

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

**Soutenue publiquement le 2 mars 2022
Par Mlle DELEPOUVE Valentine**

**L'acte pharmaceutique dans le parcours d'une procréation
médicalement assistée.**

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur des universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : DURIEZ Patrick, Professeur des universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Assesseur(s) : STANDAERT Annie, Maître de conférences, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Membre extérieur : KRAVANJA Hélène, Pharmacienne titulaire à Dunkerque.

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.



Faculté de Pharmacie
de Lille



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
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 :	Delphine ALLORGE
<i>Vice-doyen et Assesseur à la recherche :</i>	<i>Patricia MELNYK</i>
<i>Assesseur aux relations internationales :</i>	<i>Philippe CHAVATTE</i>
<i>Assesseur aux relations avec le monde professionnel :</i>	<i>Thomas MORGENROTH</i>
Assesseur à la vie de la Faculté :	Emmanuelle LIPKA
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Honoré GUISE

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

M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
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	Biomathématiques
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

REMERCIEMENTS

A Monsieur Patrick Duriez, merci de m'avoir aiguillée sur la précision du sujet et d'avoir suivi l'évolution de cette thèse.

A Monsieur Thierry Dine, merci d'avoir accepté de présider et juger cette thèse.

A Madame Annie Standaert, merci d'avoir pu vous rendre disponible pour assister à cette soutenance.

A Hélène, merci pour ta présence et la confiance que tu m'accordes quotidiennement.

A mes parents et l'ensemble de ma famille, merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études. Vous avez toujours été présents, que ce soit dans les moments difficiles ou dans les moments de bonheur.

A Clémence, ma sœur jumelle avec qui j'ai tout partagé, merci pour ta présence, ta relecture et tes conseils précieux. L'union fait la force.

A mes amis proches, merci pour votre soutien et pour tous ces moments qui me permettent de décompresser.

A mes amies de pharmacie, merci pour votre soutien, toutes ces années de fac n'auraient pas été les mêmes sans vous. Que cette thèse vous procure la motivation nécessaire à la réalisation des vôtres.

A Rodrigue, merci pour ton soutien sans faille et ta présence quotidienne. Merci d'être toi !

Table des matières

I. Introduction	15
II. Législation	17
A) Historique de la PMA.....	17
B) Qui est concerné ?	18
C) Prise en charge	19
III. Parcours de la PMA	21
A) Découverte de l'infertilité	21
B) Prise de rendez-vous : auprès de qui ?.....	21
C) Première consultation.....	21
D) Examens nécessaires : bilan féminin et masculin	27
1- Bilan féminin : (9) (20).....	27
2- Bilan masculin : (9) (21) (22).....	28
E) Deuxième consultation	29
F) Elaboration du dossier de PMA	29
G) La stimulation ovarienne.....	30
H) Déclenchement de l'ovulation.....	30
I) Cas de l'insémination intra utérine	30
J) Cas de la fécondation in vitro (24).....	31
1- Prélèvement des gamètes.....	31
2- Mise en fécondation	32
3- Transfert embryonnaire	33
K) Résultats	34
IV. Prise en charge thérapeutique	37
A) Phase de blocage.....	37
1- Agonistes de la GnRH.....	37
2- Antagonistes de la GnRH.....	44
B) Phase de stimulation ovarienne	47
1- Mimes de FSH	47
2- Mimes de LH.....	65

3-	Mélanges de FSH et LH.....	67
C)	Phase de déclenchement de l'ovulation	73
D)	Traitements adjuvants	75
1-	Acide folique (58) et (59)	75
2-	Progestérone.....	76
3-	Kardégic®	78
E)	Autres traitements	79
1-	Clomid® 50mg (65)	79
2-	Lutreléf® 3,2mg poudre et solvant (66)	80
V.	Contribution du pharmacien d'officine.....	83
A)	Soutien psychologique	83
B)	Conseils hygiéno-diététiques.....	84
1-	Sédentarité.....	84
2-	Alimentation	84
3-	Tabagisme	86
C)	L'environnement.....	86
D)	Bon usage des médicaments	87
1-	Rappel des modalités de prise	87
2-	Conservation des médicaments	87
3-	Evacuation des déchets	88
4-	Prévention des effets indésirables	88
E)	Médicaments agissant sur la fertilité.....	90
1-	Chimiothérapie cytotoxique	90
2-	Autres thérapeutiques	90
VI.	Conclusion.....	91
VII.	Bibliographie	92

LISTE DES ABREVIATIONS :

- PMA = Procréation Médicalement Assistée
- IA = Insémination Artificielle
- IIU = Insémination Intra Utérine
- FIV = Fécondation In Vitro
- SOPK = Syndrome des Ovaires Poly Kystiques
- β hCG = Hormone Chorionique Gonadotrope humaine
- FSH = Hormone Folliculo Stimulante
- LH = Hormone Lutéinisante
- MDMA = 3,4 méthyl énedioxy méthamphétamine
- ICSI = Intra Cytoplasmic Sperm Injection
- DASRI = Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
- AMH = Hormone Anti Müllérienne
- AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
- PNNS = Programme National Nutrition Santé

I. Introduction

La Procréation Médicalement Assistée (PMA) est un ensemble de procédés permettant, par une intervention médicale, la fusion entre un ovule et un spermatozoïde humains sans relation sexuelle.

Elle s'adresse aux personnes ayant un désir d'enfant mais rencontrant des problèmes d'infertilité ou de stérilité, c'est-à-dire, une absence de grossesse après 12 à 24 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception. En France 18 à 24% des couples restent sans enfant après 12 mois de tentatives. (1)

L'agence de biomédecine répertorie 27 180 enfants nés grâce à une procréation médicalement assistée en 2019 en France. Cela représente 3,6% des naissances.(2)

La procréation médicalement assistée repose sur plusieurs possibilités :

- L'insémination artificielle (IA) ou insémination intra-utérine (IIU) = technique de PMA consistant en l'injection de sperme dans la cavité utérine.
- La fécondation in vitro (FIV) = technique de PMA consistant en la rencontre d'un ovocyte et d'un spermatozoïde in vitro, en dehors du corps de la femme.

Ces techniques ne cessent d'évoluer, permettant à de nombreuses personnes d'accomplir leur projet parental.

Cette thèse est donc l'occasion de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur la PMA : démarches administratives, parcours et examens requis, traitements médicamenteux disponibles. L'apport du pharmacien d'officine tout au long de ces étapes sera mis en évidence, notamment à l'aide des conseils qu'il prodigue aux patients afin d'optimiser les chances de réussite.

II. Législation

A) Historique de la PMA

En 1779, l'italien Lazzaro Spallanzani a démontré la nécessité de la rencontre physique entre un ovule et un spermatozoïde afin de développer un embryon. Cette découverte a permis la réalisation des premières inséminations artificielles canines. Il a fallu 11 ans pour que la première tentative réussie d'insémination artificielle soit faite chez une femme. (3)

Afin de développer ces techniques d'insémination artificielle, il y a eu un travail de recherche sur le perfectionnement des méthodes de collecte du sperme ainsi que de sa conservation. Ainsi, on a découvert que le concept de cryoconservation du sperme permettait une préservation des spermatozoïdes. Cette avancée a surtout été mise à profit lorsque les militaires, envoyés au combat pendant la crise du Golfe en 1990, ont décidé de congeler et stocker leur sperme avant leur départ. Ainsi, la congélation du sperme avec du glycérol, un refroidissement lent et de la neige carbonique permet aux spermatozoïdes décongelés de conserver leur fertilité et d'induire une grossesse lorsqu'ils sont mis en contact avec un ovule. C'est ainsi qu'est né le concept de banque de sperme. (3)

Puis l'évolution de l'insémination artificielle vers la fécondation in vitro s'est développée permettant le premier cas de transplantation d'embryons chez des lapins par le professeur Walter Heape à l'université de Cambridge. Les concepts de reproduction se sont clarifiés, conduisant en 1978, à la première fécondation in vitro chez la femme. De ce fait, Robert G Edwards et Patrick Steptoe ont assisté à la naissance du premier « bébé éprouvette » en Angleterre : Louise Joy Brown née le 25 juillet 1978. (3)

Cette technique s'est ensuite généralisée dans le monde entier, permettant à la France de voir la naissance de Amandine, le premier « bébé éprouvette » français en 1982. (3)

En 1983, le premier enfant obtenu après congélation/décongélation de l'embryon est né en Australie. S'en est suivi en 1984, la première naissance suite à un don d'ovocyte dans ce même pays. (4)

A ce jour, l'AMP a permis des millions de naissances dans le monde. Le perfectionnement des techniques de procréation permet de trouver des solutions aux couples infertiles, abolissant ainsi cette notion de « tabou social » impossible à surmonter.

B) Qui est concerné ?

La PMA est accessible aux couples hétérosexuels, composés d'une femme et d'un homme, tous les deux en âge de procréer. Cet âge de procréer est différent selon le genre et est établi jusqu'à 43 ans pour la femme et 59 ans révolus chez l'homme. (5)

Ce couple peut être pacsé, marié ou en concubinage.

La PMA est indiquée si :

- Le couple ou un des membres du couple est concerné par une infertilité ou une stérilité médicalement diagnostiquée.
- L'un des membres du couple présente une maladie grave qui risque d'être transmise au bébé ou au conjoint.

