flacon de poudre
- Appuyer doucement sur le piston de la seringue afin d'injecter le solvant dans le flacon de poudre
- Laisser la seringue enfoncée dans le bouchon en caoutchouc
- Mélanger la poudre et le solvant en faisant doucement tourner le flacon sans agiter
- Vérifier que le contenu est limpide, sans particules et sans bulle
- Retourner le flacon de bas en haut et tirer doucement sur le piston pour aspirer le contenu du flacon dans la seringue. Si le piston sort de la seringue, il est nécessaire de jeter la dose
- Remettre le capuchon de protection sur l'aiguille jaune et retirer l'aiguille jaune de la seringue
- Fixer l'aiguille grise sur la seringue et retirer le capuchon de protection de l'aiguille grise
- Éliminer les bulles d'air en tapotant légèrement

L'INJECTION :

- Tenir la seringue d'une main, comme un crayon
- Pincer doucement la peau autour de l'endroit où aura lieu l'injection et maintenir fermement la position
- Enfoncer doucement l'aiguille grise dans la peau avec une inclinaison de 45 à 90°C puis relâcher la peau
- Tirer doucement sur le piston de la seringue : si du sang apparaît, il est nécessaire de tout jeter et de recommencer. Sinon, continuer les étapes
- Injecter le médicament doucement en appuyant sur le piston
- Retirer lentement l'aiguille grise
- Appuyer doucement sur le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool
- Remettre le capuchon de protection sur l'aiguille grise et jeter les deux aiguilles dans un collecteur DASRI.

- DISPENSATION DE PUREGON®, PERGOVERIS® ET LUVERIS® EN SOLUTION A RECONSTITUER AVEC UN FLACON DE SOLVANT

Les Luveris® et Pergoveris® se présentent toujours sous forme de solution à reconstituer à partir d'un flacon de poudre et d'un flacon de solvant. Le Puregon® est conditionné sous deux formes, dont l'une d'elle est une solution à reconstituer à partir d'un flacon de poudre et d'un flacon de solvant. (114) (115) (116)

Il est à noter que le laboratoire MSD commercialisant le Puregon® prévoit un arrêt progressif de la commercialisation sous forme de flacon de poudre à reconstituer étant donné le succès de la forme stylo injecteur. L'arrêt total de commercialisation est prévu pour décembre 2019. (117)

PRÉPARATION DE L'INJECTION :

- Enlever le capuchon protecteur du flacon de solvant
- Mettre l'aiguille pour la préparation sur la seringue vide
- Aspirer de l'air dans la seringue en tirant sur le piston à peu près jusqu'à la graduation 1MI
- Introduire l'aiguille dans le flacon de solvant et pousser sur le piston afin d'expulser l'air
- Retourner le flacon tête en bas et aspirer doucement tout le solvant
- Retirer la seringue du flacon et déposer-là prudemment sans toucher l'aiguille
- Enlever le capuchon protecteur du flacon de poudre
- Prendre la seringue et injecter lentement le solvant dans le flacon de poudre
- Agiter délicatement sans retirer la seringue
- Vérifier que la solution obtenue est limpide et sans particules
- Retourner le flacon tête en bas et aspirer doucement la solution dans la seringue
- Retirer l'aiguille utilisée pour la préparation et la remplacer par l'aiguille fine pour l'injection
- Eliminer les éventuelles bulles d'air

L'INJECTION :

- Pincer fermement la peau entre deux doigts
- Enfoncer l'aiguille avec un angle de 45 à 90° d'un coup sec
- Injecter le produit sous la peau en poussant doucement le piston
- Retirer immédiatement l'aiguille et nettoyer le site d'injection
- Jeter les aiguilles et seringues dans un DASRI

○ DISPENSATION DE CARTOUCHES PUREGON®

Le Puregon® peut être injecté grâce à une cartouche insérée dans un stylo PuregonPen®. (114) (118)

PRÉPARATION DE L'INJECTION :

- Retirer le capuchon
- Lors de la 1^{ère} injection et lors des changements de cartouche, dévisser le corps du stylo. Désinfecter l'embout de la cartouche. Mettre la cartouche dans le chargeur du stylo en introduisant la bague en métal de la cartouche en premier. Revisser le corps du stylo et aligner la flèche avec la barre
- Fixer une aiguille BD Micro-Fine® à l'extrémité du chargeur
- Retirer le capuchon externe de protection de l'aiguille, le conserver puis retirer le capuchon interne
- Tenir le stylo vers le haut

- Tourner le sélecteur de dose jusqu'à entendre un « clic » et pousser le bouton d'injection pour l'amorcer. Une gouttelette de produit doit apparaître au bout de l'aiguille, sinon recommencer.
- Sélectionner la dose à injecter à l'aide du sélecteur de doses. En cas d'erreur, ne pas tourner en sens inverse mais aller jusqu'à la butée puis repousser complètement le bouton d'injection dans la position « 0 »

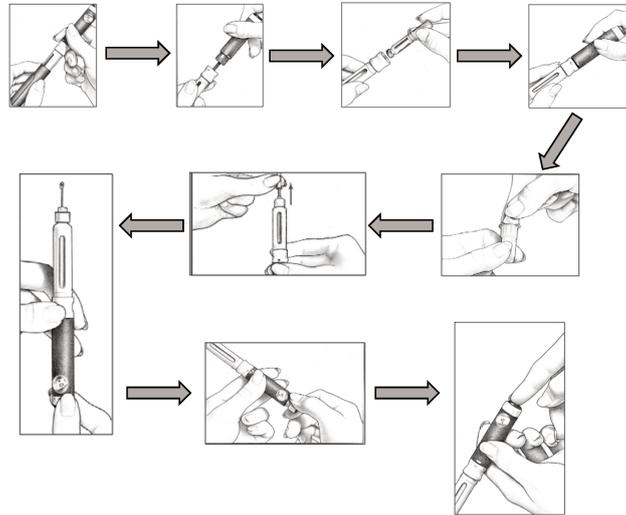


FIGURE 36 : PREPARATION DU STYLO PUREGEONPEN®(119)

L'INJECTION :

- Pincer légèrement la zone de la peau
- Avec l'autre main, insérer franchement la totalité de l'aiguille dans la peau en formant un angle de 90°
- Pousser le bouton d'injection jusqu'au bout : le « 0 » confirme que la dose sélectionnée a bien été injectée
- Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille
- Appuyer sur le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool
- Placer le capuchon externe sur l'aiguille, la dévisser et la jeter dans un collecteur DASRI
- Replacer le capuchon du stylo

Le pharmacien doit, lors la délivrance, fournir un tableau de suivi des injections, où sont reportées plusieurs informations : la date, la dose quotidienne, le contenu de la cartouche avant injection et la quantité restante dans la cartouche après injection.

Date (jj/mm/aa)	A Dose quotidienne (UI/jour)	B Contenu de la cartouche (UI)	C = B - A Quantité restante dans la cartouche (UI)
4 juin 2012	75	300	225
5 juin 2012	75	225	150
6 juin 2012	75	150	75
7 juin 2012	75	75	0 → Changement de cartouche
8 juin 2012	75	300	225

FIGURE 37: EXEMPLE DE TABLEAU DE SUIVI DES INJECTIONS

S'il n'y a pas assez de solution dans la cartouche pour finir l'injection, il est nécessaire de terminer la cartouche actuelle et d'insérer une nouvelle cartouche dans le stylo pour compléter l'injection.

Si le bouton d'injection ne permet pas d'aller au bout, c'est certainement que la cartouche est vide et que la dose complète nécessaire n'a pas été administrée. Dans ce cas, il est nécessaire de terminer l'injection, de noter le chiffre indiqué correspondant à la dose restante à injecter puis de préparer une nouvelle cartouche et recommencer.

○ DISPENSATION DE CARTOUCHES OVALEAP®

L'Ovaleap® se présente sous forme de solution injectable, à administrer grâce au stylo OvaleapPen®. Le stylo est disponible gratuitement chez le grossiste et est fourni avec un journal de traitement à remplir quotidiennement. Il permet à la patiente de connaître le nombre de doses restants dans la cartouche utilisée. Les cartouches Ovaleap® se différencient par un code couleur : pour le dosage 300 UI, la cartouche est violette, pour le dosage 450 UI elle est jaune et pour le 900 UI bleue. (120)

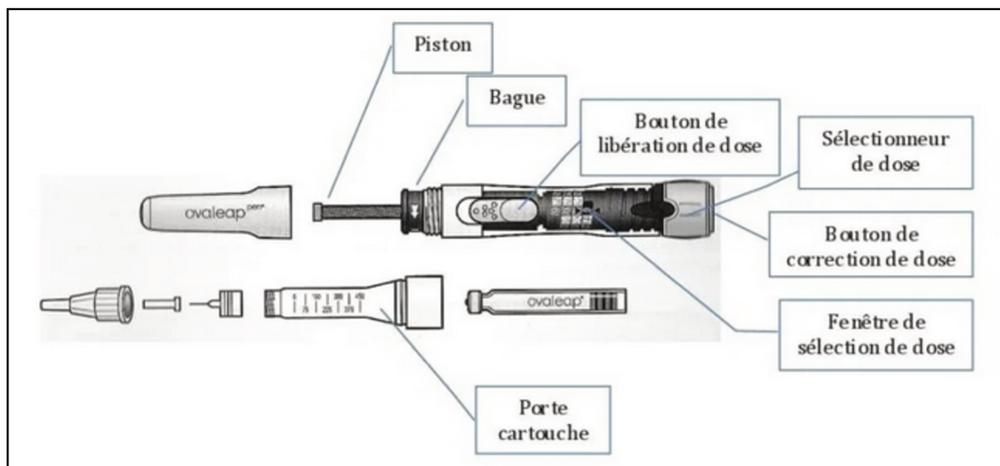


FIGURE 38 : SCHÉMA D'UN STYLO OVALEAP-PEN®

PRÉPARATION DE L'INJECTION :

