

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

**Soutenue publiquement le 03 juin 2020  
Par Melle LENGLET Emilie**

---

**La stimulation ovarienne :  
contexte clinique, spécialités  
et prise en charge à l'officine.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard, praticien hospitalier et professeur de Pharmacologie à la faculté de Pharmacie à LILLE.

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur BERTIN Benjamin, maître de conférence en Immunologie à la faculté de Pharmacie à LILLE.

**Assesseur(s) :** Monsieur FOIRET Jean-Michel, pharmacien titulaire à la Pharmacie des Deux Tours, à Mons-en-Baroeul.



## Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------



M.	GHARBI	Zied	<u>Biomathématiques</u>
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

***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.**

La stimulation ovarienne :  
contexte clinique, spécialités et prise  
en charge à l'officine.

## **Remerciements :**

A Monsieur Bertin, merci d'avoir accepté de participer à cette thèse, pour votre patience et vos conseils ainsi que pour m'avoir guidé et aiguillé tout au long de cette thèse.

A Monsieur Gressier, merci d'avoir accepté de participer et de présider ce jury ainsi que pour l'attention portée à ma thèse.

A mes parents, un grand merci pour m'avoir permis d'embrasser ces études de pharmacie et d'avoir cru en moi tout au long de ces années. Merci de votre soutien et de votre compréhension et notamment quand les examens approchaient. Un grand merci à ma maman pour toute l'aide, le réconfort, l'amour qu'elle m'a apporté surtout lorsque les périodes de révisions étaient plus difficiles à gérer.

A mes sœurs, Audrey et Pauline, merci pour toute la confiance que vous aviez mise en moi et pour vos encouragements et votre présence. Et un grand merci Audrey, pour tout ce que tu as fait.

A mon mari, qui a su faire preuve d'une écoute et d'un réconfort au quotidien dans les périodes de doutes, d'une grande patience dans les révisions et les examens et pour son soutien chaque jour.

A Hubert et Jean-Michel, pharmaciens titulaires, merci pour la formation dont j'ai pu bénéficier tout au long de cette période universitaire ainsi que pour votre soutien et vos encouragements. Et merci de la confiance que vous m'avez accordé par le passé et encore à l'heure actuelle. Merci à Hubert pour l'apprentissage du métier et de tout ce qu'il comporte et merci à Jean-Michel pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

A Christine et Nawal, merci pour vos précieux conseils, pour toute l'aide que vous m'avez apporté au cours de ce cursus, pour votre bienveillance. Et un grand merci à Christine pour la relecture de cette thèse.

A ma Tiffany, ma binôme de choc au cours de toutes ses années. On a connu les

fous rires, les moments de doutes, les galères d'examens mais on en est sortie grandie et liée. D'un binôme de TP, on est arrivé aujourd'hui à une très belle amitié. Merci pour tout.

# Table des matières

Avant-propos :.....	19
1. Physiologie de l'appareil génital féminin et contexte clinique : .....	20
1) Les organes génitaux féminins : .....	20
a) Le vagin : .....	21
b) L'utérus : .....	21
L'isthme utérin : .....	22
Le col utérin : .....	23
La cavité utérine : .....	23
c) Les trompes de Fallope : .....	23
d) Les ovaires : .....	24
La fonction endocrine : .....	24
La fonction exocrine : .....	24
e) La vulve : .....	24
2) Cycle hormonal et reproduction: .....	25
a) Le cycle ovarien : la production d'un gamète femelle. ....	25
La phase folliculaire : .....	26
L'ovulation : .....	28
La phase lutéale : .....	29
b) Modifications de l'utérus au cours du cycle menstruel : .....	30
période pré-ovulatoire : .....	30
période post-ovulatoire : .....	31
Les menstruations : .....	31
c) Fécondation et nidation : .....	31
d) Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire : .....	32
L'hypothalamus : .....	32
L'hypophyse : .....	33
e) Rôle des œstrogènes : .....	33
f) Rôle de la progestérone : .....	34
3) Contexte clinique de l'infertilité : .....	34
a) Définitions : .....	35
La fertilité : .....	35
La fécondabilité : .....	36
L'infertilité : .....	37
La fécondité : .....	37
L'infécondité : .....	37
b) Différents troubles de la fertilité chez la femme : .....	38
Les troubles de l'ovulation ou stérilité hormonale : .....	38
Malformations utérines et obstacles mécaniques : .....	40
Stérilité cervicale : .....	40
Stérilité tubaire et pelvi-péritonéale : .....	41
Endométriose : .....	41
Stérilité idiopathique : .....	41
c) Différents troubles de la fertilité chez l'homme : .....	41
Azoospermie : .....	42
Oligo-astheno-téatospermie (OATS) : .....	42
Autres causes possibles d'infertilité masculine: .....	43
2. Exploration et diagnostic en vue d'une stimulation : une prise en charge personnalisée.....	44
1) Bilan d'infertilité du couple : l'interrogatoire : .....	44
a) Interrogatoire du couple : .....	45

L'âge :	45
La durée et la nature de l'infertilité :	45
Le mode de vie :	45
b) L'interrogatoire de la femme :	46
Sa vie génitale :	46
La vie obstétricale :	47
Les antécédents chirurgicaux :	48
Les antécédents médicaux :	48
2) Examens cliniques de première intention :	48
a) Le poids et la taille :	48
b) La pilosité :	49
c) Examen des seins :	49
d) Examen de la thyroïde :	49
e) Examen interne et externe sexuel :	49
3) Examens complémentaires réalisés en 2ème intention :	50
a) La courbe ménothermique ou courbe de température :	50
b) Étude de la glaire cervicale et de l'interaction glaire/sperme :	51
Le test de Hühner ou test post-coïtal :	51
Test de la pénétration croisée :	53
c) Bilan hormonal féminin :	53
Fonction ovarienne :	54
Fonction hypothalamo-hypophysaire :	55
Fonction androgénique :	56
Fonction thyroïdienne :	56
d) Hystérosalpingographie (= HSP) :	57
e) Hystérocopie :	57
f) Échographie pelvienne :	58
g) Biopsie de l'endomètre :	59
h) Cœlioscopie :	59
4) Examens spécifiques :	60
a) Le caryotype :	60
b) Bilan de thrombophilie ; :	60
c) Anticorps anti-spermatozoïdes :	60
5) Induction et stimulation de l'ovulation :	61
a) Le monitoring de l'ovulation :	62
Les dosages hormonaux : Oestradiol, LH, Progestérone :	62
L'échographie folliculaire :	63
b) Qui stimuler et pourquoi ? :	63
c) Les contre-indications à la stimulation :	64
3. Les protocoles de stimulation ovarienne : les traitements disponibles et leurs effets :	65
1) Les différents protocoles de stimulation possibles et leurs médicaments :	65
a) L'abstention thérapeutique :	65
b) Les protocoles mono-ovulants (= stimulation paucifolliculaire) :	65
Les anti-œstrogènes :	66
La pompe à GnRH :	68
Protocoles avec les gonadotrophines :	69
c) Les protocoles poly-ovulants :	74
Protocoles avec des agonistes de la GnRH :	74
Protocoles avec des antagonistes de la GnRH :	77
Protocole pour une stimulation douce :	79
d) Soutien psychologique :	80

e) Choix du protocole selon 4 profils :	80
Groupe I :	81
Groupe II :	81
Groupe III :	82
Infertilités inexplicables :	82
2) Les autres traitements disponibles :	82
a) En cas d'infertilité due à une infection :	82
L'antibiothérapie :	82
La corticothérapie :	83
b) La prémédication avant une stimulation dans certains cas :	83
Les œstroprogestatifs :	83
Les œstrogènes :	84
d) Autres traitements :	84
La Metformine :	84
Les agonistes dopaminergiques dans l'hyperprolactinémie :	85
Les progestatifs dans l'insuffisance lutéale :	86
Les anti-aromatases :	86
3) Complications de la stimulation ovarienne :	88
a) Les risques à court terme :	88
Le Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHO) :	88
Complications thrombo-emboliques :	91
Torsions d'annexes :	91
Grossesses multiples, FCS, GEU :	91
b) Les risques à long terme :	92
Ménopause précoce :	92
Cancer du sein, des ovaires ou de l'utérus :	92
4. Prise en charge des patientes à l'officine :	93
1) Différents dispositifs : découverte et utilisation :	93
a) Différents systèmes d'injection :	93
b) Conditions d'utilisation des médicaments et modalités de prise/d'injections et conservation :	93
c) L'injection des produits :	97
Formation à l'auto-injection :	98
2) Rôle du pharmacien à l'officine dans l'accompagnement des patientes :	100
a) Difficultés d'adaptation de l'ordonnance à la dispensation (exemples d'ordonnances) :	100
b) Formation du pharmacien :	105
c) Conseiller le couple infertile :	105
d) Écouter, informer le couple infertile :	106
3) Conseils à l'officine pour optimiser ses chances de grossesse:	107
a) Facteurs de risques d'infertilité :	107
L'âge :	107
Les infections :	108
Antécédents médico-chirurgicaux ou causes mécaniques :	108
Facteurs hygiéno-diététiques :	108
Les traitements médicamenteux :	109
L'environnement hostile et toxique :	109
L'éloignement géographique des partenaires :	110
Les métiers :	110
b) Règles hygiéno-diététiques et conseils pour augmenter ses chances de grossesses :	111
L'alimentation :	111



Les vitamines et les oligo-éléments essentiels :.....	112
L'activité physique :.....	113
Tabac, alcool, toxiques :.....	113
La prise en charge des infections :.....	113
Les vaccinations :.....	113
c) Savoir repérer sa période d'ovulation :.....	114
Courbe de température :.....	114
Les tests d'ovulation :.....	114
La méthode Billings :.....	115
4) Les compléments alimentaires disponibles en pré-conception :.....	116
5) Traitement homéopathique disponible : kit de fertilité :.....	117
6) L'éducation thérapeutique :.....	117
Conclusion :.....	119
Bibliographie :.....	120

## **Abréviations :**

GnRH = Gonadotropin releasing hormone = gonadolibérine

FSH = Follicle stimulating hormone = hormone folliculostimulante

LH = Luteinizing hormone = hormone lutéinisante

SHO= Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

FCS = Fausse couche spontanée

GEU = Grossesse extra-utérine

HCG = Human chorionic gonadotropin = hormone chorionique

OMS= Organisation mondiale de la santé

AMH = Hormone anti-mullérienne

SDHA = Sulfate de déhydroandrostènedione

SOPK = Syndrome des ovaires polykystiques

cm = Centimètres

FIV = Fécondation in vitro

IUI = Insémination intra-utérine

AMP = Assistance médicale à la procréation

IVG = Interruption Volontaire de Grossesse

IMC = Indice de Masse Corporelle

RHD = Règles hygiéno-diététiques

IV = Intraveineuse

HBPM = Héparine de bas poids moléculaire

## **Avant-propos :**

Au cours de mes années d'études, j'ai pu être confrontée, un peu plus chaque année, à des patientes présentant des ordonnances de stimulation ovarienne, qu'elles soient suivies ou non d'une AMP (=Assistance médicale à la procréation). Face à ces patientes souvent en attente de soutien, d'écoute et de conseils, on se trouve facilement dépourvu par manque de formation dans ce domaine. Pourtant, il est essentiel de savoir répondre à leurs questionnements d'autant que ces situations sont très difficiles à vivre pour un couple. Le pharmacien d'officine (et l'équipe en général) se doit d'être formé pour faire face à ces situations qui sont de plus en plus fréquentes. A ce jour, 1 couple sur 5 consulte pour une situation d'infertilité qui se trouve influencée par différents facteurs comme l'âge maternel par exemple. En effet, la fécondité diminue avec l'âge et l'âge de la première grossesse tend à augmenter (en 1974, les femmes avaient en moyenne 24,5 ans lors d'une première grossesse et en 2015, elles avaient en moyenne 28,5 ans). En France, l'induction d'ovulation hors AMP représenterait plus de 300000 cycles par an. Les démarches sont longues et compliquées, ces couples doivent donc faire preuve de beaucoup de patience afin de pouvoir devenir parents. Les protocoles sont nombreux ce qui permet d'adapter au maximum les traitements au profil de chacune des patientes. Cela tend également à s'alléger et on parvient aussi à des protocoles mieux ciblés avec moins de complications et moins d'effets indésirables.

Je traiterai ici de la stimulation ovarienne simple et celle avant une AMP mais sans évoquer les différentes procédures d'AMP qui se déroulent souvent en deuxième partie après une stimulation.

Dans un premier temps, on reviendra sur la physiologie de l'appareil génital féminin et les différentes causes d'infertilité possibles. On ne s'attardera pas sur le sujet masculin bien qu'il soit au cœur de ce système d'infertilité également. Dans un second temps, on verra la procédure et les examens réalisés pour débiter une stimulation ovarienne, puis les traitements disponibles avec les effets indésirables et les complications engendrés. Puis nous évoquerons, dans une dernière partie, le rôle du pharmacien pour accompagner du mieux possible ces couples qui doivent faire face à cette situation pour enfin accéder à la parentalité.

## 1. Physiologie de l'appareil génital féminin et contexte clinique :

Afin de pouvoir comprendre les mécanismes d'une infertilité et l'enjeu d'une stimulation ovarienne, il est nécessaire de revenir sur l'anatomie féminine et la complexité du cycle menstruel où de nombreux acteurs entrent en jeu afin de pouvoir aboutir à une fécondation entre les gamètes mâle et femelle qui permettra ensuite la nidation de l'embryon. On n'évoquera ici que ce qui concerne le sexe féminin mais on passera tout de même en revue les infertilités masculines sans s'y attarder.

### 1) Les organes génitaux féminins (1-10-13-15-16) :

Ces organes (Figure 1) ont pour but de conduire l'organisme à la reproduction de l'espèce humaine.

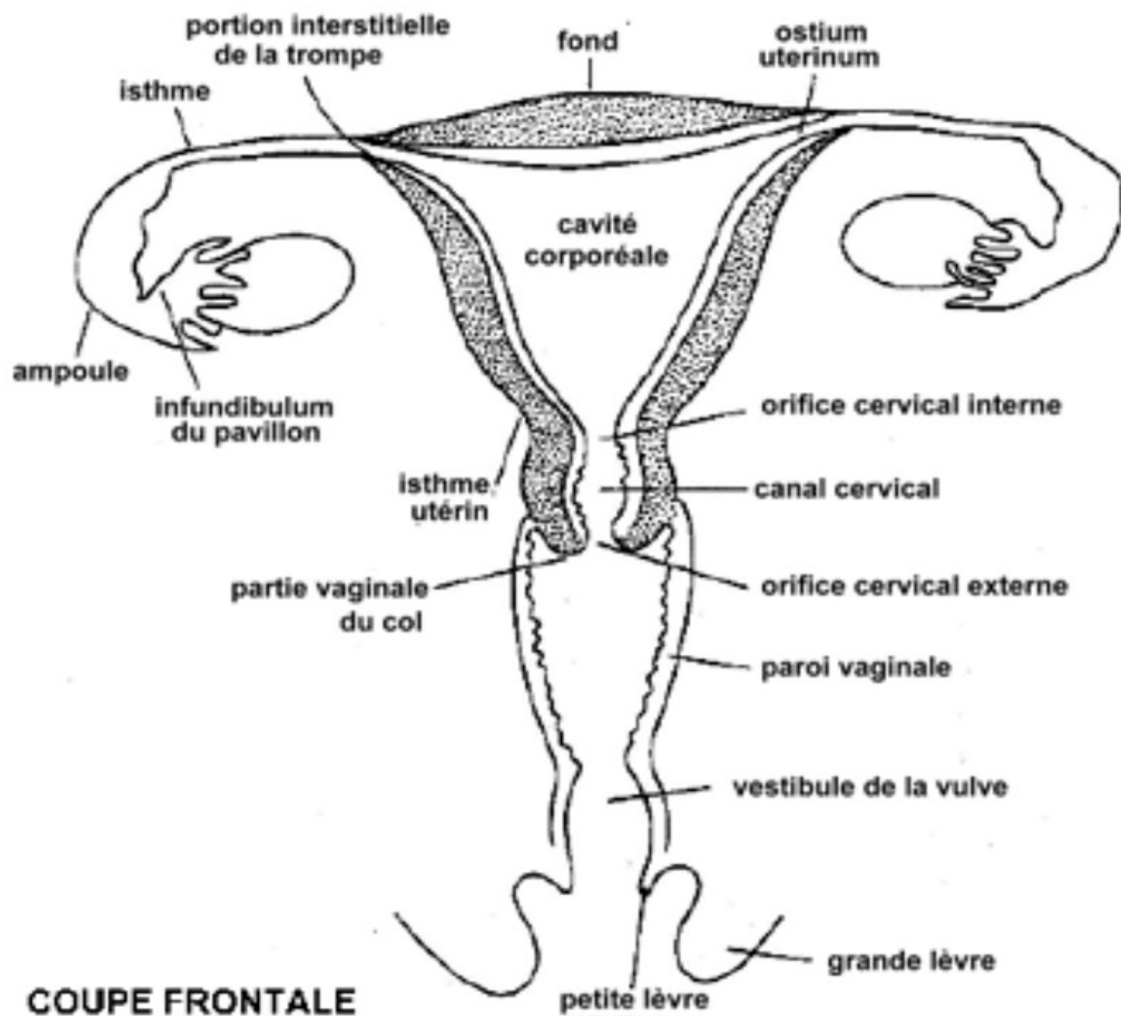


Figure 1 : L'appareil génital féminin (69).

a) Le vagin :

C'est un conduit musculo-membraneux situé entre la vulve et l'utérus. Il est accessible par un toucher vaginal. Il mesure en moyenne entre 8 et 10 cm mais le calibre est variable selon les individus. Son extrémité inférieure est fermée par l'hymen qui est déchiré lors du premier rapport sexuel. Son extrémité supérieure permet la liaison avec le col de l'utérus.

Il représente l'organe de la copulation. Son rôle est de produire du mucus permettant sa lubrification.

b) L'utérus :

L'utérus se situe entre la vessie et le rectum. C'est un organe musculaire creux qui est divisé en 3 parties (figure 2) : le col, l'isthme utérin et le corps utérin (ou cavité utérine). Au niveau de l'extrémité supérieure, les trompes utérines vont venir s'aboucher sur le corps utérin et pour l'extrémité inférieure, le col utérin fait saillie dans le vagin.

**Structure de l'utérus**

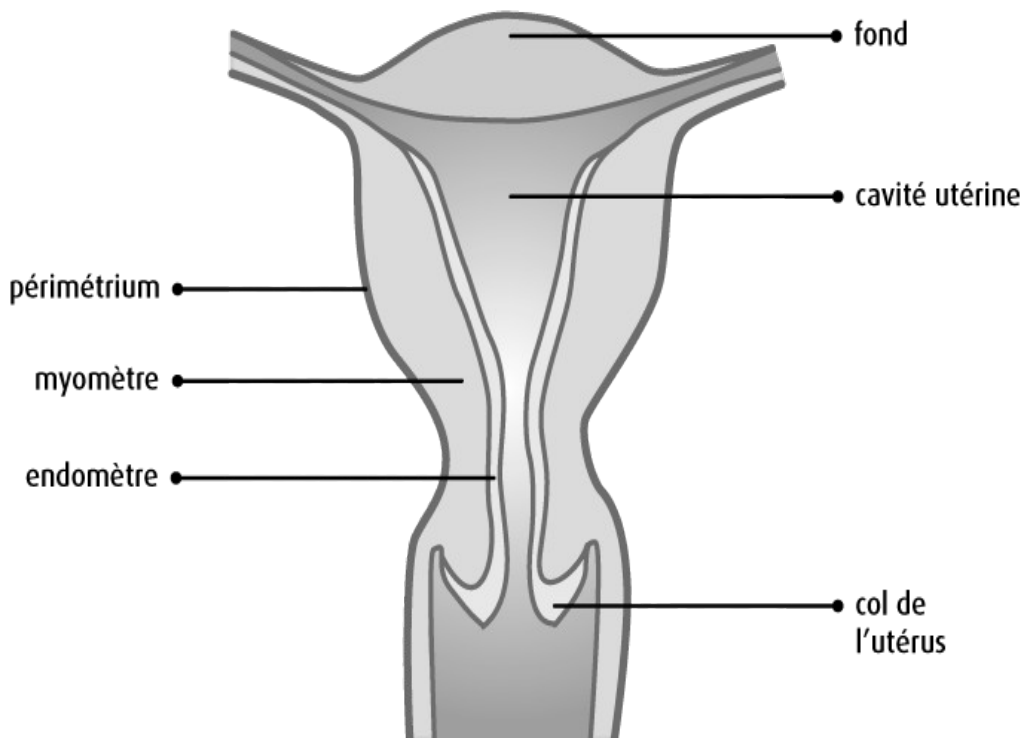


Figure 2 : L'utérus (70).

L'utérus possède plusieurs rôles :

- il est destiné avant tout à la nidation car il va accueillir et nourrir l'embryon,
- il permet le transport des spermatozoïdes dans les trompes utérines
- il va produire les contractions nécessaires à l'expulsion du bébé à la fin de la grossesse.

➤ L'isthme utérin :

C'est un rétrécissement du corps utérin (on parle aussi d'étranglement) qui sépare le col et le corps utérin.

➤ Le col utérin :

Au niveau de sa muqueuse, il possède des glandes qui vont produire du mucus : la glaire cervicale.

Cette glaire a un effet barrière c'est-à-dire qu'elle va empêcher le passage des bactéries afin que celles-ci ne puissent pas remonter dans l'utérus. Cette glaire empêche aussi le passage des spermatozoïdes après un rapport sexuel grâce à son imperméabilité sauf au milieu du cycle menstruel, où elle devient perméable pour permettre le passage des spermatozoïdes afin que la fécondation puisse avoir lieu.

➤ La cavité utérine :

Elle est tapissée de 3 couches : une couche externe appelée séreuse, une couche moyenne musculaire appelée myomètre et une couche interne qui constitue la muqueuse et qui est appelée l'endomètre.

L'endomètre permet l'implantation de l'œuf qui suit la fécondation. En cas de non fécondation ou sans nidation, une partie de l'endomètre va subir une desquamation et c'est ce qui va donner les menstruations chaque mois.

c) Les trompes de Fallope :

Elles sont au nombre de 2 et se situent de chaque côté de l'utérus. Ce sont deux conduits musculo-membraneux qui relient l'utérus à l'ovaire. Chaque conduit mesure entre 10 et 12cm de long environ.

Chacune est divisée en 4 parties :

- la partie interstitielle,
- l'isthme tubaire,
- l'ampoule tubaire (qui est le lieu de la fécondation)
- le pavillon de la trompe qui est constitué de franges qui vont capter l'ovule afin de le faire sortir de l'ovaire et l'emmener vers l'utérus.

Les trompes vont aussi permettre l'ascension des spermatozoïdes afin de permettre la rencontre des gamètes mâle et femelle.

#### d) Les ovaires :

Ce sont des glandes sexuelles qui sont au nombre de 2 et qui possèdent une forme ovoïde. Ils sont situés dans le petit bassin, de part et d'autre de l'utérus, en continuité des trompes et ils sont notamment recouverts par le pavillon de celles-ci.

La taille et la forme des ovaires varient au cours de la vie et même au cours de chaque cycle menstruel. Ils finiront par s'atrophier à la ménopause.

Les ovaires sont à l'origine de la folliculogénèse qui aboutira à la fabrication d'un ovule. Ils ont deux fonctions : une fonction exocrine et une fonction endocrine qui leur confèrent un rôle dans le développement des caractères sexuels secondaires, dans le déroulement du cycle menstruel, dans la nidation de l'œuf et dans le développement du placenta via une sécrétion hormonale.

#### ➤ La fonction endocrine :

Elle est à l'origine de la synthèse d'hormones stéroïdes qui comprend :

- la synthèse d'œstrogènes par les cellules du follicule ce qui conduit à différents effets hormonaux féminisant.
- la synthèse de progestérone par le corps jaune (phase lutéale du cycle ovarien) pour préparer l'utérus à la nidation.

#### ➤ La fonction exocrine :

Cette fonction conduit à :

- la croissance, la maturation et l'émission d'un ovocyte : cela nécessite que le

follicule primordial se transforme en follicule dominant sous l'influence de la FSH, hormone sécrétée par l'hypophyse. Le follicule contient alors un ovocyte qui, sous la sécrétion d'œstrogènes, va donner l'ovule qui va alors rejoindre la trompe et cela une fois tous les 28 jours. Cette transformation a lieu à partir du 14<sup>ème</sup> jour du cycle.

- Le cycle ovarien dépend de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui va libérer des hormones qui vont agir sur l'ovaire. Il est donc sous le contrôle de cet axe.

#### e) La vulve :

Organe externe, c'est un repli cutané qui va recouvrir le périnée superficiel. C'est un organe érectile pour la copulation.

Elle est constituée de plusieurs parties :

- le pubis
- les grandes et les petites lèvres
- le vestibule
- le clitoris
- les glandes vulvaires = glandes de Bartholin
- les bulbes vestibulaires

## **2) Cycle hormonal et reproduction (4-7-8-9-13-14-15-17-18-20-21) :**

Au cours du cycle menstruel, plusieurs modifications physiologiques interviennent sous l'influence de l'ovaire et de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'utérus subit également des modifications au cours de ce cycle menstruel. Le but étant d'aboutir à un follicule mature libérant un ovocyte qui permettra d'avoir une fécondation et donc permettre la nidation.

Un cycle menstruel débute le premier jour des règles.

#### a) Le cycle ovarien : la production d'un gamète femelle.

Il est constitué de 3 phases (figure 3) : la phase folliculaire (folliculogénèse), l'ovulation puis la phase lutéale. A chaque cycle, 10 à 30 follicules sont recrutés pour n'en sélectionner qu'un seul à la fin. C'est un cycle périodique qui recommence chaque mois et dont les phases sont interdépendantes les unes des autres car c'est la fin du cycle (phase lutéale) qui va conditionner le début du cycle suivant (phase



folliculaire).

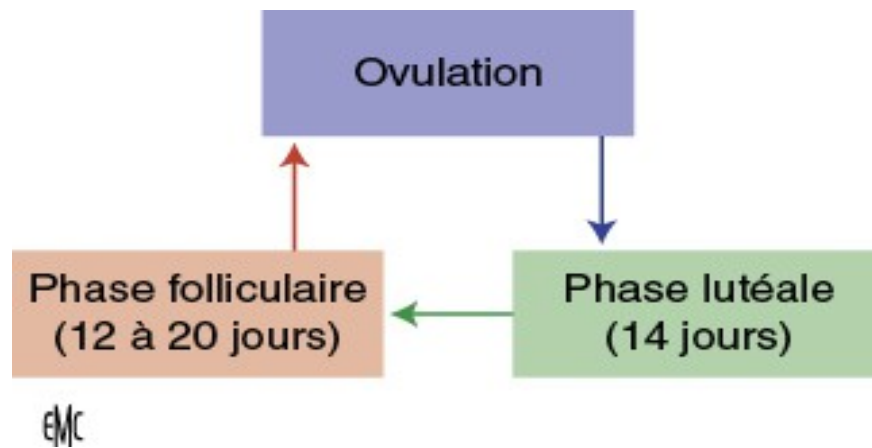


Figure 3 : les étapes du cycle menstruel (7).

A la naissance, le stock folliculaire est de 1 million de follicules, à la puberté on n'en est plus qu'à 400000 dont 400 seulement auront la possibilité de devenir des corps jaunes.