Le 15 octobre 2019, le projet de loi n°343 a été adopté par l'Assemblée nationale, relatif à la bioéthique. Il concerne un élargissement de l'accès à la PMA aux couples de femmes et aux femmes seules. (6) Cependant, le Sénat s'est prononcé contre cette ouverture le 2 février 2021. (7) Une commission mixte paritaire a conclu le 17 février 2021 ne pouvoir établir parvenir à élaborer un texte commun. Le 29 juin 2021, ce projet de loi « La PMA pour toutes » a définitivement été adopté par l'Assemblée nationale. Elle a été promulguée le mardi 3 août 2021 au Journal Officiel.

C) Prise en charge

Les patients bénéficiant d'une PMA obtiennent un remboursement par l'assurance maladie des actes de chirurgie, des soins, ainsi que des médicaments nécessaires à un accompagnement complet.

Le remboursement atteint 100% mais connaît des limites :

- Une insémination artificielle par cycle, sans excéder 6 IA pour une grossesse
- Quatre tentatives de fécondation in vitro pour une grossesse

En cas de grossesse, le nombre de tentatives repart à zéro. (8)

III. Parcours de la PMA

A) Découverte de l'infertilité

Un couple peut s'interroger à propos d'une potentielle infertilité en cas d'absence de grossesse après 18 à 24 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception. (9)

Pour un couple âgé ou ayant des antécédents gynécologiques ou andrologiques laissant supposer une hypofertilité, cette période peut être réduite.

B) Prise de rendez-vous : auprès de qui ?

L'interlocuteur privilégié est le médecin traitant. Il effectue un diagnostic approfondi afin de rechercher une éventuelle cause d'infertilité. Si besoin, il peut orienter vers un médecin spécialiste : gynécologue, andrologue, endocrinologue.

Il existe également des centres pluridisciplinaires d'assistance médicale à la procréation.

C) Première consultation

Lors de la première consultation, le médecin confirme ou non le diagnostic d'infertilité.

Il peut tout d'abord attirer l'attention sur certains facteurs qui diminuent les chances d'avoir une grossesse ou qui augmentent les complications (fausses couches...) :

→ **L'AGE** :

- Chez la femme : une perte folliculaire inévitable commence dès la vie foetale. La période optimale se trouve entre la puberté et 35 ans. Puis la fertilité diminue progressivement jusqu'à l'arrivée de la ménopause, où la grossesse n'est plus possible. Nous sommes confrontés à un recul de l'âge des femmes désirant avoir un enfant, passant de 26,5 ans en 1977 à 30,4 ans en 2016. (10)

- Chez l'homme : l'âge est associé à une baisse de la qualité du sperme (baisse du volume de sperme, baisse du pourcentage de motilité, baisse de la motilité progressive, baisse de la normalité de morphologie et des cellules non fragmentées) (11)

→ **LES ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES** : interruption volontaire de grossesse, fausses couches, l'uniformité des cycles menstruels, la date de la puberté

→ **LES ANTECEDENTS MEDICAUX ET CHIRURGICAUX** : opération des testicules, endométriose, syndrome des ovaires polykystiques...

→ **LES PATHOLOGIES**

- **CHRONIQUES ACTUELLES** : le diabète par exemple
- **AIGUES** : L'infection au SARS-CoV-2 impacterait la qualité du sperme chez l'homme et donc la spermatogénèse. Il n'y a cependant aucun effet prouvé à ce jour d'altération des gamètes féminins. (12)

→ **UNE MALADIE GENETIQUE** : la galactosémie par exemple

→ **LES HABITUDES DE VIE** :

- **Le tabagisme** :
 - o Chez la femme : il serait associé à une courte durée du cycle menstruel et donc une baisse de la fécondité. De plus, le tabac apporterait des toxines au niveau des ovaires ou du liquide folliculaire. (13)
 - o Chez l'homme : la combustion du tabac génère des métaux tels que le cadmium, l'arsenic et le plomb entraînant une altération de la qualité du sperme. (14)

On estime que seulement 22% de la population serait au courant du risque d'infertilité lié au tabagisme. (13)

- **La consommation d'alcool :**
 - Chez la femme : beaucoup d'études sont contradictoires mais la majorité suggère qu'il n'y a pas de rapport entre la consommation d'alcool et la fertilité féminine. (15)
 - Chez l'homme : la consommation chronique ou excessive d'alcool modifie les taux d'hormones (testostérone diminuée, FSH, LH et estradiol augmentés) et réduit la qualité du sperme. (14)

- **L'usage de drogues :**
 - Chez la femme : la cocaïne et la marijuana entraînent des changements hormonaux altérant la cyclicité œstrale et menstruelle avec une augmentation du taux d'anovulation. (15)
 - Chez l'homme : le cannabis, la cocaïne et le MDMA ont des effets négatifs sur la fertilité, en jouant sur l'axe gonadique hypothalamo-hypophysaire et causant des dommages de l'ADN. (14)

L'arrêt de ces habitudes de vie est souhaité chez les patients consultant pour infertilité afin d'espérer les meilleurs résultats possibles. La durée de cessation de ces effets n'est cependant pas encore bien définie. (14)

- **L'alimentation :** une étude publiée en 2019 montre que les femmes adhérant à un régime « pro-fertilité » augmentent leur probabilité de succès de la PMA par rapport au régime méditerranéen. Ce régime « pro-fertilité » comprend :
 - Une supplémentation en acide folique, en vitamine B12, en vitamine D (elle est principalement apportée via l'exposition au soleil).
 - La consommation de fruits et légumes à faible teneur en pesticides, de grains entiers (épeautre, blé, maïs, riz noir, riz rouge...), de fruits de mer, de produits laitiers et soja. (16)

→ **UN POIDS EXTREME CHEZ LA FEMME :**

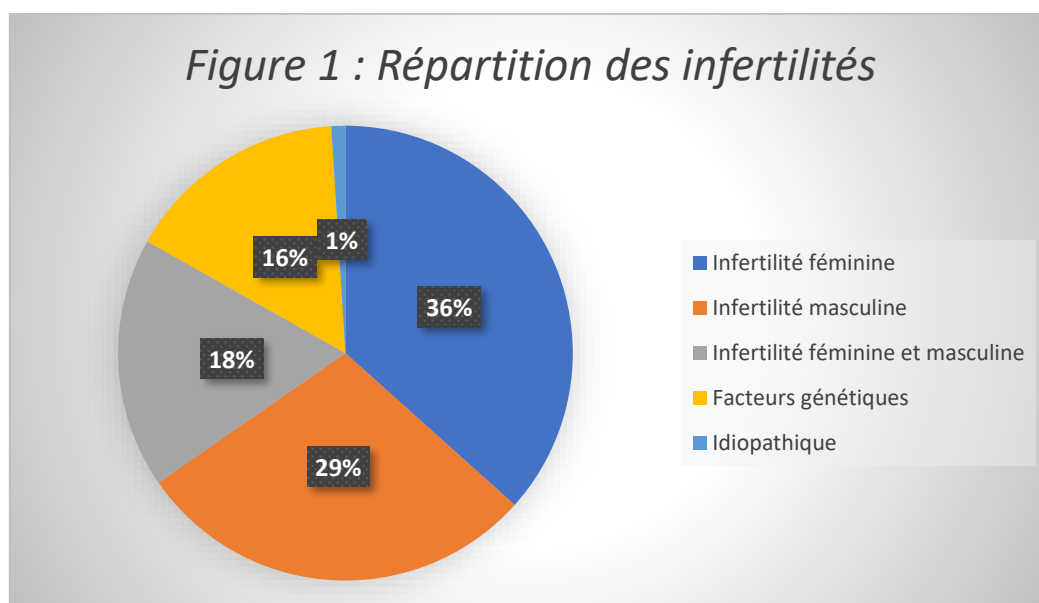
- La dénutrition chronique diminue la compétence reproductive. Les jeunes femmes minces mettent plus de temps à tomber enceinte que les femmes mieux nourries. (17)

- L'obésité entraîne des problèmes d'infertilité et des complications plus nombreuses telles que la perte de grossesse spontanée et des anomalies congénitales. (18)

→ **LA VIE SEXUELLE** : la fréquence et la régularité des rapports sexuels sont primordiales.