- Dévisser le stylo comme un stylo plume
- Vérifier que la fenêtre de dose indique « 0 » sinon pousser le bouton de correction de dose
- Charger la cartouche
 - Pour les cartouches de 300 UI et 450 UI : le piston doit être entièrement sorti.
 - Tourner la bague à la base du piston dans le sens opposé aux flèches blanches puis placer la cartouche sur le piston
 - Appuyer sur la cartouche jusqu'à l'arrêt du piston interne
 - Positionner le corps du stylo de manière à ce que l'une des flèches blanches de la bague noir soit face à nous
 - Tourner la bague dans le sens des flèches jusqu'à une autre flèche se trouve devant nous. Il doit toujours y avoir un espace entre le piston et le bouchon de la cartouche
 - Revisser le porte-cartouche au reste du stylo et vérifier à nouveau la présence d'un espace entre le piston interne et le bouchon de la cartouche
 - Pour les cartouches de 900 UI : le piston doit être entièrement rétracté.
 - Tourner la vague à la base du piston dans le sens opposé aux flèches blanches
 - Placer la cartouche dans le porte cartouche métallique
 - Visser fermement le porte cartouche au reste du stylo
- Visser une aiguille fournie dans la boîte
- Eliminer les bulles d'air
- Tourner le sélecteur de dose jusqu'à entendre un double « clic »
- Tenir le stylo vers le haut et appuyer sur le bouton de libérateur de dose : une gouttelette doit apparaître à l'extrémité de l'aiguille et le compteur doit revenir à « 0 ». Si rien ne se produit, répéter l'opération.
- Sélectionner la dose prescrite par le médecin en tourner le sélecteur de dose (en cas d'erreur, la dose peut être corrigée en utilisant le bouton de correction de dose)

L'INJECTION :

- Pincer légèrement la peau
 - Insérer franchement la totalité de l'aiguille dans la peau
 - Presser le bouton de libération de dose et compter jusqu'à 10
 - Vérifier que le compteur de dose est revenu à 0
 - Retirer l'aiguille
 - Repositionner le capuchon de protection sur l'aiguille puis dévisser l'aiguille
 - Jeter l'aiguille dans un collecteur DASRI
- DISPENSATION DE MENOPUR® EN SOLUTION A RECONSTITUER A PARTIR D'UN SOLVANT EN AMPOULE

Le Ménopur® peut être injecté après reconstitution d'une solution à partir d'une poudre et d'un solvant en ampoule. (111)

PRÉPARATION DU SOLVANT :

- Prendre l'ampoule de solvant et tapoter doucement le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide présent dans l'embout
- Casser l'extrémité de l'ampoule au niveau du col en exerçant une pression au niveau de point bleu
- Fixer la grande aiguille sur la seringue
- Introduire la grande aiguille jusqu'au fond de l'ampoule et prélever 1 mL de solvant
- Reposer avec précaution la seringue sur la surface de travail sans la toucher

RECONSTITUTION DE LA SOLUTION :

- Enlever le capuchon protecteur du flacon de poudre et désinfecter la surface en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool
- Piquer la grande aiguille montée sur la seringue à travers le bouchon de caoutchouc du flacon de poudre
- Injecter lentement le contenu de la seringue contre la paroi du flacon (pas directement sur la poudre)
- Tourner délicatement le flacon sans enlever la seringue jusqu'à dissolution complète de la poudre
- Aspirer doucement la solution dans la seringue afin vérifier que la solution obtenue est limpide et sans particule.
- Jusqu'à 3 flacons de poudre peuvent être reconstituer dans 1 mL de solvant. Pour cela, désinfecter le bouchon du nouveau flacon de poudre puis prélever l'intégralité du premier flacon dans la seringue. Réinjecter lentement dans le nouveau flacon de poudre.
- Eliminer les bulles d'air
- Enlever la grande aiguille et la remplacer par la petite aiguille
- Pousser légèrement le piston jusqu'à observer une goutte de liquide en haut de l'aiguille

L'INJECTION :

- Pincer légèrement la peau
- Introduire l'aiguille à 90°C
- Pousser doucement et continuellement le piston
- Retirer la seringue doucement
- Appuyer 1 à 2 secondes sur la zone sans faire de mouvement
- Jeter la seringue dans un collecteur DASRI

- **DELIVRANCE D'UNE POMPE À GNRH : LUTREPULSE® ET LUTRELEF®**

Le Lutrelef® s'utilise grâce à un système d'auto-injecteur Lutrepulse®. Ce dispositif, programmable par le médecin ou l'infirmière, est formé de deux parties : la pompe, fixé sur la peau de la patiente, pour l'auto-injection et la télécommande. (121)

Le dispositif est fourni directement par le centre d'AMP. Seules les recharges de Lutrelef® sont disponibles à l'officine.

Le contenu d'un auto-injecteur permet de couvrir 3 jours de traitement. A l'issue de ces 3 jours, l'auto-injecteur doit être retiré et jeté dans un collecteur DASRI. Lorsqu'il est nécessaire de changer l'auto-injecteur, il faut d'abord le renseigner sur la télécommande

« Activer/Changer l'auto-injecteur ». Afin d'éviter de faire face à un manque de produit et donc à l'arrêt du traitement en cours, il est recommandé de délivrer directement pour les 21 jours de stimulation, soit 7 recharges de Lutrelef®.

Le produit se conserve à température ambiante. La télécommande de l'appareil fonctionne grâce à des piles : il est essentiel que la patiente prévoie des piles de rechanges.

La reconstitution de la solution de Lutrelef® peut être faite par la patiente. Les aiguilles et seringues sont fournies avec l'auto-injecteur.

- Fixer la grande aiguille sur la seringue de 5mL et prélever 3,2 mL de solvant
- Retirer l'opercule du flacon de poudre et désinfecter le bouchon en caoutchouc avec une compresse imbibée d'alcool
- Introduire l'aiguille dans le flacon en piquant à travers le centre du bouchon en caoutchouc
- Diriger l'aiguille vers les parois du flacon et appuyer sur le piston pour vider le contenu de la seringue dans le flacon
- Remuer à l'aide de l'aiguille le contenu du flacon
- Retirer l'aiguille et la seringue du flacon et jeter le tout dans un collecteur DASRI
- Vérifier la limpidité et l'absence de particules
- Visser la petite aiguille sur la seringue de 2mL
- Aspirer 2mL d'air dans la seringue
- Insérer la petite aiguille dans le flacon et y injecter l'air
- Retourner le flacon et aspirer la solution dans la seringue

Pour remplir un nouvel auto-injecteur, il faut s'assurer que la télécommande est placée contre l'auto-injecteur puis :

- Placer l'aiguille vers le haut et tapoter pour éliminer les bulles d'air
- Insérer l'aiguille dans l'orifice de remplissage de l'auto-injecteur
- Injecter la solution : l'auto-injecteur doit émettre un double « bip »
- Retirer l'aiguille et la seringue et les jeter dans un collecteur DASRI
- Valider le remplissage sur la télécommande
- Un nouveau « bip » doit se faire entendre à la fin de la procédure

Pour débiter l'administration de la solution, il est nécessaire de choisir un site d'injection en le changeant à chaque fois puis :

- Retirer le couvercle de protection de l'aiguille et le papier protecteur de l'adhésif de l'auto-injecteur
- Fixer solidement l'auto-injecteur à la peau au niveau du site d'injection
- Valider la pose sur la télécommande pour permettre l'insertion de la canule : la première dose est délivrée automatiquement. Un marqueur rose apparaît sur la fenêtre de visualisation de l'auto-injecteur afin de confirmer le déploiement correct de la canule.
- Valider le bon déploiement sur la télécommande

Une fois le dispositif en place pour 72 heures, il n'est pas nécessaire de garder la télécommande toujours sur soi. Cependant, dans la mesure du possible, il est recommandé de ne pas trop l'éloigner.

Le dispositif Pod n'est pas étanche, il est donc recommandé d'éviter les bains, bien que les douches soient tout à fait possibles. La télécommande doit être tenue éloignée des téléphones portables, étant donné les interférences possibles à l'origine d'un blocage et du déclenchement d'une alarme. Si cela arrive, il faut réinitialiser la pompe, jeter le produit contenu et en insérer un nouveau. Les sports extrêmes sont à éviter. Pour tout le reste, la patiente peut continuer à vivre normalement.

- **DELIVRANCE DES ANALOGUES DE LA GNRH INJECTABLES**

- **DISPENSATION DE DECAPEPTYL®**

Le Décapeptyl®, sous ces deux dosages, se présente sous la forme d'un flacon de poudre et d'une ampoule de solvant à reconstituer. Le mode d'emploi de reconstitution est le même que vu plus haut, pour le Ménopur®. (122)

Lors de la délivrance du Décapeptyl® 0,1mg, le pharmacien doit fournir la seringue et les aiguilles nécessaires à la reconstitution et à l'administration, comme vu plus haut. Le dosage à 3 mg LP contient déjà la seringue et les aiguilles nécessaires.

- **DISPENSATION DE CETROTIDE®**

Le Cétrotide® est commercialisé sous la forme d'un flacon de poudre et d'une seringue pré-remplie de solvant. Les aiguilles pour la reconstitution et l'injection sont fournies. La reconstitution et l'injection se déroulent comme pour le Fostimonkit® ou le Fertistartkit®. (123)

- **DISPENSATION D'ORGALUTRAN® ET FYREMADEL®**

L'administration d'Orgalutran® et de Fyremadel® se fait grâce à une seringue pré-remplie. Le mode d'emploi est le même que pour Elonva®.

- **DELIVRANCE DE L'OVITRELLE®**

L'Ovitrelle® est utilisé dans le cadre du déclenchement de l'ovulation. La dose recommandée est 250 µg, soit la totalité du stylo pré-rempli. L'injection doit être réalisée lorsque le médecin prévient la patiente. (124)

Le stylo est pré-rempli. Après lavage des mains et désinfection de la zone d'injection, il est nécessaire de préparer le stylo pré-rempli pour l'injection.