➤ La phase folliculaire :

La folliculogénèse comporte 4 étapes : l'initiation, la croissance, la sélection puis la maturation d'un follicule pour au final donner un ovule qui sera prêt à être fécondé.

Au début du cycle (figure 4), plusieurs follicules sont recrutés mais un seul aura la chance de devenir mature et les autres subiront une atresie. Tout cela se fait sous influence hormonale. Les follicules sélectionnés dans un cycle ont déjà débuté leur croissance 3 cycles avant.

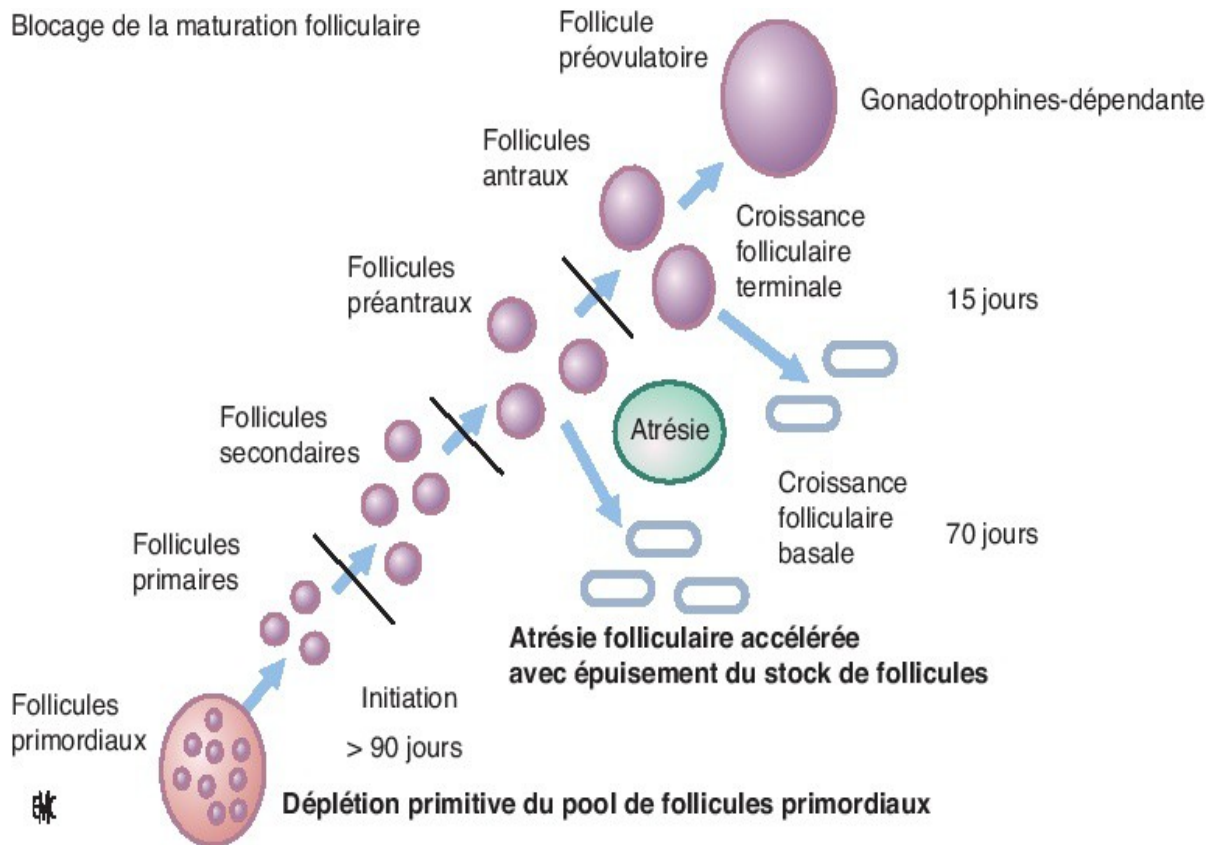


Figure 4 : Les différentes étapes de la folliculogénèse (8).

On débute d'un follicule primaire qui donne un follicule secondaire puis un follicule antral qui devient alors visible sur une échographie (car il a désormais un diamètre assez important pour pouvoir le distinguer) qui donne un follicule dominant puis un follicule mature.

Cela se résume en deux phases :

- le recrutement initial permet de passer du follicule primaire jusqu'au follicule antral. Dans ce recrutement, certains follicules entrent en croissance tandis que d'autres vont rester quiescents. Cette phase dure 190 jours environ.
- Puis on a le recrutement cyclique qui permet de passer du follicule antral au follicule mature et qui est sous la dépendance des variations cycliques des gonadotrophines. Cette phase dure 14 jours environ.

Chaque follicule sélectionné est constitué de 3 éléments :

- la granulosa,

- la thèque interne et
- un ovocyte bloqué en prophase de méiose I.

Durant cette phase folliculaire, la LH (=hormone lutéinisante) et la FSH (= hormone folliculo-stimulante) sont importantes pour la prolifération, pour la survie des follicules ainsi que pour le recrutement cyclique des follicules antraux. La sécrétion de ces gonadotrophines est soumise au contrôle de la GnRH (= gonadolibérine).

La concentration en FSH s'élève 5 jours avant les règles afin d'initier un nouveau cycle ovarien : la lyse du corps jaune donne alors la fenêtre de FSH. Cela entraîne une chute des œstrogènes et de l'inhibine A (qui est sécrétée par le corps jaune) ce qui lève le rétrocontrôle négatif sur la FSH .

L'élévation de la concentration en FSH va stimuler la croissance folliculaire asynchrone car les follicules expriment des récepteurs à la FSH à la surface des cellules de la granulosa. Chaque follicule a une sensibilité différente à la FSH et celui qui sera sélectionné sera le plus sensible. Il existe aussi des récepteurs à la LH qui sont exprimés par le follicule (d'abord au niveau de la thèque interne puis aussi au niveau des cellules de la granulosa ensuite) .

Le follicule dominant émerge, il possède une activité anti-aromatase qui va stimuler la sécrétion d'œstrogènes, d'androgènes et d'inhibine B. On parle alors de phase folliculaire précoce.

L'inhibine B, sécrétée par les cellules de la granulosa, va stimuler la croissance et la maturation folliculaire. Son taux évolue avec le taux d'estradiol. Cette inhibine B agit par rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, ce qui entraîne une atresie des autres follicules et la maturation du follicule sélectionné toujours sous l'influence de la FSH et de la LH (figure 5). On distingue aussi une sécrétion d'œstrogènes et de progestérone dans cette deuxième phase ainsi que la croissance folliculaire. On parle de phase folliculaire tardive.

Puisque le follicule produit des œstrogènes en grande quantité cela a une influence sur la concentration en LH qui augmente progressivement.

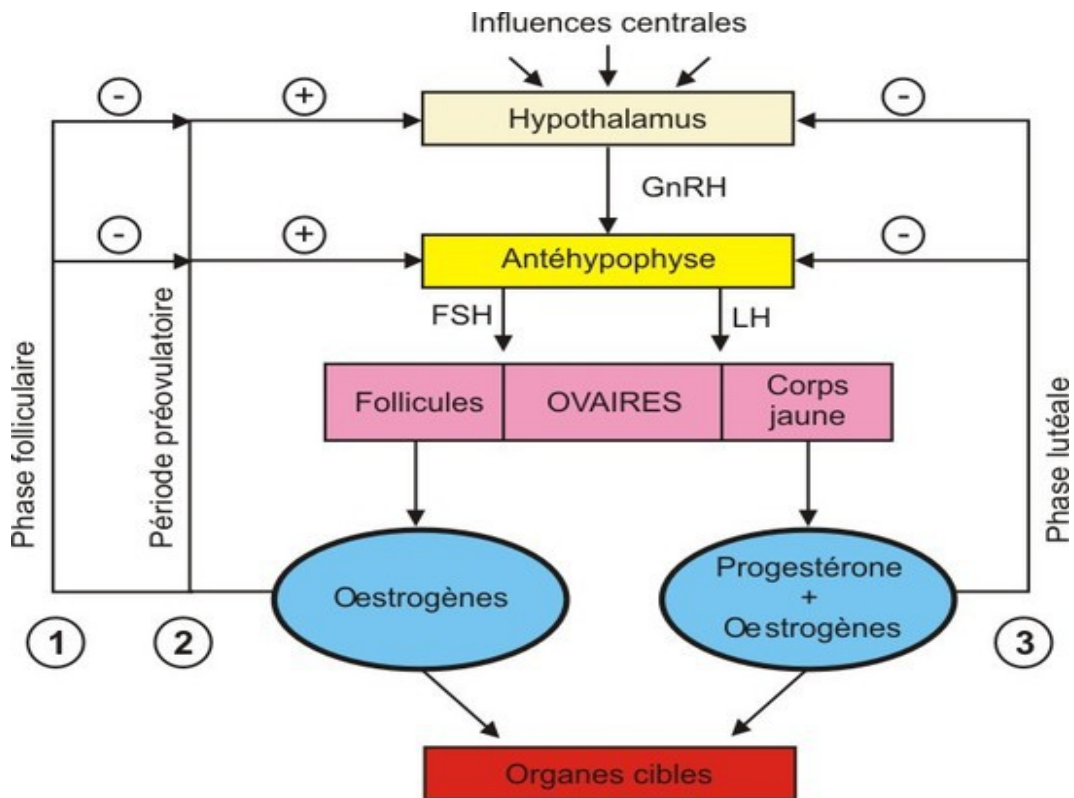


Figure 5 : Influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire sur l'ovaire (68).

➤ L'ovulation :

Pour arriver à cette phase, le taux d'œstrogènes croît très rapidement (environ 300 à 350 pg/mL) ce qui va augmenter par conséquent la pulsativité de la GnRH, sécrétée par l'hypothalamus.

La sécrétion de GnRH est à l'origine de la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse. Elle va alors induire un pic de FSH et de LH qui vont conduire à l'ovulation. Cette dernière arrive 24 à 36H après le pic de LH qui entraîne la rupture folliculaire et la libération de l'ovocyte .

L'ovulation se fait en deux temps et elle est de courte durée (48H) :

- reprise de la méiose en prophase I pour arriver en métaphase II et achèvement de la maturation de l'ovocyte pour une éventuelle fécondation
- libération de l'ovocyte capté par les trompes pendant 24 à 48H.

Au moment de l'ovulation, la température corporelle augmente de 0,5°C.

➤ La phase lutéale :

Elle se manifeste en deuxième partie de cycle (elle s'étend en moyenne du 14<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jour du cycle).

Elle repose sur la formation du corps jaune qui va ensuite dégénérer. Sa durée de vie est de 14 jours et ensuite il va subir la lutéolyse.

Le corps jaune (toujours sous l'influence de la FSH et de la LH) va sécréter :

- de la progestérone qui atteint alors un pic,
- des œstrogènes
- de l'inhibine A, sécrété par les cellules de la granulosa lutéinisées du corps jaune et son taux évolue en même temps que celui de la progestérone

FSH et LH diminuent après l'ovulation et cela jusqu'au 25<sup>ème</sup> jour du cycle environ (figure 6).

En cas de fécondation, le corps jaune devient un corps jaune gravidique qui sécrète la progestérone et se maintient grâce à la sécrétion d'HCG (= hormone chorionique) qui va être sécrétée par des cellules du trophoblaste de l'embryon.

Si la fécondation n'a pas eu lieu, la dégénérescence du corps jaune s'effectue à partir du 9<sup>ème</sup> jour post ovulation, il devient hémorragique. Les taux d'œstrogènes et de progestérone vont alors chuter. Et c'est la diminution du taux de progestérone qui va entraîner les menstruations (qui sont constituées de la dégénérescence de l'endomètre).

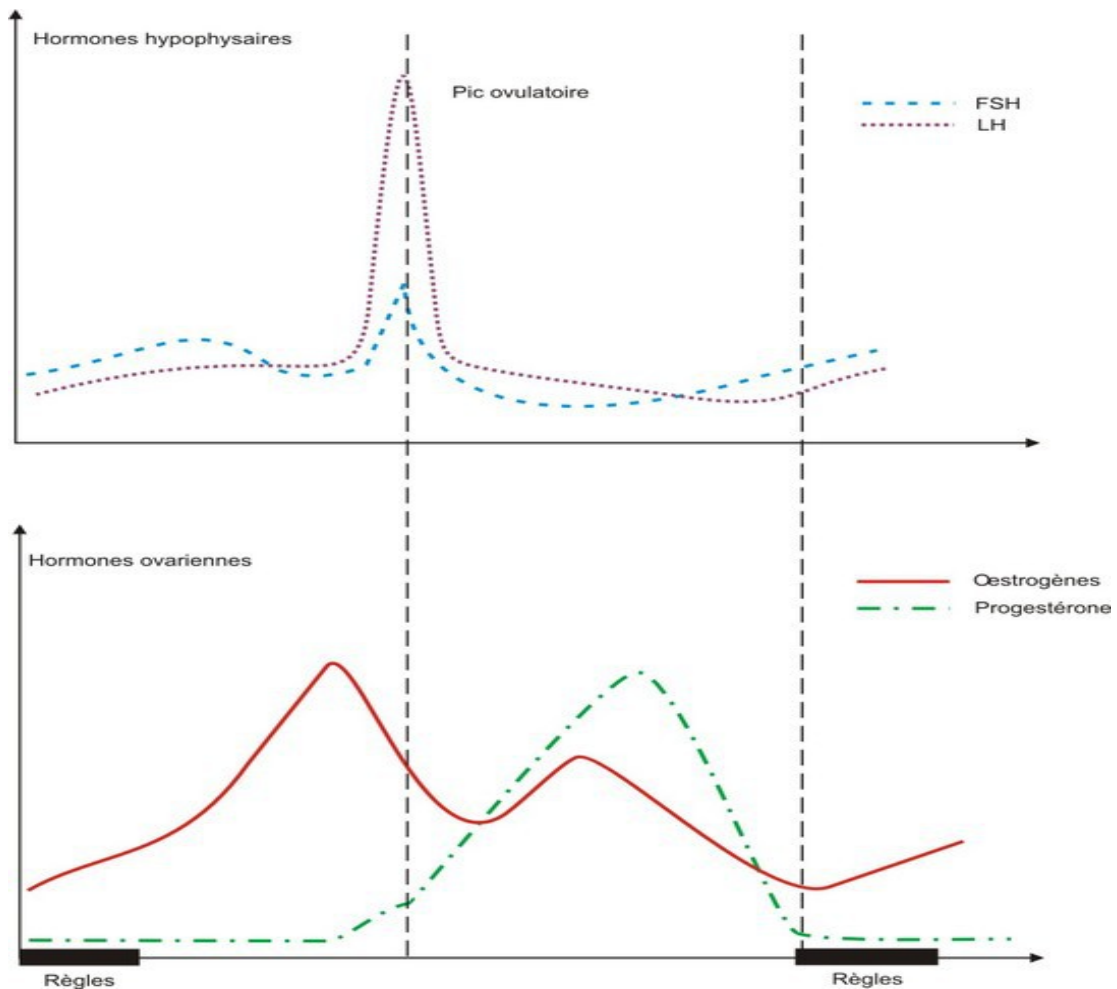


Figure 6 : Évolution des concentrations hormonales au cours du cycle menstruel (68).

b) Modifications de l'utérus au cours du cycle menstruel :

L'endomètre notamment, va subir des modifications en parallèle du cycle ovarien en fonction des concentrations hormonales.

➤ Période pré-ovulatoire :

C'est la phase proliférative. L'endomètre se refait, il se répare sous l'influence des œstrogènes. Sa taille va augmenter jusqu'au moment de l'ovulation tandis que la température corporelle est stable ( $< 37^{\circ}\text{C}$ ). L'ovulation marque la fin de la phase proliférative.

➤ Période post-ovulatoire :

C'est la phase sécrétoire qui va durer 14 jours. L'endomètre se prépare à la nidation

sous l'influence de la progestérone avec un épaissement de sa paroi et une augmentation de sa vascularisation. La température corporelle va s'élever à 37,2-37,4°C et rester en plateau jusqu'aux règles.

➤ Les menstruations :

Elles représentent (figure 7) la desquamation, la dégénérescence de l'endomètre qui voit sa paroi diminuer. Cela induit les saignements qui vont durer environ une semaine.

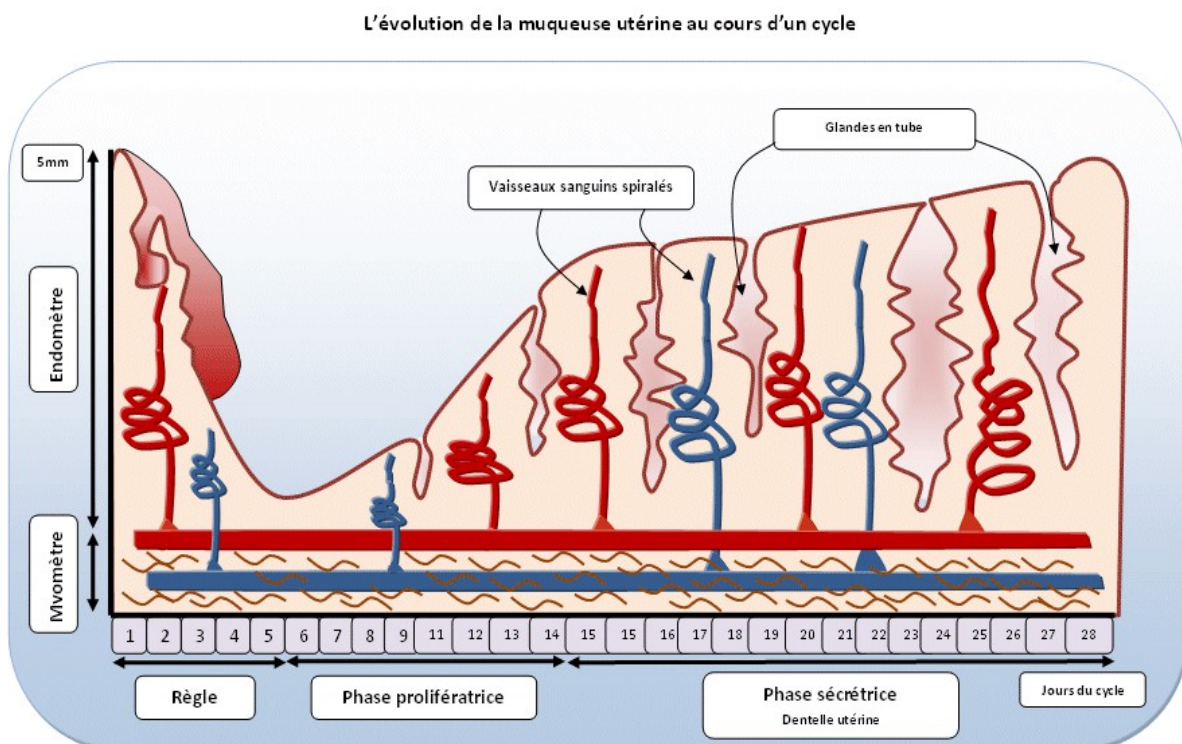


Figure 7 : Évolution de l'endomètre au cours du cycle menstruel (71).

c) Fécondation et nidation :

Ce processus peut être décrit en 4 étapes.

La première étape est la migration des spermatozoïdes du vagin vers les trompes rendue possible grâce à leur mobilité. Cela nécessite de traverser la glaire cervicale qui est à ce moment-là perméable, mais seuls les spermatozoïdes normaux parviendront à se faufiler à travers ce filet glaireux. Lors de leur passage, ils vont subir le phénomène de capacitation modifiant leur membrane afin qu'ils soient

féconds.

La deuxième étape c'est donc la fécondation. Les spermatozoïdes doivent parvenir à atteindre la zone pellucide de l'ovocyte afin de s'y fixer puis celui qui y parvient va ensuite fusionner avec la membrane de l'ovocyte. La zone pellucide subit alors une modification afin de ne plus être perméable aux autres spermatozoïdes. La fécondation commence et permet à l'ovocyte de reprendre et de terminer sa méiose pour donner un ovule (= zygote) qui contient deux noyaux appelés pronuclei. Le zygote se divise alors pour donner un embryon où les chromosomes maternels et paternels se mélangent.

La troisième étape est le développement embryonnaire. L'embryon va subir plusieurs divisions cellulaires pour donner la morula au 3<sup>ème</sup> jour puis le blastocyste le 4<sup>ème</sup> jour. Celui-ci donne naissance à des cellules qui formeront l'embryon et à d'autres cellules qui donneront le placenta. L'embryon va grossir et sortir de sa zone pellucide = c'est l'éclosion, qui se produit 5 jours après la fécondation.

La quatrième étape est la nidation où le blastocyste se fixe sur l'endomètre puis va s'y enfoncer afin d'avoir une connexion avec les vaisseaux sanguins qui est nécessaire pour le nourrir. Le trophoblaste produit alors de façon exponentielle l'hormone HCG qui permettra au corps jaune de ne pas subir de lutéolyse avant la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse, moment où le placenta va prendre le relais de ce corps jaune gravidique. Cela se fait sous le contrôle des hormones stéroïdes synthétisées par le corps jaune.

#### d) Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

Il est constitué d'un lien entre l'hypothalamus et l'hypophyse.

##### ➤ L'hypothalamus :

La GnRH est libérée par des neurones. C'est une sécrétion pulsatile de ce décapeptide qui va rejoindre la circulation sanguine afin d'atteindre l'hypophyse antérieure en se fixant aux cellules gonadotropes. La GnRH est sécrétée en petite quantité et a une demi-vie très courte qui la rend non dosable en pratique. En début



de cycle, elle est sécrétée toutes les 90 minutes puis toutes les 60 minutes en milieu de cycle et enfin toutes les 4 heures pendant la phase lutéale.

Une sécrétion continue de GnRH va bloquer la sécrétion des gonadotrophines par désensibilisation : on parle de down régulation.

➤ L'hypophyse :

Les cellules gonadotropes vont libérer 2 gonadotrophines : la LH et la FSH. Leur sécrétion est régulée par celle de la GnRH. La FSH a une demi-vie de 60 minutes et la LH de 20 minutes ce qui les rend dosables en pratique. Les follicules ovariens présentent des récepteurs aux gonadotrophines qui sont situés sur les cellules de la thèque interne et sur les cellules de la granulosa. Les récepteurs à la LH sont aussi sensibles à l'hormone HCG.

e) Rôle des œstrogènes :

Les œstrogènes sont produits par l'ovaire. Ils ont plusieurs rôles :

- Au cours de la première partie du cycle, ils permettent de préparer la réception et le transport des gamètes pour préparer un environnement favorable pour la fécondation. Au cours de la phase folliculaire, des quantités croissantes sont produites. C'est la phase proliférative à dominance œstrogénique avec un pic aux environs de 300 pg/mL au moment de l'ovulation.
- Ils ont aussi une action sur l'endomètre car ils permettent son épaissement et contribuent à l'excitation du myomètre ce qui accroît son activité contractile.
- Les œstrogènes amplifient l'activité ciliaire des trompes
- Ils ont une action nutritive sur les muqueuses vaginale et utérine
- Ils agissent aussi sur la glaire cervicale la rendant filante en phase pré-ovulatoire
- Ils favorisent l'ouverture du col utérin pour la montée des spermatozoïdes
- Ils activent le développement de la morphologie féminine et la pilosité pubienne
- Ils induisent la réponse de l'endomètre à la progestérone par stimulation de l'expression des récepteurs à la progestérone.

#### f) Rôle de la progestérone :

La progestérone est produite par l'ovaire via le corps jaune en phase post-ovulatoire. Sa concentration augmente au cours de la phase lutéale.

La progestérone :

- a une action anti-œstrogénique, anti-proliférative car elle agit sur les glandes utérines qui vont se mettre à produire des sécrétions, on parle alors de phase sécrétoire.
- optimise les conditions d'implantation de l'œuf par action sur l'endomètre et le myomètre en empêchant les contractions
- permet la fermeture du col utérin
- contribue à l'épaississement de la glaire cervicale qui devient cassante et imperméable
- induit un léger effet hyperthermique après l'ovulation.

## 2) Contexte clinique de l'infertilité (2-3-5-6-7-11-12-19-34) :

A ce jour, 1 couple sur 5 consulte pour une situation d'infertilité. Ce problème concerne entre 15 et 25% des couples après un an d'essai avec des rapports réguliers sans contraception et sans grossesse. Les infertilités sont soit d'origine féminine, soit d'origine mixte, soit d'origine masculine, soit d'origine inexplicée (figure 8).

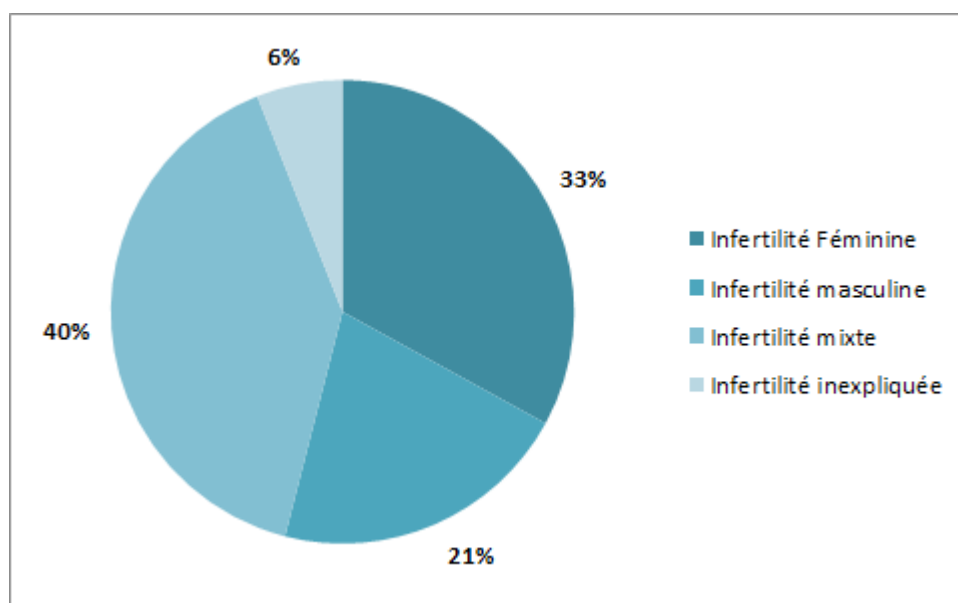


Figure 8 : Épidémiologie des différentes origines de l'infertilité (72).

Pour obtenir une grossesse, plusieurs éléments sont indispensables, il faut :

- une ovulation donc une fonction ovarienne et un axe hypothalamo-hypophysaire qui fonctionnent correctement,
- des rapports réguliers pour permettre la rencontre des gamètes,
- une glaire perméable et des trompes permettant la fécondation
- ainsi qu'un utérus et un endomètre capables d'accueillir une nidation.

#### a) Définitions :

##### ➤ La fertilité :

C'est la capacité à concevoir. La fertilité est une probabilité évaluée par la fécondabilité dont dépend également le délai nécessaire pour concevoir (= DNC) . Le DNC évalue le temps nécessaire entre l'arrêt de la contraception et l'obtention d'une grossesse. Il est évalué par  $1/\text{fécondabilité}$  qui est compris entre 4 et 6 cycles en moyenne. C'est une condition indispensable pour la fécondité mais ce n'est pas suffisant.