Le médecin cherche aussi d'autres étiologies possibles. Il peut s'agir : (figure 1)

- D'une infertilité féminine (36% des cas),
- D'une infertilité masculine (29% des cas),
- D'une infertilité masculine et féminine combinée (18% des cas),
- D'une infertilité due aux facteurs génétiques (16% des cas),
- Ou d'une infertilité idiopathique (1% des cas). (15)



Chez la femme, une infertilité peut être due à : (19)

- Stérilité tubaire : les trompes de la femme sont obstruées, absentes ou non fonctionnelles.
- Troubles de l'ovulation
- Anomalies de la glaire cervicale

- Endométriose : cette maladie se caractérise par la migration de fragments d'endomètre en dehors de la muqueuse utérine. Ces fragments se développent à distance pouvant causer des adhésions et/ou lésions des trompes et/ou des ovaires, affectant ainsi l'ovulation et la fécondation.
- Adénomyose : les cellules de l'endomètre s'infiltrant dans le muscle utérin, en profondeur et s'y développent, provoquant une hypertrophie. Cela altère l'irrigation sanguine de l'endomètre, diminuant les chances de voir débuter une grossesse. Le risque de fausse couche est également augmenté par risque d'expulsion prématurée de l'embryon.
- Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : développement de petits kystes au niveau de la surface des ovaires suite à une mauvaise maturation des follicules. On retrouve également un déséquilibre hormonal. Ces anomalies compliquent la maturation de l'œuf et son expulsion.
- Fibromes : ce sont des tumeurs bénignes qui poussent dans la cavité utérine pouvant parfois gêner le développement de l'endomètre et donc l'implantation de l'embryon.
- Dysthyroïdies : l'hyper ou l'hypothyroïdie déséquilibrent les hormones, ce qui peut modifier la capacité à développer une grossesse.
- Insuffisance ovarienne précoce : il s'agit d'une ménopause précoce arrivant avant 40 ans, la réserve féminine de follicules est épuisée, empêchant ainsi toute grossesse.
- Ovariectomie : ablation chirurgicale d'un ou des 2 ovaires.
- Infertilité inexplicée

Chez l'homme, une infertilité peut résulter de : (19)

- Aspermie : absence d'éjaculat
- Azoospermie : absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat
- Oligozoospermie : faible concentration de spermatozoïdes dans l'éjaculat
- Asthénospermie : faible proportion de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat
- Tératospermie : plus de la moitié des spermatozoïdes sont anormaux
- Nécrozoospermie : les spermatozoïdes ne sont pas viables

- Varicocèle testiculaire : il s'agit d'une dilatation des veines du cordon spermatique, provoquant une stase veineuse. La varicocèle engendre une diminution de la concentration en spermatozoïdes, de leur mobilité, de leur activité, une augmentation du pourcentage de formes anormales ; aboutissant à une altération de la spermatogénèse.
- Hypogonadisme
- Maladie génétique

Le médecin réalise un examen clinique des deux partenaires ayant pour but d'analyser les éventuelles anomalies de l'appareil génital.

L'annonce d'une infertilité dans un couple provoque des bouleversements avec un **impact psychologique**. Un grand sentiment de culpabilité apparaît sur le fait de ne pas pouvoir donner la vie et de ne pas être capable de répondre au désir d'enfant du partenaire. De nombreux couples remettent en cause leur relation mais également leur identité personnelle. Il faut rappeler aux patients que la vie ne se résume pas à la conception d'un enfant.

De même, un important **impact sur la vie quotidienne** apparaît. Les personnes infertiles se mettent en retrait pour ne pas être confrontées aux familles et aux jeunes enfants. De plus, la culpabilité des femmes les oblige à ne pas parler de leurs difficultés au travail. Certaines se mettent en arrêt maladie, doivent poser des jours de congés ou arrêtent de travailler afin de se consacrer au projet d'enfant. En effet, débuter un traitement demande de modifier ses habitudes de vie avec des contraintes horaires, des rendez-vous médicaux... Il est nécessaire de savoir s'entourer, expliquer à la famille et aux amis ce que l'on attend d'eux. La communication avec le conjoint est primordiale afin de décider ce qui sera divulgué à l'entourage. Un psychologue peut également aider si besoin.

La programmation des rapports sexuels **impacte fortement la sexualité et la vie amoureuse**. Les relations non spontanées s'accompagnent de peu de plaisir et le rapport est souvent réduit à attendre le moment de la conception. Le dialogue entre les partenaires est essentiel.

D) Examens nécessaires : bilan féminin et masculin

Le médecin demande ensuite des examens complémentaires afin de trouver les étiologies possibles d'infertilité. Chaque test est réalisé au cas par cas.

1- Bilan féminin : (9) (20)

La courbe de température : à l'aide d'un thermomètre médical, la femme prend sa température tous les matins avant le lever, pendant la période demandée. Elle reporte ainsi ses données et forme une courbe, commençant au premier jour des règles. Cet examen permet au médecin d'évaluer la qualité des cycles et de repérer les périodes d'ovulation (la température s'élève légèrement après une ovulation).

Les dosages hormonaux : une prise de sang est effectuée le 3^e jour du cycle (sauf pour la progestérone). L'analyse en laboratoire permet de déterminer les concentrations sanguines de FSH, LH, œstradiol, hormone antimüllérienne, testostérone... Ils pourront révéler des dérèglements ovariens ou certaines pathologies (syndrome des ovaires polykystiques...).

L'échographie pelvienne : son but est de détecter toute anomalie (fibrome ou kyste), de déterminer la taille de l'utérus ainsi que l'épaisseur de l'endomètre et d'analyser les réserves ovariennes en follicules. Une réserve de plus de 10 follicules antraux est rassurante alors qu'une réserve de moins de 5 follicules antraux est inquiétante.

Le test de Hunher : il est également appelé test post-coïtal. Il consiste en un prélèvement de la glaire cervicale afin de vérifier sa qualité et si l'interaction avec les spermatozoïdes est bonne. Pour cela, un prélèvement est effectué dans les heures suivant un rapport sexuel non protégé au niveau du col utérin. L'analyse au microscope permet d'observer le nombre de spermatozoïdes présents dans la glaire et leur survie.

L'hystérosalpingographie : c'est une radiographie de l'utérus et des trompes, après injection d'un produit de contraste par le col de l'utérus. La diffusion totale du produit jusqu'à l'extrémité de chaque trompe montre une absence d'obstacle et élimine ainsi le diagnostic d'obstruction tubaire. Elle permet également de vérifier la perméabilité des trompes, la présence de polypes, fibromes...

D'autres examens complémentaires peuvent être prescrits : le test de pénétration croisée, la coelioscopie, l'hystérocopie, le caryotype.

2- Bilan masculin : (9) (21) (22)

L'échographie testiculaire : elle permet de détecter des éventuelles varicocèles testiculaires.

Le spermogramme : cet examen est indispensable. Il consiste en l'analyse au microscope de sperme obtenu par masturbation sans qu'il n'y ait de rapport sexuel dans les 3 à 5 jours précédents, dans le but d'obtenir un sperme riche en spermatozoïdes. Il permet d'évaluer le volume d'éjaculat, de décompter les spermatozoïdes, d'apprécier leur mobilité pour progresser du vagin à la trompe, leur viabilité, la présence d'agglomérats ou d'agglutinats de spermatozoïdes.

En cas d'anomalie de morphologie ou lors du décompte, l'examen doit être reconduit pour confirmer ou non le résultat.

La spermoculture : il s'agit de la mise en culture du sperme avec recherche d'un germe. On parle d'infection lorsqu'il y a plus de 1000 bactéries par millilitre de sperme.

Le test de migration des spermatozoïdes : il évalue leur mobilité au bout de 24 heures.

Le spermocytogramme : il analyse la forme de la tête et du flagelle des spermatozoïdes. Ces anomalies diminuent le taux de fécondation.

Le test de fragmentation de l'ADN : il s'agit de lésions de l'ADN qui altèrent la qualité du sperme. Plus il y a de lésions, plus les chances d'avoir une grossesse à terme diminuent.

Le test de décondensation de la chromatine : le génome paternel du spermatozoïde est protégé par la condensation de la chromatine. Ce test permet de voir la stabilité de la chromatine et donc du contenu nucléaire, permettant de conserver le pouvoir fécondant.

Le M.A.R. test : c'est une recherche d'anticorps IgG et IgA anti-spermatozoïdes.

Enfin, des dosages hormonaux et l'analyse du caryotype peuvent être demandés également.

E) Deuxième consultation

L'objectif de cette consultation est d'expliquer au patient les résultats des différents examens, de poser un diagnostic et de proposer une démarche qui lui est adaptée.

Une réunion de concertation pluridisciplinaire est réalisée. Elle regroupe des professionnels cliniques et biologiques (tels que des sage-femmes, psychologues, médecins biologistes...) afin d'étudier chaque dossier et de valider ou non le protocole envisagé.

F) Elaboration du dossier de PMA

Ce dossier administratif nécessite les documents officiels : carte d'identité, extrait d'acte de naissance, livret de famille... Ensuite, le couple doit signer un consentement pour la technique de PMA sélectionnée et donner ou non son accord pour la congélation des embryons.

Le couple récupèrera la demande d'entente préalable et les documents à envoyer à la sécurité sociale pour le remboursement intégral des soins.

Le dossier complet permet de commencer le protocole et les ordonnances nécessaires sont remises au couple.

G) La stimulation ovarienne

Une stimulation ovarienne est mise en place afin d'assurer la croissance des follicules dans les ovaires. Une surveillance est mise en place grâce à la réalisation d'échographies et de dosages sanguins hormonaux. (4)

H) Déclenchement de l'ovulation

Lorsqu'on retrouve à minima 2 ou 3 follicules atteignant 16 à 18 millimètres de diamètre, le déclenchement de l'ovulation peut être effectué. Cette date est choisie par le gynécologue. La concordance du taux d'estradiol avec le nombre de follicules matures visualisés est prérequis. (4) (23)

I) Cas de l'insémination intra utérine

L'IUI est la technique la plus ancienne et la moins coûteuse. D'après l'agence de biomédecine, en 2019, elle représente 30% des tentatives de PMA. (2)

La stimulation ovarienne a pour but d'assurer la croissance de 2 à 3 follicules.(4)

Un laboratoire spécialisé recueille le sperme de l'homme par masturbation. Une abstinence sexuelle de 2 à 3 jours est recommandée avant le recueil. Les spermatozoïdes sont préparés puis injectés dans l'utérus de la femme (Figure 2). Arrivés au fond de la cavité utérine, ils remontent les trompes afin de rencontrer les ovocytes éjectés par les follicules ovariens. La fécondation est de ce fait naturelle, in vivo, à l'intérieur du corps de la femme. (4) (23)

Un repos de 10 à 20 minutes après l'injection est recommandé.