PRÉPARATION DE L'INJECTION :

- Retirer le capuchon du stylo
- Prendre l'aiguille neuve fournie
- Enlever la languette de protection détachable
- Visser l'embout fileté du stylo pré-rempli dans le capuchon extérieur jusqu'à sentir une résistance
- Enlever le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement et le mettre de côté
- Tenir le stylo vers le haut

- Retirer doucement le capuchon intérieur de l'aiguille et le jeter
- Vérifier qu'une petite goutte se forme au bout de l'aiguille. S'il n'y en a pas, tourner doucement le bouton de sélection de dose jusqu'à obtenir un point sur l'écran et tapoter doucement sur le réservoir. Pousser le bouton de sélection de dose aussi loin que possible et vérifier qu'une goutte se forme au bout de l'aiguille. S'il n'y en a toujours pas après 2 essais, il faut changer tout le matériel.
- Tourner délicatement le bouton de sélection de dose jusqu'à voir apparaître « 250 »

L'INJECTION :

- Pincer la peau entre deux doigts
- Enfoncer l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45 à 90°
- Appuyer à fond sur le bouton de sélection de dose
- Maintenir le bouton enfoncé pendant au moins 5 secondes
- Vérifier que l'écran d'affichage de dose retourne à « 0 »
- Retirer doucement l'aiguille en gardant le bouton de sélection de dose enfoncé
- Replacer le capuchon extérieur sur l'aiguille et dévisser le tout
- Frotter doucement la zone d'injection avec un coton imbibé d'alcool
- Jeter l'aiguille et la seringue dans un collecteur DASRI

c. DÉLIVRANCE DES TRAITEMENTS INTRA-NASaux : SYNAREL®

Le Synarel® est commercialisé sous forme de flacon pour pulvérisation intra-nasale. Un flacon de Synarel® contient 60 doses pour pulvérisation intra-nasale, soit 30 jours de traitement à la posologie d'une pulvérisation matin et soir. Il convient de ne pas utiliser le flacon après les 30 jours de traitement, il risque de ne pas y avoir suffisamment de produit pour une dose complète. Il peut être judicieux de noter au jour le jour chaque pulvérisation et la date de 1^{ère} utilisation. (125)

La pompe doit produire une fine brume qui ne peut se produire uniquement si le pompage est rapide et ferme. Si un filet de liquide se forme au lieu de la fine brume, il se peut que le flacon ne fonctionne pas correctement.

L'embout doit être nettoyé après l'amorçage puis avant et après chaque utilisation. Le clip de sécurité et le capuchon protecteur en plastique doivent toujours être remis après chaque utilisation afin d'éviter une obstruction.

Le produit doit être administré même si la patiente présente un rhume. Si un décongestionnant nasal est prescrit, il convient d'administrer le Synarel® au moins 30 minutes avant l'utilisation du décongestionnant.

AVANT LA PREMIÈRE UTILISATION ET UNIQUEMENT AVANT CETTE PREMIÈRE UTILISATION :

- Retirer et mettre le capuchon protecteur de côté, puis le clip de sécurité.
- Tenir le flacon vers le haut avec deux doigts sur la bague de chaque côté de l'embout et le pouce sous le flacon.
- Pour amorcer la pompe, actionner le mécanisme de pulvérisation en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes, jusqu'à une première pulvérisation apparaisse.

- Nettoyer l'embout de la pompe en tenant le flacon en position horizontale sous un filet d'eau chaude, et en frottant légèrement avec le doigt ou un tissu doux et propre. Ne pas nettoyer l'embout du flacon avec un objet pointu.

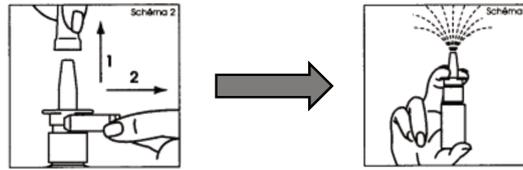


FIGURE 39 : PREPARATION DE L'ADMINISTRATION INTRA-NASAL DE SYNAREL®(125)

INSTRUCTIONS D'UTILISATION :

- Effectuer un nettoyage soigneux du nez.
- Retirer le capuchon protecteur et le clip de sécurité et les mettre de côté.
- Nettoyer l'extrémité de l'embout comme vu précédemment.
- Pencher légèrement la tête en avant et introduire l'embout vers l'arrière du nez.
- Fermer l'autre narine avec le doigt.
- En inspirant doucement, exercer une pression ferme et rapide sur le fond du flacon.
- Après la pulvérisation, retirer l'embout et pencher légèrement la tête en arrière.
- Nettoyer l'extrémité de l'embout.
- Essuyer l'embout et remettre le clip de sécurité puis le bouchon protecteur.



FIGURE 40 : ADMINISTRATION INTRA-NASALE DE SYNAREL® (125)

C. GESTION DES EFFETS INDESIRABLES ET L'AMP-VIGILANCE

L'AMP-vigilance est une vigilance sanitaire réglementée, confiée à l'Agence de la Biomédecine. Elle concerne tous les professionnels de santé ayant un rôle dans le parcours de soin en AMP. Ses objectifs sont la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux et embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi celle des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes ayant recours à l'assistance médicale à la procréation.

Tous les professionnels de santé ayant connaissance de la survenue d'un incident ou effet indésirable a le devoir d'informer sans délai l'Agence de la Biomédecine ainsi que le centre d'AMP dans lequel le couple ou la patiente a été pris en charge.

L'équipe officinale est principalement concernée par la surveillance des effets indésirables chez les patients traités en AMP, mais elle peut aussi faire face à des effets indésirables suite aux techniques d'AMP ou chez un donneur de gamète.

A titre d'exemple, parmi les 469 incidents et effets indésirables déclarés en 2013, 61% concernaient la stimulation ovarienne dont 71% de syndromes d'hyperstimulation ovarienne. Il paraît donc évident que le pharmacien a une place majeure dans la prévention et dans la déclaration des effets indésirables. (126)

Cette gestion et cette prévention des effets secondaires passent également au comptoir par l'explication et l'information données aux couples et à la patiente. L'équipe officinale se doit de préciser les différents effets indésirables décrits avec les traitements, leurs risques ainsi que l'importance de leur déclaration au pharmacien ou à un autre professionnel de santé. (127)

D. GESTION DES STOCKS ET APPROVISIONNEMENT

Les traitements médicamenteux en AMP sont coûteux et les protocoles de prise en charge sont souvent longs. La plupart de ces médicaments doivent, par ailleurs, être conservés à une température comprise entre 2 et 8°C. Le coût, la durée longue des traitements ainsi que le respect de la chaîne du froid sont d'autant de raisons pour lesquelles que les pharmacies préfèrent ne pas stocker les médicaments et les commander au compte-goutte selon les prescriptions. Le pharmacien peut cependant proposer à la patiente d'anticiper sa venue à l'officine en téléphonant afin de commander les produits nécessaires.

Les pharmacies s'approvisionnent généralement de manière biquotidienne auprès des grossistes-répartiteurs. Ainsi, un médicament commandé le matin sera livré dès l'après-midi et un médicament commandé l'après-midi sera livré le lendemain matin. A l'heure actuelle, les ruptures d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes, à la fois par un manque au niveau du fournisseur ou par rupture direct au niveau du laboratoire. Ces ruptures d'approvisionnement causent un réel souci pour les traitements d'infertilité, l'observance étant primordiale. Il est à noter qu'en cas de rupture pour les gonadotrophines ou les analogues de la GnRH, le pharmacien peut, avec l'accord du médecin, remplacer la spécialité prescrite par une spécialité de la même classe thérapeutique.

3. L'EQUIPE OFFICINALE FACE A LA PATIENTE

A. CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES

a. POIDS ET NUTRITION

Le poids et les apports énergétiques ont un réel impact sur la fertilité féminine.

Comme vu précédemment, un excès de poids voire une obésité ou à l'inverse, une insuffisance pondérale peuvent être délétères pour la fertilité. La prise en charge des problèmes de poids est nécessaire avant tout traitement de l'infertilité, à la fois pour optimiser l'efficacité mais aussi pour limiter les complications de la grossesse. (128)

Plusieurs études ont prouvé qu'une perte de 5 à 10% du poids améliorerait l'insulino-résistance, l'hyperandrogénie et la fertilité spontanée ou en AMP avec la régularisation des cycles, une meilleure réponse au Clomid® et une augmentation des taux de naissances en AMP. Une perte de poids jusqu'à 10 points sur l'IMC entrainerait un retour à la fertilité spontanée dans 90% des cas. En pratique, une perte de 10% du poids est recommandée avant la prise en charge en AMP chez les patientes obèses. (129)

Un suivi diététique peut être proposé, afin d'envisager un rééquilibrage alimentaire mais l'équipe officinale a aussi un rôle important, notamment en donnant des conseils simples à mettre en place. En ce qui concerne le choix des aliments, les recommandations sont :

- Limiter la consommation des aliments à forts apports caloriques (beurre, sauces, charcuterie, pâtisseries, biscuits apéritifs, sucreries...)
- Cuisiner avec peu de matières grasses et préférer les grillades, la cuisson vapeur ou les papillotes
- Choisir les viandes maigres comme le veau et la volaille
- Préférer les laitages comme les yaourts et le fromage blanc plutôt que la crème fraîche et les fromages
- Éviter les boissons sucrées et alcoolisées
- Manger des fruits et légumes au moins 5 fois par jour sous toutes leurs formes
- Boire de l'eau à volonté
- Éviter les aliments préparés

Concernant les repas, plusieurs conseils peuvent être mis en place, comme :

- Manger suffisamment et lentement, en mastiquant correctement
- Ne pas manger debout et éviter de manger seul
- Être vigilant sur la taille des portions
- Se servir dans l'assiette et ne pas laisser le plat sur la table
- Manger de tout et ne se pas priver de ses aliments préférés
- Prêter attention à la saveur des aliments, la faim et la satiété
- Prendre les repas à heure fixe
- Prendre un petit-déjeuner complet tous les matins
- Privilégier les fruits pour les collations
- Ne pas sauter de repas
- Prévoir les menus

De même, une régulation du poids chez une patiente anorexique et/ou sportive de haut niveau peut permettre une régularisation des cycles.

L'activité physique est cependant essentielle, à la fois pour perdre du poids mais aussi pour augmenter l'estime de soi. Les patientes doivent être encouragées à effectuer environ 2h30 d'activité physique modérée par semaine, comme la marche, la natation ou la danse.

Ainsi, l'idéal pour optimiser les chances de grossesse est un régime alimentaire équilibré, sans excès de sucre ni de graisses animales, associé à une activité physique régulière mais sans excès.

b. SUPPLÉMENTATION EN VITAMINES, MINÉRAUX ET OLIGO-ÉLÉMENTS

Les vitamines, minéraux et oligo-éléments sont des micronutriments. Présents en infime quantité dans l'organisme, ils sont indispensables à de nombreuses fonctions physiologiques. Certaines conditions peuvent entraîner des déficits, comme des pathologies chroniques ou aiguës et les besoins sont donc augmentés.

Pendant la grossesse, les besoins en micronutriments sont augmentés, notamment en vitamines, en fer, en calcium, en iode et en acide gras de type oméga-3. (130)

La correction de ces déficits passe en tout premier par des conseils nutritionnels, la plupart des micronutriments étant apportés par l'alimentation, mais lorsque les déficits sont trop importants ou qu'il est impossible de les corriger par l'apport alimentaire, il est possible d'avoir recours à des compléments alimentaires.