La fertilité dépend d'une multitude de facteurs :

- l'âge car la fertilité diminue à partir de 30 ans et est quasiment nulle à partir de 45 ans. En cause, la diminution de la quantité ovocytaire mais aussi l'exposition aux toxiques (que sont le tabac, les drogues...) ou suite à des infections. La fertilité diminue avec le temps tandis que le nombre de fausses couches spontanées augmente avec l'âge (notamment à partir de 35 ans)
- la fréquence des rapports, car on a une fécondabilité  $< 20\%$  quand on a des rapports sexuels moins d'une fois/semaine, en revanche la fécondabilité est optimale lorsque l'on a des rapports sexuels au moins 2 à 4 fois/semaine.
- la fenêtre de fécondité : c'est la période la plus fertile, elle dure 6 jours maximum et se manifeste au moment du pic d'œstradiol, celui-ci modifiant la glaire qui devient perméable pour permettre la fécondation. Quand les rapports ont lieu deux jours avant l'ovulation, le taux de grossesses est potentialisé.
- un poids extrême (obésité ou maigreur)
- des pathologies qui peuvent avoir une influence comme le diabète, des

dysthyroïdies...

- la prise de traitements qui peut aussi la modifier (chimiothérapie, radiothérapie, antidépresseurs...)

Il existe trois stades dans la fertilité :

- l'hypofertilité lorsque celle-ci est inférieure à 10%. Elle concerne 15% des couples et 55% d'entre eux obtiendront une grossesse dans les 36 mois.
- l'hyperfertilité lorsque le taux de fécondabilité est supérieur à 50% et 5% des couples sont concernés.
- La stérilité : c'est l'impossibilité absolue de fécondité. Elle concerne 6% des couples dont 4% ont une fécondabilité nulle et les autres ont une fécondabilité faible avec un DNC supérieur aux limites.

➤ La fécondabilité :

C'est la probabilité de conception par cycle pour un couple sans contraception et avec des rapports réguliers. Elle permet d'exprimer le degré de fertilité pour un couple.

Elle est liée à la fertilité et donc influencée par différents facteurs comme l'âge, la fréquence des rapports, le statut nutritionnel...

La fécondabilité est comprise entre 20 et 30% lorsque la fertilité est normale pour un couple. Ce qui représente un DNC de 4 cycles environ. Elle diminue à 5% lorsque l'on arrive à 40 ans pour une femme. Et pour 4% des couples elle est nulle.

La fécondabilité diminue avec la durée d'infertilité.

➤ L'infertilité :

C'est une incapacité à procréer après un an d'essai. Elle concerne 15 à 25% des couples. Elle peut être :

- primaire lorsque après un an de rapports non protégés il n'y a toujours pas de grossesse pour un couple qui n'a jamais eu d'enfants auparavant (dans 2/3 des cas)
- secondaire lorsqu'il n'y a pas de grossesse après un an de rapport non protégés mais lorsque l'un des deux (ou les deux) dans le couple a déjà eu

une conception (qui a abouti ou non) que ça soit ensemble ou non (1/3 des cas) .

Un couple sur 10 est confronté à cette situation. Au bout de deux ans, 5% des couples infertiles auront une chance de grossesse spontanée proche de 0.

➤ La fécondité :

C'est l'aptitude à se reproduire. Son taux est corrélé au temps car elle est limitée par la durée de la vie génitale. La fécondité est en baisse dans le monde. Selon l'INSEE (= Institut national de la statistique et des études économiques), en janvier 2010 il y a eu environ 69000 naissances en France alors qu'en janvier 2019, on n'en recense plus que 63000. Et cette tendance française se retrouve à l'échelle mondiale.

➤ L'infécondité :

C'est l'absence de grossesse pour un couple ayant des rapports réguliers sans contraception depuis au moins un an. Elle est de 24% après un an d'essai (soit un couple sur 5 environ) et de 11% après deux ans d'essais selon l'OBSEFF (= Observatoire Epidémiologique de la Fertilité en France).

Le taux d'infécondité est en augmentation car les couples consultent de plus en plus tôt par rapport aux générations précédentes et il est aussi lié à une augmentation de l'âge moyen d'une première grossesse (évalué en moyenne à l'âge 30,6 ans en 2017 selon l'INSEE).

L'infécondité résulte d'une stérilité ou d'une hypofertilité.

b) Différents troubles de la fertilité chez la femme :

Chez une femme, il existe différents moyens qui permettent de déceler qu'il y a un problème de procréation : pilosité, cycles irréguliers, écoulement mammaire, cytologie vaginale, glaire cervicale... Ces signes vont évoquer différents problèmes à l'origine d'un trouble de la fertilité qui pourra donc avoir différentes origines (figure 9).

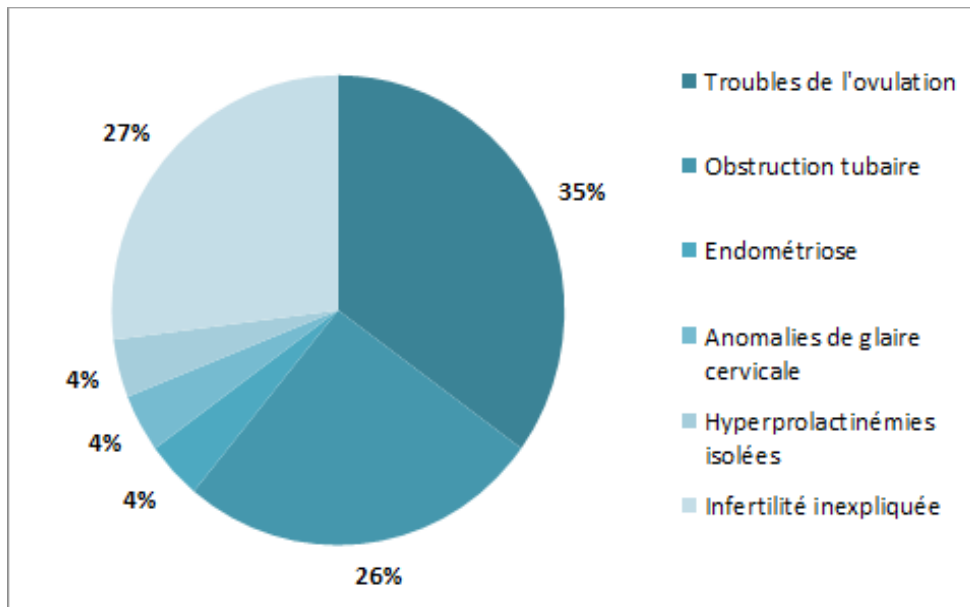


Figure 9 : Épidémiologie des troubles de la fertilité chez la femme (72).

➤ Les troubles de l'ovulation ou stérilité hormonale :

Les troubles de l'ovulation représentent 30% des cas dans les troubles de la fertilité. On distingue soit une dysovulation (il n'y a pas assez ou il y a trop d'hormones, 20 à 40% des cas) soit une anovulation c'est-à-dire qu'il existe soit une mauvaise ovulation, soit pas d'ovulation du tout. L'origine des troubles de l'ovulation peut être soit ovarienne (dysovulation ou anovulation primaire), soit centrale (dysovulation ou anovulation secondaire). L'OMS (= organisation mondiale de la santé) classe ces différents troubles (tableau 1) en 4 groupes (WHO I, WHO IIa, WHO IIb, WHO III).

Pour les troubles d'origine centrale, on retrouve :

- une insuffisance hypothalamo-hypophysaire ou un hypogonadisme hypogonadotrope (groupe I selon classification de l'OMS)
- des hyperprolactinémies dues à un déficit gonadotrope par inhibition de la sécrétion de GnRH
- des endocrinopathies
- des hypogonadismes partiels ou normogonadotropes (groupe IIa selon la classification de l'OMS)
- des aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles
- des tumeurs
- des facteurs psychiques : stress, anorexie mentale...

Pour les troubles d'origine ovarienne, on retrouve :

- une dystrophie ovarienne marquée par le syndrome des ovaires polykystiques (=SOPK) (groupe IIb selon l'OMS) qui touche 5 à 10% des femmes chez lesquelles on retrouve des ovaires multifolliculaires et hypertrophiés à l'échographie et une hyperandrogénie clinique et/ou biologique entre autres. C'est une dysovulation multifolliculaire où on a beaucoup de follicules en croissance mais aucun follicule dominant ne sortira par défaut de maturation.
- une insuffisance ovarienne prématurée = perte précoce de la fonction ovarienne
- un hypogonadisme ovarien : maladies auto-immunes, ménopause précoce, causes génétiques, chimiothérapie ou radiothérapie, infections...
- des tumeurs ovariennes
- une absence de follicule (notamment chez les femmes avec une anomalie chromosomique)
- une non rupture d'un follicule mature (induite par certains traitements notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens = AINS)

Tableau 1: Classification des troubles de l'ovulation selon l'OMS (76).

OMS Origine	Groupe I Centrale	Groupe IIa Idiop	Groupe IIb OPK	Groupe III IOP	
Test au progestatif	--	+	+	+	--
FSH/LH	Bas	FSH>LH	LH>FSH	Normal	Elevé
E2 /INH B	Bas	N	N ou élevés	Élevé/bas	Bas
Androgènes	Bas	N	Élevés	N	N
Échographie ovarienne	Normale OMF	Normale	OPK	Pauci folliculaire	

*NB* : Idiop = idiopathique, IOP = insuffisance ovarienne prématurée, OPK = ovaire polykystiques, OMF = ovaire multifolliculaire, E2 = estradiol, INH B = inhibine B, N = normal

- Malformations utérines et obstacles mécaniques :

Elles représentent 5% des cas de troubles de la fertilité. On retrouve :

- une malformation utérine congénitale : utérus bicorne, unicorne, cloisonné, hypoplasie utérine, exposition in utéro au Distilbène...
- des infections
- des fibromes, polypes, synéchies
- des avortements spontanés à répétition
- des manœuvres gynécologiques : stérilet, curetage, chirurgie (ablation fibrome par exemple)...

➤ Stérilité cervicale :

Représente 5% des cas de troubles de la fertilité. Différentes causes en sont à l'origine :

- des causes iatrogènes : conisation, laser, curetage...
- des causes immunologiques : anticorps anti-spermatozoïdes
- des malformations
- des infections
- des fibromes, polypes...
- une hyperacidité de la glaire cervicale (qui est alors imperméable)

➤ Stérilité tubaire et pelvi-péritonéale :

Elles constituent 26% des cas de troubles de la fertilité. On a :

- une obstruction tubaire: souvent la conséquence d'infections sexuellement transmissibles (à *Chlamydiae*, à gonocoque ou à *Uréaplasma*), d'infections post-partum ou post-abortum, de manœuvres utérines, de GEU, d'appendicite avec péritonite, ou encore de tuberculose génitale.
- Des adhérences pelviennes
- une malformation des trompes

➤ Endométriose :

Représente 5% des cas de troubles de la fertilité. L'endométriose se caractérise par la localisation anormale de muqueuse utérine (sur les trompes, les ovaires...).

A un stade léger à modéré, l'endométriose est responsable d'une stérilité partielle ou d'une hypofertilité soit par diminution de la fréquence des rapports à cause des



douleurs, soit à cause des interventions subies qui ont pu laisser des adhérences ou alors par perturbation de la fonction ovarienne. A un stade plus grave, elle est responsable d'une stérilité. Attention cependant, un diagnostic d'endométriose ne pose pas le diagnostic d'infertilité.

Dans le cadre d'une endométriose, le risque d'infertilité est multiplié par 10 voire par 20, le taux de fécondabilité est alors situé entre 2 et 10%.

Un stade d'endométriose (léger, modéré ou sévère) est retrouvé chez 50% des patientes infertiles.

➤ Stérilité idiopathique :

En effet, il existe des infertilités qui restent inexplicables pour lesquelles on ne retrouve pas d'anomalie au bilan standard ou de cause expliquant les problèmes de fertilité.

c) Différents troubles de la fertilité chez l'homme :

Les infertilités masculines représentent environ 20% des causes d'infertilités. Dans la majorité des cas, l'infertilité masculine est due à une anomalie de la production spermatique.

➤ Azoospermie :

C'est l'absence de spermatozoïdes dans le sperme souvent causée par une hypotrophie ou une atrophie testiculaire.

Elle est soit d'origine sécrétoire (absence de production de spermatozoïdes), soit d'origine excrétoire (présence d'obstacle(s) au niveau des voies excrétrices).

Causes à l'origine d'une azoospermie sécrétoire :

- une chimiothérapie/ radiothérapie
- des traumatismes testiculaires
- des lésions chirurgicales au niveau des testicules ou au niveau des voies excrétrices
- des antécédents de cryptorchidie

- des anomalies génétiques
- un déficit en gonadotrophines hypophysaires : provoqué par des tumeurs, une chirurgie, une prise médicamenteuse (androgènes, corticoïdes...)

Causes à l'origine d'une azoospermie excrétoire (confirmée par une échographie):

- origine génétique avec une anomalie du gène CFTR (= Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), responsable d'un flux d'ions chlorure, qui provoque une agénésie bilatérale des canaux déférents
- origine infectieuse

➤ Oligo-asthéo-téatospermie (OATS) :

C'est une association de 3 anomalies des spermatozoïdes qui représentent la cause la plus fréquente dans l'infertilité masculine.

- asthénospermie : c'est la mobilité des spermatozoïdes qui est perturbée (souvent à cause de la présence d'auto-anticorps anti-spermatozoïdes)
- téatospermie : c'est une anomalie morphologique des spermatozoïdes.
- oligospermie : c'est une diminution de la concentration en spermatozoïdes provoquée souvent par une chimiothérapie, une radiothérapie ou encore induite par une anomalie au niveau du caryotype.

Causes à l'origine d'une OATS :

- une infection
- des traitements anti-cancéreux, tabac...
- des pathologies comme le diabète
- une varicocèle qui est une dilatation des veines provoquant une augmentation de la chaleur ce qui altère les spermatozoïdes.
- Des vêtements trop serrés vont aussi entraîner une hyperthermie et une compression testiculaire

➤ Autres causes possibles d'infertilité masculine:

- troubles de l'éjaculation : origine psychologique ou éjaculation rétrograde
- stérilité immunologique

- troubles érectiles : à cause de pathologies comme le diabète, de traitements comme les anti-hypertenseurs ou d'ordre psychique.

## **2. Exploration et diagnostic en vue d'une stimulation : une prise en charge personnalisée**

La prise en charge de l'infertilité ne se fait pas avant un minimum d'un an avec rapports sexuels réguliers sans contraception et sans conception. Les seules exceptions pour une prise en charge plus rapide sont l'âge maternel (>35ans) ou des troubles du cycle connus ou encore en cas de pathologie connue.

On va d'abord commencer la recherche par un interrogatoire du couple puis de manière individuelle pour ensuite poursuivre avec des examens cliniques. Selon les résultats obtenus, des examens complémentaires seront réalisés en commençant par celui qui est le moins invasif et qui est le plus simple.

### **1) Bilan d'infertilité du couple : l'interrogatoire (5-6-8-14-19-22-23) :**

L'objectif de l'interrogatoire est de vérifier que toutes les conditions soient réunies pour aboutir à une grossesse. Si jamais ce n'est pas le cas, il va permettre d'orienter le diagnostic et ainsi décider quels examens complémentaires seront nécessaires.

#### **a) Interrogatoire du couple :**

Il permet d'appréhender le comportement du couple qui pourra peut-être expliquer une partie du problème de fertilité. Différents critères sont évalués :

##### **➤ L'âge :**

La fertilité est inversement proportionnelle à l'âge, on a donc une fécondabilité qui diminue avec l'âge. En effet, plus la femme est âgée, moins elle aura de chances d'obtenir une grossesse (c'est valable aussi pour le conjoint). Il représente le seul facteur vraiment limitant d'une grossesse. Prendre en compte l'âge maternel va permettre de faire un choix entre induction ou stimulation ovarienne en vue d'une AMP.

##### **➤ La durée et la nature de l'infertilité :**

La durée de l'infertilité représente le temps d'exposition à des rapports sexuels réguliers sans contraception. Elle conditionne le délai et le type de prise en charge. En effet, on va sélectionner d'abord les couples les moins féconds, les autres couples attendront un peu ce qui parfois pourra déclencher une grossesse durant ce temps de latence sans avoir recours à des traitements. Cette façon de procéder est très importante vu la lourdeur des traitements et les effets indésirables qui les accompagnent. On demandera alors depuis combien de temps le couple se fréquente et la date d'arrêt de la contraception.

La nature de l'infertilité est également importante : il faut savoir si on est devant une infertilité primaire ou secondaire.

➤ Le mode de vie :

On retrouve ici plusieurs éléments qui ont une influence sur la fertilité :

- la présence d'un tabagisme, qu'il soit actif ou passif, pour le couple
- la consommation de cannabis, d'alcool, de drogues...
- la profession : il y a des métiers qui exposent à des toxiques ou à la chaleur qui vont diminuer la fertilité. Les horaires de travail ont une influence également car des horaires décalés peuvent diminuer la fréquence des rapports. C'est aussi le cas lorsque des déplacements sont régulièrement effectués pour le travail.
- l'alimentation : sur ou sous-alimentation, carences, régimes restrictifs...
- la vie sexuelle du couple : on se renseigne sur le nombre de rapports sexuels/semaine car la fréquence de ces rapports conditionne la réussite tout comme avoir des rapports régulièrement durant la fenêtre de fertilité (soit les 4 ou 5 jours précédant l'ovulation et le jour même de l'ovulation)

b) L'interrogatoire de la femme :

Ici, on vient chercher les antécédents personnels de la femme dans différents domaines y compris les antécédents familiaux. Chez l'homme, l'interrogatoire sera identique à celui des sujets féminins mais on ne détaillera pas celui-ci. On interrogera la patiente sur :

➤ Sa vie génitale :

Des renseignements sur le cycle menstruel sont recherchés.

La première question concerne l'âge de la ménarche, c'est-à-dire l'âge auquel la patiente a eu ses règles pour la première fois, car il peut donner une indication ou une orientation vers certaines pathologies. Par exemple, des règles tardives (>17 ans) peuvent être un signe de syndrome des ovaires polykystiques et des règles précoces (<9ans) et douloureuses peuvent être un signe d'endométriose.

Ensuite, on va prendre en compte l'abondance des règles. On l'évalue notamment par le nombre de protections hygiéniques utilisées/J et par leur durée. En effet, un flux très important ou qui augmente peut être un signe d'endométriose. Face à des ménorragies, on peut présager un problème utérin et demander alors la réalisation d'une échographie pelvienne.

La longueur des cycles est aussi importante. Un cycle court (<25 jours) ou un cycle long (>32 jours) montre une anomalie de l'ovulation. Le caractère ancien ou récent de la longueur oriente vers une pathologie (récent → problème endocrinien, ancien → SOPK). La régularité des cycles a aussi une grande influence.

La recherche d'aménorrhées primaire (c'est l'absence de menstruations) ou secondaire (arrêt des règles après qu'elles soient survenues) est réalisée : il faut préciser les circonstances d'apparition de celles-ci.

S'il y a la présence de dysménorrhées ou de dyspareunies (douleurs lors des rapports ou après ceux-ci) : elles peuvent être le signe d'une endométriose.

Le type de contraception et l'âge auquel elle a débuté ont leur importance mais aussi la durée pendant laquelle la patiente a été sous contraception.

➤ La vie obstétricale :

On recherche l'existence d'une ou plusieurs grossesses antérieures: la gestité et la parité doivent être précisées. Il faut aussi se renseigner sur le changement ou non de partenaire et sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement (voie basse

ou césarienne, hémorragie de la délivrance...)

On explore les antécédents d'avortements spontanés : le nombre, l'âge gestationnel au moment de l'avortement, le type de traitement reçu et la durée entre les fausses couches s'il y en a eu plusieurs. Des avortements à répétition (à partir de 3) signalent un problème : on fera alors dans ce cas-là, un bilan de la thrombophilie, un caryotype et une hystérocopie.

Les antécédents de GEU (= grossesse extra-utérine) entrent en compte aussi car cela peut laisser présager une possible pathologie tubaire. Le traitement utilisé lors de cette grossesse doit être précisé et le compte rendu de l'intervention est nécessaire.

Enfin, on prend connaissance des antécédents d'IVG (= interruption volontaire de grossesse) et notamment les informations concernant le nombre d'IVG et la méthode d'évacuation utilisée.

➤ Les antécédents chirurgicaux :

- une chirurgie abdominale ou pelvienne peut laisser des adhérences pelviennes notamment
- une intervention au niveau du col qui aurait pu laisser des traces.
- l'ablation de kystes ovariens

➤ Les antécédents médicaux :

- les antécédents infectieux : on vérifiera à cette occasion les sérologies VIH, hépatite B et C, rubéole, syphilis et toxoplasmose.
- les antécédents de maladies thrombotiques
- une pathologie cardiaque ou rénale
- un cancer
- une pathologie endocrinienne
- la présence d'une maladie auto-immune
- la prise de traitements qu'elle soit ancienne ou récente : chimiothérapie,

- radiothérapie, exposition au distilbène, opiacés, antipsychotiques...
- l'exposition à des toxiques comme le tabac, la drogue, l'alcool...

## **2) Examens cliniques de première intention (5-7-14-19-22-23) :**

Ils sont réalisés en complément du bilan pour explorer les différentes pathologies possibles.

### a) Le poids et la taille :

Ils permettent de déterminer l'IMC (= indice de masse corporelle) de la patiente.

On le calcule avec la formule suivante :  $\text{poids}/(\text{taille})^2$ . Un IMC extrême (obésité ou maigreur) est défavorable, il faut s'assurer qu'il n'y a pas de trouble alimentaire.

On va également mesurer le tour de taille et le tour de hanche afin de pouvoir faire un rapport taille/hanche (avec une normale  $<0,80$ ) afin d'établir le morphotype gynoïde ou androïde (androïde  $>0,80$  joue en défaveur sur la fertilité)

- Un IMC élevé augmente le risque de dysovulation que l'on confirmera avec des dosages hormonaux
- Un IMC bas avec un trouble alimentaire ou un excès sportif peut avoir pour origine une anorexie mentale ou une origine hypothalamique.

### b) La pilosité :

La pilosité féminine est évaluée afin d'établir un score d'hirsutisme (qui est un signe d'hyper-androgénie) ou pour établir tout autre dérèglement hormonal.

On peut avoir notamment un hirsutisme où on trouve des poils durs et pigmentés situés dans des territoires habituellement masculins : visage, thorax, dos...

Attention à ne pas confondre l'hirsutisme et l'hypertrichose qui sont deux pathologies différentes. L'hypertrichose étant une exagération de la pilosité féminine normale non androgénodépendante.

### c) Examen des seins :

La palpation des seins va permettre la recherche d'une galactorrhée ou de tumeurs



mammaires.

d) Examen de la thyroïde :

La palpation thyroïdienne va permettre d'éliminer ou de déceler un trouble de la fonction thyroïdienne qui aura une influence sur la fertilité.

e) Examen interne et externe sexuel :

La réalisation de cet examen comprend plusieurs parties avec en premier lieu l'analyse de la vulve pour déceler toute malformation ou infection en cours.

Un examen de la cloison recto-vaginale est également réalisé pour rechercher la possible présence de nodules douloureux qui provoqueraient des dyspareunies. Ainsi qu'un toucher vaginal pour déterminer notamment la position, la taille et la mobilité utérine

Puis un examen clinique au spéculum est entrepris afin d'analyser l'aspect du col utérin, la présence ou non de nodules d'endométriose au niveau vaginal et cervical ou toute autre malformation possible.

Enfin, on réalisera au cours de cet examen un frottis cervical dans le but de déceler des lésions gynécologiques et un dépistage infectieux.

**3) Examens complémentaires réalisés en deuxième intention (5-6-7-8-9-14-19-23-29) :**

Ces examens seront réalisés en fonction de ce qu'on aura déterminé avec l'interrogatoire. Ils ne sont pas tous réalisés à chaque fois, cela dépend vraiment des pathologies ou troubles décelés lors de la première phase.

a) La courbe ménothermique ou courbe de température :

Cette courbe reflète les capacités ovulatoires car elle permet de voir si l'ovulation est présente et de ce fait déterminer à quel moment du cycle elle se déclenche. Cela

permettra de déterminer la période de fécondité. Elle est déterminante pour effectuer les examens au bon moment.

Pour réaliser cette courbe, il faut prendre la température rectale tous les matins au réveil avant le lever, avec le même thermomètre sur au moins deux cycles consécutifs.

Lors de la phase pré-ovulatoire, la température se situe entre 36,5 et 37°C puis grâce à l'augmentation de la concentration en progestérone en deuxième partie de cycle, la température va s'élever au delà de 37°C. La courbe de température va alors s'établir sous la forme d'un plateau pendant 12 à 14 jours. L'ovulation sera représentée sur cette courbe par la température la plus faible juste avant ce décalage thermique.

Il existe différentes courbes possibles :

- une courbe biphasique (figure 10) qui est la courbe normale avec une bonne ovulation
- une courbe plate matérialisée par une absence d'ovulation ou par une mauvaise prise de température réalisée par la patiente
- une courbe avec un plateau inférieur à 10 jours montrant une dysovulation (insuffisance lutéale) avec notamment une sécrétion inadéquate du corps jaune en progestérone.
- Si le plateau se prolonge au-delà de 15 jours, une probable grossesse est en cours.



Figure 10 : Courbe ménothermique normale (75).

Cette courbe a une faible valeur prédictive et c'est un examen contraignant pour la femme. Elle est néanmoins parfois utile pour déceler une ovulation notamment dans les cas d'infertilité inexplicée ou chez les femmes pour lesquelles on n'a pas décelé de troubles de l'ovulation à l'interrogatoire.

Toute courbe anormale entraînera des examens complémentaires et notamment un bilan hormonal.

#### b) Étude de la glaire cervicale et de l'interaction glaire/sperme

##### ➤ Le test de Hühner ou test post-coïtal :

On étudie avec ce test à la fois la glaire cervicale et l'interaction glaire/sperme. Souvent, ce test est fait lorsqu'on se trouve dans une impasse ou devant une infertilité inexplicée.

Tous les éléments analysés dans ce test ainsi que les résultats sont codifiés par l'OMS.

Un prélèvement de la glaire cervicale est effectué en phase pré-ovulatoire dans les 9 à 12H suivant un rapport sexuel avec une période d'abstinence avant le rapport de 2 jours environ.

Ce recueil permet d'évaluer dans un premier temps, la qualité de la glaire cervicale et du col avec 4 critères codés de 0 à 3 (tableau 2) :

- l'ouverture du col
- l'abondance de la glaire
- la filance : on étire la glaire entre deux branches d'une pince pour mesurer la taille du filament obtenu (N = 8 à 10cm)
- la cristallisation se fait à l'air libre sur une lame, elle doit être complète et « en feuille de fougère » normalement

Avec ces critères, le score d'Insler est calculé. Il doit être au moins égal à 8 pour être satisfaisant et interprétable.

Tableau 2 : Critères pour établir le score d'Insler (73).

	Score 1	Score 2	Score 3
Ouverture du col	Ponctuel	Perméable	Béant
Abondance glaire	Minime	En goutte	En cascade
Filance	1-4 cm	5-8 cm	> 8 cm
Cristallisation	Linéaire	Partielle	Complète

Dans un second temps, le nombre de spermatozoïdes est évalué par champ microscopique. Selon l'OMS, ce test est positif si plus de 5 spermatozoïdes/champ sont comptabilisés.

Ce test est alors déclaré positif si les critères sont réunis. Sinon il est considéré négatif et un autre test est alors possible pour savoir qui de la glaire ou des spermatozoïdes sont défailants.

➤ Test de la pénétration croisée :

Ce test est réalisé quand le test de Hühner est négatif.

C'est un examen approfondi de l'interaction glaire cervicale/sperme afin de déterminer lequel des deux est responsable du problème.