Des spermatozoïdes congelés préalablement peuvent également être utilisés. Ils sont alors décongelés le jour de l'insémination afin de retrouver leur mobilité.

Cette méthode présente des contre-indications, notamment en cas d'obstruction tubaire bilatérale ou de très faible concentration de spermatozoïdes dans le sperme du conjoint.

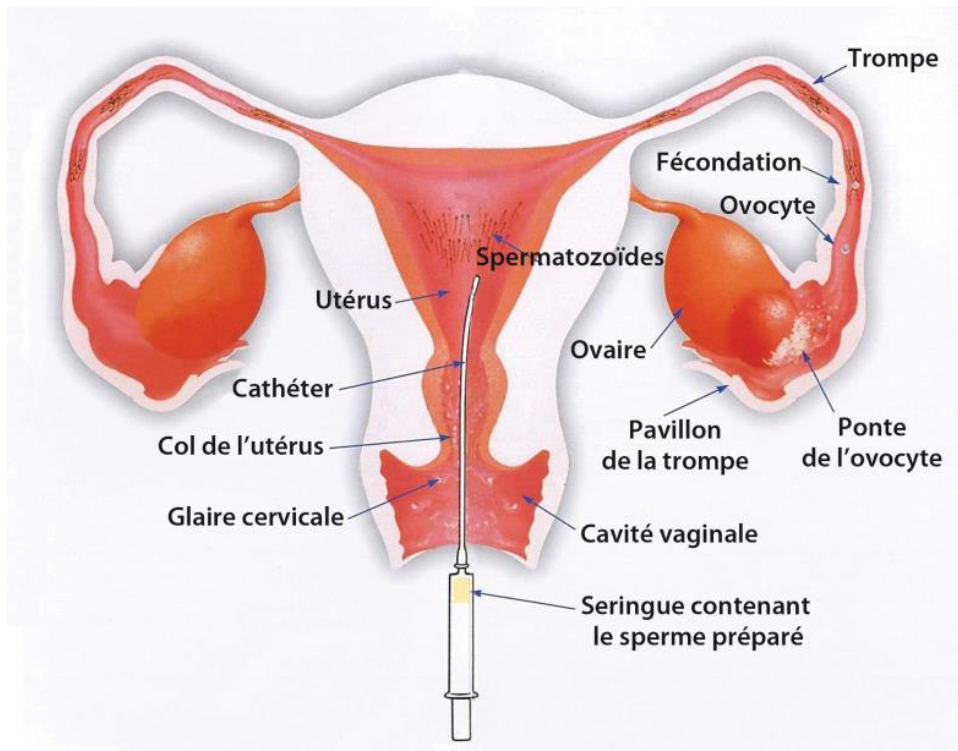


Figure 2 : Représentation d'une IIU (4)

J) Cas de la fécondation in vitro (24)

La FIV est une technique plus invasive et plus coûteuse. Elle constitue 70% des tentatives de PMA d'après l'agence de biomédecine en 2019. (2)

La stimulation ovarienne a pour but d'assurer la croissance d'une dizaine de follicules. (4)

1- Prélèvement des gamètes

Une ponction folliculaire est réalisée. Elle consiste au recueil du liquide folliculaire contenu dans les ovaires, dans lequel on retrouve les ovocytes. Cet acte médical se déroule sous anesthésie générale par voie vaginale. Son horaire est déterminé par l'heure de déclenchement de l'ovulation. Il s'effectue avant la rupture du follicule soit 35 à 36h après l'injection d'hCG (Hormone Chorionique Gonadotrope humaine). (4)
(25)

Ce même jour, le sperme est recueilli par masturbation ou par d congelation de sperme préalablement congelé. (4)

2- Mise en fécondation

FIV Classique :

Les gamètes sont mis en contact dans une boîte de culture constituée d'un milieu nutritif liquide et placée à 37°C. On parle de fécondation *in vitro*, à l'extérieur du corps de la femme. La rencontre entre les spermatozoïdes mobiles et les ovocytes peut donc se faire sans aide extérieure : les spermatozoïdes traversent le cumulus puis adhèrent à la zone pellucide de l'ovocyte. Généralement, un seul spermatozoïde parvient à traverser cette zone grâce à sa mobilité et une morphologie particulière. Il pénètre ensuite dans l'ovocyte. (26)

FIV avec ICS (intracytoplasmic sperm injection) :

Cette méthode nécessite une préparation de l'ovocyte plus approfondie. Il est mis en contact avec des enzymes qui vont disperser le cumulus qui l'entoure. On appelle cela la « décoronisation » qui est finalisée à l'aide de pipettes très fines.

Puis les ovocytes matures sont choisis et placés dans un milieu de culture sous un microscope accompagné de deux micromanipulateurs qui reproduisent les mouvements du manipulateur :

- La micropipette de contention maintient l'ovocyte en place
- Alors que la micropipette d'injection immobilise le spermatozoïde et l'injecte directement dans l'ovocyte (Figure 3). (26)

Cette technique résout la majorité des cas d'infertilité masculine.

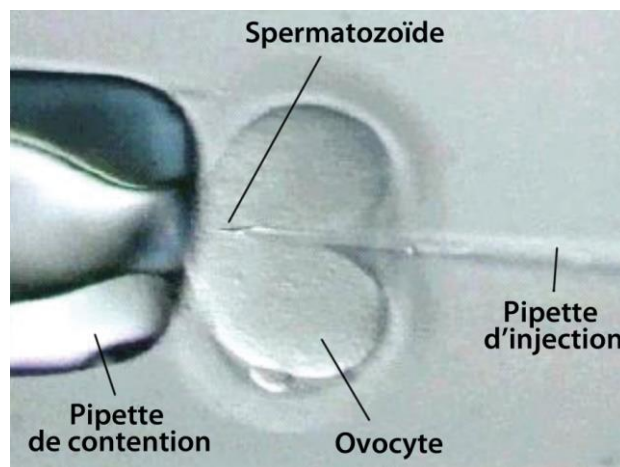


Figure 3 : FIV avec ICS (4)

Les ovocytes fécondés, autrement appelés zygotes, sont identifiables dès le lendemain par la présence de 2 noyaux (un provenant de l'ovocyte et un provenant du spermatozoïde) (figure 4). Puis les zygotes se divisent et deviennent des embryons de 2 à 4 puis 8 cellules. Certains ovocytes peuvent ne pas être fécondés. Le taux de fécondation est d'environ 60%. (26)

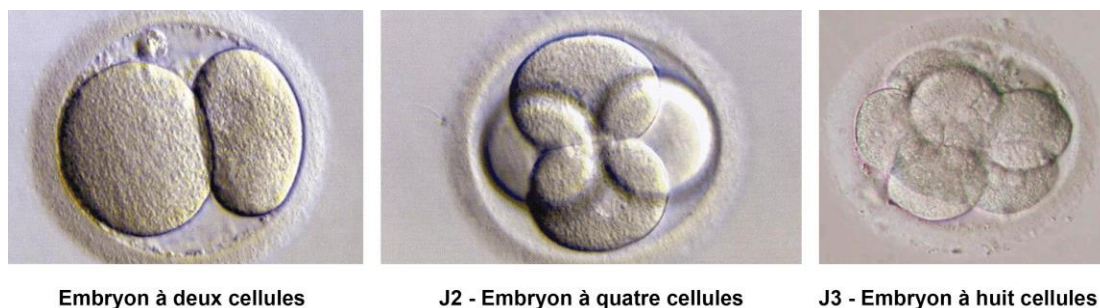


Figure 4 : Evolution de l'embryon (4)

Les embryons sont visualisés et sélectionnés.