La seule supplémentation en vitamine recommandée chez la femme en vue d'une grossesse est l'acide folique (ou vitamine B9). Au cours de la grossesse, un déficit en folate est responsable d'une diminution des divisions cellulaires et d'une anomalie de la fermeture du tube neural (spina bifida). L'apport d'acide folique est donc essentiel. Les sources sont composées des légumes verts, des fruits, du pain, des œufs, du fromage et le foie. En France, les apports alimentaires sont estimés insuffisants. Dans l'idéal, la supplémentation devrait commencer dès le désir de grossesse. En général, elle est mise en place 4 semaines avant la conception et jusqu'à 8 semaines après la date de début de grossesse. Chez les femmes avec un antécédent d'anomalies de la fermeture du tube neural, une dose de 5mg d'acide folique par jour est recommandée. Chez toutes les autres femmes, une dose de 0,4mg par jour est suffisante. (131)

Les supplémentations dans les autres micronutriments, comme le fer, le calcium, la vitamine D, le magnésium, le zinc ne sont pas spécifiquement recommandées.

Tous les micronutriments sont indispensables pendant la période péri-conceptionnelle. Un excès ou une carence peuvent être néfastes pour la fertilité et, au plus long cours, la santé de l'enfant à naître. La supplémentation n'est pas systématique mais peut être proposée afin d'optimiser les chances de grossesse et différents compléments alimentaires sont mis sur le marché en officine. Ces compléments alimentaires ainsi que leur composition sont regroupés dans le tableau 8 :

Spécialités	Composition en micronutriments et apport journalier	Posologie
Actyferil® Boîte de 60 gélules <i>Laboratoire Codifra</i>	Fer : 14 mg Cuivre : 1 mg Vitamine B6 : 1 mg Vitamine B9 : 100 µg	Prendre 1 gélule par jour Cure de 2 mois renouvelable
Conceptio Femme® Boîte de 30 gélules et 30 capsules <i>Laboratoire Granions EA-Pharma</i>	Vitamine C : 80 mg Vitamine E : 12 mg Vitamine B3 : 16 mg Vitamine B5 : 6 mg Vitamine B2 : 1,4 mg Vitamine B6 : 1,4 mg Vitamine B1 : 1,1 mg Vitamine B9 : 400 µg Vitamine B8 : 50 µg Vitamine B12 : 2,5 µg Magnésium : 100 mg Zinc : 10 mg Iode : 150 µg Sélénium : 50 µg Huile de poisson : 500 mg	Avec un grand verre d'eau, prendre 1 gélule le matin au cours du petit-déjeuner et 1 capsule le soir pendant le dîner. Programme de 6 mois, à débiter dès le désir de grossesse.

<p>Femibion Grossesse® Boîte de 30 comprimés <i>Laboratoire Merck Médication Familiale</i></p>	<p>Folates : 400 µg Vitamine B1 : 1,2 mg Vitamine B2 : 1,6 mg Vitamine B6 : 1,9 mg Vitamine B12 : 3 µg Biotine : 60 µg Nicotinamide : 15 mg Acide pantothénique : 6 mg Vitamine E : 13 mg Vitamine C : 110 mg Iode : 150 µg</p>	<p>Prendre 1 comprimé par jour avec un verre d'eau</p> <p>A débuter dès le désir de grossesse, jusqu'au 3^{ème} mois de grossesse</p>
<p>Feminabiane conception® Boîte de 28 comprimés et 28 capsules <i>Laboratoire Pileje</i></p>	<p>Vitamine D3 : 10 µg Vitamine E : 12 mg Vitamine B1 : 1,1 mg Vitamine B2 : 1,4 mg Vitamine B3 : 16 mg Vitamine B6 : 1,4 mg Acide folique : 400 µg Vitamine B12 : 3 µg Calcium : 120 mg Zinc : 7 mg Magnésium : 112,5 mg Iode : 150 µg Huile de poisson : 625 mg Acide eicosapentaénoïque : 56 mg Acide docosahexaénoïque : 250 mg</p>	<p>Prendre 1 comprimé et 1 capsule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau au moment des repas</p> <p>A débuter dès le désir de grossesse jusqu'à la fin de la grossesse et pendant l'allaitement</p>
<p>Folio comprimé périconceptionnel® Boîte de 120 comprimés <i>Laboratoire Stéripfarm Export SARL</i></p>	<p>Acide folique : 400 µg Iode : 150 µg</p>	<p>Prendre 1 comprimé par jour</p> <p>A débuter dès le désir de grossesse et jusqu'au 3^{ème} mois de grossesse</p>
<p>Gynefam Plus XL® Boîte de 90 capsules <i>Laboratoire Effik</i></p>	<p>Vitamine B1 : 1,1 mg Vitamine B2 : 1,4 mg Vitamine B3 : 16 mg Vitamine B5 : 6 mg Vitamine B6 : 1,4 mg Vitamine B8 : 50 µg Vitamine B9 : 400 µg Vitamine B12 : 2,5 µg Vitamine E : 12 mg Vitamine D : 10 µg Fer : 14 µg Zinc : 3,75 mg Magnésium : 60 mg Cuivre : 1 mg Manganèse : 2 mg Iode : 150 µg Sélénium : 50 µg</p>	<p>Prendre 1 capsule par jour avec un grand verre d'eau au milieu du repas</p> <p>A débuter dès le désir de grossesse et tout au long de la grossesse</p>

<p>Oligobs Procrea.F® Boîte de 30 gélules et 30 capsules <i>Laboratoire CCD</i></p>	<p>Vitamine B6 : 2 mg Vitamine B9 : 400 µg Vitamine B12 : 3 µg Vitamine C : 120 mg Vitamine E : 15 mg Zinc : 15 mg Cuivre : 500 µg Magnésium : 100 mg Sélénium : 50 µg Chrome : 25 µg Taurine : 50 mg Inositol : 200 mg Huile de poisson : 500 mg</p>	<p>Prendre 1 gélule et 1 capsule par jour, de préférence le soir, avec un grand verre d'eau</p> <p>A débiter dès le désir de grossesse</p>
<p>Sérénité Grossesse® Boîte de 60 capsules <i>Laboratoire Synergia</i></p>	<p>Oméga-3 : 650 mg Vitamine C : 120 mg Calcium : 100 mg Magnésium : 100 mg Vitamine B3 : 18 mg Zinc : 15 mg Vitamine E : 15 mg Vitamine B5 : 6 mg Béta-carotène : 3 mg Vitamine B6 : 2 mg Vitamine B2 : 1,6 mg Vitamine B1 : 1,4 mg Vitamine B9 : 400 µg Vitamine B8 : 150 µg Iode : 120 µg Sélénium : 30 µg Vitamine D3 : 5 µg Vitamine B12 : 1 µg</p>	<p>Prendre 1 capsule par jour, au déjeuner ou au dîner</p>
<p>Suveal Conception® Boîte de 30 comprimés <i>Laboratoire Suveal</i></p>	<p>Huile de bourrache : 100 mg Magnésium : 100 mg Fer : 5 mg Zinc : 5 mg Manganèse : 1 mg Cuivre : 1 mg Sélénium : 20 µg Vitamine C : 50 mg Vitamine E : 5 mg Vitamine B1 : 0,5 mg Vitamine B6 : 0,5 mg Vitamine B9 : 400 µg</p>	<p>Prendre 1 gélule par jour avec un verre d'eau et au cours du repas</p> <p>Cure de 3 à 6 mois renouvelable</p>

TABLEAU 9 : LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES MIS SUR LE MARCHE POUR LA PERICONCEPTION (132)

c. TABAC

Le tabac a un impact certain sur la fertilité naturelle mais aussi sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus. Le désir de grossesse est un moment privilégié pour l'arrêt du tabac. L'équipe officinale doit savoir informer les patientes sur la nocivité du tabac mais aussi sur les différents moyens mis à leur disposition pour le sevrage nicotinique. Le conjoint non-fumeur doit pouvoir être accompagnateur de la femme dans sa démarche. S'il est fumeur, il peut être un obstacle au sevrage et l'idéal reste une prise en charge simultanée. (65)

Le pharmacien doit proposer aux couples un entretien pharmaceutique afin d'évaluer la consommation et la dépendance et de discuter des différents moyens pour l'arrêt du tabac. Le couple doit pouvoir identifier le pharmacien comme une personne référente dans l'aide au sevrage nicotinique.

- **EVALUATION DE LA DÉPENDANCE ET DE LA CONSOMMATION DE TABAC**

L'évaluation de la consommation et de la dépendance se base sur deux questionnaires simples, utilisables à l'officine : le Test de Fagerström et le Test de Horn. (133)

Le Test de Fagerström se compose de six questions et évalue la dépendance du fumeur. Les propositions sont cotées de 0 à 1 et jusqu'à 3 pour certaines. L'addition des points permet d'établir un score de dépendance :

- Score de 0 à 2 : Le fumeur n'est pas dépendant à la nicotine et peut arrêter de fumer sans substitut nicotinique.
- Score de 3 à 4 : le fumeur est faiblement dépendant et les substituts nicotiniques oraux peuvent aider.
- Score de 5 à 6 : le fumeur est moyennement dépendant et l'utilisation des substituts nicotiniques vont augmenter les chances de réussite.
- Score de 7 à 10 : le fumeur est fortement à très fortement dépendant et l'utilisation des substituts nicotiniques à dose suffisante est recommandée.