La réalisation de ce test se fait *in vitro* dans des tubes à essai et consiste à mettre en présence :

- la glaire de la femme et le sperme de l'homme
- une glaire témoin et le sperme de l'homme
- la glaire de la femme et un sperme témoin

On évalue alors l'intensité de la pénétration des spermatozoïdes dans la glaire, leurs mouvements et leur survie. L'utilisation de témoins permet d'analyser la différence de comportement des spermatozoïdes du patient avec une glaire normale témoin et du sperme témoin dans la glaire de la patiente.

### c) Bilan hormonal féminin :

Quatre fonctions vont être explorées au cours de ce bilan. Il est souvent réalisé dans les dysoovulations, afin d'orienter la prise en charge mais tous les dosages ne sont pas effectués à chaque fois tout dépend de l'interrogatoire car certains éléments dosés sont spécifiques à certains cas .

La plupart des éléments sont actés en première partie de cycle entre le 2 et 5<sup>ème</sup> jour sauf la progestérone. Les dosages seront réalisés sur des prélèvements sanguins.

De ce fait, devant une aménorrhée (après s'être assuré de l'absence de grossesse), les règles peuvent être déclenchées pour débiter un nouveau cycle afin d'obtenir les bons dosages d'hormones.

La réalisation d'un test au progestatif peut se réaliser par l'intermédiaire du dydrogestérone (DUPHASTON®). Après 10 jours de traitement :

- si les règles sont apparues, un bilan sera effectué au 3<sup>ème</sup> jour du cycle
- si on est toujours devant un absence de règles, un dosage sera fait dès que possible (souvent 10 jours après la fin du traitement).

#### ➤ Fonction ovarienne :

Quatre éléments sont dosés pour cette fonction : l'œstradiol, la progestérone, l'AMH et l'inhibine B (figure 11).

#### **L'œstradiol :**

Il est sécrété en quantités progressives par le follicule sous l'influence de la FSH induisant le pic de LH dans la période pré-ovulatoire. Il représente l'aptitude des ovaires à répondre à la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est le reflet de la maturation folliculaire et permet une évaluation de la fonction ovarienne. Normalement, le taux se situe entre 25 et 75 pg/mL. Au-dessus de 80 pg/mL, il existe une insuffisance ovarienne ou la présence d'un kyste ovarien. Ce dosage est réalisé le 3<sup>ème</sup> jour du cycle.

#### **L'inhibine B:**

C'est un peptide sécrété par les cellules de la granulosa. Il a un rôle de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH. Sa concentration augmente notamment au moment du pic de LH. C'est un marqueur de la réserve ovarienne. Un taux <45 pg/mL marque

une réserve ovarienne nettement diminuée. Son dosage est réalisé au début du cycle.

**L'AMH (hormone anti-mullérienne):**

Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules en croissance, elle est donc également un marqueur de la réserve ovarienne. Elle permet de réduire l'activité aromatasase et inhibe le recrutement initial des follicules. Son taux est stable tout le long du cycle mais son dosage s'effectue tout de même en début de cycle. Un taux <5pg/mL montre une insuffisance ovarienne et un taux >47 pg/mL indique un SOPK.

**La progestérone :**

Elle est dosée à la fin de la phase lutéale entre J22 et J24. Elle est un marqueur de l'ovulation et de la production du corps jaune. Un faible taux montre une anovulation et un taux >10 ng/mL indique une sécrétion de progestérone satisfaisante par le corps jaune. Son taux étant très fluctuant, il faut donc réaliser 3 dosages de progestérone selon les recommandations. Elle est souvent dosée lors de la suspicion d'une insuffisance lutéale.

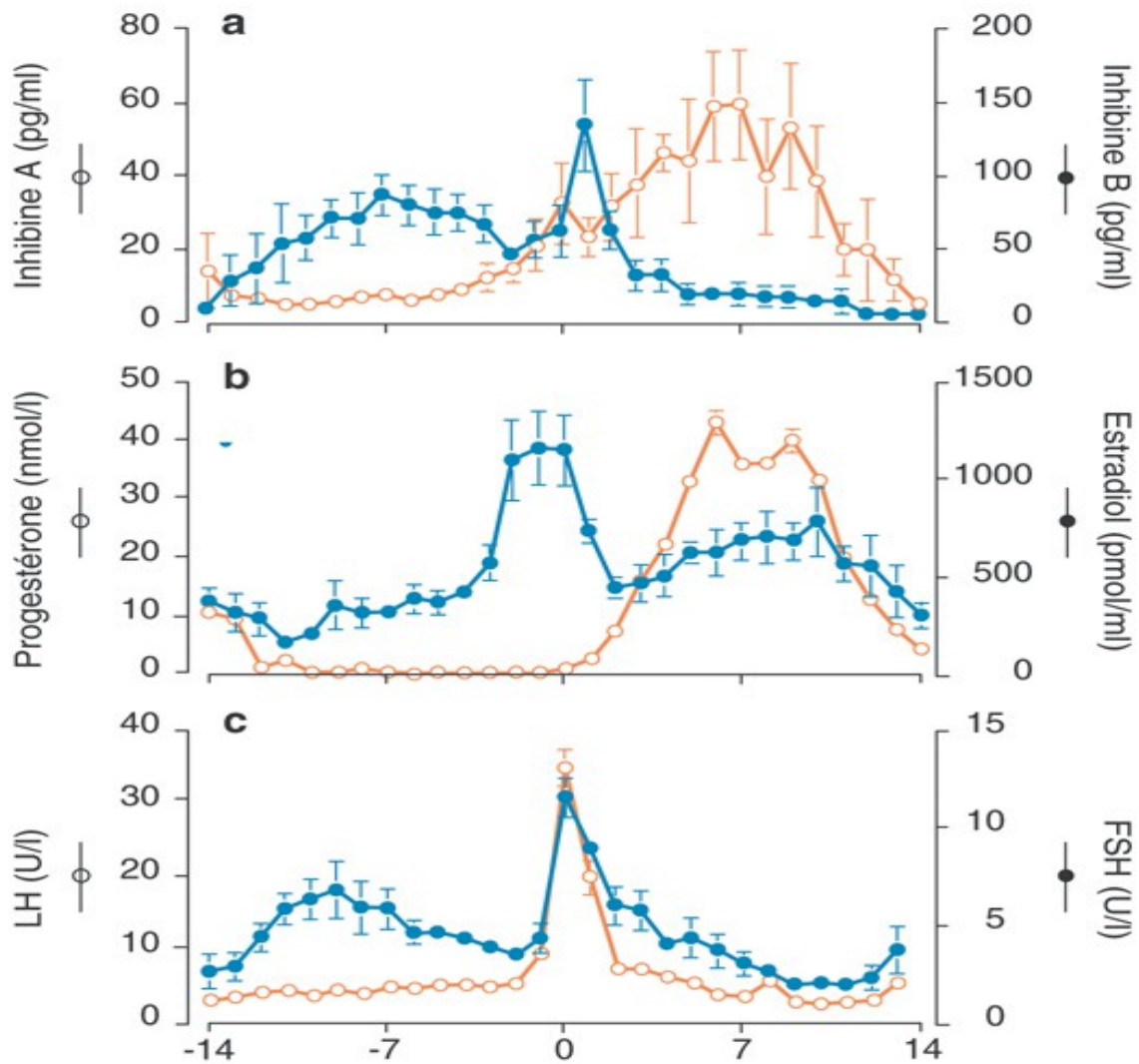


Figure 11 : Variations des concentrations hormonales au cours du cycle menstruel (14).

*NB : L'échelle en abscisse est une échelle de temps en jours.*

➤ **Fonction hypothalamo-hypophysaire :**

Cet axe est responsable de la sécrétion de GnRH, de FSH et de LH qui vont avoir un rôle sur la stimulation de l'ovaire. A travers leur dosage, on cherche donc à déterminer si l'anomalie est d'origine hypothalamo-hypophysaire ou d'origine ovarienne.

3 éléments vont être analysés: la FSH, la LH et la prolactine.

**La FSH:**

C'est une hormone produite par l'hypophyse, elle permet de stimuler la croissance et le développement folliculaire ainsi que la sécrétion de l'estradiol. Elle est sécrétée

sous le contrôle de la GnRH mais aussi de l'œstradiol, de la progestérone et de l'inhibine B. Son taux fluctue beaucoup au cours d'un cycle menstruel.

Dosée dans les 5 premiers jours du cycle, elle permet de détecter une insuffisance ovarienne débutante. Sa norme étant située entre 3 et 7 UI/mL, un taux élevé détermine un épuisement ovarien tandis qu'un taux de FSH bas reflète une anomalie hypophysaire.

### **La LH:**

Cette hormone est produite par l'hypophyse sous le contrôle de la GnRH ainsi que de l'œstradiol et de la progestérone. Elle a pour rôle de déclencher l'ovulation et permet le maintien du corps jaune. Son dosage est réalisé en début de cycle également, un taux élevé en début de phase folliculaire (>au taux de FSH) permet d'évoquer un SOPK avec aménorrhées.

### **La prolactine :**

Elle est également sécrétée par l'hypophyse et elle déclenche la lactation. La suspicion d'hyperprolactinémie devant des cycles anormalement longs est confirmée par dosage sur un prélèvement sanguin.

Son dosage est effectué le matin vers 10H, au repos et à jeun, au 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Sa norme est <25 ng/mL. Si le taux est supérieur une dysovulation est confirmée et si le taux est très élevé, une recherche vers une possible tumeur hypophysaire sera organisée.

#### ➤ Fonction androgénique :

Les androgènes sont sécrétés par les surrénales et par l'ovaire. Un dosage est souvent entrepris devant la présence de signes d'hyper-androgénie. Sont donc dosés la testostérone, la  $\delta$ -4-androstènedione, le SDHA (= Sulfate de Déhydroépiandrostérone) ainsi que la 17-hydroxyprogestérone (17OH-P). Des taux élevés indiquent une hyper-androgénie qui est un marqueur possible de SOPK.

#### ➤ Fonction thyroïdienne :

La TSH (= thyroïd Stimulating hormone ou thyrostimuline) joue un rôle dans la fertilité et la grossesse. Une dysthyroïdie aura une influence sur le cycle en



entraînant des troubles de l'ovulation. Ce dosage sera complété par ceux de la T3 (= tri-iodothyronine) et de la T4 (= thyroxine) lorsque la patiente présente des signes de dysthyroïdie avec des troubles ovulatoires.

Les dosages hormonaux ne doivent jamais être interprétés seuls, ils doivent être analysés ensemble ou avec d'autres examens afin de pouvoir déterminer l'origine de l'infertilité.

#### d) Hystérosalpingographie (= HSP) :

C'est un examen radiologique non invasif qui permet d'évaluer la perméabilité tubaire et la morphologie utérine. On réalise cet examen en première partie de cycle après les menstruations entre J7 et J14.

Un produit de contraste est injecté au niveau du col utérin ce qui va provoquer une opacification de la cavité utérine et des trompes. La qualité du passage est évalué par la diffusion du produit et son absence de rétention après l'évacuation de la cavité utérine. Cet examen permet de mettre en évidence une malformation utérine, des synéchies, des polypes, un fibrome ou encore une obstruction tubaire.

En cas d'antécédent de salpingite, une antibiothérapie sera prescrite pour éviter toute infection. L'intérêt de cet examen est particulièrement recommandé en cas de séropositivité à *Chlamydiae* car cette infection est responsable dans 50% des cas d'une altération des trompes.

L'hystérosalpingographie est contre-indiquée en cas d'infection aiguë évolutive ou en cas de grossesse. Cet examen peut provoquer des douleurs qui sont normalement comparables à celles des règles.

#### e) Hystérocopie :

Elle est souvent pratiquée lorsqu'une anomalie utérine a été détectée par HSP ou par échographie.

C'est un examen invasif qui consiste à introduire une fibre optique (caméra) au niveau du col utérin afin d'observer l'aspect de la muqueuse utérine et il est alors

possible de réaliser en même temps, un prélèvement au niveau des lésions suspectées.

Cet examen a pour but de confirmer l'existence d'une pathologie utérine ou un retentissement utérin d'une pathologie.

#### f) Échographie pelvienne :

C'est un examen capital. Il est non invasif et se fait par voie endovaginale. Il a une visée diagnostique mais il manque un peu de précision (on peut passer à côté de lésions ou d'une pathologie).

L'échographie permet de réaliser plusieurs analyses :

- une exploration de la paroi utérine (endomètre et myomètre) ainsi que de la cavité utérine. On demande souvent la réalisation de cet examen lorsque l'on suspecte une anomalie de la paroi ou une masse utérine.
- un diagnostic de fibrome peut être posé car l'échographie permet de mesurer la taille, la topographie, le nombre et l'influence sur la déformation utérine. Ces critères sont importants car ils vont conditionner la prise en charge selon l'influence que cela aura sur la fertilité. Il en est de même pour les kystes et les polypes qu'ils soient détectés au niveau utérin ou au niveau des trompes.
- une exploration des ovaires donne accès au comptage des follicules antraux (c'est-à-dire que l'on va mesurer leur taille et leur nombre) et permet de vérifier la maturation folliculaire. Les follicules antraux représentent la réserve ovarienne. Le volume et la taille des ovaires sont ainsi analysés.
- l'observation des trompes et la recherche d'éventuelles anomalies seront également possibles.

Les éléments obtenus vont être différents selon les périodes du cycle. En effet, en phase pré-ovulatoire, on pourra déterminer la taille du follicule dominant ou vérifier l'aspect de l'endomètre qui sera hypoéchogène tandis qu'en phase post-ovulatoire, on observera le corps jaune avec un endomètre hyperéchogène d'aspect sécrétoire.

Les normes concernant les follicules au niveau ovarien sont de 6 à 12 follicules/ovaire. Au-delà de 12 follicules, on aura des ovaires multi-folliculaires et en

deçà de 5 follicules, on aura des ovaires paucifolliculaires.

#### g) Biopsie de l'endomètre :

Elle va permettre d'évaluer l'état de l'endomètre, de dépister un manque d'imprégnation en progestérone. Sa réalisation se fait pendant la phase lutéale entre J20 et J24 du cycle.

On peut déceler :

- une insuffisance lutéale si on observe un retard de maturation de l'endomètre de plus de 2 jours par rapport à la date théorique du cycle
- une anovulation dans le cas d'un endomètre prolifératif au cours de la phase lutéale.

Mais cet examen n'est pas le plus discriminant au niveau diagnostique.

#### h) Coelioscopie :

La coelioscopie est souvent réalisée lorsqu'on suspecte une pathologie tubaire ou une endométriose, quand la patiente présente des antécédents de péritonite ou face à une longue infertilité qui reste inexpiquée.

Elle est réalisée sous anesthésie générale en début de cycle. Un gaz est alors injecté dans la cavité péritonéale afin de tendre les parois, la patiente se trouve alors la tête en bas et les incisions sont effectuées au dessus du pubis et au niveau de l'ombilic.

Cet examen permet l'exploration : du pelvis et de ses annexes et de la cavité abdominale. Une injection au bleu de méthylène permet de vérifier la perméabilité des trompes.

Il est possible d'effectuer une intervention en même temps si cela est nécessaire. En effet, on va pouvoir lever des adhérences, ponctionner un kyste ovarien ou encore enlever des noyaux d'endométriose. Des anomalies qui n'avaient pas été détectées jusqu'à présent peuvent être décelées.

Cet examen est réalisé en dernière intention à cause des risques qu'il comporte (hémorragies, infections, perforations, embolie pulmonaire).

#### **4) Examens spécifiques :**

##### a) Le caryotype :

Devant des avortements spontanés à répétition ou face à des situations à risques de malformations, une prise de sang sera réalisée afin d'établir un caryotype pour déceler la présence éventuelle d'une anomalie chromosomique :

- de type translocation réciproque (entre 2,8 et 3,6% des couples sont touchés) ou robertsoniennes (0,5 à 1,8% des couples).
- Suspicion d'un syndrome de Turner face à des aménorrhées et une personne de petite taille (anomalie des chromosomes sexuels)
- ou encore devant l'absence ou la modification d'un chromosome X ou la présence d'un chromosome Y

##### b) Bilan de thrombophilie :

Ce bilan est demandé et réalisé devant des antécédents d'avortements spontanés à répétition. Le but est de rechercher un trouble de l'hémostase.

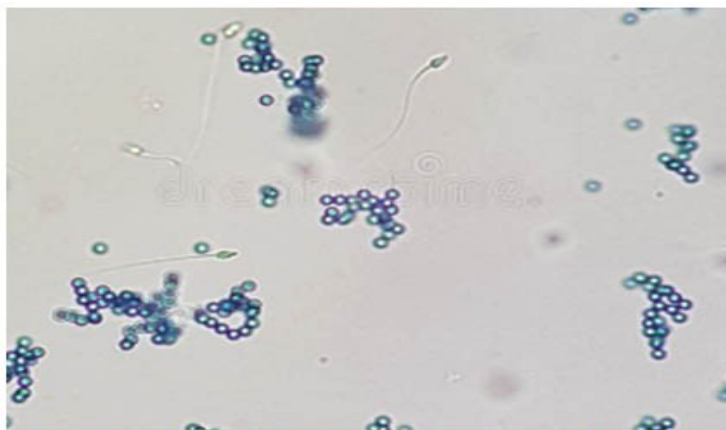
Il comporte :

- une numération de la formule sanguine et les plaquettes
- TP, TCA, fibrinogène
- CRP, protéine S
- anti-thrombine III, facteur V, prothrombine
- une série anticorps : anticorps anti-phospholipides, anticorps antilupiques, anticorps anti- $\beta$ 2glycoprotéine I, anticorps anti-prothrombine.

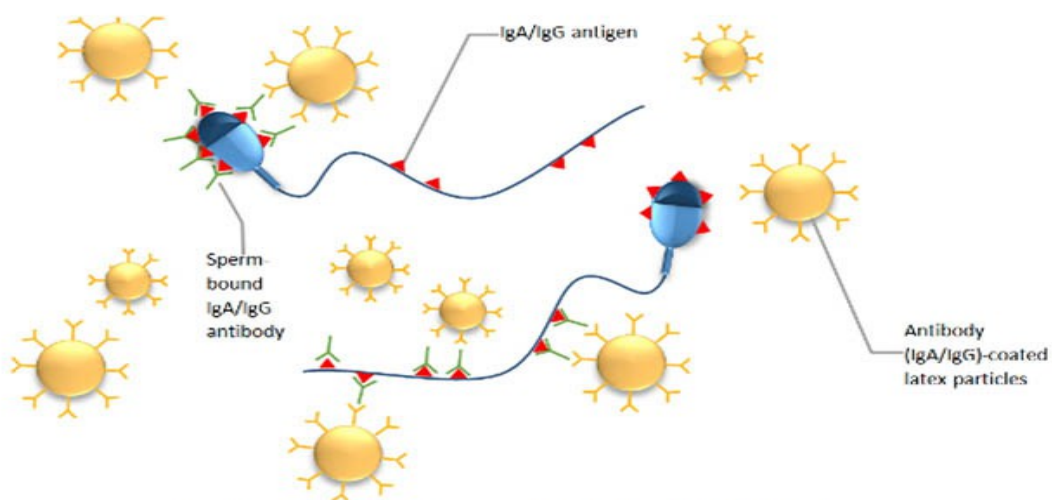
##### c) Anticorps anti-spermatozoïdes :

La présence de ce type d'anticorps peut être responsable d'une infertilité. Ces anticorps se retrouvent soit au niveau de la glaire cervicale, soit dans le sperme. Les spermatozoïdes et les anticorps forment alors un agglutinat. On peut rechercher leur présence à l'aide d'hématies couplées à des anticorps anti-immunoglobulines

humaines : c'est la technique du MAR-test (figure 12).



Mar-test negativo: spermatozoi non adesi alle particelle di lattice



Mar-test: adesione degli spermatozoi alle particelle di lattice

Figure 12 : Technique du MAR-test (74).

### 5) Induction et stimulation de l'ovulation (24-27-28-31):

Lorsque l'on parle de stimulation ovarienne, le but est d'obtenir grâce à elle un ou plusieurs follicules. Elle est nommée plus spécifiquement induction de l'ovulation quand on cherche à obtenir un seul follicule dominant.

Dans le cadre d'une stimulation ovarienne simple, on est face à un trouble de l'ovulation qui pourra aboutir une fois corrigé à une grossesse. La réalisation d'une stimulation ovarienne en préalable d'une AMP relève d'une situation de stérilité.

#### a) Le monitoring de l'ovulation :

Il correspond à une surveillance échographique et hormonale du développement folliculaire au cours de la stimulation afin :

- d'éviter toute situation à risque
- de connaître le moment opportun pour déclencher l'ovulation.

Le degré de maturation folliculaire et de la réponse ovarienne sont ainsi visualisés.

- Les dosages hormonaux : Oestradiol, LH, Progestérone

#### **L'estradiol :**

Son taux augmente en même temps que le nombre de follicules et leur volume. On a donc une relation quantitative entre l'estradiol et la réponse ovarienne mais également qualitative car l'évolution de son taux influencera le résultat. Il doit être progressif et constant.

#### **La LH :**

Le but est de vérifier qu'il n'y ait pas de pic prématuré ce qui annulerait la poursuite du protocole. Ce taux est intéressant seulement quand il n'existe pas de blocage hypophysaire dans la stimulation.

#### **La progestérone :**

Son taux est faible en début de cycle puis il augmente fortement après l'ovulation. Sa surveillance permet donc de vérifier que l'ovulation est effective tout comme l'absence d'une insuffisance lutéale.

L'œstradiol et la progestérone reflètent la réponse ovarienne et la LH l'activité hypophysaire. Cette surveillance permet donc de vérifier :

- la désensibilisation ovarienne en pré-stimulation,
- le choix du moment opportun pour le déclenchement de l'ovulation,
- ou l'annulation de la tentative si les taux explosent notamment celui d'estradiol.

Les résultats de ces dosages sont connus dans la journée ce qui permet de réagir rapidement ou d'adapter les doses au besoin.

➤ L'échographie folliculaire :

Elle va nous renseigner sur le nombre et le diamètre des follicules donc sur leur développement et leur morphologie.

Elle permet aussi d'apprécier l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre ainsi que son échogénicité et sa vascularisation afin de s'assurer que l'utérus soit apte à la nidation.

L'échographie et le taux d'œstrogènes permettent de renseigner sur le degré de maturation et le développement folliculaire.

b) Qui stimuler et pourquoi ?

La stimulation ovarienne a pour objectif :

- soit de corriger l'aspect quantitatif (groupe WHO I), soit l'aspect qualitatif (groupe WHO II) en gonadotrophines et de rétablir une ovulation monofolliculaire
- soit d'augmenter le nombre de follicules pré-ovulatoires chez des patientes ovulantes.

Le rôle de la stimulation est donc de pallier à la diminution de la fertilité mais aussi de potentialiser les chances d'implantation en augmentant la réceptivité de l'endomètre et sa vascularisation.

Quand on déclenche l'ovulation, on ne maîtrise pas le nombre de follicules : les follicules >14mm représentent les chances de grossesse et les follicules >10mm représentent le risque de grossesse multiple et d'hyperstimulation.

Ce nombre de follicules qu'on obtient dépend :

- de l'importance de l'élévation de la FSH,
- de la durée de l'augmentation de la FSH,
- de la taille de la cohorte folliculaire recrutée qui doit être analysée avant d'entamer un traitement.

Les critères d'annulation sont définis en concertation avec le couple afin de limiter les

risques et souvent c'est lors du repérage de plus de 3 follicules >14mm ou plus de 6 follicules >10mm. Ces critères ne sont pas fixes: ils dépendent de l'indication de traitement, du rang de la stimulation, de l'âge maternel et de la durée de l'infertilité.

On choisit donc les patientes à traiter en fonction de plusieurs critères :

- l'âge
- le poids
- la consultation psychologique afin de déceler tout traumatisme psychique qui pourrait nuire ou à l'inverse qui pourrait déclencher une grossesse.
- des tests de la réserve ovarienne
- des contre-indications à une stimulation

c) Les contre-indications à la stimulation :

- antécédents de cancers mammaire, utérin ou ovarien
- tumeurs hypophysaire ou hypothalamique
- de graves troubles de la coagulation, des antécédents d'accident vasculaire cérébral (= AVC).



### **3. Les protocoles de stimulation ovarienne : les traitements disponibles et leurs effets.**

#### **1) Les différents protocoles de stimulation possibles et leurs médicaments (27-31-35-36-37-38-39-40-43-45-46-48-49-52):**

En fonction de l'indication et de la situation dans laquelle la stimulation sera réalisée, différents protocoles seront possibles qu'ils soient médicamenteux ou non.

Avant d'entamer une stimulation, il faut un accord médical afin de valider la prise en charge des traitements. A l'exception du Citrate de Clomifène qui peut être prescrit par n'importe quel médecin, les autres traitements nécessitent une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie.

Les traitements développés ci-dessous concernent la stimulation ovarienne qu'elle soit simple ou qu'elle soit en préalable d'une AMP

##### a) L'abstention thérapeutique :

Elle est la première chose à laquelle on doit penser lorsqu'elle est possible.

En effet, face à une situation d'infertilité mais sans stérilité avec une femme qui est encore jeune, l'idée sera d'attendre un peu avant d'entamer des protocoles médicamenteux qui sont contraignants, très lourds et avec de nombreux effets indésirables.

Parfois, au cours de cette phase de latence, une grossesse se déclarera uniquement grâce aux rapports sexuels.

##### b) Les protocoles mono-ovulants (= stimulation paucifolliculaire) :

Le but de ces protocoles est d'obtenir une mono-ovulation donc un seul follicule. C'est le genre de protocole utilisé lors d'une stimulation ovarienne simple (pas dans les protocoles d'AMP).

Le but dans ces protocoles est la possibilité d'administration par voie orale d'anti-œstrogènes ou l'administration par voie parentérale de gonatrophines ou d'une pompe à GnRH.

➤ Les anti-œstrogènes :

Le Citrate de Clomifène (CLOMID®) est le seul médicament qui possède une AMM (= autorisation de mise sur le marché) en France dans cette indication. Il ne sera efficace que si l'axe hypothalamo-hypophysaire est fonctionnel avec un taux d'œstradiol suffisant.

Mécanisme d'action :

Les anti-œstrogènes bloquent l'action des œstrogènes par inhibition compétitive des récepteurs aux œstrogènes et permet la levée du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur la sécrétion de GnRH. Le but est d'augmenter la FSH et la LH ce qui induit la croissance folliculaire et l'augmentation des concentrations en œstradiol.

Utilisation :

1 à 2 comprimés de 50 mg par jour (selon le poids de la patiente au début), par voie orale, pendant 5 jours de J2 à J6 (figure 13). La dose maximale est de 3 comprimés/Jour pendant 5 jours. La dose sera augmentée par palier progressif, à chaque cycle, en cas de non réponse lors du cycle précédent. Il n'y pas d'intérêt à utiliser le citrate de Clomifène au-delà de 6 cycles. S'il n'est pas efficace, le traitement sera substitué par un autre à base de gonadotrophines.