3- Transfert embryonnaire

Deux à cinq jours après la ponction, le transfert embryonnaire est effectué à l'aide d'un cathéter jusqu'à la cavité utérine. C'est une intervention indolore, ne nécessitant pas d'hospitalisation, ni d'anesthésie. Le nombre d'embryons implantés dépendra de l'âge de la femme, du rang de la tentative, de la qualité de l'endomètre et des embryons. Actuellement, le transfert d'un seul embryon est privilégié afin d'éviter les grossesses multiples et les complications qui peuvent y être associées. (25)

Les résultats des centres FIV de 2017-2018 montrent d'ailleurs une décroissance de la fréquence d'accouchements multiples en France (figure 5). (27)

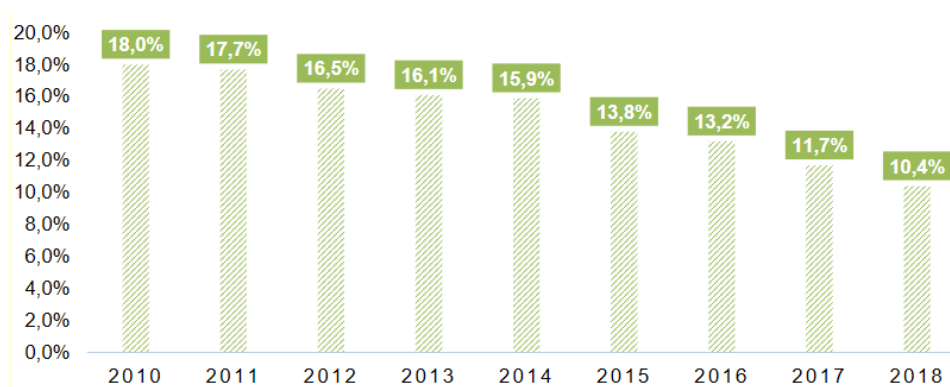


Figure 5 : Evolution de la fréquence des accouchements multiples par FIV en France

Un repos d'une trentaine de minutes est recommandé après le transfert. (28)

Le devenir des embryons surnuméraires est multiple : les conserver par congélation pour un éventuel nouveau transfert ultérieur, en faire don à la recherche ou à un autre couple ou les détruire. En l'absence de réponse de la part du couple, les embryons congelés sont détruits au bout de cinq ans.

Les relations sexuelles après le transfert sont encouragées car le liquide séminal entraînerait une réponse immunitaire favorable chez la femme, contribuant en une bonne réceptivité de l'endomètre et un développement embryonnaire dans l'utérus. Les rapports ne sont cependant pas recommandés si la femme présente une hyperstimulation ovarienne ou des douleurs pelviennes. (28)

K) Résultats

Un test de grossesse est effectué 12 jours après le transfert embryonnaire. Il s'agit d'une prise de sang qui permet de détecter précocement la production de β -hCG, à partir de 10UI. Cette hormone est sécrétée par les cellules du placenta (syncytiotrophoblastes et cytotrophoblastes) afin de maintenir le corps jaune en place dans l'ovaire, permettant la continuité de la production de progestérone essentielle pour préparer la muqueuse utérine pour l'embryon. (4)

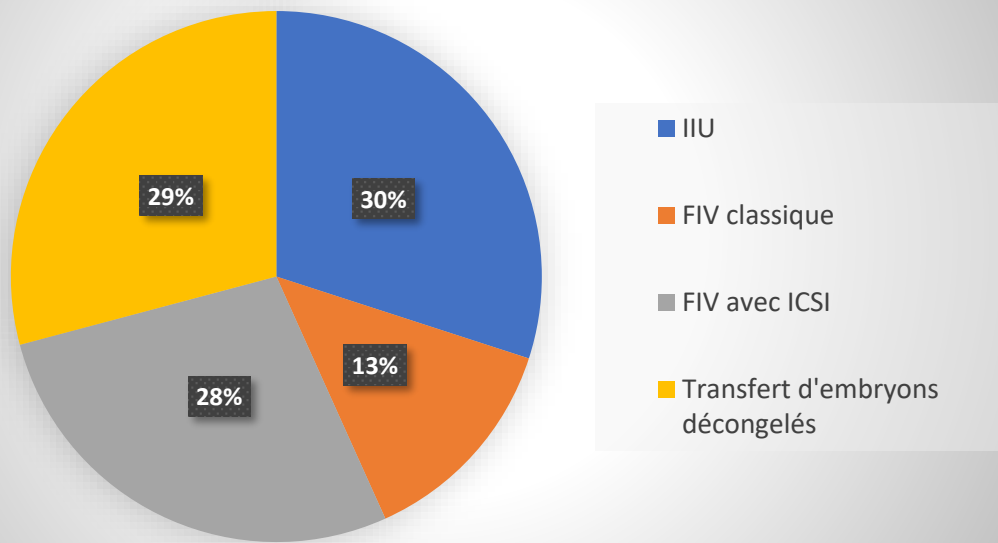
En cas de taux positif, il faut renouveler la prise de sang cinq jours plus tard. La tentative a fonctionné si le taux a augmenté entre les deux dosages.

En cas d'échec, une nouvelle tentative peut être recommencée.

En 2019, la France compte 157 593 tentatives d'AMP dont : (2)

- 47 268 inséminations intra-utérines
- 20 918 FIV classiques
- 43 483 FIV avec ICSI
- 45 924 transferts d'embryons décongelés

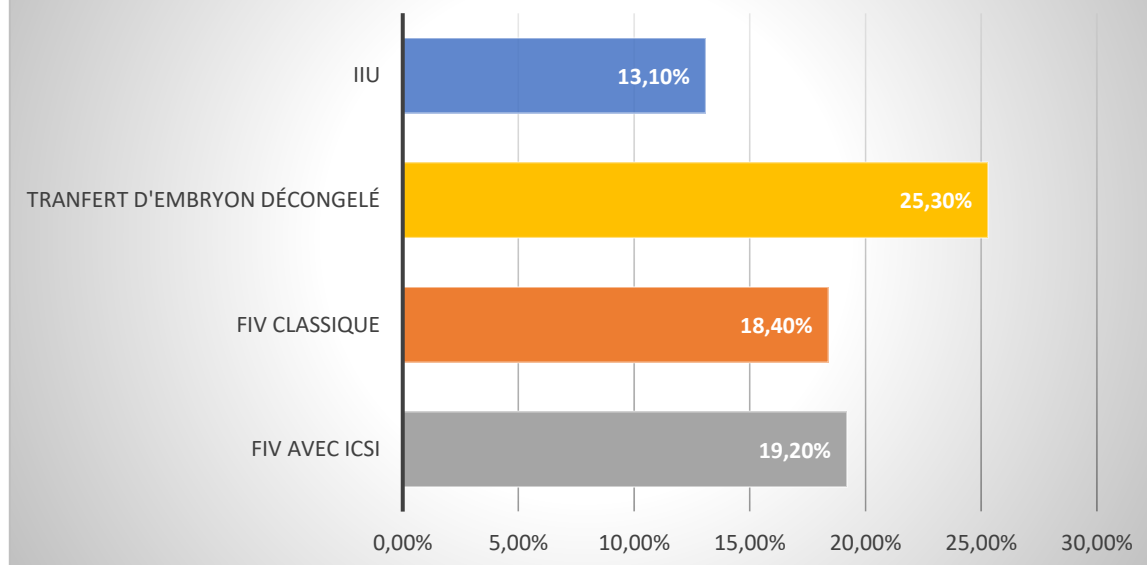
Tentatives d'AMP en France en 2019



Les chances de grossesse varient selon la technique d'AMP :

- 19,2% en cas de FIC avec ICSI
- 18,4% en cas de FIV classique
- 25,3% en cas de transfert d'embryon décongelé
- 13,1% en cas d'insémination intra-utérine

Chances de grossesse par technique en 2019



IV. Prise en charge thérapeutique

Afin d'optimiser les tentatives, il est nécessaire que les patients aient compris l'intérêt du traitement, cela permet de perfectionner l'observance. Le pharmacien d'officine a donc un rôle clé à jouer, en plus de l'aide psychologique.

La prise en charge thérapeutique repose sur un protocole hormonal associant trois médicaments qui ont chacun leur rôle.

L'objectif est d'assurer le développement de plusieurs follicules tout en empêchant qu'ils ovulent spontanément.

Avant de commencer un traitement, une femme doit savoir se repérer dans son cycle : le premier jour des règles correspond au premier jour du cycle.

A) Phase de blocage

L'hypophyse est mise au repos, bloquant la production de gonadotrophines. L'ovaire est également au repos, rendant impossible une ovulation spontanée. Cela permet d'éviter les décharges spontanées de LH et de planifier les ponctions pour éviter les week-ends et jours fériés. Cette phase augmente le nombre d'ovocytes recueillis, le nombre d'embryons et donc les taux de grossesse. (4)

1- Agonistes de la GnRH

Les agonistes bloquent la production de gonadotrophines par un effet flare up qui conduit à une désensibilisation hypophysaire. Le blocage s'effectue en général au bout de 2 semaines de traitement.

Décapeptyl® LP 3mg : (29)



Molécule : triptoréline

Mécanisme d'action : la triptoréline est un analogue de la GnRH naturelle qui désensibilise l'hypophyse et inhibe la sécrétion gonadotrope (FSH et LH). Cela supprime le pic intercurrent de LH endogène, permettant une folliculogénèse de meilleure qualité et une augmentation du recrutement folliculaire.