QUESTIONNAIRE DE FAGERSTRÖM		
Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	3
	Entre 6 et 30 minutes	2
	Entre 31 et 60 minutes	1
	Après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	1
	Non	0
À quelle cigarette de la journée renoncerez-vous le plus difficilement ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	Oui	1
	Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
Total		

FIGURE 41 : TEST DE FAGESTRÖM (134)

Le Test de Horn évalue la motivation et les raisons de la consommation. Il comporte 18 items notés de 1 (jamais) à 5 (toujours). Les items sont ensuite regroupés en six facteurs. Plus le score obtenu pour un facteur est élevé, plus ce facteur est déterminant dans le comportement de fumer. Ces différents facteurs sont :

- Recherche d'une stimulation : A + G + M
- Plaisir du geste : B + H + N
- Détente et relaxation : C + I + O
- Aide et soutien face à l'anxiété : D + J + P
- Besoin absolu : E + K + Q
- Habitude acquise : F + L + R

TEST DE HORN					
Entourez le chiffre correspondant :					
5 = toujours	4 = Souvent	3 = Moyennement	2 = Parfois	1 = Jamais	
a - Les cigarettes m'aident à rester éveillé(e), concentré(e), efficace	5	4	3	2	1
b - C'est agréable de tenir une cigarette entre les doigts	5	4	3	2	1
c - Fumer est pour moi une détente	5	4	3	2	1
d - J'allume une cigarette quand je suis soucieux(se), contrarié(e)	5	4	3	2	1
e - Quand je n'ai plus de cigarettes, je cours en acheter	5	4	3	2	1
f - Je ne remarque même plus quand je fume, c'est tout à fait automatique	5	4	3	2	1
g - Je fume pour me donner du courage, pour me mettre en forme	5	4	3	2	1
h - Le simple fait d'allumer une cigarette procure aussi du plaisir	5	4	3	2	1
i - Il y a une quantité de plaisirs dans l'acte de fumer	5	4	3	2	1
j - Je fume quand je suis mal à l'aise ou quand je suis énervé(e)	5	4	3	2	1
k - Je ne suis pas dans le coup quand je ne fume pas	5	4	3	2	1
l - J'allume une cigarette alors qu'une autre brûle dans le cendrier	5	4	3	2	1
m - Je fume pour retrouver mon entrain	5	4	3	2	1
n - J'ai du plaisir à regarder les volutes de la fumée	5	4	3	2	1
o - Je fume quand je me sens bien détendu(e)	5	4	3	2	1
p - Je fume pour oublier quand j'ai le cafard	5	4	3	2	1
q - Quand je n'ai pas pu fumer pendant un moment, le désir devient irrésistible	5	4	3	2	1
r - Je constate parfois avec étonnement que j'ai une cigarette dans la bouche	5	4	3	2	1

FIGURE 42 : TEST DE HORN (135)

Lors des entretiens pharmaceutiques proposés, il est essentiel de rechercher les co-consommations, c'est-à-dire les consommations associées au tabac comme le cannabis, l'alcool, les médicaments.... De plus, l'évaluation des troubles anxieux et dépressifs est indispensable : lors du sevrage, l'anxiété peut en premier lieu augmenter et peut diminuer les chances de succès.

• LE SEVRAGE TABAGIQUE

Le sevrage tabagique se base sur différents moyens qu'il est possible d'associer. (136) (137)

LES TNS

Tout d'abord, les traitements nicotiques de substitution (ou TNS) ont pour but de soulager les symptômes de manque à la nicotine. L'apport de nicotine est quotidien et la toxicité des cigarettes est évitée.

Pour ces TNS, on considère qu'une cigarette est équivalente à un milligramme de nicotine de substitution, un cigare équivaut à deux cigarettes (soit deux milligrammes de nicotine) et une pipe à cinq cigarettes (soit cinq milligrammes de nicotine).

Plusieurs formes de TNS existent :

- Les formes transdermiques (ou patchs) : ils diffusent de la nicotine en continu et sont à appliquer toutes les 24 heures.
- Les formes orales : elles agissent rapidement. Pour les gommes à mâcher, il convient de les mâcher une première fois, de les garder contre la joue environ 10 minutes puis les mâcher à nouveau lentement toutes les 20 minutes. Au bout d'une trentaine de minutes, la gomme ne délivre plus de nicotine. Les comprimés ou pastilles à sucer et les comprimés sub-linguaux ne doivent pas être croqués ou avalés.
- Les inhalateurs : ils contiennent un tampon imbibé de nicotine. L'utilisateur aspire par l'embout et les microgouttelettes de nicotine sont diffusées dans la muqueuse buccale.
- Les sprays buccaux : l'absorption est rapide. Une pulvérisation permet de délivrer 1 mg de nicotine. Il est recommandé de prendre quatre pulvérisations maximum par heure, deux pulvérisations maximum par prise et 64 pulvérisations maximum par jour.

La posologie doit être adaptée progressivement. Au début du traitement, il est nécessaire de calculer la dose de nicotine quotidienne ingérée avec des cigarettes, cigare ou pipe. Il est possible d'associer des formes orales aux patchs. Par exemple, un patient fumant quotidiennement 20 cigarettes recevra un patch de 20 mg par jour. S'il fume en plus du patch, sept cigarettes par jour, un nouveau patch de 7 mg et/ou une forme orale doivent être ajoutés.

Ces TNS ne sont pas exempts d'effets indésirables. Ces derniers sont semblables à ceux générés par la nicotine comme des céphalées, des dysgueusies, un hoquet, des nausées, des dyspepsies, une hypersécrétion salivaire ou encore une sécheresse de la bouche. Ils régressent spontanément à l'arrêt du TNS.

LES AUTRES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX OU ALTERNATIFS

D'autres traitements médicamenteux peuvent être proposés. La Varénicline et le Bupropion, sont recommandés en seconde intention et toujours par un médecin. Parmi les traitements alternatifs, on retrouve des souches d'homéopathie, des plantes et des huiles essentielles.

LE SOUTIEN TELEPHONIQUE

Le soutien téléphonique au sevrage tabagique correspond à plusieurs entretiens structurés ayant pour but d'accompagner le fumeur. Ces rendez-vous téléphoniques permettent d'informer, d'orienter et de donner des conseils simples mais aussi de s'entretenir avec un spécialiste pour obtenir des conseils personnalisés. Le Ministère de la Santé ainsi que l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé ont mis en service une ligne téléphonique pour aider les fumeurs dans leur démarche : la ligne Tabac Info Service, au 3989.

LES THERAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES

Elles sont recommandées en première intention. Elles ont pour but de donner aux fumeurs les moyens de reconnaître les situations à haut risque d'envie de fumer et les stratégies pour y faire face. Elles permettent aussi d'éviter l'apparition de troubles psychopathologiques et peuvent être très intéressantes dans un contexte d'anxiété et de dépression.

LES CONSEILS

Quelques conseils peuvent faciliter l'arrêt du tabac. Parmi eux, il est judicieux de se fixer une date d'arrêt et de s'y tenir. Il est nécessaire de se débarrasser de toutes les cigarettes, briquets et cendriers. De plus, avertir l'entourage permet d'apporter un soutien supplémentaire. Il est aussi impératif de demander à l'entourage fumeur de ne pas fumer en présence de la patiente ou du couple. Les espaces de fumeurs doivent être aussi évités. Certaines activités permettent de faire diversion au moment d'un besoin urgent de fumer : boire un verre d'eau, mâcher un chewing-gum... (138)

LE REMBOURSEMENT PAR L'ASSURANCE MALADIE

L'Assurance Maladie rembourse les traitements du sevrage tabagique par substitut nicotinique. Depuis le 1^{er} janvier 2019, les traitements nicotiques de substitution inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables sont remboursés sur prescription médicale à hauteur de 65% par l'Assurance Maladie obligatoire. (139)

d. ALCOOL

Selon l'OMS, les recommandations pour une consommation à moindre risque chez la femme sont de 2 verres par jour, 4 verres par occasion avec des jours sans alcool. (140)

Une unité d'alcool contient 10 grammes d'alcool. Un verre de vin (10 cL), une bière (25 cL) ainsi qu'une shooter d'alcool fort (3 cL) contiennent tous une unité d'alcool.

La consommation d'alcool n'est cependant pas recommandée chez les femmes en désir de grossesse et est fortement déconseillée chez la femme enceinte. Même si l'impact de l'alcool sur la fertilité est mal connu, la consommation d'alcool chez la femme enceinte peut être très néfaste pour le fœtus. Le risque est le syndrome d'alcoolisation fœtale, responsable d'une dysmorphie faciale, d'un retard de croissance et de troubles du développement neurologique, allant d'une difficulté d'apprentissage à un retard mental. (141) (142) (143)

Le pharmacien a le devoir d'accompagner les femmes souhaitant arrêter leur consommation d'alcool. Il doit tout d'abord orienter les femmes vers un professionnel de l'addictologie. Il est important de préciser à la patiente qu'arrêter de boire peut être un parcours long et difficile à entreprendre mais chaque jour sans alcool est une victoire. Le soutien de l'entourage est lui aussi primordial. De plus, la dépendance à l'alcool est une vraie maladie et peut être soignée par différents médicaments disponibles à l'officine et autorisés pour les femmes enceintes, le traitement ne devant pas être interrompu lors d'une grossesse, comme l'Aotal® ou le Revia®.

e. LA CAFÉINE

Même si l'effet de la caféine sur la fertilité n'est pas totalement élucidé, il est recommandé aux femmes en désir de grossesse et aux femmes enceintes de limiter leur consommation en caféine.

Dans la population générale, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) recommande une consommation maximale de 400 mg de caféine par jour chez un adulte en bonne santé. Chez les femmes en désir de grossesse et les femmes enceintes, cette recommandation diminue à 200 mg par jour au maximum. (144)

Il convient de souligner que la consommation de caféine ne correspond pas uniquement à la consommation de café et peut parfois être camouflée, notamment dans les boissons gazeuses et énergétiques, le thé, le chocolat noir et certaines barres énergétiques. Pour information, une tasse de café équivaut à 90 mg de caféine, une tasse de thé à 40 mg, une tasse de café décaféiné à 2 mg, une cannette de boisson énergisante à 80 mg, une cannette de cola à 40 mg et une barre de chocolat noir à 30 mg.

B. ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE

L'annonce d'une infertilité bouleverse la vie du couple. L'impact psychologique est important et parfois, l'annonce d'infertilité est aussi violente que l'annonce d'un deuil. Lorsque l'infertilité concerne un seul membre du couple, il endosse alors toute la responsabilité et se dévalorise. L'infertilité féminine est dominée par un sentiment d'urgence, le délai de procréation d'une femme étant court et par une diminution de l'estime de soi en raison d'une incapacité à devenir mère. Les pressions sociales et parfois familiales rendent l'annonce encore plus difficile, avec notamment les grossesses survenues chez les proches du couple, qui ne font qu'accentuer le sentiment d'exception et de différence.

En plus de l'impact psychologique lié à l'annonce, les protocoles d'AMP sont éprouvants psychologiquement et physiquement. Le parcours dure souvent plusieurs années et la vie quotidienne est toujours chamboulée. Les traitements nécessitent une organisation particulière, avec notamment des prises de sang tôt le matin, des échographies dans la journée et des injections à heure fixe le soir. Même la vie professionnelle se retrouve rythmée par les traitements qui imposent souvent des retards au travail ou la nécessité de poser des congés. Ces contraintes médicales se répercutent aussi sur la vie sociale et sur l'intimité du couple.