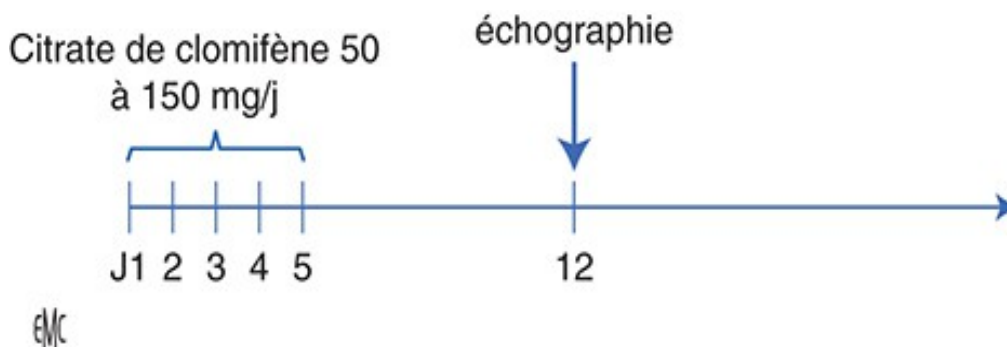


Figure 13 : Protocole avec le Citrate de Clomifène (52).

La dose doit être adaptée au poids de la patiente et il faut trouver la dose minimale efficace (DME) afin de limiter les effets indésirables. La réévaluation du traitement se fait au bout de 6 cycles. Au-delà, pas plus de bénéfices mais le risque possiblement d'induire des cancers hormono-dépendants.

La majorité des grossesses sont obtenues au cours des 4 premiers cycles. Le

traitement par Citrate de Clomifène n'est pas efficace dans 40% des cas. Souvent cet échec est dû à une résistance au traitement notamment chez les patientes présentant un trouble profond de l'ovulation et un poids élevé. Ce surpoids représente à lui seul un facteur de risque de résistance à ce traitement.

#### Indication :

Cette molécule est utilisée en première intention dans les anovulations ou dysovulations de groupe II (SOPK notamment) (sauf en cas d'insuffisance ovarienne prématurée)

#### Monitoring :

Le suivi au cours de ce traitement se fait par une échographie pour vérifier la croissance folliculaire. Elle permet aussi de contrôler l'épaisseur de l'endomètre qui peut être modifié au cours de ce traitement. La réalisation d'une courbe de température est également possible en complément.

La réponse est évaluée par échographie entre J12 et J14 afin de visualiser le nombre de follicules obtenus et un dosage de progestérone est réalisé entre J22 et J24 afin de vérifier qu'une ovulation a eu lieu.

#### Effets indésirables :

- grossesses multiples (dans 2 à 17% des cas)
- FCS (= fausse couche spontanée) (dans 10 à 19% des cas)
- GEU (= grossesse extra-utérine)
- bouffées de chaleurs, tensions mammaires...
- troubles visuels (ils contre-indiquent la reprise du traitement) qui sont régressifs dans le temps

#### Contre-indication :

- atteinte hépatique
- cancer des organes génitaux
- troubles visuels lors du traitement

#### Spécialité:

- Citrate de Clomifène (CLOMID®), comprimés dosés à 50 mg, par voie orale.

➤ La pompe à GnRH :

Le but est de mimer l'activité physiologique de la GnRH.

Mécanisme d'action :

La pompe va mimer les pulses de GnRH endogène afin d'être proche de la physiologie. Elle permet alors une restauration rapide du cycle de l'ovulation via la sécrétion des gonadotrophines FSH et LH.

Utilisation :

La pompe est programmable et s'utilise par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse. En sous-cutanée, une dose de 10 à 80 µg/pulse de GnRH est administrée et en intraveineuse, elle est de 2,5 à 20 µg/pulse (dépend du poids de la patiente et du déficit). La fréquence des pulses et le volume injecté pourront être adaptés. La dose sera augmentée par palier de 5µg/pulse et par semaine. Celle-ci est administrée toutes les 60 à 90 minutes dès le début du cycle qu'il soit spontané ou provoqué mais cette fréquence peut être diminuée au cours de la phase lutéale. La voie sous-cutanée est plus confortable pour la patiente, c'est pourquoi elle est souvent préférée à la voie IV (= intraveineuse).

Cette dose va être adaptée à la réponse ovarienne qui est évaluée au bout de 7 à 10 jours grâce à la réalisation d'une échographie et d'un dosage d'estradiol et de progestérone.

La pompe est maintenue jusqu'à l'obtention d'un follicule d'au moins 14mm. Un soutien de la phase lutéale est nécessaire avec différentes possibilités :

- maintenir la pompe 14 jours supplémentaires en diminuant la fréquence des pulses
- enlever la pompe et réaliser alors des injections d'HCG (= hormone chorionique) de 1500 UI tous les 3 jours.
- enlever la pompe et administrer 400 mg/J de progestérone en deux prises pendant 10 jours.

En l'absence de croissance folliculaire, la durée d'utilisation est de 6 cycles. Elle sera

ensuite réévaluée afin de proposer un autre traitement à base de gonadotrophines. Étant proche de la physiologie, le risque de grossesses multiples est moindre qu'avec les gonadotrophines. L'efficacité représente + de 90% concernant le taux de grossesses à 6 cycles.

Un soutien de la phase lutéale est nécessaire dans ces indications de traitement (cf page 84).

#### Indication :

Elle est utilisée en première intention chez les patientes avec anovulation d'origine hypothalamique (groupe I selon l'OMS)

#### Monitoring :

Surveillance par échographie et dosage hormonal après 10 jours de traitement puis régulièrement. Un test de Hühner est aussi possible, en complément, au premier cycle.

#### Effets indésirables :

- réactions inflammatoires
- hématomes
- grossesses multiples
- SHO (= syndrome d'hyperstimulation ovarienne)
- réactions allergiques

#### Spécialité :

- Gonadoréline (LUTRELEF®) 3,2mg poudre et solvant pour solution injectable, en sous-cutané

#### ➤ Protocoles avec les gonadotrophines :

Différents protocoles (figure 14) sont possibles en injectant des doses entre J2 et J7 par voie sous-cutanée.

#### **Protocole step-up :**

Une dose standard de 75UI/J est injectée pendant 5 à 7 jours jusqu'à l'obtention d'un

follicule de 10mm. Selon les résultats, les doses sont augmentées de 25 à 37,5 UI/J tous les 7 jours. Quand on obtient le follicule, la dose sera stabilisée (monitorage régulier) jusqu'au déclenchement de l'ovulation par HCG.

**Protocole step-down :**

Dans ce cas, des doses fortes de 150 à 225UI/J sont proposées sur un court délai de 5 jours maximum jusqu'à l'obtention d'un follicule dominant mais c'est un recrutement multifolliculaire qui se fait ce qui permet de réduire de moitié les doses utilisées afin d'entraîner l'atrésie des autres follicules et n'en garder qu'un seul.

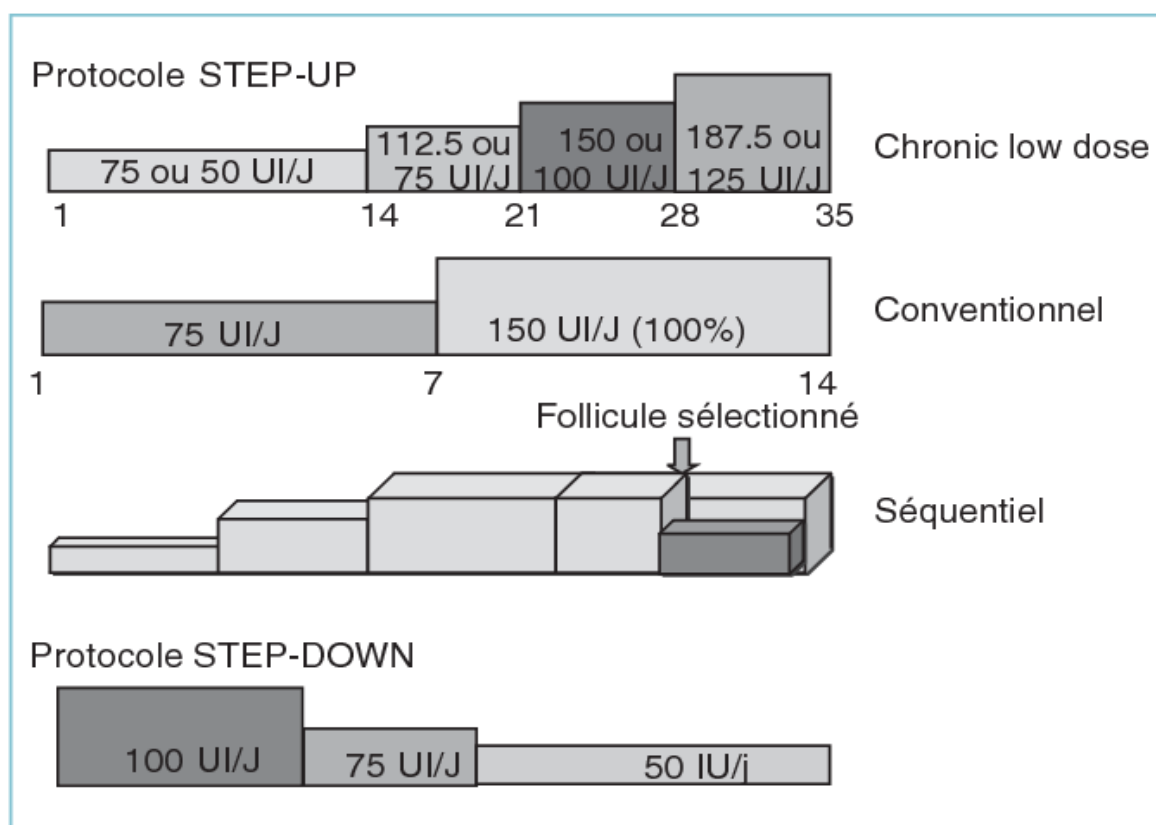


Figure 14 : protocoles réalisables avec des gonadotrophines (31).

**Protocole step-up low doses :**

On part d'un protocole step-up avec des doses plus faibles comprises entre 25 et 50UI/J jusqu'à l'obtention du follicule. Si le résultat n'est pas probant, la même dose sera maintenue pendant 14 jours puis augmentée à raison de 50% tous les 7 jours.

**Protocole séquentiel ou protocole step-up/step-down :**

Le projet est de partir d'un protocole step-up en augmentant les doses

progressivement de 50% puis quand le follicule apparaît de diminuer les doses de moitié afin de réduire rapidement le nombre de follicules intermédiaires.

#### Mécanisme d'action :

L'injection de FSH et/ou de LH (quelque soit la forme utilisée, qu'elle soit recombinante ou extractive) va reproduire la croissance folliculaire normale. Souvent seule la FSH est injectée car la LH est généralement en quantité suffisante (seuil à 1,2 UI/L).

#### Utilisation :

Un taux stable de FSH n'est obtenu qu'à partir du 5<sup>ème</sup> jour d'injection.

La dose est à adapter à chaque patiente en fonction de l'indication, de son âge et de la réponse ovarienne, du rang de la tentative et des effets indésirables. L'adaptation des doses est progressive.

Indication : En première intention chez les patientes avec une anovulation d'origine hypophysaire (groupe I de l'OMS) et en deuxième intention dans le groupe II en cas d'échec au citrate de Clomifène ou de la pompe à GnRH. Les gonadotrophines sont aussi utilisées en préalable d'une FIV (= fécondation *in vitro*) ou d'une IUI (= insémination intra-utérine).

#### Monitoring :

Il est important pour limiter les effets indésirables et indispensable pour pouvoir faire le déclenchement en fonction du nombre de follicules et du terrain. Il n'est réalisable qu'à partir du 5<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> jour.

Une échographie et un dosage hormonal sont réalisés (œstradiol souvent, LH et progestérone dans certains cas) et un test de Hühner est également possible lors du premier cycle.

#### Effets indésirables :

- grossesses multiples
- SHO
- FCS
- accidents thrombo-emboliques

- troubles digestifs

#### Contre-indications :

- tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
- tumeurs ovariennes ou cancer du sein
- saignement génital intermittent
- malformation génitale ou fibrome
- kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne (sauf en cas de dystrophie ovarienne polykystique)

#### Spécialités :

Il existe des spécialités de gonadotrophines recombinantes et des spécialités de gonadotrophines extractives. Ces deux formes génèrent de bons résultats tant au niveau des inductions que des taux de grossesses.

#### **Gonadotrophines extractives :**

- association FSH-LH : Ménotropine (MENOPUR®, FERTISTARTKIT®)
  - MENOPUR® 75 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable, en sous-cutané ou en intramusculaire.
  - MENOPUR® 600 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable, en sous-cutané.
  - FERTISTARTKIT® 75UI/1mL ou 150UI/1mL, poudre et solvant pour solution injectable, en sous-cutané ou en intramusculaire.
- FSH seule : Urofollitropine (FOSTIMONKIT®) 75 ou 150 ou 225 ou 300 UI/1mL, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie, en sous-cutané.

#### **Gonadotrophines recombinantes :**

- association FSH-LH : follitropine + lutropine (PERGOVERIS®)
  - PERGOVERIS® 150UI/75UI, poudre et solvant pour solution injectable, en sous-cutané.
  - PERGOVERIS® (300UI +150UI)/0,48mL ou (450UI + 225UI)/0,72mL ou (900UI + 450UI)/1,44mL , solution injectable en stylo pré-rempli, en sous-cutané.



- LH seule : Lutropine (LUVÉRIS®) 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable, en sous-cutané.
- FSH seule :
  - Corifollitropine  $\alpha$  (ELONVA®) 100 ou 150 $\mu$ g/0,5mL, solution injectable en seringue pré-remplie, en sous-cutané.
  - follitropine  $\alpha$  (BEMFOLA®/GONAL-f®/OVALEAP®)
    - BEMFOLA® 0,75UI/0,125mL ou 150UI/0,25mL ou 225UI/0,375mL ou 300UI/0,50mL ou 450UI/0,75mL solution injectable en stylo pré-rempli, en sous-cutané.
    - GONAL-f ® 75UI solution injectable monodose ou GONAL-f® 1050UI/1,75mL solution injectable multidose, en sous-cutané.
    - GONAL-f® 300UI/0,5mL ou 450UI/0,75mL ou 900UI/1,5mL en stylo pré-rempli, en sous-cutané.
    - OVALEAP® 300UI/0,5mL ou 450UI/0,75mL ou 900UI/1,5mL en solution injectable en cartouche, en sous-cutané.
  - Follitropine  $\beta$  (PUREGON®)
    - PUREGON® 50UI/0,5mL solution injectable, en intramusculaire ou en sous-cutané
    - PUREGON® 300IU/0,36mL ou 600UI/0,72mL ou 900UI/1,08mL solution injectable, en sous-cutané.
  - Follitropine  $\delta$  (REKOVELLE®) 12 $\mu$ g/0,36mL ou 36 $\mu$ g/1,08mL ou 72 $\mu$ g/2,16mL, solution injectable en stylo pré-remplie, en sous-cutané.

***Une gonadotrophine recombinante chorionique :***

Mécanisme d'action : Elle est administrée pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après avoir réalisé une stimulation de la croissance folliculaire.

Utilisation : Dans le cadre d'une stimulation paucifolliculaire, de faibles doses seront suffisantes et en multifolliculaire, une dose plus importante sera nécessaire pour déclencher l'ovulation. Souvent administrée avant une ponction en vue d'une PMA, l'unique injection d'HCG (en sous-cutanée) devra alors être réalisée le soir entre 21 et 23H avant la ponction du lendemain car l'ovulation surviendra dans les 36 à 40H suivantes.

### Indications :

- Traitement d'une stérilité par anovulation ou dysovulation pour le déclenchement de l'ovulation dans le cadre d'une PMA quelques heures avant une ponction ovocytaire.
- Traitement des femmes pour une superovulation en vue d'une PMA comme une FIV.
- Traitement des femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires.

Contre-indications: ce sont les mêmes que pour les gonadotrophines.

### Spécialités :

- choriogonadotropine  $\alpha$  (OVITRELLE®) 250 $\mu$ g/0,5 mL, solution injectable en stylo pré-rempli, voie sous-cutanée.

#### c) Les protocoles poly-ovulants :

Ces protocoles sont surtout utilisés pour des recrutements multifolliculaires avant une AMP. Ils ne seront pas proposés dans le cadre d'une stimulation ovarienne simple. Ces protocoles reposent sur 2 ou 3 étapes clés :

- stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines,
- désensibilisation hypophysaire par les analogues de la GnRH
- et déclenchement de l'ovulation par l'HCG.

#### ➤ Protocoles avec des agonistes de la GnRH :

##### **Protocole court :**

Ce protocole repose sur l'effet flare-up des agonistes (figure 15). Il est utilisé en phase folliculaire, entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>eme</sup> jour. On a alors une libération d'hormones gonadotropes qui, couplée aux gonadotrophines injectées à partir du 3<sup>eme</sup> jour (en même temps donc que l'agoniste), va permettre le recrutement folliculaire. L'agoniste est poursuivi jusqu'à l'administration d'HCG et permet une désensibilisation de l'hypophyse.

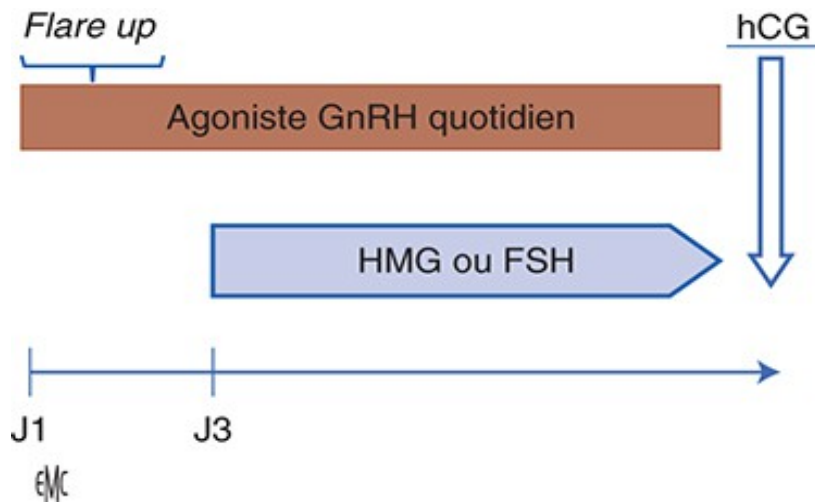


Figure 15 : Protocole court agoniste (52).

*NB: HMG = Human menopausal gonadotropin = gonadotrophines ménopausiques humaines (ex : MENOPUR®)*

**Protocole long :**

Ce protocole est le plus utilisé en France car le taux de grossesses obtenues serait meilleur qu'avec le protocole court (figure 16).

Le but est d'induire une désensibilisation de l'hypophyse afin d'obtenir une quiescence ovarienne avant d'entamer la stimulation avec les gonadotrophines. L'agoniste peut être débuté soit en fin de phase lutéale du cycle précédent (entre J21 et J23) ou au début de la phase folliculaire (J1 ou J2) à des doses comprises entre 150 et 300UI/J. Il est seul jusqu'à J14 puis débute alors la stimulation par les gonadotrophines. L'administration de l'agoniste est poursuivie jusqu'à l'administration de l'HCG (donc environ 10 à 14J). Le monitoring de la réponse ovarienne se fait à partir de J6.

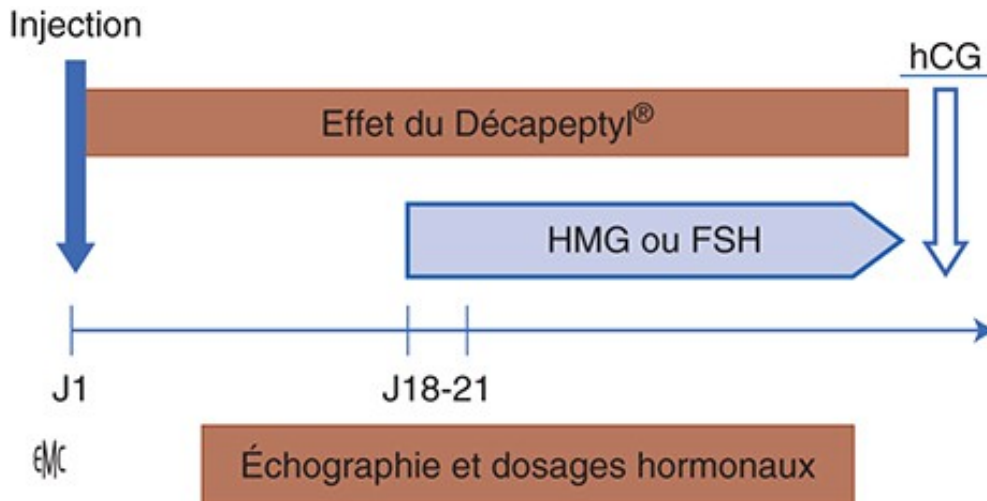


Figure 16 : Protocole agoniste long (52).

### Mécanisme d'action :

Ces traitements génèrent un double effet:

- Une phase initiale de stimulation avec « l'effet flare-up » qui dure 24 à 48H où les taux de la FSH et de la LH augmentent en même temps qu'une stimulation de la sécrétion des stéroïdes.
- Puis une phase secondaire, où le taux de LH s'effondre induisant donc une diminution de la sécrétion des stéroïdes sexuels provoquant une castration chimique. C'est une phase de désensibilisation.

La GnRH est alors administrée en continu (et non pas pulsatile) ce qui va entraîner la diminution de la sécrétion des gonadotrophines.

### Utilisation :

Ces agonistes ont une activité supérieure (de 50 à 200 fois) à celle de la GnRH L'« effet flare-up » sera moins important si l'agoniste est administré en fin de phase lutéale du cycle précédent.

A la fin du traitement, un effet réfractaire sera constaté pendant 5 à 8 jours car l'agoniste bloque les récepteurs aux cellules gonadotropes (qui sont internalisés) et donc quelques jours seront nécessaires pour que ceux-ci soient de nouveau fonctionnels.

En fonction de la forme du médicament, l'action sera prolongée de 12H à 4 semaines (en intraveineuse, on a des formes LP donc de longue durée d'action, et en sous-

cutanée on a une action courte de 12H ou plus longue de 28jours)

Ils ont aussi bien d'autres indications que la stimulation (endométriose, contraception...)

Indication : L'utilisation des agonistes est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée notamment quand on a une stimulation par les gonadotrophines en PMA.

Effets indésirables :

- kystes ovariens
- SHO
- métrorragies
- allergies
- hypo-estrogénie marquée par bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, céphalée
- dépression
- ostéoporose possible avec une perte osseuse de 5% en 6 mois.

Spécialités :

- Nafaréline (SYNAREL®) 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale
- Triptoréline (DECAPEPTYL®)
  - DECAPEPTYL® 0,1mg poudre et solvant pour solution injectable, en sous-cutané
  - DECAPEPTYL® LP 3mg poudre et solvant pour suspension injectable, en intramusculaire

➤ Protocoles avec des antagonistes de la GnRH :

**Protocole à dose unique ou monodose :**

Une seule injection de 3mg sera administrée avec une efficacité d'environ 4 jours à partir de J7 (en fin de phase folliculaire). (Il n'est plus utilisé aujourd'hui car il n'existe plus de traitement antagoniste disponible en dose unique à ce jour).

**Protocole multidose :**

Une injection quotidienne de 0,25mg (donc des doses faibles) est pratiquée à partir de J5 jusqu'au jour de déclenchement inclus (figure 17).

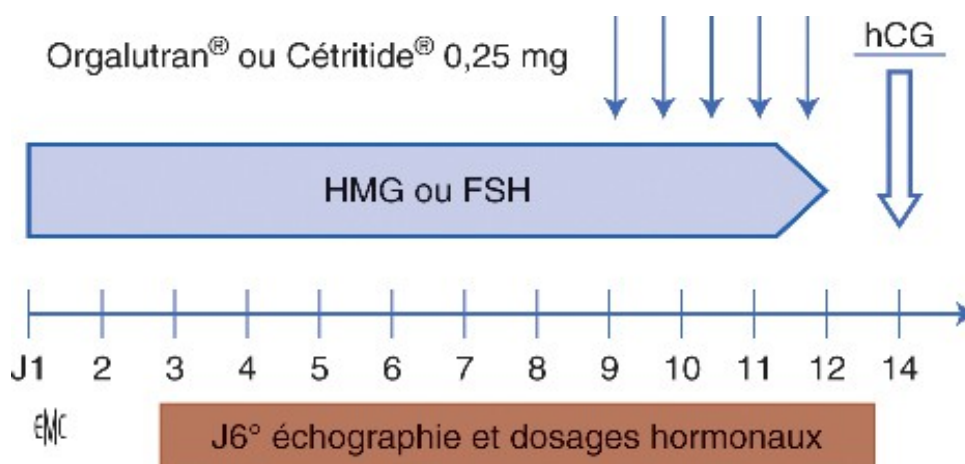


Figure 17 : Protocole antagoniste à doses multiples (52).

#### Mécanisme d'action :

Ils bloquent de façon rapide mais réversible la sécrétion des gonadotrophines et prévient le pic prématuré de LH. Ils inhibent donc la sécrétion des gonadotrophines de façon immédiate et directe sans avoir d'effet « flare-up » empêchant la liaison de la GnRH à ses récepteurs. Cependant, ils ne modifient pas les récepteurs donc l'ovulation peut être déclenchée par un agoniste de la GnRH au cours d'un protocole antagoniste et il n'existe pas de période réfractaire à l'arrêt de ces traitements.

#### Utilisation :

L'administration de l'antagoniste doit se faire à jour fixe ou en fonction de la réponse ovarienne selon le protocole utilisé.

Ils sont utilisés en sous-cutané, pour une action rapide. Leur demi-vie est de 12H ce qui implique que les injections soient répétées matin ou soir à heure fixe.

Leur utilisation est plus avantageuse que celle des agonistes car l'action est plus rapide avec moins d'effets indésirables et un meilleur taux de grossesses. Les doses utilisées sont plus faibles, et la durée de traitement plus courte. Tous ces éléments sont très importants pour les futurs parents car 1 couple/6 abandonne en cours de stimulation car les traitements sont trop difficiles à supporter.

Les protocoles antagonistes ont l'inconvénient d'avoir une cohorte folliculaire pas très

homogène et une difficulté dans la programmation des cycles pour réguler l'activité des ponctions. Il faut donc utiliser des œstrogènes ou des œstroprogestatifs en complément de ces antagonistes pour permettre une homogénéisation.

#### Indication :

Ces doses multiples sont utilisées dans la prévention de l'ovulation prématurée lors d'une stimulation par les gonadotrophines en vue d'une PMA.

#### Contre-indications :

- insuffisance rénale ou hépatique sévère

#### Effets indésirables :

- SHO
- allergie au point d'injection

#### Spécialités :

- Cetorelix (CETROTIDE®) 0,25mg/mL poudre et solvant pour solution injectable, en sous-cutané
- Ganirelix (ORGALUTRAN®/FYREMADEL®)
  - ORGALUTRAN® 0,25mg/0,5mL solution injectable en seringue pré-remplie, en sous-cutané
  - FYREMADEL® 0,25mg/mL solution injectable en seringue pré-remplie, en sous-cutané.

➤ Protocole pour une stimulation douce :

La première partie du cycle se fait de façon naturelle, on va juste venir soutenir le développement d'un ou plusieurs follicules en prévenant l'atrésie par l'injection de gonadotrophines.

La date d'injection des gonadotrophines proposera 2 protocoles :

- introduction au 8<sup>eme</sup> jour du cycle pour obtenir un ou deux follicules = cycle semi-naturel
- introduction au 5<sup>eme</sup> jour afin de développer 3 à 7 follicules = c'est la mild-stimulation

Un antagoniste de la GnRH sera couplé aux gonadotrophines pour réduire le risque

d'ovulation prématurée.

Ces protocoles seront proposés chez les patientes non répondeuses à une stimulation classique.