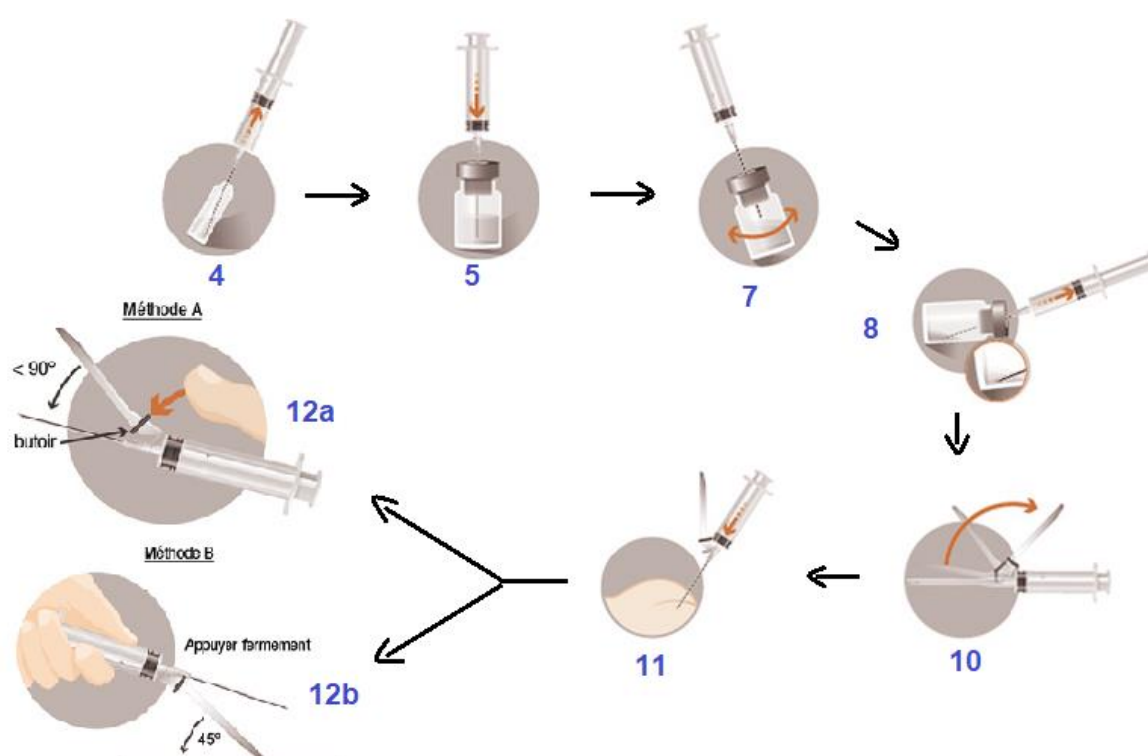
Posologie : injection **unique** d'un flacon au 2^{ème} jour du cycle. C'est une forme à libération prolongée permettant une action sur vingt-huit jours.

Voie d'administration : intramusculaire

Mode d'emploi : injection le soir par une infirmière (entre 18h et 20h en général). La reconstitution s'effectue en plusieurs étapes. Le matériel nécessaire est fourni dans la boîte.

- 1) Désinfecter le site d'injection (muscle fessier en général)
- 2) Ouvrir le contenant du solvant
- 3) Fixer l'aiguille de préparation sur la seringue et retirer le capuchon
- 4) Prélever la totalité du solvant
- 5) Ouvrir le flacon et y introduire la totalité du solvant.
- 6) Remonter l'aiguille au-dessus du niveau du liquide sans la retirer du flacon
- 7) Faire pivoter délicatement le flacon jusqu'à obtention d'une suspension homogène et laiteuse. Vérifier l'absence d'agglomérats.

- 8) Aspirer le contenu du flacon
- 9) Retirer l'aiguille de préparation
- 10) Fixer l'aiguille d'injection intramusculaire sur la seringue, lever le système de protection et retirer le capuchon
- 11) Expulser l'air et injecter lentement sur 2 à 3 minutes dans le muscle fessier
- 12) Remettre le système de protection
 - a. En appuyant dessus
 - b. Ou en le poussant sur une surface plane
- 13) Tout évacuer dans la boîte DASTRI (= Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux) fournie en pharmacie



Effets indésirables : céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil, changement d'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleurs pelviennes, sécheresse vulvovaginale, hyperhidrose, acné, séborrhée, bouffées de chaleur, asthénie, prise de poids, diminution de la densité minérale osseuse de 1% par mois.

Contre-indications : hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à un des excipients

Interactions médicamenteuses : Décapeptyl® peut provoquer un allongement de l'intervalle QT. De ce fait, il faut être vigilant en cas d'association avec les médicaments provoquant un allongement de cet intervalle ou les médicaments torsadogènes.

Conservation : à température ambiante, ne dépassant pas 25°C. Ne jamais congeler. Après ouverture, il faut utiliser immédiatement le flacon

Décapeptyl® 0,1mg : (30)



Molécule : triptoréline

Mécanisme d'action : la triptoréline est un analogue de la GnRH naturelle qui désensibilise l'hypophyse et inhibe la sécrétion gonadotrope (FSH et LH). Cela supprime le pic intercurrent de LH endogène, permettant une folliculogénèse de meilleure qualité et une augmentation du recrutement folliculaire.

Posologie : injection d'un flacon **par jour** à partir du 2^{ème} jour du cycle, jusqu'à la veille du jour du déclenchement.

Voie d'administration : sous-cutanée

Mode d'emploi : injection le soir (entre 18h et 20h en général). La reconstitution s'effectue en plusieurs étapes. Le matériel nécessaire est fourni dans la boîte.

- 1) Désinfecter le site d'injection
- 2) Ouvrir le contenant du solvant
- 3) Fixer l'aiguille de préparation sur la seringue et retirer le capuchon
- 4) Prélever la totalité du solvant
- 5) Ouvrir le flacon et y introduire la totalité du solvant.
- 6) Remonter l'aiguille au-dessus du niveau du liquide sans la retirer du flacon
- 7) Faire pivoter délicatement le flacon jusqu'à obtention d'une suspension homogène et laiteuse.
- 8) Aspirer la totalité de la suspension
- 9) Retirer l'aiguille de préparation
- 10) Fixer l'aiguille d'injection sous-cutanée sur la seringue et retirer la protection
- 11) Expulser l'air et vérifier qu'il reste entre 0,9 et 1mL de liquide
- 12) Injecter la solution
- 13) Evacuer le tout dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie

Effets indésirables : céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil, changement d'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleurs pelviennes, sécheresse vulvovaginale, hyperhidrose, acné, séborrhée, bouffées de chaleur, asthénie, prise de poids, diminution de la densité minérale osseuse de 1% par mois

Contre-indications : hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à un des excipients

Interactions médicamenteuses : Décapeptyl® peut provoquer un allongement de l'intervalle QT. De ce fait, il faut être vigilant en cas d'association avec les médicaments provoquant un allongement de cet intervalle ou les médicaments torsadogènes.

Conservation : après ouverture, il faut utiliser immédiatement le flacon

Synarel® 0,2mg/dose : (31)



Molécule : acétate de nafaréline

Mécanisme d'action : l'acétate de nafaréline est un analogue de la GnRH naturelle, qui après administration quotidienne, bloque l'axe hypophyso-gonadique diminuant la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.

Posologie : le traitement commence soit au 2^{ème} jour du cycle, soit au 21^{ème} jour du cycle, jusqu'à désensibilisation hypophysaire

- Protocole court : 400µg par jour soit une pulvérisation dans une narine le matin, puis une autre pulvérisation dans l'autre narine le soir.
- Protocole long : 400µg par jour soit une pulvérisation dans une narine le matin, puis une autre pulvérisation dans l'autre narine le soir. Puis augmentation à 800µg par jour (soit 1 pulvérisation dans chaque narine le matin et le soir) en cas d'échec de désensibilisation lors d'un précédent cycle.

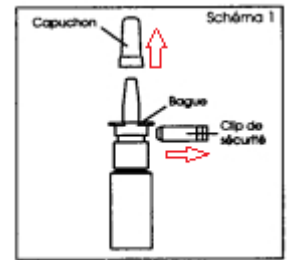
Le traitement doit être continu, même si la patiente est enrhumée.

Voie d'administration : pulvérisation nasale

Mode d'emploi :

- Amorçage de la pompe :

- Retirer le capuchon puis le clip de sécurité (Schéma 1)
- Tenir le flacon verticalement et poser deux doigts sur la bague, de chaque côté, et le pouce sous le flacon.
- Effectuer plusieurs pressions rapides et fermes jusqu'à ce qu'une pulvérisation apparaisse
- Nettoyer l'embout du flacon en le mettant horizontalement sous un filet d'eau chaude et frotter avec le doigt ou un tissu doux et propre pendant 15 secondes.
- Essuyer l'embout avec un tissu doux et propre
- Remettre le clip de sécurité puis le capuchon



- Utilisation :

- Se moucher et nettoyer le nez pour une meilleure absorption du produit
- Retirer le capuchon puis le clip de sécurité
- Nettoyer l'embout du flacon en le mettant horizontalement sous un filet d'eau chaude et frotter avec le doigt ou un tissu doux et propre pendant 15 secondes
- Essuyer l'embout avec un tissu doux et propre
- Tenir le flacon verticalement et poser deux doigts sur la bague, de chaque côté, et le pouce sous le flacon.
- Pencher la tête en avant
- Introduire l'embout vers l'arrière du nez, de manière à ce que le flacon reste en position verticale.
- Fermer l'autre narine avec le doigt
- Exercer une pression ferme et rapide tout en inspirant
- Retirer l'embout et pencher légèrement la tête en arrière afin de garantir une bonne répartition du produit dans le nez
- Répéter l'étape du nettoyage et séchage de l'embout
- Remettre le clip de sécurité puis le capuchon

En cas d'utilisation d'un décongestionnant nasal, la pulvérisation de Synarel® doit être faite au moins 30 minutes avant.