Comme vu plus haut, le stress peut être un facteur de risque d'infertilité qui elle-même engendre une réelle inquiétude. Le pharmacien peut proposer aux patientes une aide psychologique, la participation à des séances de sophrologie, d'acupuncture et de yoga ou encore un soutien grâce aux différentes sources d'information, comme FIV-France ou l'Agence de la Biomédecine. A l'officine, en plus de règles hygiéno-diététiques, certaines médecines naturelles peuvent être conseillées afin de diminuer l'anxiété.

a. CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Avant d'avoir recours aux thérapeutiques anxiolytiques, quelques règles peuvent être mises en place pour soulager l'anxiété. L'alimentation est essentielle et joue sur le stress : il faut privilégier une alimentation saine, équilibrée, riche en vitamines et antioxydants (fruits, légumes, chocolat noir, ...), avec des eaux minérales riches en magnésium (Hépar®, Badoit®, ...). Une activité physique régulière permet de se changer les idées et de rester en forme. Un bon sommeil suffisant et réparateur est nécessaire.

b. L'HOMÉOPATHIE

En homéopathie, plusieurs souches peuvent être utilisées pour atténuer le stress et l'anxiété. Les souches peuvent être proposées en fonction de l'origine ou des signes de l'anxiété et à une posologie de 5 granules matin et soir (145):

- En cas d'hypersensibilité, de pensées obsédantes : *Ambra grisea* 9CH
- En cas de perte de poids mais appétit conservé, refus de consolation : *Natrum muriaticum* 9CH
- En cas de maigreur, de tristesse, de grande anxiété : *Arsenicum album* 9CH
- En cas de fatigue, d'indifférence, d'envie de solitude et de silence : *Phosphoricum acidum* 9CH
- En cas de fatigue intellectuelle avec troubles de la mémoire et maux de tête : *Kalium phosphoricum* 9CH
- En cas de pessimisme, d'auto-accusation : *Aurum metallicum* 9CH

Certains complexes homéopathiques peuvent être proposés :

Spécialité	Composition	Posologie
Sédatif PC®	Aconitum napellus 6CH Belladonna 6CH Calendula officinalis 6CH Chelidonium majus 6CH Abrus precatorius 6CH Viburnum opulus 6CH	2 comprimés ou 5 granules 3 fois par jour
Lehning L72®	Asa foetida 6DH Avena sativa TM Chamomilla vulgaris 3DH Cicuta virosa 6DH Hyoscyamus niger 1DH Ignatia amara 3DH Nux vomica 3DH Staphysagria 4DH Sumbulus moschatus 6DH Valeriana officinalis 2DH	30 gouttes 3 fois par jour
Zénalia®	Gelsemium sempervirens 9CH Ignatia amara 9CH Kalium phosphoricum 15CH	1 comprimé matin et soir dès les premiers symptômes en cure de 15 jours
Homéogène 46®	Hyoscyamus niger 5CH Nux moschata 4CH Passiflora incarnata 3DH	2 comprimés à sucer 3 fois par jour

	Stramonium 5CH	
Biomag®	Magnesia muriatica 1DH Magnesia bromata 4DH Magnesia phosphorica 1DH Plumbum metallicum 8DH Kalium phosphoricum 5DH Ambra grisea 8DH	2 comprimés 3 fois par jour à croquer

TABLEAU 10 : COMPLEXES HOMEOPATHIQUES DISPONIBLES EN OFFICINE POUR L'ANXIETE (146)

En cas de FIV, il est possible de proposer le protocole suivant (147) :

- La veille de la ponction (J-1) : *Gelsemium sempervirens* et *Arnica montana* 15CH, une dose de chaque
- Le jour de la ponction (J0) : *Gelsemium sempervirens* et *Arnica montana* 15CH, une dose de chaque
- Après la ponction (J+1, J+2) : *Gelsemium sempervirens* et *Arnica montana* 15CH, une dose de chaque le matin et *Colocynthis* et *Ignatia amara* 15CH, une dose de chaque le soir
- Le jour du transfert : *Gelsemium sempervirens* et *Arnica montana* 15CH, une dose de chaque le matin, *Actaea racemosa* 15CH, une dose avec le transfert au centre d'AMP, *Colocynthis* et *Ignatia amara* 15CH, une dose le soir
- Après le transfert : *Ignatia amara*, *Colocynthis*, *Gelsemium sempervirens* 15CH, cinq granules de chaque matin et soir pendant 12 jours

Il est cependant essentiel de rappeler que les médicaments homéopathiques n'ont jamais été évalués scientifiquement, contrairement aux autres médicaments.

c. LA PHYTOTHÉRAPIE

La phytothérapie est fréquemment utilisée pour soulager l'anxiété. Ces plantes peuvent être prises par en tisanes ou sous d'autres formes galéniques comme des gélules ou des ampoules. Les principales souches préconisées dans l'anxiété sont la valériane, la passiflore, l'aubépine, le houblon, la mélisse, l'avoine, la ballote et la rhodiola. Les posologies dépendant des gammes. Il est nécessaire d'informer les patientes que ces plantes, en plus d'être anxiolytiques, peuvent aussi être sédatives.

Comme en homéopathie, certaines spécialités comprennent un complexe de plantes pour soulager l'anxiété notamment l'Euphytose®, Tranquital®, Spamisne®, Vagostabil®, Passiflorine®, (148) (146)

d. L'AROMATHÉRAPIE

Certaines huiles essentielles ont des propriétés relaxantes. Ces huiles essentielles peuvent être nocives et le pharmacien se doit de vérifier que la patiente ne présente pas de contre-indication à leur utilisation, notamment l'allergie, l'asthme et l'épilepsie. De même, leur utilisation chez l'enfant et les femmes enceintes est déconseillée et le pharmacien se doit de le préciser à la patiente. (146)

Les huiles essentielles préconisées pour calmer l'angoisse de fond sont :

- **En diffusion** : HE petit grain bigaradier, d'HE ylang-ylang, d'HE de lavande officinale et d'essence d'orange douce – 10 gouttes de chaque à diffuser en mélange une demi-heure matin et soir dans la pièce à vivre
- **En bain** : HE de lavande officinale – 10 gouttes dans un bain d'une vingtaine de minutes
- **En massage** (en dilution dans une huile végétale ou une crème de jour) : HE de lavande officinale, HE de petit grain bigaradier, HE d'ylang-ylang ou HE de laurier noble – 2 gouttes 3 fois par jour de l'une de ces huiles essentielles sur le plexus solaire ou la face interne des poignets

En cas de crise d'angoisse ou crise de nerf, il est recommandé d'utiliser :

- **En massage** : HE de néroli ou HE de camomille romaine – 2 gouttes de l'une de ces huiles essentielles dans de l'huile d'amande douce en massage des épaules, du dos ou du plexus solaire.
- **En diffusion** : HE de marjolaine, HE d'ylang-ylang ou HE de lavande officinale – 1 goutte de l'une de ces huiles essentielles sur un mouchoir à respirer profondément.

C. CONSEILS ET APPRENTISSAGE PHYSIOLOGIQUE

L'aide du pharmacien passe aussi par l'apport des connaissances physiologiques à la patiente. Le traitement est toujours plus facile à appréhender lorsque l'on comprend le fonctionnement du corps humain ainsi que le déroulement d'un cycle menstruel.

Il peut être judicieux de lui expliquer qu'un cycle menstruel est composé de deux phases séparées par l'ovulation, que le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles, que les règles surviennent 14 jours après l'ovulation et que plusieurs hormones entrent en jeu.

Il est nécessaire de rappeler à la patiente qu'il peut cependant être difficile de connaître la date exacte de l'ovulation sans monitoring. Il est possible de ressentir certains symptômes mais ceux-ci sont peu spécifiques, comme une tension mammaire ou une glaire cervicale abondante.

Une courbe ménothermique peut être établie. La patiente doit prendre sa température tous les matins, à la même heure et avec le même thermomètre. La température est ensuite reportée sur une courbe. En début de cycle, la température est basse puis l'ovulation a lieu au point le plus bas, aux alentours de 36,5°C. En début de phase lutéale, soit juste après l'ovulation, la température remonte avec un décalage thermique d'environ 0,5°C, pour atteindre un plateau d'environ 37°C. La courbe ménothermique peut aider à vérifier la régularité des cycles, de s'assurer de l'existence d'une ovulation et de déterminer la période la plus fertile. Il est néanmoins important de préciser que cette courbe n'est pas une technique totalement sûre.

CONCLUSION

Le nombre de naissance par assistance médicale à la procréation ne cesse d'augmenter. Cette augmentation peut s'expliquer par l'évolution de la médecine actuelle, avec le développement des techniques et la mise sur le marché des nouveaux médicaments mais aussi de la société, avec un désir de grossesse tardif et les modes de vie changeants.

La prise en charge en AMP est toujours complexe, longue et source d'anxiété pour la patiente et le couple. Depuis la décision conjointe de consultation pour une infertilité jusqu'à la fin des traitements, les interrogations et doutes sont fréquents.

Une équipe pluridisciplinaire se met en place pour la prise en charge du couple. Entre le médecin, l'équipe infirmière et le psychologue, le pharmacien y tient une place centrale. Étant un maillon indispensable dans ce parcours médical, le pharmacien a une mission évidente dans la prise en charge d'un couple en AMP. Les connaissances sur les traitements, la proximité de l'officine et la disponibilité de l'équipe officinale font de celle-ci un interlocuteur privilégié pour le couple.

Ainsi, le pharmacien a pour devoir, comme pour toute dispensation, de vérifier la recevabilité de l'ordonnance, de s'assurer de la bonne délivrance des médicaments en prenant en compte la quantité de produits nécessaires pour toute la durée du traitement, d'expliquer la bonne utilisation des produits, d'indiquer les effets indésirables de ceux-ci, qu'ils soient fréquents ou rares, bénins ou graves et de veiller à leur bonne conservation. Outre l'ordonnance, le pharmacien a un rôle dans l'accompagnement du couple et particulièrement de la patiente, notamment en les conseillant sur les nombreux facteurs de risque d'infertilité, en leur apportant un soutien psychologique et en leur fournissant les données essentielles pour comprendre leur corps et leur cycle.

Depuis 2012, le pharmacien d'officine accompagne certains patients dans le cadre d'entretiens pharmaceutiques. Ces entretiens permettent aux pharmaciens d'assurer une prise en charge personnalisée et optimale du patient dans un espace dédié et confidentiel. Les objectifs sont de contribuer à la bonne observance des traitements et de prévenir au mieux les effets indésirables. A l'heure actuelle, l'Assurance Maladie propose leur remboursement pour les patients traités par anticoagulant ou pour un asthme. En 2020, les entretiens pour les patients atteints d'un cancer et traités par une chimiothérapie orale seront eux-aussi remboursés. Le pharmacien peut les proposer à tous les patients mais, en dehors de ceux cités, ils ne seront pas remboursés par la Sécurité Sociale. (151) (152)

Il pourrait être cependant intéressant de les proposer aux couples en parcours d'AMP. Les informations données sont nombreuses, les traitements compliqués et parfois douloureux et les patients toujours désorientés. La mise en place de ces entretiens pharmaceutiques pourrait permettre aux pharmaciens d'accompagner plus sereinement et dans un espace intimiste les couples.