Un protocole unique standard n'existe pas. Le choix dépend de l'âge de la patiente, du poids, de l'indication, de la profondeur du déficit...

#### d) Soutien psychologique :

Dans le cadre d'une stimulation, le couple est en grande difficulté voire en détresse. De ce fait, un entretien psychologique est souhaitable lors de la prise en charge. Il est même indispensable :

- pour aider à gérer la lourdeur des traitements qui sont très contraignants
- pour dédramatiser l'absence de grossesse spontanée
- pour anéantir le stress généré par le facteur temps et les difficultés dans ces moments-là.
- Pour digérer la déception et l'annonce du diagnostic et redonner de l'espoir même s'il s'amenuise avec le temps.
- pour permettre de déceler un traumatisme chez l'un des deux partenaires pouvant être responsable d'un blocage empêchant le déclenchement d'une grossesse spontanée.

Pour toutes ces raisons, une consultation ne peut être que bénéfique pour un couple devant affronter un processus de stimulation. Le but est d'essayer de mieux accepter l'attente et les traitements voire l'échec.


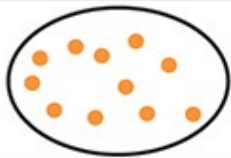
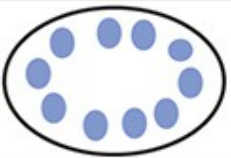

Des études ont montré que l'apport de cette consultation a permis d'améliorer le taux de grossesses mais sans avoir eu d'influence sur le stress et l'anxiété que le couple peut ressentir.

#### e) Choix du protocole selon 4 profils :

Pour résumer les indications des différents protocoles, 4 profils sont retrouvés selon la classification de l'OMS : groupe I, IIa, IIb et III (tableau 3).



Tableau 3 : Classification OMS des troubles de l'ovulation (52).

	<b>Normo-ovulante</b>	<b>OMS 1</b>	<b>OMS 2</b>	<b>OMS 3</b>
Estradiol	Normal	Bas	Normal	Élevé
FSH	Normale	Basse	Normale	Élevée
LH	Normale	Basse	Élevée	Élevée
AMH	Normale	Normale à élevée	Normale à très élevée	Basse
Ovaire				

EMC

➤ Groupe I :

Il regroupe les anovulations d'origine centrale par déficit quantitatif des gonadotrophines où la LH et la FSH sont diminuées associé à la présence d'une hypoestrogénie.

**Traitement :**

- Pour les troubles d'origine hypothalamique, la pompe à GnRH sera proposée.
- Pour les troubles d'origine hypophysaire, les gonadotrophines seront utilisées.

➤ Groupe II :

Il associe les anovulations ou dysovulations d'origine centrale par déficit qualitatif des gonadotrophines. Ici les taux des gonadotrophines seront dans les normes. Le groupe IIa regroupe les anovulations ou dysovulations eugonatotropes (FSH > LH) et le groupe IIb, les SOPK.

**Traitement :**

- pour le groupe IIa, les anti-œstrogènes seront utilisés en première intention ou les gonadotrophines
- pour le groupe IIb, les anti-œstrogènes seront donnés en premier lieu ou les

gonadotrophines contenant uniquement de la FSH.

➤ Groupe III :

Il comprend les anovulations ou dysovulations d'origine ovarienne, avec une FSH élevée, un taux d'estradiol augmenté et un taux d'inhibine B diminué.

**Traitement :**

Pas de traitement de stimulation, cette situation nécessitera un don d'ovocytes.

➤ Infertilités inexplicées :

Elles vont nécessiter la plupart du temps une AMP (FIV ou IIU). Avant de réaliser une AMP, on débutera une stimulation ovarienne.

Avant une FIV, une stimulation par des agonistes ou des antagonistes de la GnRH sera démarrée.

Avant une IIU, c'est une stimulation avec des anti-œstrogènes ou des gonadotrophines qui sera proposée.

## **2) Les autres traitements disponibles (7-27-38-44-52-55) :**

Selon les causes d'infertilité, on aura le choix entre différents traitements et différents protocoles.

### a) En cas d'infertilité due à une infection :

➤ L'antibiothérapie :

Devant un contexte infectieux, les antibiotiques seront le traitement de première intention. Les infections sont la première cause d'infertilité en France. Les contaminations les plus souvent retrouvées sont des infections à *Chlamydiae* et à *Mycoplasma* qui peuvent provoquer par exemple, des obstructions tubaires induisant une infertilité. De ce fait, avant d'entamer une stimulation, un dépistage sera réalisé.

➤ La corticothérapie :

Elle peut également être utilisée grâce à son action immunosuppressive, notamment dans les infertilités d'origine immunologique (anticorps anti-spermatozoïdes).

b) La prémédication avant une stimulation dans certains cas :

➤ Les œstroprogestatifs :

Ils ont un effet anti-gonadotropes ce qui va permettre de corriger temporairement les anomalies de la folliculogénèse avec une diminution du nombre de follicules en croissance. Le but est donc d'augmenter la réponse ovarienne, d'éliminer le pic de LH permettant de diminuer les doses de gonadotrophines nécessaires lors de la stimulation. Son utilisation est aussi possible avant une stimulation par des antagonistes de la GnRH.

L'utilisation des œstroprogestatifs est intéressante en présence d'une dysovulation ou d'une anovulation avec un taux de LH élevé.

Effets indésirables :

- troubles digestifs
- tensions mammaires
- prise de poids
- acné
- modification de l'humeur ou de la libido
- maux de tête

Contre-indications :

- cancers hormonaux
- saignements d'origine inconnue
- antécédents de thrombose
- hypertension artérielle ou insuffisance coronarienne
- insuffisance rénale ou hépatique sévère
- adénome hypophysaire

### Spécialités :

Des pilules associatives sont alors prescrites :

- désogestrel + éthinylestradiol (DESOBEL®, VARNOLINE®)
- Nomégestrol + ethinylestradiol (ZOELY®)

#### ➤ Les œstrogènes :

L'estradiol (PROVAMES®, ESTREVA®...) est proposé en pré-traitement avant une stimulation par les antagonistes de la GnRH.

En effet, ces œstrogènes sont prescrits 5 jours avant la fin du cycle précédent la stimulation. Le début de la programmation de la stimulation est alors variable pour pouvoir choisir le jour voulu.

### Effets indésirables :

- troubles digestifs
- tension mammaire
- irritabilité
- jambes lourdes

### Contre-indications :

- accidents thrombo-emboliques veineux
- cancers hormonodépendants
- maladie hépatique grave
- saignement génital intermittent

#### d) Autres traitements :

##### ➤ La Metformine :

La Metformine est un biguanide utilisé habituellement dans le traitement du diabète pour diminuer la glycémie.

Mais selon certaines études, elle serait efficace pour augmenter le nombre d'ovulations spontanées et le nombre de grossesses. Elle est donc utilisée dans le but de normaliser l'ovulation seule ou en association avec le citrate de Clomifène chez les patients avec un SOPK.

Elle diminue aussi le taux de testostérone donc elle est intéressante dans l'hyperandrogénie et elle amoindrit aussi le risque de croissance multifolliculaire. Elle améliorerait également la vascularisation du follicule et la qualité du corps jaune.

Le traitement par la Metformine peut durer jusqu'à trois mois tout en gardant une surveillance de la glycémie qui est diminuée avec la Metformine.

#### Effets indésirables :

- les troubles digestifs sont les principaux retrouvés.

#### Contre-indications :

- insuffisance rénale ou hépatique ou cardiaque
- acidocétose

➤ Les agonistes dopaminergiques dans l'hyperprolactinémie :

#### Utilisation :

Dans ce contexte, les agonistes dopaminergiques deviennent des anti-prolactiniques induisant une diminution de la synthèse de la prolactine. Celle-ci étant sécrétée la nuit, une adaptation de la prise de ces traitements sera plus efficace.

#### Effets indésirables :

- troubles digestifs
- hypotension
- malaise
- dépression
- congestion nasale

#### Contre-indications :

- troubles circulatoires sévères
- insuffisance coronarienne

#### Spécialités :

##### ***Dérivés de l'ergot de seigle :***

- Lisuride (DOPERGINE®), comprimés à 0,5 mg : 3 ou 4 prises/J en

augmentant les doses progressivement pour limiter les effets indésirables.

- Cabergoline (DOSTINEX®) comprimés à 0,5mg : 1comprimé par semaine.

**Non dérivé de l'ergot de seigle :**

- Quinagolide (NORPROLAC®) comprimés à 75µg ou 150µg : 1 prise le soir au coucher.

➤ Les progestatifs dans l'insuffisance lutéale :

Ils servent à soutenir la phase lutéale après l'utilisation de la pompe à GnRH ou des gonadotrophines. Cette phase lutéale sera réduite suite à l'émergence de plusieurs follicules qui vont donc donner plusieurs corps jaunes induisant un excès de progestérone et des œstrogènes. On aura alors une diminution de la LH entraînant ce raccourcissement de la phase lutéale.

Utilisation :

Par voie vaginale, avec une posologie variable de 200 à 600mg/J

Effets indésirables :

- somnolence
- vertiges
- légers saignements

Spécialités :

- Progestérone (ESTIMA®, UTROGESTAN®) 100 mg ou 200 mg, voie vaginale ou orale.

➤ Les anti-aromatases :

Mécanisme d'action :

Les aromatases sont des enzymes, exprimées au niveau ovarien, permettant la synthèse d'œstrogènes par conversion de la testostérone en estradiol et la  $\delta$ 4-androstènedione en estrone.

Elles sont utilisées, dans ce cas-là, pour diminuer la concentration en estradiol par inhibition de la conversion des androgènes en œstrogènes. L'effet est alors d'augmenter la FSH stimulant alors la croissance folliculaire afin d'obtenir un follicule

dominant et donc d'induire l'ovulation. Attention cependant car on va avoir une accumulation d'androgènes donc il ne faut pas utiliser ces traitements chez les patients qui ont un SOPK.

#### Utilisation :

Dans l'avenir, l'objectif est de les proposer seuls en cas d'anovulation ou en association avec les gonadotrophines, pour diminuer les complications dues à l'induction d'ovulation.

Ils n'ont pas d'effet anti-œstrogènes sur l'endomètre et sur le col.

#### Indication :

Ils sont utilisés dans le cadre d'une stimulation dans d'autres pays mais c'est hors AMM pour le moment en France.

#### Effets indésirables :

- bouffées de chaleur
- perte de cheveux
- céphalées, vertiges
- troubles digestifs
- éruption cutanée
- prise ou perte de poids
- douleurs osseuses et musculaires
- pertes vaginales et saignements
- augmentation des transaminases

#### Spécialités :

- Létrozole (FEMARA®) comprimés à 2,5mg : 1 ou 2 prises/J pendant 5J
- anastrozole (ARIMIDEX®) comprimés à 1mg
- Exemestane (AROMASINE®) comprimés à 25mg.

Il semblerait que le létrozole soit aussi efficace que le citrate de Clomifène. L'intérêt est donc d'avoir une bonne croissance paucifolliculaire sans avoir les effets anti-œstrogéniques du citrate de clomifène.

### **3) Complications de la stimulation ovarienne (27-40-41-47-51-57-65-66) :**

Les protocoles de stimulation ont de nombreux effets indésirables et peuvent induire en plus des complications. Les protocoles avec des antagonistes de la GnRH comportent moins de risques, moins d'effets indésirables et une meilleure qualité ovocytaire mais ils ne sont utilisés que dans l'AMP selon le protocole choisi.

Le monitoring de l'ovulation va permettre de vérifier la fonction ovarienne au cours de la stimulation, de limiter les effets indésirables et d'éviter au maximum les complications qui peuvent être induites par ces traitements.

#### a) Les risques à court terme :

##### ➤ Le Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHO) :

Il existe différents degrés dans ce syndrome et différentes classifications pour les définir. Ici on se basera sur la classification faite par l'OMS, qui est la plus utilisée et qui établit 4 stades de gravité (tableau 4). Les symptômes sont dépendants de la gravité et surviennent rapidement (environ 3 à 10 jours après le traitement). Un SHO peut engager le pronostic vital.

L'hyperstimulation est due à un accroissement d'un certain nombre de follicules ainsi qu'à la création d'un 3<sup>ème</sup> secteur vasculaire due à l'augmentation de la perméabilité vasculaire. C'est la conséquence d'une lutéinisation massive de nombreux follicules avec une augmentation du volume ovarien. On a alors une accumulation massive de liquide qui va être à l'origine d'une défaillance multi-viscérale.

#### ***Facteurs de risques de faire un SHO :***

- un âge jeune < 35ans
- un IMC bas
- un SOPK
- un nombre de follicules trop important > 35



- une grossesse débutante
- un taux d'œstradiol > 3000 pg/mL
- l'utilisation d'agonistes du GnRH ou de l'HCG

#### SHO mineur:

Ces critères de définition sont :

- une augmentation du volume ovarien < 5cm
- un inconfort pelvien : pesanteur, tension abdominale
- une production stéroïdienne massive : estradiol > 2000pg/mL

#### SHO modéré:

- augmentation du volume ovarien entre 5 à 12 cm
- troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées...)
- distension abdominale

#### SHO sévère:

- augmentation du volume ovarien > 12cm
- ascite
- hypovolémie avec oligurie
- épanchement pleural
- troubles de la coagulation, accidents thrombo-emboliques.

#### SHO critique:

- ascite
- détresse respiratoire
- insuffisance rénale aiguë
- hyperleucocytose
- accidents thrombo-emboliques
- épanchement péricardique

Tableau 4 : Classification des différents degrés de SHO selon l'OMS (77).

## CLASSIFICATIONS : PLUSIEURS

- **OMS (1973) +++ 3 stades + 4<sup>ème</sup> stade de Navot : SHO Critique**

<b>HSO mineure</b> <b>20 – 30 %</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ V<sub>3</sub> ovarien &lt; 5 cm</li> <li>• Inconfort pelvien</li> </ul>
<b>HSO modérée</b> <b>6 %</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V<sub>3</sub> ovarien 5 à 12 cm</li> <li>• Tbles digestifs (nausées, vomissements, Tbles du transit)</li> <li>• Distension abdominale</li> <li>• Hte 40 – 45 %</li> </ul>
<b>HSO sévère</b> <b>0,5 - 2 %</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V<sub>3</sub> ovarien &gt; 12 cm</li> <li>• Ascite importante</li> <li>• Oligurie / IR</li> <li>• Ect pleural + / - péricardique</li> <li>• Tbles de la coagulation et accdt TE</li> <li>• Hte 45 – 55 %</li> </ul>
<b>HSO critique</b> <b>&lt; 0,5 %</b>	Situations extrêmes avec atteintes vitales : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascite majeure / Hydrothorax / Epcht péricardique</li> <li>• SDRA / IRA</li> <li>• Accdt TE ++</li> <li>• Hte &gt; 55 % / Créat élevée / GB &gt; 25000 / Cytolyse hépatique</li> </ul>

### **La prise en charge :**

Elle est fonction de la gravité :

- dans les SHO minimales : la patiente sera rassurée et mise au repos avec une prise d'antalgiques et le port de bas de contention. Elle sera informée des signes de gravité qui nécessiteront une hospitalisation (prise de poids rapide, œdèmes, tension abdominale...)
- dans les SHO modérés : surveillance par échographie et bilan biologique en milieu hospitalier de préférence, des antalgiques et des anti-émétiques, du repos, une bonne hydratation (1L à 1,5L/J) et le port de bas de contention voire l'ajout d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), une surveillance de la diurèse. Une évolution favorable est constatée dans les deux à trois semaines.
- dans les SHO sévères : traitement de l'hypovolémie, surveillance clinique en hospitalisation ainsi que biologique et échographique, l'hydratation se fait au sérum physiologique, ponction de l'ascite, port de bas de contention et héparine. L'hospitalisation dure entre 2 à 4 semaines.

La prise en charge n'est que symptomatique, pas curative. Le seul traitement repose sur la prévention.

**Traitement préventif :**

- détection des facteurs de risques (vus précédemment)
- utilisation de faibles doses chez les patientes qui sont hyper-répondeuses (SOPK, Antécédents SHO)
- diminution des doses de gonadotrophines si réponse excessive
- attente de 4 jours maximum quand le taux d'œstradiol est trop élevé
- utilisation de la progestérone en phase lutéale à la place de HCG
- annulation du cycle ou réalisation d'un recueil ovocytaire si suspicion de SHO
- administration d'agonistes dopaminergiques

D'où l'importance du monitoring de la stimulation et de trouver la dose minimale efficace pour éviter ces problèmes.

➤ Complications thrombo-emboliques :

Elle surviennent souvent avec un SHO ou alors suite à une prise médicamenteuse. L'hémostase sera modifiée tout comme le taux d'œstrogènes provoqué par la stimulation, ce qui va induire des thromboses.

Elles seront retrouvées dans des terrains inhabituels notamment au niveau de la partie supérieure du corps.

Ces complications peuvent aussi engendrer des embolies pulmonaires.

➤ Torsions d'annexes :

Une torsion d'annexe est une urgence chirurgicale qui peut parfois nécessiter une ovariectomie ou une annexectomie (ablation ovaire et trompe).

La douleur est assez significative : douleur en coup de poignard.

➤ Grossesses multiples, fausse couche spontanée (FCS), GEU :

Le nombre de grossesses multiples augmente sous stimulation ayant pour conséquence la naissance de bébés prématurés avec ou sans séquelles.

Une grossesse multiple augmente le risque de faire une fausse couche spontanée et induit aussi d'avantage de complications obstétricales et néonatales.

La fausse couche spontanée se manifeste par un arrêt de la grossesse au cours du premier trimestre. L'âge maternel et les anomalies chromosomiques sont des facteurs de risques d'une FCS.

La grossesse extra-utérine survient souvent à la suite d'un dommage tubaire.

#### b) Les risques à long terme :

##### ➤ Ménopause précoce :

On craint un épuisement folliculaire mais normalement les traitements inducteurs de l'ovulation ne devraient pas provoquer d'épuisement folliculaire. Les études sont contradictoires à ce sujet par conséquent aucun lien clair n'a pu être établi pour le moment.

##### ➤ Cancer du sein, des ovaires ou de l'utérus :

Les données des études sont variables et encore controversées mais il n'y a pas d'études établissant un lien clair entre la stimulation et l'augmentation du risque de cancer en partie expliqué par le fait que l'infertilité est déjà elle-même un facteur de risque de cancer ovarien.

Il faut aussi savoir que les cancers expriment des récepteurs aux gonadotrophines qui favorisent la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose. De nombreuses études ont disculpé l'administration de gonadotrophines lors d'une stimulation ovarienne sur la présomption de sur-risque de cancer.

Un lien est difficile à évaluer, à établir car il existe aussi des facteurs liés au terrain et d'autres qui sont liés aux traitements.

## 4. Prise en charge des patientes à l'officine.

Le rôle du pharmacien est d'apporter un soutien, d'écouter et surtout de conseiller les patientes et leurs partenaires à la fois sur les traitements mais aussi pour améliorer les chances de grossesses.

### **1) Différents dispositifs : découverte et utilisation (38-58-62) :**

#### a) Différents systèmes d'injection :

On trouve en effet plusieurs types de systèmes disponibles :

- les stylos pré-remplis multidoses pour lesquels il suffit de régler la dose nécessaire à l'injection. Ils sont à jeter une fois qu'ils sont terminés ou que la période de conservation est dépassée. Il existe aussi des stylos unidoses prêts à l'emploi qui sont à jeter après usage. Ils sont tous à conserver au frigo avant ouverture. Après ouverture, certains se conservent au frais et d'autres à température ambiante.
- les seringues pré-remplies donc prêtes à l'emploi. Certaines sont fournies avec les aiguilles d'autres non, elles sont soit unidoses, soit multidoses.
- poudre et solvant qui sont à reconstituer ensemble afin d'obtenir la solution ou la suspension à injecter et cela se fait extemporanément. La reconstitution se fait à l'aide d'une aiguille et l'injection avec une autre. Les spécialités sont fournies avec le matériel nécessaire pour certaines et pour d'autres non.
- cartouches pour stylos : les cartouches viennent s'intégrer dans un stylo afin de le recharger . Le stylo est donc réutilisable et ne doit donc pas être jeté seule la cartouche est remplacée. Les cartouches sont à conserver au frais avant l'ouverture.

#### b) Conditions d'utilisation des médicaments et modalités de prise/d'injections et conservation :

On présente cela sous forme de tableau récapitulatif.

#### Pompe à GnRH :

Spécialités	conditionnement	posologie	conservation	A retenir
Gonadoréline	Dosée à 3,2mg, 1	10 à 80 µg/pulse,	après	solution injectée

(LUTRELEF®)	flacon de poudre et 1 flacon de solvant à reconstituer	en sous-cutané	reconstitution, la solution se conserve 3 jours. Avant ouverture à T° < 25°C	avec le dispositif LutrePulse Auto-injecteur à changé tous les 3 jours
-------------	--	----------------	--	--

### Gonadotrophines :

Spécialités	Conditionnement	Posologie	Conservation	A retenir
Ménotropine (MENOPUR®)	- boîte de 5 flacons dosés à 75 UI, solution injectable à reconstituer - boîte de 1 flacon dosé à 600 UI de solution injectable à reconstituer	En sous-cutané - Induction de l'ovulation ou IIU : 75 à 150 UI/J - FIV : 150 à 300 UI/J	Après reconstitution, solution se conserve 28 jours à T° < 25 °C Avant reconstitution, solution à 600 UI au frigo	75 UI : flacon à usage unique. Fournir seringues et aiguilles pour la reconstitution et l'injection 600 UI : flacon réutilisable, fourni avec les seringues pour administration
Ménotropine (FERTISTARTKIT®)	boîte de 5 ou 10 kits dosés à 75 UI et 150 UI, solution à reconstituer	En sous-cutané - Induction de l'ovulation ou IIU : 75 à 150 UI/J - FIV: 150 à 300 UI/J	T° < 25 °C	Flacon à usage unique Aiguilles et seringues fournies dans le kit
Urofollitropine (FOSTIMONKIT®)	boîte de 1 ou 5 kits dosés à 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI de solution injectable à reconstituer	En sous-cutané ou intramusculaire - Induction de l'ovulation ou IIU : 75 à 150 UI/J - FIV: 150 à 300 UI/J	T° < 25 °C	Flacon à usage unique Les seringues sont fournies dans le kit
Corifollitropine α (ELONVA®)	boîte de 1 seringue pré-remplie dosée à 100 ou 150UI	1 injection sous-cutanée unique dans l'abdomen : 100 ou 150 UI selon l'âge et le poids.	Au frigo entre 2 et 8 °C ou 28 jours maximum à T° < 25 °C	Forme LP (action sur 7 jours), indiquée en association à un antagoniste de la GnRH
Follitropine α	boîte de 1 stylo	En sous-cutané	Au frigo entre 2 et	Stylo à usage

(BEMFOLA®)		pré-rempli dosé à 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI, 450 UI	- Induction de l'ovulation ou IIU : 75 à 150 UI/J - FIV: 150 à 300 UI/J	8 °C ou à T° < 25 °C pendant 3 mois max	unique
Follitropine (GONAL-f®)	α	- boîte de 1 flacon avec seringue dosé à 75 UI ou 1050 UI de solution injectable à reconstituer Gonal-F Boîte de 1 stylo pré-rempli multidose à 300 UI, 450 UI, 900 UI	En sous-cutané - Induction de l'ovulation ou IIU : 75 à 150 UI/J - FIV: 150 à 300 UI/J	Au frigo entre 2 et 8 °C ou T° < 25 °C pendant 3 mois max Après ouverture, 28 jours max à T° ambiante	75 UI : Flacon à usage unique. Fournir une aiguille pour la reconstitution et une pour l'injection 1050 UI : flacon réutilisable jusqu'à 28 jours après reconstitution
Follitropine (OVALEAP®)	α	boîte de 1 cartouche multidose dosée à 300 UI, 450 UI, 900 UI	En sous-cutané - Induction de l'ovulation ou IIU : 75 à 150 UI/J - FIV: 150 à 300 UI/J	Au frigo entre 2 et 8 °C ou < 25 °C pendant 3 mois max Après ouverture, 28 jours max à T° ambiante	Ovaleap : cartouches à utiliser avec le stylo, aiguilles sont fournies OvaleapPen stylo réutilisable gratuit mais doit être prescrit.
Follitropine (PUREGON®)	β	- boîte de 5 flacons dosés à 50 UI ; - boîte de 1 cartouche dosée à 300 UI, 600 UI, 900 UI	En sous-cutané - Induction de l'ovulation ou IIU : 75 à 150 UI/J - FIV: 150 à 300 UI/J Voie intramusculaire possible pour le flacon dosé à 50UI.	Au frigo entre 2 et 8 °C ou à T° < 25 °C pendant 3 mois max après ouverture conservation 28 jours	Flacon : fournir seringue et aiguilles pour prélever et injecter la solution Cartouches: avec le stylo PuregonPen (un stylo tous les 2 ans) et aiguilles fournies
Follitropine (REKOVELLE®)	δ	Stylo pré-rempli dosés à 12µg, 36µg et 72µg	12 ou 24µg par dose quotidienne, en sous cutanée dans la paroi abdominale de préférence.	Avant ouverture au frigo entre 2 et 8°. Après ouverture : T° < 25°C pendant 28jours	Les aiguilles sont fournies avec stylo

Follitropine + Lutropine (PERGOVERIS®)	- 150/75 UI, boîte de 1 ou 10 flacons de solution injectable à reconstituer - stylos pré-remplis dosés à 300UI/150UI, 450UI/225UI et 900UI/450UI	En sous-cutané -1flacon/J et ajout d'un autre traitement si dose FSH insuffisante -1 dose/J avec le stylo	T° < 25 °C stylos sont à conserver au frigo entre 2 et 8°C	Flacons à usage unique Fournir seringues et aiguilles pour la reconstitution et l'injection
Lutropine (LUVERIS®)	boîte de 1 ou 3 flacons à 75 UI de sol. à reconstituer	1 dose de 75UI/J et ajout de la FSH avec un autre traitement.	T° < 25 °C	Flacons à usage unique Fournir seringues et aiguilles pour la reconstitution et l'injection

#### Gonadotrophines chorioniques :

Spécialités	conditionnement	posologies	conservation	A retenir
Choriogonadotropine $\alpha$ (OVITRELLE®)	250 $\mu$ g, boîte de 1 stylo pré-rempli	Une injection sous-cutanée de la totalité du stylo	Au frigo entre 2 et 8 °C	Tourner la molette du stylo jusqu'à « 250 » Injection à effectuer à une heure précise

#### Agonistes de la GnRH :

Spécialités	conditionnement	posologies	conservation	A retenir
Nafaréline (SYNAREL®)	0,2 $\mu$ g/dose, 1 flacon de 60 doses de pulvérisation nasale	1 instillation dans une narine le matin, dans l'autre le soir mais les doses peuvent être doublées	A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité	Nettoyer l'embout une à deux fois par semaine.
Triptoréline (DECAPEPTYL®)	- 3 mg LP, boîte de 1 flacon de solution injectable à reconstituer - 0,1 mg, boîte de	- 1 injection Intramusculaire - la posologie est propre à chaque personne.		Flacon à usage unique Flacons à usage unique. Fournir seringue



	7 flacons de solution injectable à reconstituer			et aiguilles pour la reconstitution et l'injection
--	--	--	--	--

### Antagonistes de la GnRH :

Spécialités	conditionnement	posologies	conservation	A retenir
Cetrorelix (CETROTIDE®)	0,25 mg, boîte de 1 flacon de solution à reconstituer	1 injection sous- cutanée/J dans la paroi abdominale jusqu'au déclenchement après 4 à 5 jours de stimulation par les gonadotrophines	Au frigo entre 2 et 8 °C, avant ouverture, possibilité de le garder à T° ambiante pendant 3 mois max à l'abri de la lumière	Flacon à usage unique. Seringue fournie
Ganirelix (ORGALUTRAN®)	0,25 mg Boîte de 1 ou de 5 seringue(s) pré-remplie(s)	1 injection sous- cutanée/J dans la cuisse jusqu'au déclenchement, après 4 à 5 jours de stimulation par les gonadotrophines	Conservation à l'abri de la lumière	Seringue à usage unique
Ganirelix (FYREMADEL®)	0,25 mg Boîte de 1 ou de 5 seringue(s) pré-remplie(s)	1 injection sous- cutanée/J dans la cuisse jusqu'au déclenchement, après 4 à 5 jours de stimulation par les gonadotrophines	Conservation à l'abri de la lumière	Seringue à usage unique

Pour la reconstitution des produits, on utilisera une aiguille 18G et des seringues de 1 ou 2mL. Pour l'administration en sous-cutanée, on utilise une aiguille de 25 ou 26 ou 30G.