Effets indésirables : prise ou perte de poids, labilité émotionnelle, diminution de la libido, céphalées, bouffées de chaleur, rhinite, acné, séborrhée, myalgie, atrophie mammaire, sécheresse vulvo-vaginale, œdème de la muqueuse nasale, perte osseuse, hyperstimulation ovarienne, hypoestrogénie, urticaire, douleur thoracique...

Contre-indications : hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à un des excipients, hémorragie génitale de cause inconnue

Conservation : à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Après ouverture, il se conserve :

- 30 jours si 400µg par jour
- 15 jours si 800µg par jour

2- Antagonistes de la GnRH

La désensibilisation est beaucoup plus rapide car il n'y a pas d'effet flare up. L'hypophyse est bloquée dans la journée suivant la première injection.

Orgalutran® 0,25mg/0,5mL : (32)



Il s'agit d'un médicament à prescription réservée à certains spécialistes : endocrinologie, gynécologie obstétrique, maladies métaboliques, obstétrique.

Cette molécule est utilisée chez les femmes ayant une hyperstimulation ovarienne contrôlée.

Molécule : ganirélix

Mécanisme d'action : ganirélix se lie de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse, empêchant la formation de gonadotrophines endogènes (LH et FSH).

Posologie : 1 injection par jour à partir du 5^{ème} ou 6^{ème} jour de la stimulation de FSH ou de corifollitropine α , en fonction de la réponse ovarienne, jusqu'à 24h avant le déclenchement de l'ovulation.

Voie d'administration : sous-cutanée, de préférence dans la cuisse. Il faut varier les sites d'injection pour éviter le risque de lipodystrophie. L'hormone de stimulation et l'Orgalutran® doivent être administrés environ au même moment mais sur des sites d'injection différents.

Mode d'emploi :

- 1) Vérifier que la solution de la seringue préremplie soit limpide
- 2) Désinfecter la peau de la zone d'injection et laisser sécher 1 minute
- 3) Retirer le capuchon de la seringue
- 4) Evacuer l'air en poussant sur le piston
- 5) Pincer la zone d'injection entre le pouce et l'index
- 6) Insérer la seringue à 45°
- 7) Injecter la solution doucement
- 8) Evacuer le tout dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie

Effets indésirables : réaction cutanée locale au site d'injection, malaises, nausées, céphalées

Contre-indications : hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à un des excipients, pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique

Conservation : après ouverture, la seringue doit être utilisée immédiatement

En 2016, cette spécialité a été génériquée et mise sur le marché sous le nom de **Fyremadel® 0,25mg/0,5mL**.

Cétrotide® 0,25mg : (33)

C'est un médicament à prescription réservée à certains spécialistes : endocrinologie, gynécologie obstétrique, maladies métaboliques, obstétrique.

Molécule : acétate de cétrorélix.

Mécanisme d'action : l'acétate de cétrorélix se lie de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse, empêchant la formation de gonadotrophines endogènes (LH et FSH).

Posologie : 1 injection par jour à partir du 5^{ème} ou 6^{ème} jour de la stimulation ovarienne jusqu'au jour du déclenchement de l'ovulation.

Voie d'administration : sous-cutanée, dans la paroi abdominale inférieure en variant les lieux d'injection.

Mode d'emploi :

- 1) Sortir le flacon du réfrigérateur environ 30 minutes avant la reconstitution.
- 2) Se laver les mains.
- 3) Retirer le bouchon en plastique du flacon et essuyer le bouchon en caoutchouc et l'anneau métallique à l'aide d'un premier tampon imbibé d'alcool.
- 4) Retirer le capuchon de la seringue préremplie.
- 5) Fixer l'aiguille jaune et retirer la protection.
- 6) Enfoncer l'aiguille au centre du bouchon en caoutchouc du flacon.
- 7) Injecter l'eau dans le flacon en appuyant sur le piston de la seringue.
- 8) Laisser l'aiguille enfoncée dans le caoutchouc et mélanger la poudre et l'eau en faisant doucement tourner le flacon. La solution doit être limpide.
- 9) Retourner le flacon de bas en haut et tirer doucement sur le piston pour aspirer toute la solution du flacon dans la seringue. Descendre l'aiguille jaune à mesure que la solution diminue afin de tout prélever.
- 10) Remettre la protection de l'aiguille jaune et retirer l'aiguille jaune de la seringue.
- 11) Fixer l'aiguille grise sur la seringue et retirer le capuchon.
- 12) Tapoter avec le doigt la seringue en pointant vers le haut pour faire monter les éventuelles bulles d'air et les évacuer en poussant légèrement sur le piston.
- 13) Nettoyer la zone d'injection avec le deuxième tampon imbibé d'alcool en faisant un mouvement circulaire.
- 14) Pincer la peau et enfoncer l'aiguille grise à 45 ou 90°.
- 15) Injecter la solution doucement et retirer l'aiguille en gardant la même inclinaison.
- 16) Appuyer doucement avec le deuxième tampon imbibé d'alcool sur le site d'injection.
- 17) Remettre le capuchon de l'aiguille grise.

18) Evacuer les aiguilles dans une boîte DASTRI fournie en pharmacie.

En cas d'oubli, la patiente doit s'injecter immédiatement la dose et le signaler au médecin. Il ne faut pas doubler la prise suivante pour compenser la dose oubliée.

Effets indésirables : érythème, œdème, démangeaisons au point d'injection, syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Contre-indications : hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à un des excipients, insuffisance rénale sévère.

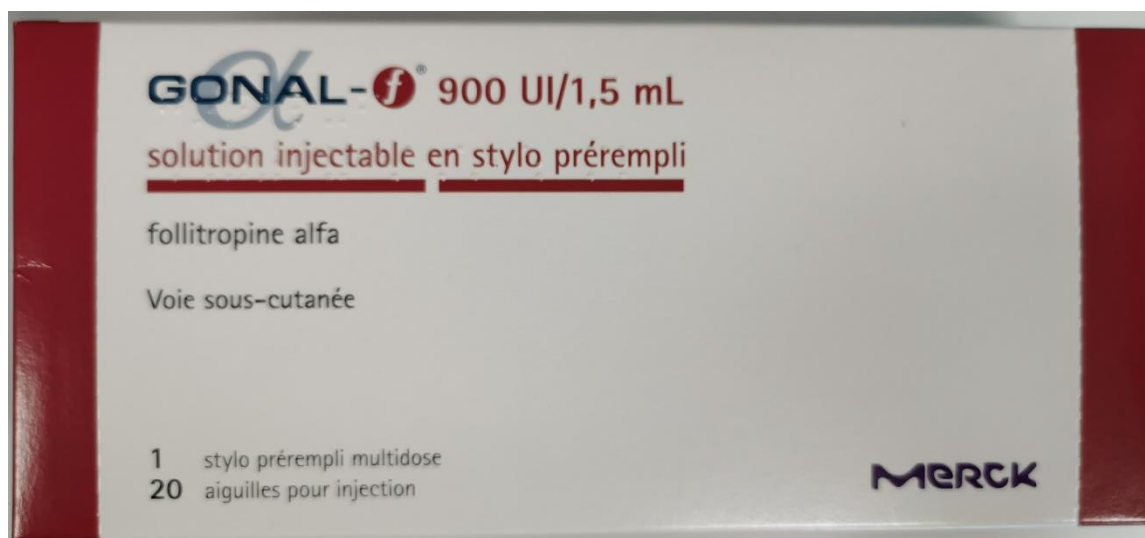
Conservation : au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Après ouverture, il faut utiliser immédiatement le flacon.

B) Phase de stimulation ovarienne

La phase de stimulation ovarienne consiste en l'injection de gonadotrophines naturellement produites chez les hommes et les femmes. Elles aident les organes de la reproduction à fonctionner normalement en stimulant le développement des follicules. Il peut s'agir d'une injection de FSH, LH ou des mélanges.

1- Mimes de FSH

Gonal-F® stylos préremplis de 300, 450 et 900 UI (34)



Ce médicament nécessite une prescription réservée à certains spécialistes d'endocrinologie, de gynécologie, de maladies métaboliques, d'obstétrique et d'urologie.

Molécule : follitropine alfa. Il s'agit d'une hormone recombinante qui mime la FSH humaine.

Mécanisme d'action : la follitropine alfa permet le développement d'un follicule de De Graaf mature, qui libèrera par la suite un ovocyte en réponse à l'administration d'hCG.

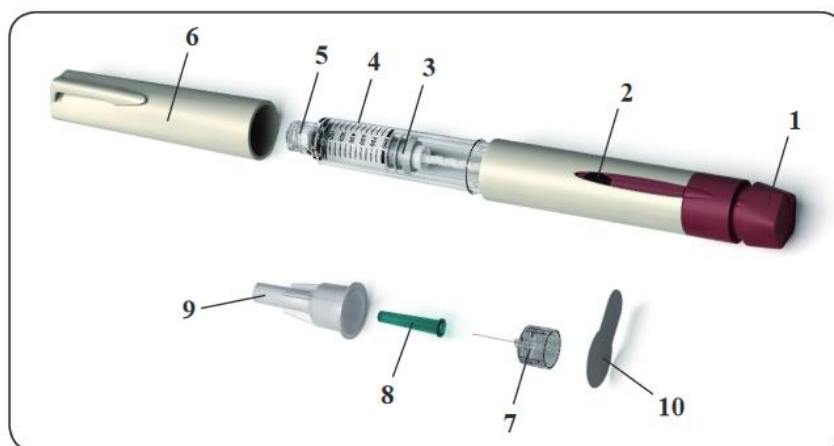
Posologie : 150 à 225 UI par jour, du 2^e ou 3^e jour du cycle jusqu'à obtention d'un développement folliculaire adéquat (en moyenne, 10 jours de traitement). La posologie est adaptée en fonction de la réponse de la patiente.