BIBLIOGRAPHIE

1. Faure-Pragier S. Les bébés de l'inconscient. Paris : PUF ; 1997
2. Brzakowski M, Lourdel E, Cabry R, Oliéric M-F, Claeys C, Devaux A, et al. Épidémiologie du couple infertile. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. janv 2009;38:F3-7.
3. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [cité 4 nov 2019] <https://www.agence-biomedecine.fr>
4. KOHLER C. Appareil génital féminin. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens; 2010.
5. DEQUIEDT DHALLUIN-MACKE C. Implication du pharmacien d'officine dans l'aide à la procréation médicalement assistée. [Lille]: Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2016.
6. BABIUC V. Anatomie et physiologie de l'appareil génital. 2017.
7. Appareil génital féminin <https://www.schoolmouv.fr>
8. Rôle et anatomie fonctionnels de l'endomètre <http://www.embryology.ch>
9. Le vagin - Société canadienne du cancer [cité 20 sept 2018] <http://www.cancer.ca>
10. Organes génitaux externes | Les Clés de Vénus [cité 20 sept 2018] <http://www.lesclesdevenus.org>
11. Qu'est-ce que le cancer de la vulve? - Société canadienne du cancer [cité 20 sept 2018] <http://www.cancer.ca>
12. Santé Publique Edition. L'ovogénèse.
13. Christin-Maitre S. Chapitre 1 - Cycle menstruel. In: Raccah-Tebeka B, Plu-Bureau G, éditeurs. La Contraception en Pratique. Paris: Elsevier Masson; 2013. p. 3-8.
14. Cycle menstruel de la femme - Règles - Santé-Médecine [cité 9 oct 2018] <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr>
15. La prostate - Société canadienne du cancer [cité 2 oct 2018] <http://www.cancer.ca>
16. Testicule [cité 20 sept 2018] <http://alain.lhermite.pagesperso-orange.fr>
17. Partie 2 : Corps humain et Santé - A. Anatomie des testicules et Production de testostérone [cité 1 oct 2018] <http://ressources.unisciel.fr>
18. Anatomie des testicules.
19. Prostate Info - Anatomie de la prostate [cité 1 oct 2018] <http://www.prostate-info.fr>
20. Anatomie et physiologie humaines - Le système génital de l'homme.
21. La spermatogenèse (L1 SANTE).pdf [cité 2 oct 2018] <http://www.poly-prepas.com>
22. Spermatogenèse [cité 2 oct 2018]. <http://www.embryology.ch>
23. pierrotb. AUTOUR DU SPERMATOZOÏDE [cité 16 oct 2018] <http://pierrotcdl.over-blog.com>
24. Formation des spermatozoïdes et éjaculation - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [cité 16 oct 2018] <https://www.chu-toulouse.fr>

25. Fécondation [cité 21 oct 2018] <http://www.embryology.ch>
26. Tout savoir sur la Fécondation In Vitro (FIV) | Fiv & Co [cité 18 oct 2019] <https://fivandco.fr>
27. Le placenta : anatomie et physiologie. :31.
28. WHO | Multiple definitions of infertility [cité 10 sept 2019]. <http://www.who.int>
29. Brzakowski et al. - 2009 - Épidémiologie du couple infertile.pdf [cité 10 sept 2019] <https://www.em-consulte.com>
30. C. Yazbeck. Chapitre 13 : Infertilité du couple : la première consultation. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson. 2016. p. 87-92.
31. C. Grysole, D. Dewailly. Chapitre 11 : Infertilité par insuffisance gonadotrope. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson. 2016. p. 77-81.
32. Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. 13 juill 2012;
33. Anorexie mentale, boulimie, compulsions alimentaires et troubles du comportement alimentaire - Perte des règles, fécondité et troubles du comportement alimentaire - Association Autrement.
34. P. Bouchard. Chapitre 12 : Syndrome des ovaires polykystiques. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson. 2016. p. 82-6.
35. Droumaguet C, Salenave S, Brailly-Tabard S, Young J. Hyperandrogénie et hirsutisme. 31 mars 2010;
36. A. Graff, S. Christin-Maitre. Insuffisance ovarienne prématurée. EMC - Gynécologie. oct 2018;Volume 13(4).
37. Salpingite [cité 1 oct 2019] <https://www.docteur-benchimol.com>
38. E. Nataf, C. Ferreti, M. Valière. Chapitre 4 : Apport de l'échographie dans la fertilité féminine. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson. 2016. p. 21-36.
39. Juhan V. Infertilité et endométriose : quelle prise en charge ? Imagerie de la Femme. juin 2019;29(2):93-8.
40. Porcu G, Heckenroth H. Malformations utérines et infertilité. EMC - Gynécologie-Obstétrique. mai 2005;2(2):185-97.
41. Sroussi J, Benifla J-L. Synéchies utérines. //www.em-premium.com/data/traites/gy/00-67530/ [cité 2 oct 2019] <https://www-em-premium-com>
42. H. Fernandez, A.-G. Pourcelot, P. Capmas. Chapitre 5 : Traitements chirurgicaux indispensables chez la femme. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson. 2016. p. 37-46.
43. Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 - Insee Première - 1642 [cité 10 sept 2019] <https://www.insee.fr>
44. L'agence de la biomédecine. Fiche n°4 : L'AMP et la baisse de la fertilité avec l'âge. 2009;
45. Recommandations-prise-en-charge-couple-infertile.pdf [cité 10 sept 2019]. <http://www.clara-aix.fr>
46. Le calcul de l'IMC et interprétation [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.imc.fr/calcul>

47. A.M.P. Le contrôle du poids | Clinique Mutualiste La Sagesse.
48. Tebeka BR, Maitre C. Poids et troubles du cycle – Relation of weight to menstrual disturbances. :4.
49. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. La Presse Médicale. nov 2013;42(11):1487-99.
50. Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Reyftmann L, Hedon B, Dechaud H. Infertilité du couple : de l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. janv 2009;38:F9-18.
51. Score de l'hirsutisme selon Ferriman et Gallwey [cité 12 sept 2019] <http://www.aly-abbara.com>
52. Acanthosis nigricans. nhs.uk. 2017.
53. Acanthosis nigricans: Causes, symptoms, treatment, and pictures. Medical News Today.
54. Ouzounian et al. - 2007 - Hypothyroïdie du désir de grossesse à l'accouchement.pdf [cité 29 oct 2019] <https://pdf.sciencedirectassets.com>
55. Stérilité du couple: conduite de la première consultation [cité 10 sept 2019] <http://www.cngof.net>
56. Echographie Gynécologique [cité 18 sept 2019] <http://www.dr-safia-taieb.tn>
57. Hystérosalpingographie - Gynécologie et andrologie - Cliniques universitaires Saint-Luc [cité 17 sept 2019] <https://www.saintluc.be>
58. Hystérosalpingographie – Iris Radiologie [cité 17 sept 2019] <https://www.iris-imagerie.fr>
59. SFEndocrino [cité 17 sept 2019] <http://www.s fendocrino.org>
60. Complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®). 2011;9.
61. Guide pratique DES 2018 [cité 19 sept 2019] <https://syngof.fr>
62. Huyghe E, Bonal M, Daudin M, Droupy S. Dysfonctions sexuelles et infertilité. Progrès en Urologie. juill 2013;23(9):745-51.
63. Ayrou M, Binart N, Lombès M, Chauvin S. Les glucocorticoïdes exercent des effets rapides sur la cellule gonadotrope via un récepteur membranaire. Annales d'Endocrinologie. sept 2015;76(4):333-4.
64. Alvarez S, Devouche E. Première enquête nationale française sur les modes de vie et les facteurs toxiques chez les couples infertiles. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. déc 2012;40(12):765-71.
65. tabac_et_fertilite.pdf [cité 21 oct 2019] <https://www.merckneurology.com>
66. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, et al. Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. déc 2014;43(10):812-41.
67. Tabac, drogues, alcool et infertilité [Internet]. Ginefiv. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ginefiv.fr/tabac-drogues-alcool-infertilite/>
68. Denis M-A, Cadot R, Bergeret A. Exposition du personnel soignant au protoxyde d'azote. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. sept 2016;77(4):640-9.

69. Oger P, Nicollet B, Wainer B, de Crécy M-A. Informations à donner au couple infécond. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2010;39(8):S100-12.
70. Derniaux E, Lucereau-Barbier M, Graesslin O. Suivi et conseils après infections génitales hautes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2012;41(8):922-9.
71. Hoog-Labouret et Merlet - 2013 - Conséquences des traitements des cancers et préser.pdf [cité 24 sept 2019] <https://www.agence-biomedecine.fr>
72. chimiotherapie-brochure-patients-fr.pdf [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <http://sante.public.lu>
73. Les examens para cliniques en gynécologie. :89.
74. Ma courbe de température [cité 26 sept 2019] <https://www.laboratoire-gallia.com>
75. Le bilan hormonal féminin [cité 26 sept 2019] <https://www.espacesanteleslucioles.com>
76. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2005;34(5):513.
77. Jacquesson L, Belaisch-Allart J, Ayel J-P. L'induction de l'ovulation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2010;39(8):S67-74.
78. Pasquier M, Hugues J-N, Cédric-Durnerin I. Place des inductions de l'ovulation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. janv 2009;38:F26-34.
79. CLOMID 50 mg cp - VIDAL eVIDAL [cité 3 oct 2019] <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr>
80. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. sept 2007;35(9):918-22.
81. Nathalie BELIN, Alexandra BLANC. *Le Moniteur des Pharmacies: Formation Ordonnance - Assistance médicale à la procréation*. 28 avr 2018;Cahier 2(3223).
82. Gronier H, Peigné M, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Robin G. Induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH en 2014 : revue de la littérature et synthèse des pratiques courantes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. oct 2014;42(10):732-40.
83. Résumé des Caractéristiques du Produit [cité 9 oct 2019] <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
84. Devicemakers eye market for drug adherence [cité 9 oct 2019] <https://www.mmm-online.com>
85. Agonistes de la GnRH versus antagonistes dans la fécondation in vitro. In: *Annales d'urologie*. Elsevier Masson. 2005. p. 55-S55.
86. Bettahar K, Pinton A. Agonistes de la « gonadotropin-releasing hormone » (GnRH). 2019;10.
87. Pellerin M, Rongièrès C. Stimulation ovarienne et déclenchement de l'ovulation. 2019;15.
88. R. Fanchin, A. Oppenheimer. Chapitre 18 : La stimulation ovarienne pour fécondation in vitro. In: *Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique*. Elsevier Masson. 2016. p. 121-32.
89. Corbett S, Shmorgun D, Claman P. Prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. *J Obstet Gynaecol Can*. déc 2016;38(12S):S512-24.
90. Lachemat A, Manseur F, Oukid MS. SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE COMMENT LE PRÉVENIR ? :27.
91. Laurent DMC. Conduite à tenir devant une hyperstimulation ovarienne. 2005;4.

92. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011-814 juill 7, 2011.
93. Item 30: Assistance Médicale à la Procréation (AMP) [cité 16 oct 2019] <http://campus.cerimes.fr>
94. Bleu G. Les rapports sexuels dirigés [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <http://cpma-ulg.be>
95. M. Peigné, S. Epelboin. Assistance médicale à la procréation. EMC - Traité de Médecine AKOS. juill 2018;13(3-1362).
96. C. Springart, A. Catteau, P. Barrière. Chapitre 17 : Inséminations intra-utérines : indications, réalités, résultats. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson. 2016. p. 115-20.
97. Capacitation spermatique: quelles sont les méthodes utilisées? [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.invitra.com>
98. PMA ? Késako ? [cité 18 oct 2019] <https://demandeatesmeres.com>
99. L. Hesters, A. Le Bras-Mayeur, N. Achour-Frydman. Chapitre 24 : La fécondation in vitro : techniques, équipements et qualité au laboratoire d'assistance médicale à la procréation. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson. 2016. p. 170-8.
100. FIV ou ICSI: Quelles différences? Quelle est la meilleure technique ? [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.invitra.com>
101. livret_fiv_2013_12_205485c594a1848.pdf [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.amp-lille.fr>
102. 23. La FIV ICSI Fiv.fr. 2013 [cité 17 oct 2019] <https://www.fiv.fr/fiv-icsi/>
103. Letur-Konirsch H, Le Lannou D, Plachot M. Don de gamètes et accueil d'embryons. EMC - Gynécologie-Obstétrique. mai 2005;2(2):151-62.
104. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [cité 4 nov 2019] <https://www.agence-biomedecine.fr>
105. Planning – La prise en charge de l'infertilité | OSPHARM [cité 5 nov 2019] <http://www.ospharm.com>
106. pharm' A.M.P. pharm' A.M.P. [cité 22 oct 2019] <https://pharmamp.wordpress.com/>
107. elonva-epar-product-information_fr.pdf [cité 7 oct 2019] <https://www.ema.europa.eu>
108. bemfola-epar-product-information_fr.pdf [cité 7 oct 2019] <https://www.ema.europa.eu>
109. gonal-f-epar-product-information_fr.pdf [cité 8 oct 2019] <https://www.ema.europa.eu>
110. GONAL-f 75 UI (5,5 µg) pdre/solv p sol inj - VIDAL eVIDAL [cité 22 oct 2019] <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr>
111. Résumé des Caractéristiques du Produit [cité 8 oct 2019] <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
112. notice.pdf [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.laboratoires-genevrier.com>
113. notice-fostimonkit-ed-i-11-13-1.pdf [cité 8 oct 2019] <https://www.laboratoires-genevrier.com>
114. puregon-epar-product-information_fr.pdf [cité 8 oct 2019] <https://www.ema.europa.eu>
115. pergoveris-epar-product-information_fr.pdf [cité 8 oct 2019] <https://www.ema.europa.eu>
116. luveris-epar-product-information_fr.pdf [cité 8 oct 2019] <https://www.ema.europa.eu>

117. pharmacies.fr LM des. Puregon flacon : arrêt de commercialisation programmé - 19/09/2019 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr>
118. comment_utiliser_le_stylo_puregon_guideutilisationpuregonpen.pdf [cité 8 oct 2019] <https://www.docvadis.fr>
119. notice-puregon-pen.pdf [cité 15 nov 2019] <https://www.fiv.fr>
120. Ovaleap® pharm' A.M.P. 2016 [cité 23 oct 2019] <https://pharmamp.wordpress.com/ovaleap/>
121. Lutrelef® pharm' A.M.P. 2015 [cité 23 oct 2019] <https://pharmamp.wordpress.com/lutrelef/>
122. DECAPEPTYL LP 3 mg pdre/solv p susp inj LP IM - VIDAL eVIDAL [cité 11 oct 2019] <https://evidal-vidal-fr>
123. cetrotide-epar-product-information_fr.pdf [cité 12 oct 2019] <https://www.ema.europa.eu>
124. ovitrelle-epar-product-information_fr.pdf [cité 14 oct 2019] <https://www.ema.europa.eu>
125. Notice patient - SYNAREL 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [cité 11 oct 2019] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
126. amp-vigilance.pdf [cité 5 nov 2019] <https://www.agence-biomedecine.fr>
127. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. Vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP Vigilance) [cité 5 nov 2019] <https://solidarites-sante.gouv.fr>
128. Surpoids de l'adulte: modifier son quotidien [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr>
129. Verhaeghe F. OBÉSITÉ ET FERTILITÉ. :65.
130. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2005;34(5):513.
131. Schlienger J-L. État des lieux des compléments alimentaires chez la femme enceinte. Médecine des Maladies Métaboliques. oct 2011;5(5):521-32.
132. Accueil - VIDAL eVIDAL [cité 20 oct 2019] <https://evidal-vidal-fr>.
133. Accueil - tabac-info-service.fr [cité 21 oct 2019] <https://www.tabac-info-service.fr>
134. Q1_Fagerstrom.pdf [cité 21 oct 2019] <https://www.tabac-info-service.fr>
135. annexe_test_de_horn.pdf [cité 21 oct 2019] <https://www.has-sante.fr>
136. Chevalier C, Nguyen A. Prise en charge du sevrage tabagique. Actualités Pharmaceutiques. nov 2016;55(560):26-33.
137. Adler M, Dautzenberg E, Garelik D, Nguyen P. Modalités de mise en œuvre des différentes techniques efficaces d'aide à l'arrêt du tabac. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. avr 2005;34:194-205.
138. 10 règles pour arrêter - Stop-tabac.ch [cité 22 oct 2019] <https://www.stop-tabac.ch>
139. La prise en charge du sevrage tabagique [cité 21 oct 2019] <https://www.ameli.fr>
140. alcool_et_fertilite.pdf [cité 23 sept 2019] <https://www.merckgroup.com>
141. troubles_causes_par_lalcoolisation_foetale_reperage_-_fiche_memo.pdf [cité 22 oct 2019]

<https://www.has-sante.fr>

142. Alcool_et_grossesse_parlons-en2.pdf [cité 22 oct 2019] <https://solidarites-sante.gouv.fr>
143. Alcool - Grossesse et allaitement [cité 22 oct 2019] <https://www.lecrat.fr>
144. European Food Safety Authority. L'évaluation des risques expliquée par l'EFSA: la caféine [cité 22 oct 2019] <http://bookshop.europa.eu>
145. Berthélémy S. L'accompagnement du patient dépressif à l'officine. Actualités Pharmaceutiques. nov 2013;52(530):42-5.
146. Lamassiaude-Peyramaure S. Stress et anxiété. 2008;3.
147. Besnard-Charvet C. Accompagner la procréation médicalement assistée. La Revue d'Homéopathie. 1 sept 2014;5(3):120-4.
148. Beylot G. Anxiété et troubles du sommeil. Actualités pharmaceutiques. 2008;5.
149. courbe_de_temperature.jpg [cité 28 oct 2019] <https://www.docteur-benchimol.com>
150. Marquis - 2011 - du thermomètre au test urinaire.pdf [cité 28 oct 2019] <https://fmoq-legacy.s3.amazonaws.com>
151. Entretien Pharmaceutique. [cité 5 nov 2019] <http://pharmacie-clinique.fr>
152. Accompagnement des patients chroniques. [cité 5 nov 2019] <https://www.ameli.fr>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LE MERCIER Margot INE : 2505022282 G

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 | 12 | 2019 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

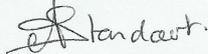
Nom : STANDAERT

Prénom : ANNIE

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 04/11/2019

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : KAMBIA

Prénom : Nicolas

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 04/11/2019

Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

du 15/11/19
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

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
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : LE MERCIER
Prénom : Margot

Titre de la thèse : Les traitements de l'infertilité féminine et l'optimisation de leur délivrance à l'officine

Mots-clés :

Infertilité, femme, traitements, assistance médicale à la procréation, dispensation, administration, gestion des effets indésirables, accompagnement

Résumé :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'infertilité comme « un dysfonctionnement du système reproductif caractérisé par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse naturelle après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés ». En France, la prévalence de l'infertilité est estimée à 15%. Cela signifie qu'un couple sur six va, au moins une fois dans sa vie, consulter pour une difficulté à concevoir. Depuis la première naissance française par fécondation *in vitro* en 1982, les techniques d'assistance médicale à la procréation ne cessent d'évoluer et permettent chaque année une augmentation du nombre de naissances. La prise en charge thérapeutique de l'infertilité féminine exige un interrogatoire et des examens poussés afin d'identifier différents facteurs de risque ainsi que la ou les causes d'infertilité. Le protocole de prise en charge le mieux adapté est ensuite décidé selon toutes ces données. Les parcours d'AMP sont souvent éprouvants psychologiquement et physiquement et les couples sont toujours désespérés face à toutes ces informations. L'AMP est un parcours pluridisciplinaire. Entre le médecin, l'équipe infirmière et le psychologue, l'équipe officinale fait partie intégrante de la prise en charge. Le pharmacien ainsi que son équipe ont donc un rôle primordial à la fois dans la délivrance des traitements pas toujours évidents à appréhender, dans la prise en charge des facteurs de risque mais aussi dans l'accompagnement psychologique du couple.

Membres du jury :

Président : Monsieur KAMBIA Nicolas, Maître de Conférences, Université de Lille

Assesseure et directrice de thèse : Madame STANDAERT Annie, Maître de Conférences, Université de Lille

Membre extérieur : Mme PUCALOWSKI Noémie, Pharmacien adjoint, La Madeleine