#### c) L'injection des produits :

Certains dispositifs sont déjà prêts à l'emploi tandis que d'autres sont à reconstituer

juste avant l'utilisation. Les injections se font en intramusculaire ou en sous-cutané. Si l'injection en intramusculaire se fait par un professionnel de santé, les injections en sous-cutanées, elles, peuvent être faites par la patiente elle-même ou son conjoint mais uniquement à partir de la 2<sup>ème</sup> injection. La première sera réalisée par un professionnel de santé qui apprendra le geste à la patiente pour qu'elle puisse se l'auto-injecter ultérieurement.

➤ Formation à l'auto-injection :

Dans un premier temps, il faut préparer son matériel et réaliser la reconstitution du produit si nécessaire ou préparer le stylo.

**Préparer le stylo :**

- se laver les mains
- retirer le capuchon
- fixer l'aiguille à l'extrémité du stylo
- retirer l'enveloppe de protection de l'aiguille (sans la toucher avec les doigts)
- tenir le stylo à la verticale, aiguille vers le haut
- tourner le sélecteur de dose afin de faire perler une goutte à l'extrémité du stylo pour vérifier son bon fonctionnement
- tourner de nouveau le sélecteur de dose pour choisir la dose nécessaire
- piquer à 45°C ou à 90°C (selon si pli cutané ou non) et appuyer sur le bouton poussoir pour libérer la dose
- attendre quelques secondes avant d'enlever le stylo du site d'injection
- ôter l'aiguille en l'enlevant avec son enveloppe de protection et la jeter dans un collecteur DASRI
- replacer le capuchon

**Reconstitution d'une solution ou suspension :** elle doit être réalisée juste avant l'injection dans la plupart des cas, sauf quand un flacon multidoses est utilisé :

- laver les mains et utiliser une surface propre
- retirer l'opercule des flacons
- désinfecter la surface du flacon
- utiliser une aiguille pour transférer le solvant dans la poudre, lentement et en

- faisant couler le solvant sur la paroi (pas directement sur la poudre)
- agiter le flacon légèrement de bas en haut pour homogénéiser la solution (ne pas secouer)
  - la solution obtenue doit être limpide
  - prélever la dose à administrer avec une autre aiguille fixée sur une seringue pour réaliser l'injection

### ***L'injection sous-cutanée :***

- laver les mains et utiliser une surface propre
- insérer l'aiguille sur la seringue (ou le stylo)
- choisir le site d'injection (abdomen ou cuisse la plupart du temps)
- nettoyer le site d'injection à l'aide d'une compresse imprégnée d'un antiseptique alcoolique
- laisser sécher l'antiseptique quelques instants
- maintenir le tissu cutané entre le pouce et l'index afin de réaliser un pli cutané
- piquer la zone d'injection en insérant l'aiguille à 45 ou à 90°
- injecter lentement le produit (avec les stylos, il faut maintenir 10 secondes l'injection afin que le produit soit bien administré)
- retirer l'aiguille et la mettre directement dans un collecteur de déchets DASRI
- relâcher le pli cutané
- essuyer l'orifice d'injection avec une compresse
- lavage des mains et de la surface

### ***Conseils complémentaires :***

- penser à la reconstitution de la solution ou à la préparation du stylo si nécessaire avant de se préparer à l'injection ou si déjà prêt à l'emploi, penser à agiter le produit légèrement.
- changer le site d'injection à chaque fois (en décalant de quelques millimètres au moins)
- changer l'aiguille du stylo ou de la seringue à chaque utilisation. Une aiguille est à usage unique.
- penser au collecteur DASRI et à le changer lorsqu'il est plein en le ramenant à la pharmacie.

- ne jamais laisser une aiguille après usage sur un stylo ou une seringue au risque de contaminer la solution si celle-ci coule ou de se piquer.
- ne pas injecter à travers les vêtements au risque d'abîmer l'aiguille et de ne pas recevoir la dose correctement
- sortir le produit à reconstituer ou le stylo du frigo quelques minutes avant l'injection (20 à 30 minutes avant)
- rassurer la patiente si elle a quelques craintes et lui expliquer que faire les injections soi-même est un confort car elle ne dépend de personne et elle gère elle-même l'horaire de ses injections qui doivent être faites à heures régulières.
- le stylo Puregon nécessite une purge d'air avant son utilisation
- vérifier la conservation des produits
- penser à noter la date d'insertion des cartouches pour stylos rechargeables : afin de l'enlever au bout de 28 jours. De même pour les stylos, il est conseillé de noter la date d'ouverture afin de jeter le stylo lorsque les délais de conservation sont dépassés.

## **2) Rôle du pharmacien à l'officine dans l'accompagnement des patientes (64) :**

Qu'ils soient pharmacien ou médecin, leur rôle dans la prévention de l'infertilité est indéniable notamment dans la promotion des règles hygiéno-diététiques et des mesures préventives de l'infertilité (traitement des infections, limiter les toxiques, la prise en charge nutritionnelle et les informations sur la fertilité qui diminue avec l'âge et l'âge de la première grossesse qui recule en France).

a) Difficultés d'adaptation de l'ordonnance à la dispensation (posologies, contenance des spécialités) : Exemples d'ordonnances :

### **Ordonnance 1 :**

Prescription émanant d'un gynécologue obstétricien et comportant :

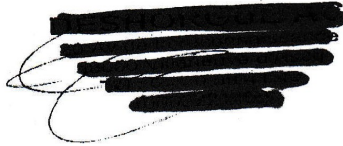
- MENOPUR 600 UI/mL : 1 boîte
- OVITRELLE 250 µg : 1 boîte

[REDACTED]  
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE  
ECHOGRAPHIE  
STERILITE  
SEXOLOGIE  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

VILLENEUVE D ASCQ, le 05/02/2019  
[REDACTED]



- MENOPUR 600 UI/ml Pdr & solv inj FI pdre+Ser slv/1ml (1 boîte)
- OVITRELLE 250 µg S inj en stylo prérempli 1Stylo/0,5ml+1Aig (1 boîte)



Sur cette ordonnance, nous n'avons aucune indication de posologie (le nombre d'unités à injecter, leur fréquence, l'heure d'injection, combien de temps...). Nous n'avons aucune information sur le protocole à suivre.

Les ordonnances doivent indiquer le nombre d'unités à injecter. Il est nécessaire de discuter avec la patiente pour récupérer un maximum d'informations afin de voir si elle dispose d'une autre ordonnance nous permettant de trouver les informations qu'il nous manque. Ne pas hésiter à contacter le médecin pour récupérer les informations nécessaires à la bonne dispensation de l'ordonnance et au bon déroulement du protocole. Délivrer ce traitement sans ces informations indispensables peut aboutir à un échec du protocole.

Ne pas oublier d'ajouter les conseils sur la prise des traitements mais également d'écouter et de conseiller la patiente.

**Ordonnance 2 :**

Prescription émanant du CHR, pôle d'assistance médicale à la procréation et comportant :

- Pergoveris : 100UI/J à compter du 2e jour des règles et qsp 14 jours
- Ovitrelle 250 µg/J, injection unique au moment indiqué par l'équipe médicale
- Fyremadel 0,25mg/0,5mL : à débiter seulement si besoin selon les informations données par l'équipe médicale.

Pôle Femme, Mère, Nouveau-Né  
Clinique de Gynécologie

Service d'Assistance Médicale à la  
Procréation et de Préservation de la  
Fertilité



[Redacted text]

STIM IIU

Lille, le 18/7/2019

Madame

- 1) PERGOVERIS : 100 UI/jour en sous-cutané à partir du 2<sup>ème</sup> jour des règles et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.  
QSP 14 jours.  
A renouveler en fonction des besoins. *soit 2 stylos de 500 UI*  
Injections sous-cutanées quotidiennes à partir de 17 heures.  
Dimanches et jours fériés compris – à domicile.
- 2) OVITRELLE 250 µg stylo : 1 stylo pré-rempli à injecter en totalité en sous-cutané à date et heure indiquées par l'équipe médicale.  
Injection sous-cutanée, à partir de 20 heures, à domicile. *09/07/19 11h*  
Dimanches et jours fériés compris.
- 1), 2) à renouveler pour *2* cycles.
- 3) FYREMADEL 0,25 mg/0,5mL : 1 seringue pré-remplie à injecter en sous-cutanée en fin de journée à partir de 17 heures et à débiter uniquement sur prescription médicale et seulement si nécessaire.  
A poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.  
QSP 3 jours.  
A renouveler 2 fois seulement si besoin.  
Injections sous-cutanées quotidiennes à partir de 17 heures  
Dimanches et jours fériés compris – à domicile.

ART . L 322-3-12

Ici, les posologies sont bien énoncées (en UI, la fréquence, l'horaire, la durée). Le protocole en cours est bien indiqué également (stimulation en vue d'une IIU). Cependant l'équipe médicale à ajouter une information supplémentaire concernant

l'utilisation du PERGOVERIS. En effet, il est précisé que deux stylos dosés à 900 UI sont nécessaires. Cette information permet de savoir ce que le prescripteur conseille puisque le Pergoveris est disponible en flacon ou en stylos. Dans les deux formes la dose recommandée est de 150UI mais il est possible d'injecter moins que 150UI. En calculant les doses nécessaires, on en déduit bien que le stylo dosé à 900UI est celui qui convient le mieux. Cependant, il existe plusieurs délivrances possibles si le service n'apporte pas la précision de la forme souhaitée du médicament. Les informations doivent être aussi précises que possible afin d'optimiser les chances de réussite. Ici c'est bien le cas. Attention aussi à bien vérifier lors de la dispensation que les traitements contiennent bien, à la fois, le produit et le nécessaire d'administration sinon il faudra fournir le matériel à part.

### **Ordonnance 3 :**

C'est une ordonnance du CHR, du pôle d'assistance médicale à la procréation et elle comporte :

- Synarel : 1 pulvérisation deux fois par jour, à débiter au 21eme jour du cycle précédant le cycle de stimulation
- Ovaleap : 300UI/J en sous cutané, pendant 14 jours.
- Ovitrelle 250µg stylo : injection unique la veille de la ponction, l'équipe médicale indiquera à la patiente la date de l'injection.

Service d'Assistance Médicale à la  
Procréation et de Préservation de la  
Fertilité  
UFs 4130 - 4132

FIV- protocole long agoniste nasal

Lille, le 30/10/2019

1) **SYNAREL**: ...1... pulvérisation(s) matin et soir (intervalle de 12 heures à respecter) à débiter le ...21...<sup>ème</sup> jour du cycle et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.  
QSP 4 semaines (soit 1 flacon).  
À renouveler 1 fois si besoin.

2) **Ovaleap** 300 UI/jour en sous-cutané à débiter selon les consignes médicales et à poursuivre tous les jours jusqu'à la veille de l'injection d'OVITRELLE.  
QSP 14 jours. A renouveler en fonction des besoins.

Injections sous-cutanées quotidiennes à partir de 17 heures.  
Dimanches et jours fériés compris - à domicile.

3) **OVITRELLE 250 µg stylo** : 1 stylo pré-rempli à injecter en totalité en sous-cutané à date et heure indiquées par l'équipe médicale (avant-veille de la ponction ovocytaire).  
*4 cartouches 300 µg (+ 1 cartouche 300 µg renouvelable 2 fois si besoin)*

Injection sous-cutanée, à partir de 20 heures, à domicile.  
Dimanches et jours fériés compris.

Sur cette ordonnance, les posologies sont bien indiquées. Les éléments sont bien énoncés et le protocole est également annoncé : protocole agoniste long dans le cadre de la réalisation d'une FIV.

Concernant Ovaleap, l'équipe médicale a de nouveau bien indiqué ce qu'elle souhaitait au niveau de la forme à choisir car il existe différents dosages possibles. Le stylo (Ovaleap pen) correspondant aux cartouches est gratuit mais il doit être noté sur l'ordonnance afin de pouvoir être dispensé (prescrit ici).

Pour le Synarel, il n'y a pas de dosage indiqué mais comme il n'existe qu'une seule forme disponible ça ne pose pas de problème.



En conclusion de cette analyse d'ordonnances, on peut voir qu'elles ne sont pas toujours bien explicites. Il faut veiller à délivrer la bonne forme de médicament avec le bon dosage, la concordance entre la prescription et les traitements n'étant pas toujours évidente. Par soucis d'adaptation et pour une bonne analyse de l'ordonnance, il est parfois nécessaire de vérifier les monographies des médicaments afin de connaître quelles doses peuvent être délivrées par le stylo ou la seringue et s'assurer de la concordance des doses avec la forme choisie. Attention aussi car certaines formes ne contiennent que le produit mais pas le nécessaire pour réaliser les injections. Il est nécessaire et impératif de prendre le temps d'analyser ces ordonnances, de vérifier que la forme choisie est bien la plus adaptée. La moindre hésitation peut enrayer le protocole et provoquer une perte de chance dans la réussite du traitement.

#### b) Formation du pharmacien :

Le devoir du pharmacien est de s'informer régulièrement sur les nouveaux traitements mis sur le marché ainsi que des nouvelles études et des nouvelles missions qui lui sont données. La formation continue sur l'actualité et les nouveautés lui permettant de continuer à les dispenser dans de bonnes conditions et à délivrer les conseils en accord avec les dernières recommandations.

Pour cela, différents moyens existent :

- la formation continue : les pharmaciens ont le devoir de continuer à se former régulièrement
- les revues scientifiques
- les études
- les recommandations de bonnes pratiques

#### c) Conseiller le couple infertile :

Le rôle du pharmacien est de conseiller chacun de nos patients en s'adaptant à chaque situation individuellement. Ce conseil doit se faire à travers une discussion approfondie avec les patients dans un espace confidentiel.

Il faut prendre le temps de discuter avec le couple de façon discrète, à l'abri du

regard et de l'écoute d'autres personnes présentes à ce moment-là à la pharmacie, afin de préserver cette situation intime. La confidentialité est très importante dans ce genre de situation et il est aussi plus facile d'engager une discussion personnelle dans un espace approprié à l'abri des autres patients. Aujourd'hui, beaucoup de pharmacies ont ou auront des espaces de confidentialité notamment pour réaliser les nouvelles missions pharmaceutiques.

Face à un couple en situation d'infertilité, l'objectif sera de conseiller pour rassurer et maximiser les chances de grossesses en:

- veillant à la bonne utilisation des dispositifs
- les informant sur les effets indésirables des traitements et les complications que cela peut engendrer
- ayant une bonne observance avec les traitements afin de potentialiser l'efficacité
- optimisant la réponse et la réussite des traitements en respectant les règles hygiéno-diététiques
- préconisant des rapports sexuels réguliers
- suivant les protocoles qui ont été établis (conseils, objectifs, utilisation des traitements...)
- lui proposant en cas de doute ou de symptômes, de contacter le centre médical
- conseillant de faire les injections soi-même pour éviter un stress supplémentaire dû aux contraintes horaires, pour permettre de gagner en autonomie, être impliqué dans le traitement, et gagner la confiance en soi.
- vérifiant les doses restantes avant un voyage ou un week-end pour éviter de tomber à cours de produit ceux-ci étant souvent délivrer sur commande par les officines.
- en programmant les injections à heures régulières, souvent le soir, afin d'adapter la dose dès le lendemain soir en fonction du résultat du bilan du matin.

d) Écouter, informer le couple infertile :

- rassurer les patientes, essayer de gérer le stress et l'anxiété

- conseiller au couple de communiquer car les rapports sexuels vont être programmés ce qui peut induire moins de plaisir par manque de spontanéité et de désir mutuel pouvant alors créer des tensions. Il est important de passer outre le protocole et de garder l'envie d'avoir un rapport sexuel pour le plaisir et non pas par devoir vis-à-vis du protocole. Des études ont montré que des rapports quotidiens n'apportent pas plus d'efficacité que ceux effectués un jour sur deux. Il ne faut pas toujours être dans l'obligation et rester aître de sa vie sexuelle.
- conserver son mode de vie, ses activités, sa vie sociale est très important pour le bien-être du couple.
- parler avec les proches, leurs expliquer la situation, ne pas créer de blocage ou de tensions qui pourraient nuire au moral et à la réussite du protocole.
- se soutenir et déculpabiliser
- savoir faire preuve de patience
- essayer d'avoir d'autres objectifs que la grossesse, à plus ou moins long terme
- essayer de rester positif pour optimiser les chances de grossesse
- conseiller d'adhérer à des groupes de soutien ou des associations de patients
- essayer de se faire plaisir, de sortir, d'avoir des loisirs attrayants durant les périodes d'attente des résultats

Savoir rester discret sur la situation de ce couple tout en favorisant la communication avec eux renforcera le poids de nos conseils et la confiance de celui-ci.

### **3) Conseils à l'officine pour optimiser ses chances de grossesse (3-22-25-27-60-64-67) :**

Avant de donner des conseils pour améliorer les choses, il faut revenir sur les facteurs de risques d'infertilité afin d'éviter les mauvaises conduites.

#### a) Facteurs de risques d'infertilité :

##### ➤ L'âge :

Aujourd'hui, l'âge des premières grossesses est de plus en plus tardif. En France,

après 45 ans, on ne fait plus de stimulation d'ovulation car le taux de grossesses est faible et les risques de complications obstétricales et fœtales sont plus élevés.

La fécondabilité à 35 ans est de 12% et elle n'est plus que de 6% à 42 ans. Le taux de grossesses diminue de 50% après 35 ans et de 75% après 42 ans.

Cela peut s'expliquer par :

- la priorité donnée aux carrières professionnelles, de longues études, le nombre de divorces et de re-mariages qui augmente...
- une diminution de la réserve ovarienne, de la qualité ovocytaire et de la réceptivité utérine
- après 40 ans, le nombre de fausses couches spontanées augmente, ainsi que la surmortalité et le risque chromosomique chez l'enfant.

➤ Les infections :

Les infections sexuellement transmissibles sont les premières responsables de nombreuses complications comme des troubles de l'ovulation, des malformations et des obstructions tubaires entre autres. Elle induisent aussi des fausses couches ou des accouchements prématurés.

➤ Antécédents médico-chirurgicaux ou causes mécaniques :

On pense notamment aux cancers, aux pathologies et à la prise de traitements ou aux interventions chirurgicales (abdomino-pelviennes notamment) qui peuvent laisser des adhérences et induire des problèmes de fertilité.

➤ Facteurs hygiéno-diététiques :

- l'obésité augmente le risque d'infertilité car elle provoque des troubles menstruels. Le délai de conception est augmenté ainsi que le risque de fausse couche spontanée. Le taux de fécondabilité diminue lorsque l'IMC est > 25kg/m<sup>2</sup> et les complications obstétricales sont également plus fréquentes.
- l'anorexie est aussi à risque puisqu'elle entraîne une hypo-estrogénie, une hypotrophie de l'endomètre et des cycles plus longs avec une ovulation aléatoire. Il en est de même pour les sportives de haut niveau car le rapport

entre masse grasse et masse musculaire est déséquilibré comme chez les anorexiques.

- tout type de régime hypocalorique, régime « low carb » (pauvres en glucides) et d'autres drastiques engendrent des troubles ovulatoires. Ces restrictions ou encore le véganisme entraînent des carences défavorables à une grossesse également.
- trop d'acides gras polyinsaturés ou de protéines animales sont délétères
- une consommation de caféine trop importante va diminuer la fécondabilité et le taux de fécondation surtout quand des doses entre 300 et 500 mg/J (soit plus de 3 tasses/J) sont atteintes et c'est dose-dépendant donc plus on en consomme, moins on aura de chances de grossesses.

➤ Les traitements médicamenteux :

- chimiothérapie, radiothérapie entraînent des infertilités transitoires ou définitives
- immunosuppresseurs
- anti-rétroviraux
- antidépresseurs, antipsychotiques
- antiépileptiques
- alpha-bloquants
- antihypertenseurs
- antibiotiques à répétition
- etc...

➤ L'environnement hostile et toxique :

Les chances de grossesses vont diminuer avec l'importance des doses et du temps de l'exposition et de l'intoxication.

- alcool : le nombre de dépendance féminine est difficile à établir, on est entre 10 et 20% des dépendances. Une consommation régulière d'alcool va entraîner des troubles du cycle et pendant la grossesse, les risques sont pour le fœtus.
- Le tabac : la diminution de la fertilité que sa consommation entraîne est dose-

dépendante et durée-dépendante. En effet, plus on fume de cigarettes/J, moins on est fertile et plus on fumera longtemps, moins on sera fertile (+ de 10cigarettes/J pendant + de 5 ans). Le tabac augmente le délai nécessaire pour concevoir et diminue la réserve ovarienne. Il entraîne aussi de possibles complications chez le fœtus tout comme le tabagisme passif.

- Cannabis et autres drogues : le  $\delta$ -9-hydrocannabinol va inhiber l'ovulation par action inhibitrice sur la FSH et l'inhibition de la synthèse de prostaglandines par les ovaires. Ce phénomène perturbe l'implantation du fœtus par trouble de la vascularisation utérine ce qui entraîne une augmentation des fausses couches spontanées.
- facteurs physico-chimiques reprotoxiques :
  - on y trouve les perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A, les phtalates, les parabènes avec un effet potentiel sur le délai nécessaire pour concevoir et sur les risques de fausses couches spontanées et d'endométriose.
  - on a aussi le mercure (qu'on peut retrouver dans les poissons) et les organochlorés qui vont augmenter le temps de fécondation
  - les pesticides
  - les éthers de glycol et les nanoparticules : ils sont utilisés comme solvant, dans les produits d'entretien, les cosmétiques.

➤ L'éloignement géographique des partenaires :

En effet, qui dit éloignement dit rapports sexuels moins fréquents donc diminution des chances de grossesses par augmentation du délai nécessaire pour concevoir.

➤ Les métiers :

Certains métiers peuvent avoir une influence sur la spermatogénèse donc sur les chances de fécondation et de grossesses : être routier, boulanger, métallurgiste, soudeur peut provoquer une hyperthermie scrotale, la chaleur étant délétère sur la qualité des spermatozoïdes donc sur la qualité de fécondation.

Les agriculteurs/agricultrices, eux, sont exposés aux pesticides.

## b) Règles hygiéno-diététiques et conseils pour augmenter ses chances de grossesses :

### ➤ L'alimentation :

Elle a un rôle clé sur une bonne fertilité pour une bonne conception. Il ne faut ni carence, ni déséquilibre.

- s'hydrater, manger coloré et varié permet d'avoir un équilibre alimentaire
- pas de régime drastique, ni carenciel comme le végétalisme ou le véganisme entre autres.
- limiter la consommation de café et de boissons contenant de la caféine (< 300mg/J ce qui représente 2 à 3 tasses/J maximum), éviter les sodas caféinés et les boissons énergétiques.
- consommer des acides gras mono-insaturés comme l'huile d'olive et des omégas 3 (acides gras polyinsaturés) dans les petits poissons gras (maquereau, sardine, sole, lieu, hareng...) et dans les huiles de noix, de lin ou de colza mais également des omégas 6 présents dans la viande ou les produits laitiers.
- consommer des légumes et des légumineuses (pois chiche, haricots secs, lentilles...) qui sont riches en vitamines, en minéraux, en anti-oxydants ainsi qu'en fibres.
- manger des lipides qu'on retrouve dans les produits laitiers ou encore dans l'huile d'olive, les avocats, dans les noix et les oléagineux (non salés, non grillés).
- aliments à index glycémiques bas et éviter les sucres rapides comme les sodas, le pain blanc, les pâtisseries ou encore les sucreries.
- consommer des aliments les plus bruts possibles donc ce sont les aliments les moins transformés par l'industrie d'aujourd'hui.
- manger des féculents qui sont une source énergétique importante (pâtes complètes, pain complet, le riz, le sarrasin, le quinoa...)
- consommer des protéines comme la viande, les œufs ou les poissons mais éviter l'excès notamment de graisses animales (charcuteries).
- éviter les plats préparés, les surgelés, les conserves et préférer le fait maison (moins transformé, moins salé, moins sucré)

Il faut donc une alimentation équilibrée et diversifiée, associée à une pratique

sportive, afin d'améliorer la fertilité

➤ Les vitamines et les oligo-éléments essentiels :

20% des femmes ont des carences notamment en fer, en iode et en acide folique (vitamine B9)

- les vitamines et le fer vont aider à améliorer la conception lorsqu'ils sont en quantité suffisante.
- il faut un apport multi-vitaminique (alimentaire dans l'idéal) pour diminuer l'infertilité ovulatoire de façon dose-dépendante afin d'améliorer le taux de grossesses.
- les carences en vitamines B et notamment en B6 vont diminuer le taux de conception (surtout s'il y avait une contraception orale avant).
- l'acide folique, a lui seul, améliore le taux de grossesses. Il est utilisé en prévention des anomalies de fermeture du tube neural. La dose recommandée en l'absence d'antécédents d'anomalies est de 400µg/J et les recommandations actuelles sont de débiter deux mois avant le début d'une grossesse. On le trouve dans les légumes verts notamment (petits pois, fèves, épinards), dans les lentilles, dans le foie et dans les fromages.
- la vitamine D est également un facteur important avec une dose de 15µg/J recommandée car les carences diminuent les chances de grossesses.
- la vitamine C et la vitamine E ont un effet anti-oxydant. On recommande de prendre 1g de vitamine C/J.
- le zinc est bon pour la fertilité car c'est un anti-oxydant, on le trouve dans les huîtres, dans les graines de courge...
- l'iode aussi qui est un précurseur du bon fonctionnement de la thyroïde. On en trouve notamment dans les produits de la mer (poissons, coquillages, algues).
- le magnésium assimilable: on en trouve dans les amandes, dans les sardines entières, les noix de cajou.
- le sélénium est aussi un anti-oxydant, présent dans les noix du Brésil.
- le fer : présent dans les abats et la viande rouge, les crevettes, les légumineuses...
- ainsi que les omégas 3 et 6.



Si les apports alimentaires ne sont pas suffisants, on pourra compléter avec des compléments alimentaires mais l'idéal reste l'alimentation.

➤ L'activité physique :

- Dans un premier temps, l'activité physique permet d'éviter ou de lutter contre le surpoids et l'obésité qui diminuent la fertilité. En effet, une perte de poids de 10 kilos chez ces personnes va permettre d'obtenir une ovulation dans 80% des cas et une grossesse dans 29% des cas. Dans le SOPK, une diminution de poids de 5% permet de restaurer un fonctionnement correct du cycle dans 89% des cas.
- 90 minutes/semaine d'une activité modérée apporte déjà un bénéfice selon quelques études.
- Elle a un rôle bénéfique sur le fonctionnement ovarien. Attention cependant, trop d'activité physique, à haut niveau notamment, devient délétère en déséquilibrant la rapport masse grasse/masse maigre.

➤ Tabac, alcool, toxiques :

Il faut réduire l'exposition aux toxiques.

- sevrage tabagique et alcoolique dans l'idéal.
- limitation de la consommation de médicaments et de l'automédication.
- limitation voire éviction des pesticides, des phtalates, des colorants capillaires, des solvants, de l'encre industrielle...

➤ La prise en charge des infections :

Elle doit être le plus rapide possible pour limiter les risques.

Il faut lutter contre les infections sexuellement transmissibles.

➤ Les vaccinations :

Elles doivent être à jour surtout celles de la coqueluche et du vaccin rougeole-oreillons-rubéole mais attention ce dernier doit être fait en dehors de toute grossesse et 2 mois avant d'en envisager une.

### c) Savoir repérer sa période d'ovulation :

#### ➤ Courbe de température :

Elle permet de cibler le moment de l'ovulation, elle doit être bien faite et sur au moins 2 cycles (le principe de ce test est expliqué dans la partie 2 au niveau des examens complémentaires)

#### ➤ Les tests d'ovulation :

Disponibles à l'officine, ces tests vont permettre de déterminer l'ovulation et donc la période de fécondité. Ils ont une efficacité de 90% selon les règles d'utilisation.

#### **Principe :**

C'est un test urinaire dont le principe repose sur la détection du pic de LH. En effet, l'ovulation a lieu 24 à 36H après le pic urinaire de LH. Le test repose sur un principe d'immuno-chromatographie : la LH va venir se fixer sur des anticorps anti-LH qui le sont eux-mêmes sur le support via la migration de l'urine. Ce sont des anticorps anti-LH marqués qui vont venir détecter la LH avec une coloration qui indiquera la positivité du test ou non.

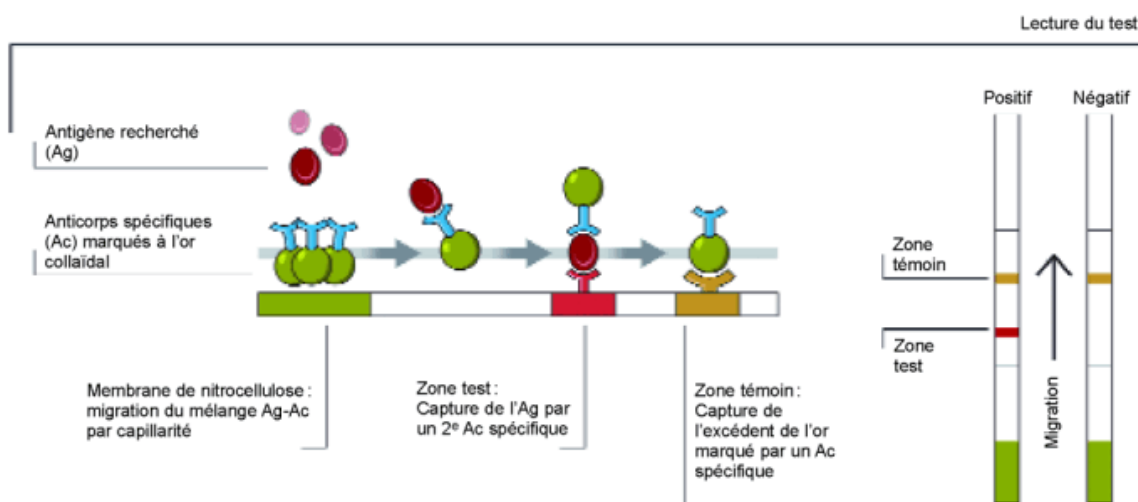


Figure 1. Schéma d'un test d'immuno-chromatographie (ICT)

Figure 18 : Principe d'immuno-chromatographie sur lequel repose les tests d'ovulation (78).

Un coffret contient le matériel pour réaliser 6 à 7 tests. Pour se faire, il est impératif

de connaître la durée de son cycle. En fonction de celui-ci, le jour de début du test est recommandé (tableau 5).

Tableau 5 : Tableau de référence pour les tests d'ovulation selon la durée du cycle (79).

<u>Durée du cycle</u>	<u>Début de la période de test</u>	<u>Durée du cycle</u>	<u>Début de la période de test</u>
21 jours	6 <sup>e</sup> jour	31 jours	14 <sup>e</sup> jour
22 jours	6 <sup>e</sup> jour	32 jours	15 <sup>e</sup> jour
23 jours	7 <sup>e</sup> jour	33 jours	16 <sup>e</sup> jour
24 jours	7 <sup>e</sup> jour	34 jours	17 <sup>e</sup> jour
25 jours	8 <sup>e</sup> jour	35 jours	18 <sup>e</sup> jour
26 jours	9 <sup>e</sup> jour	36 jours	19 <sup>e</sup> jour
27 jours	10 <sup>e</sup> jour	37 jours	20 <sup>e</sup> jour
28 jours	11 <sup>e</sup> jour	38 jours	21 <sup>e</sup> jour
29 jours	12 <sup>e</sup> jour	39 jours	22 <sup>e</sup> jour
30 jours	13 <sup>e</sup> jour	40 jours	23 <sup>e</sup> jour

Le test doit être réalisé au même moment de la journée. Il faut garder toutes les bandelettes réactionnelles ou les bâtonnets selon le modèle acheté. Le pic de LH sera atteint lorsque la ligne de contrôle et la ligne de résultat auront la même intensité. On sait alors qu'on aura une fenêtre de fécondité maximale à ce moment-là.

Attention : en cas de grossesse ou de traitements à base de LH, des interférences seront possibles et donc un mauvais résultat possible pour le test.

Pour avoir des urines concentrées en hormones, éviter de trop boire dans les 2-3 heures précédant le test. Pour le réaliser, il suffit de plonger la bandelette réactionnelle dans un flacon stérile rempli de son urine pendant 10-15 secondes avant de la retirer et d'attendre le résultat (quelques minutes sont nécessaires, selon les tests utilisés). S'il s'agit de bâtonnets, on urine directement dessus pendant 10 secondes.

➤ La méthode Billings :

Cette méthode offre la possibilité d'être réalisable par toutes les femmes même si le cycle n'est pas régulier puisqu'elle consiste à suivre l'évolution de la glaire cervicale

au jour le jour afin de déterminer la fenêtre de fécondité. C'est une méthode naturelle mais l'efficacité est remise en question puisque elle repose sur une appréciation et une observation strictement personnelle donc biais important de cette méthode dont on ne peut garantir qu'elle sera efficace.

**Principe :**

Introduction de deux doigts au niveau vaginal afin de récupérer de la glaire cervicale pour étudier son abondance et sa consistance. Si la glaire est abondante, filante et transparente c'est que l'ovulation est proche.

**4) Les compléments alimentaires disponibles en pré-conception (56) :**

Une cure de 2 à 3 mois avant la grossesse de compléments est même recommandée avant une FIV par les praticiens eux-mêmes.

Il en existe un très grand nombre, les compositions sont différentes cependant dans la plupart d'entre elles, on retrouve: vitamines B, C, D, E, du fer, de l'iode, du magnésium, du zinc, du chrome et du sélénium ainsi que d'autres éléments selon le complément utilisé notamment les omégas 3.

On évoque ici une liste non exhaustive des compléments alimentaires existants qui peuvent être pris en pré-conception :

- Ergynatal maternité, laboratoire NUTERGIA : 2 gélules par jour en mangeant, avant et pendant la grossesse.
- Femibion grossesse, laboratoire P&H HEALTH FRANCE : 1 comprimé par jour avec un grand verre d'eau, avant et pendant la grossesse.
- Feminabiane conception, laboratoire PILEJE : 1 comprimé et 1 capsule par jour en mangeant, avant et pendant la grossesse.
- Gestavance, Laboratoire YSONUT : 1 comprimé avec les minéraux au petit déjeuner et une capsule d'huile le soir au dîner, avant et pendant la grossesse.
- Gynefam supra grossesse, laboratoire EFFIK : 1 capsule par jour au milieu du repas, avant et pendant la grossesse.
- Ogestan caps supplémentation grossesse, laboratoire BESINS INTERNATIONAL : 1 capsule à heure régulière et de préférence le soir avec

un grand verre d'eau, avant et pendant la grossesse .

- Proxeed women, laboratoire CELLITIS PHARMA : 1 sachet/J le matin ou le midi, dissous dans un verre d'eau ou de jus d'orange. L'utilisation est conseillée pendant au moins 6 mois donc avant voire pendant la grossesse selon le délai de conception.
- Sérénité grossesse, laboratoire SYNERGIA : 1 capsule/J, avant et pendant la grossesse.
- Vinalac, laboratoire CRINEX : 1 comprimé/J en mangeant, 1 mois avant la conception au moins et pendant la grossesse.

### **5) Traitement homéopathique disponible : kit de fertilité :**

Les traitements naturels à base de plantes sont parfois les seuls que certaines femmes accepteront de prendre. Il est toujours utile d'avoir un traitement naturel disponible de ce fait, car il permet de proposer une solution universelle selon leurs habitudes et leurs préférences. Bien qu'on ne puisse garantir l'efficacité de ce traitement.

Il existe des souches qui aiderait à améliorer la qualité de la glaire :

- lycopodium 9CH : 5granules 3 fois/J pendant un mois
- gelsemium 9CH : 5granules 3 fois/J pendant un mois

Il existe aussi des souches qui améliorerait la fertilité mais il faut avoir un cycle régulier :

- ovarinum 7CH 1dose au jour 5
- folliculinum 7CH 1dose au jour 7
- progesteronum 7CH 1dose au jour 21

Enfin on a des souches qui pourrait aider à améliorer la muqueuse utérine :

- luteinum 5CH associé à thuya 7CH à raison de 5granules de chaque, 2fois/J pendant toute la durée du cycle.

### **6) L'éducation thérapeutique :**

Les protocoles de stimulation sont lourds et toutes les informations fournies sont difficiles à retenir. Le couple risque d'en oublier une partie. Le but de l'éducation thérapeutique est donc de permettre aux patients de connaître et de maîtriser leurs traitements et les conseils.

A notre échelle, il est donc possible de les aider à retenir ces informations en discutant régulièrement avec nos patients, en les interrogeant sur les différents éléments, en leur rappelant les bons conseils fournis, en rediscutant des traitements (les moments de prises, leurs indications, leurs conservations, leurs effets indésirables, les règles hygiéno-diététiques...). Le but est donc de les éduquer afin de favoriser l'observance et d'améliorer les chances de réussite des traitements pour aboutir à une grossesse.

Au-delà de la discussion, établir des petites fiches d'éducation thérapeutique à la pharmacie et les fournir aux patient(e)s permet de leur mettre à disposition un maximum d'informations qu'ils (elles) pourraient oublier dans le temps ou par le volume d'informations à ingérer rapidement. A l'heure actuelle, il n'existe pas de fiches déjà établies, c'est à nous de les faire.

Ces petites fiches d'éducation ont pour but de reprendre le nom du traitement, son indication, ses modalités de prise, ses effets indésirables, que faire en cas d'oubli, son mode de conservation.

L'éducation thérapeutique du patient fait partie des nouvelles missions du pharmacien d'officine depuis quelques temps maintenant. Cet outil est une des clés de réussite de ces traitements particulièrement difficiles à vivre.

## **Conclusion :**

Les causes de l'infertilité sont multifactorielles mais on peut essayer d'agir sur certains facteurs de risques grâce à des mesures de prévention. Elles sont fondamentales puisque de nos jours, de nombreux facteurs diminuent la fertilité (toxiques, âge de la primipare qui augmente, alimentation, ...). Cette promotion des mesures préventives doit être assurée par les professionnels de santé et notamment par les pharmaciens. Au-delà des mesures préventives, l'écoute et les conseils apportés aux patient(e)s sont fondamentaux et vont contribuer à la réussite du protocole de stimulation mais aussi en cas d'échec.

Une stimulation ovarienne n'est pas anodine et est lourde moralement et physiquement pour les femmes ayant recours à ces traitements. C'est pour cela que désormais d'autres solutions font leur apparition progressivement comme la congélation d'ovocytes notamment pour les femmes qui subissent des traitements agressifs pour la fertilité ou qui ont des pathologies invalidantes comme l'endométriose. L'âge est le seul paramètre jouant en défaveur de la fertilité sur lequel on ne peut pas agir. Congeler les ovocytes permet donc de garder une possibilité.

Il est envisageable aussi de simplifier le monitoring de la stimulation en réalisant seulement une échographie. Des études ont montré que l'échographie seule est tout autant efficace que l'échographie associée à des dosages hormonaux. D'autant que l'évolution des appareils d'échographie apporte une meilleure précision. C'est le cas du nouvel appareil SonoAVC 3D qui permet le comptage des follicules antraux notamment avec un résultat en 3D rendant la visibilité et la précision bien meilleures.

La stimulation ovarienne devrait encore changer dans les années à venir, les protocoles étant moins lourds avec des stimulations plus douces faisant émerger d'autres possibilités.

## **Bibliographie :**

1. Kamina P, Richer J-P, Scépi M, Faure J-P, Demondion X. Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. Encycl Méd Chir, Gynécologie, 10-A-10, 2003, 28p
2. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - infertilité ou stérilité. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/infertilité/17132>
3. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. EMC - Gynécologie 2014;9(2):1-7 [Article 738-C-10].
4. Bringer J, Lefebvre P, Hedon B, Jaffiol C. Exploration hormonale de la femme. EMC - Gynécologie 1994:1-0 [Article 73-C-05]
5. 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 2009 Jan;38(S1):F9-F18.
6. Bry-Gauillard H, Massin N, Young J. Infertilité du couple : étiologies et prise en charge. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2014;11(3):1-15 [Article 10-030-A-10].
7. Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. EMC - Gynécologie 2012;7(3):1-26 [Article 739-B-10].
8. Ronci-Chaix N, Christin-Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2012;9(2):1-14 [Article 10-027-C-20].
9. Ardaens Y. L'ovaire : folliculogenèse et troubles de l'ovulation. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2007 Dec; 36(HS2): 31-36.
10. Pascal Hallouët. Le système reproducteur. Mémo-guide infirmier - Sciences Biologiques et médicales. 3ème éd. 2017: fiche 14.
11. Poncelet C, Aissaoui F. Malformations utérines et reproduction. Gynécologie Obstétrique Fertilité 2007 Sept;35(9):821-825.
12. Bendifallah S, Silberstein ME, Levallant J-M, Fernandez H. Malformations



- utéroaginales et fertilité. EMC - Gynécologie 2015;10(2):1-11 [Article 739-A-20].
13. Rihaoui S, Bessueille E, Anahory T, Reyftmann L, Dechaud H, Hamamah S. Menstruations normales. EMC - Gynécologie 2007:1-9 [Article 35-A-10].
  14. Maitrot L, Christin-Maitre S. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2008:1-12 [Article 10-027-B-10]
  15. Bazot M, Dechoux-Vodovar S, Morel A, Jarboui L, Thomassin-Naggara I. Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. EMC - Radiologie et Imagerie médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire 2014;9(4):1-14 [Article 34-600-A-10]
  16. IFSI Desjardins Victoria. Physiologie de l'appareil génital féminin. Disponible sur: [http://promo2004.2007.free.fr/GYNMAT/GYNMAT\\_Physio.html](http://promo2004.2007.free.fr/GYNMAT/GYNMAT_Physio.html)
  17. Bachelot A. Physiologie ovarienne. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2013;10(3):1-11 [Article 10-027-A-10].
  18. Bénard J, Grynberg M. Physiologie ovarienne. EMC - Gynécologie 2015;11(1):1-9 [Article 30-A-05].
  19. Lepage J, Epelboin S. Première consultation du couple infertile et le bilan d'infertilité. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2018;13(3):1-7 [Article 3-1310].
  20. Gougeon A. Régulation de l'initiation de la croissance folliculaire. Gynécologie Obstétrique Fertilité 2011 Sept;39(9):511-513
  21. Fanchin R. Rôle revisité de la LH sur le développement folliculaire. Gynécologie Obstétrique Fertilité;30(10):753-764.
  22. 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 2009 Jan;38(S1):F3-F7
  23. Salama S, Muratorio C, Torre A, Paillusson B, Wainer R. Exploration du couple infertile. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2011:1-8 [Article 3-1310].
  24. Ebrard-Charra S, Reyftmann L, Hédon B, Déchaud H. Facteurs échographiques

- prédictifs de la réponse ovarienne en fécondation in vitro. *Gynécologie Obstétrique Fertilité*;33(10):762-767
25. Oger P, Nicollet B, Wainer B, Crécy M-A de. Informations à donner au couple infécond. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010 Dec;39(8S2):100-112
  26. Dewailly D. Intérêt du dosage de l'inhibine B, de l'AMH et de la progestérone en cours de stimulation ovarienne (FIV) pour prédire la réponse ovarienne et la qualité ovocytaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2006 Sept;35(5-C2):44-46
  27. Fanchin R. *La stimulation ovarienne: concepts et réalités*. Paris, France: Éd. Med'com; 2011. 175 p.
  28. Salama S, Torre A, Paillusson B, Thomin A, Brahim FB, Muratorio C, et al. Le monitoring de l'ovulation: passé, présent et perspectives. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2011;39(4):245-254.
  29. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I. Le rôle de l'hormone lutéinisante dans la physiologie du follicule et du corps jaune. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2000 Oct;28(10):738-744.
  30. Lamazou F, Letouzey V, Arbo E, Grynberg M, Levailant J-M, Frydman R, et al. Place de l'échographie pour le bilan de la réserve ovarienne dans le cadre d'une infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2009;37(5):425-431.
  31. Pasquier M, Hugues J-N, Cédric-Durnerin I. Place des inductions de l'ovulation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2009;38(S1):F26-F34.
  32. Antoine JM. Qualité de la stimulation ovarienne hors FIV. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2008 Oct;37(3S1):22-25.
  33. Hillier S-G. Rôle de la LH sur la folliculogénèse dans le cycle menstruel. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2002;31(2-C2):12-14.

34. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews – Endocrinology* 2019 Nov;15:666-682.
35. ANSM. Les médicaments inducteurs de l'ovulation, Recommandation de bonne pratique. 2004: [https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm\\_site/storage/original/application/14f4c4d92936b7f0de7ef812d946ce79.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/14f4c4d92936b7f0de7ef812d946ce79.pdf)
36. Hedon B, Laffargue F, Benos P, Dechaud H, Rousseau O, Lefebvre P, et al. Agonistes de la GnRH en gynécologie. *EMC - Gynécologie* 1995;1-0 [Article 85-A-30].
37. Cédric-Durnerin I. Antagonistes de la « gonadotropin-releasing hormone » en aide médicale à la procréation. *EMC - Gynécologie* 2016;12(2):1-10 [Article 91-A-50].
38. Belin N, Blanc A. Assistance médicale à la procréation - *Le Moniteur des Pharmacies* 2018;n°3223.
39. Peigné M, Epelboin S. Assistance médicale à la procréation. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)* 2018;13(3):1-11 [Article 3-1362].
40. Grynberg M, Even M, Silva A-LB da, Gallot V, Toledano M, Frydman R, et al. Cancer, préservation de la fertilité et gonadotrophines. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2012 Oct;41(6):512-518.
41. Piver P. Complications de la stimulation ovarienne. 2008;25. Disponible sur:<http://www.medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/Complications%20de%20la%20stimulation%20ovarienne.pdf>
42. Clément P. Effets de la stimulation sur la qualité ovocytaire. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2007 Sept;35(9):890-897.
43. Filicori M, Fallet C. hCG et stimulation ovarienne. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010 Sept;39(5S1):H17-H18.
44. Jacquesson L, Belaisch-Allart J, Ayel J-P. L'induction de l'ovulation. *Journal de*

- Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010 Dec;39(8S2):67-74.
45. Merviel P, Lourdel E, Boulard V, Cabry R, Claeys C, Oliéric M-F, et al. L'insuffisance ovarienne débutante : quels protocoles ? Gynécologie Obstétrique Fertilité 2008 Sept;36(9):872-881.
  46. Dewailly D. La stimulation hors FIV dans le syndrome des ovaires polymicrokystiques. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2003;32(3-C2):30-35.
  47. Gouez AL, Naudin B, Grynberg M, Mercier F-J. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2011;30(4):353-362.
  48. Toledano M, Lamazou F, Gallot V, Frydman R, Fanchin R, Grynberg M. Les stimulations ovariennes modérées pour fécondation in vitro constituent-elles un réel progrès en assistance médicale à la procréation ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2012;41(1):6-13.
  49. Merviel P, Lourdel E, Cabry R, Boulard V, Scheffler F, Dupond S, et al. Qu'est-ce que la mild stimulation ? Gynécologie Obstétrique Fertilité 2012 Sept;40(9):467-471.
  50. Afssaps. Recommandations de bonne pratique : les médicaments inducteurs de l'ovulation. Gynécologie Obstétrique Fertilité 2004 Sept;32(9):829-833.
  51. Merviel P, Cabry R, Boulard V, Lourdel E, Oliéric M-F, Claeys C, et al. Risques de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire. Gynécologie Obstétrique Fertilité 2009 Nov;37(11-12):926-933.
  52. Pellerin M, Rongières C. Stimulation ovarienne et déclenchement de l'ovulation. EMC - Gynécologie 2019;14(4):1-14 [Article 87-A-40].
  53. Alvarez S. Stimuler autrement. Gynécologie Obstétrique Fertilité 2007 Sept;35(9):885-889.
  54. Alvarez S. Traitements adjuvants en stimulation ± insémination. Gynécologie Obstétrique Fertilité 2010 Jan;38(1-S1):H20-H22.

55. Mattenberg C, Fondop J-J, Romoscanu I, Luyet C, Bianchi-Demicheli F, Ziegler D de. Utilisation des inhibiteurs de l'aromatase dans la prise en charge des femmes infertiles. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2005;33(5):348-355
56. VIDAL - Classification Vidal Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/>
57. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Assistance Médicale à la procréation 2010-2011. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/gynecologie\\_30/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/gynecologie_30/site/html/cours.pdf)
58. Zorn JR, Coffineau A, Abirached F, Sari Y. Acceptabilité et intérêt de l'auto-injection de gonadotrophines pour la stimulation en vue d'une insémination intra-utérine. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2001;29(10):662-667.
59. Le Coz S. Traitements actuels de l'infertilité en vue d'une procréation médicalement assistée[Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie].Nantes: UFR Sciences Pharmaceutiques et biologiques;2014.
60. Moresi C. Le pharmacien d'officine face à la prise en charge de l'infertilité en Lorraine[Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Lorraine:Université de Lorraine;2013.
61. L'assistance médicale à la procréation- *Le Moniteur des Pharmacies* 2011 Dec ;n° 2908. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2908/l-assistance-madicale-a-la-procraation.html>
62. La stimulation ovarienne.Disponible sur: <https://www.fiv.fr/stimulation-ovarienne-fiv/>
63. Bertrand L. Traitements actuels de l'infertilité dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation[Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Lorraine: Université de Lorraine;2003.
64. Nouhaud E. Stérilité féminine et son traitement: rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins de la patiente[Thèse pour le diplôme d'Etat de

- Docteur en Pharmacie]. Limoges, France: Université de Limoges; 2015.
65. Corbett S, Shmorgun D, Claman P. Prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. J Obstet Gynaecol Can. déc 2016;38(12S):S512-24.
  66. Ovarian hyperstimulation syndrome: MedlinePlus Medical Encyclopedia. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/ency/article/007294.htm>
  67. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and Treatment of Infertility. AFP 2015 mar;91(5):308-14.
  68. Physiologie de la procréation. Disponible sur: [http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation\\_web.publi/web/co/04\\_3\\_Regul\\_femme.html](http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/04_3_Regul_femme.html)
  69. Rappels d'anatomie et de physiologie – L'appareil génital féminin – Laboratoire d'histologie et d'embryologie. Disponible sur: <https://histologie.univ-nantes.fr/rappels-danatomie-et-de-physiologie-lappareil-genital-feminin/>
  70. Stades du cancer de l'utérus - Société canadienne du cancer.
  71. Evolution de la muqueuse utérine au cours d'un cycle. Disponible sur <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article1568>
  72. Synlab Hauts de France - Fertilité et infertilité - Aide médicale à la procréation.
  73. Themes UFO 6 - Col normal et pathologie bénigne du col - Medicine Key.
  74. Infertilità maschile: spermiogramma e spettrofotometria del liquido seminale - Centro Clinico San Carlo.
  75. Cycle féminin, ovulation et courbe de température – Cycle Naturel. Disponible sur: <https://cyclenaturel.fr/2016/05/27/courbe-temperature-basale/>
  76. P. merviel, E. lourdel, R. cabry, V. Boulard, F. scheffler, S. dupond, G. bourget, H. copin. Le citrate de clomiphène : quelle place en 2011 (Pour qui, quand et comment) ? – Collège National des Gynécologues et obstétriciens français.
  77. A. LACHEMAT, F. MANSEUR, M. S. OUKID. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne comment le prévenir ? XXe Congrès de la SAGO - I er Congrès du

78. La grippe - Diagnostic biologique de l'infection grippale. Disponible sur: [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010\\_Lille\\_Goffard\\_Grippe/co/06\\_diagnostic.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_Grippe/co/06_diagnostic.html)
79. Comment utiliser un test d'ovulation – OVATEST. Disponible sur: <https://fr.ova-test.com/pages/comment-utiliser-un-test-dovulation>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom : LENGLET**  
**Prénom : Emilie**

**Titre de la thèse : La stimulation ovarienne : contexte clinique, spécialités et prise en charge à l'officine.**

**Mots-clés :** stimulation ovarienne, cycle ovarien, fertilité, infertilité, troubles ovulation, bilan infertilité, test Hühner, courbe ménothermique, score Insler, monitoring ovulation, stimulation paucifolliculaire, protocole step-up, protocole step-down, protocole court, protocole long, anti-oestrogènes, pompe GnRH, gonadotrophines, agonistes GnRH, antagonistes GnRH, syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

---

**Résumé :**

A l'heure actuelle, les troubles de la fertilité sont en constante augmentation. En France, l'infertilité touche un couple sur 6 avec pour origine de multiples causes dont certaines nécessiteront une prise en charge médicamenteuse. Les protocoles de stimulation sont nombreux et les traitements impliqués sont dispensés à l'officine. Le pharmacien tient un rôle important lors de la dispensation avec l'apport d'explications et de conseils mais aussi grâce à son rôle d'écoute et de soutien auprès des patients. On traite dans une première partie d'un rappel anatomique et physiologique de l'appareil génital féminin et des différents troubles de la fertilité. Ensuite, on évoque l'interrogatoire et l'ensemble des examens qui sont réalisés chez le couple infertile qui détermineront la prise en charge. Dans un troisième temps, on revient sur les protocoles et les traitements disponibles puis dans une dernière partie, nous terminons par le rôle du pharmacien ainsi que les conseils qui peuvent être apportés au couple infertile.

**Membres du jury :**

**Président : Pr GRESSIER Bernard, Professeur en pharmacologie à la faculté de Pharmacie de LILLE.**

**Assesseur(s) : M. BERTIN Benjamin, Maître de conférence en Immunologie à la faculté de Pharmacie de LILLE.**

**Membre(s) extérieur(s) : M. FOIRET Jean-Michel, pharmacien titulaire à la Pharmacie des Deux Tours à Mons-en-Baroeul.**