Voie d'administration : injection sous-cutanée.

Mode d'emploi : (35)

- 1) Se laver soigneusement les mains et s'installer sur une surface propre
- 2) Retirer le capuchon du stylo (6)
- 3) Prendre une aiguille à usage unique et retirer la languette détachable (10)
- 4) Insérer l'embout fileté du stylo (5) dans le capuchon extérieur de l'aiguille (9) et visser
- 5) Enlever le capuchon extérieur de l'aiguille (9)
- 6) Tenir le stylo à la verticale avec l'aiguille pointée vers le haut. S'il y a une grosse bulle d'air, tourner le bouton de sélection de dose (1) jusqu'à ce que la marque 25 soit précédée d'un point sur l'écran (2). Enlever le capuchon intérieur de l'aiguille (8). Tapoter le réservoir avec l'aiguille pointée vers le haut afin de faire remonter toutes les bulles d'air. Presser le bouton de sélection de dose (1). Une gouttelette doit se former à la pointe de l'aiguille.
- 7) Tourner le bouton de sélection de dose (1) jusqu'à ce que la dose nécessaire soit affichée sur l'écran (2).
- 8) Nettoyer le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool. Varier les sites d'injection chaque jour afin de limiter le risque d'irritation cutanée.
- 9) Retirer le capuchon intérieur de l'aiguille (8) si cela n'a pas été fait à l'étape 6.
- 10) Introduire l'aiguille à 90° et enfoncer le bouton de sélection de dose (1)

- 11) Maintenir 10 secondes et retirer l'aiguille. L'écran (2) doit afficher le chiffre 0. Cela signifie que la dose a bien été délivrée. Si un chiffre supérieur à 0 apparaît, c'est que le stylo est vide (il peut être utilisé plusieurs fois) et qu'il s'agit de la quantité d'UI manquante. Il faudra alors injecter cette quantité manquante avec un autre stylo selon le même procédé.
- 12) Replacer le capuchon extérieur (9) sur l'aiguille.
- 13) Dévisser le capuchon extérieur avec l'aiguille et jeter dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 14) Remettre le capuchon du stylo (6).



Un journal de traitement est fourni dans la boîte et permet de savoir la quantité injectée, la date de l'injection et la quantité restante dans le stylo.

Exemple de remplissage :

<i>Jour</i>	<i>Date</i>	<i>Contenance du stylo (UI)</i>	<i>Dose de ce jour (UI)</i>	<i>Quantité restante dans le stylo (UI)</i>
1	01/01/22	450	150	300
2	...	300
...				

Effets indésirables : céphalées, réactions au point d'injection (douleur, érythème, hématome, œdème, irritation), kystes ovariens, troubles gastro-intestinaux...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, hypertrophie de l'ovaire, kyste ovarien, saignements gynécologiques d'étiologie inconnue, carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Conservation :

- Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Il peut également être conservé à une température n'excédant pas 25°C pendant maximum 3 mois.
- Après ouverture : le stylo peut être conservé maximum 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C. Pour cela, il est conseillé au patient d'écrire la date de la première utilisation sur le stylo.

Gonal-F® poudre et solvant 75UI et 1050UI : (36) (37)

C'est un médicament à prescription réservée à certains spécialistes : endocrinologie, gynécologie médicale, maladies métaboliques, obstétrique, urologie.

Molécule : follitropine alfa. Il s'agit d'une hormone recombinante qui mime la FSH humaine.

Mécanisme d'action : la follitropine alfa permet le développement d'un follicule de De Graaf mature, qui libèrera par la suite un ovocyte en réponse à l'administration d'hCG.

Posologie : 150 à 225 UI par jour, du 2^e ou 3^e jour du cycle jusqu'à obtention d'un développement folliculaire adéquat (ce dernier est obtenu en moyenne après 10 jours de traitement). La posologie est adaptée en fonction de la réponse de la patiente.

Voie d'administration : injection sous-cutanée.

Mode d'emploi : cas du flacon 75UI

- 1) Se laver les mains.
- 2) Retirer le bouchon en plastique du flacon et essuyer le bouchon en caoutchouc et l'anneau métallique à l'aide d'un premier tampon imbibé d'alcool.
- 3) Retirer le capuchon de la seringue préremplie.
- 4) Fixer l'aiguille et retirer la protection.
- 5) Enfoncer l'aiguille au centre du bouchon en caoutchouc du flacon.
- 6) Injecter le solvant dans le flacon en appuyant sur le piston de la seringue.
- 7) Laisser l'aiguille enfoncée dans le caoutchouc et mélanger la poudre et le solvant en faisant doucement tourner le flacon. La solution doit être limpide.

- 8) Retourner le flacon de bas en haut et tirer doucement sur le piston pour aspirer toute la solution du flacon dans la seringue. Descendre l'aiguille à mesure que la solution diminue afin de tout prélever.
- 9) Retirer l'aiguille de la seringue.
- 10) Fixer l'autre aiguille sur la seringue et retirer le capuchon.
- 11) Tapoter avec le doigt la seringue en pointant vers le haut pour faire monter les éventuelles bulles d'air et les évacuer en poussant légèrement sur le piston.
- 12) Nettoyer la zone d'injection avec le deuxième tampon imbibé d'alcool en faisant un mouvement circulaire.
- 13) Pincer la peau et enfoncer l'aiguille grise à 45° ou 90°.
- 14) Injecter la solution doucement et retirer l'aiguille en gardant la même inclinaison.
- 15) Appuyer doucement avec le deuxième tampon imbibé d'alcool sur le site d'injection et masser avec afin de propager le produit et limiter les sensations désagréables.
- 16) Evacuer le tout dans une boîte DASTRI fournie en pharmacie.

Mode d'emploi : cas du flacon 1050UI

Etapes 1 à 6 identiques au flacon 75UI

- 7) Retirer l'aiguille et la jeter dans DASTRI. Mélanger la poudre et le solvant en faisant doucement tourner le flacon. La solution doit être limpide.
- 8) Retirer la protection de la seringue graduée et la remplir d'air jusqu'à la dose prescrite.
- 9) Insérer l'aiguille dans le flacon puis le retourner et injecter l'air de la seringue dans le flacon. Prélever ensuite jusqu'à la dose prescrite en tirant sur le piston.
- 10) Tapoter avec le doigt la seringue en pointant vers le haut pour faire monter les éventuelles bulles d'air et les évacuer en poussant légèrement sur le piston.
- 11) Nettoyer la zone d'injection avec le deuxième tampon imbibé d'alcool en faisant un mouvement circulaire.
- 12) Pincer la peau et enfoncer l'aiguille grise à 45° ou 90°.
- 13) Injecter la solution doucement et retirer l'aiguille en gardant la même inclinaison.

14) Appuyer doucement avec le deuxième tampon imbibé d'alcool sur le site d'injection et masser avec afin de propager le produit et limiter les sensations désagréables.

15) Evacuer la seringue graduée dans une boîte DASTRI fournie en pharmacie.

16) Ranger le flacon pour la prochaine utilisation.

Effets indésirables : céphalées, réactions au point d'injection (douleur, érythème, hématome, œdème, irritation), kystes ovariens, troubles gastro-intestinaux...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, hypertrophie de l'ovaire, kyste ovarien, saignements gynécologiques d'étiologie inconnue, carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Conservation :

- Flacon de 75UI : flacon à usage unique, à utiliser immédiatement après ouverture et reconstitution.
- Flacon de 1050UI : flacon multidose, à conserver maximum 28 jours après reconstitution à une température n'excédant pas 25°C.

Lorsque le brevet de ce médicament innovateur a expiré, des **biosimilaires** sont apparus : Bemfola® et Ovaleap®. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), un biosimilaire est un médicament produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Il présente une qualité pharmaceutique, une sécurité, une efficacité et des effets indésirables équivalents au médicament biologique de référence. (38)

Les biosimilaires divergent des génériques car ce ne sont pas des copies identiques. Effectivement, ils peuvent présenter une composition d'isoformes ainsi qu'une pureté et une force différentes du médicament innovateur. (39)

En 2015, une étude multicentrique de phase 3 de Rettenbacher et al a montré que chez les femmes subissant une FIV par Bemfola® ou Gonal-F® à une même dose, le nombre d'ovocytes récupérés ne montre aucune différence significative. (40)

En 2016, l'essai comparatif de phase 3 de Strowitzki concernant Ovaleap® montre la même efficacité et la même sécurité pour la stimulation du développement folliculaire que Gonal-F®. Les nombres d'ovocytes récupérés étaient similaires. (41)

Enfin, une évaluation de la rentabilité de la follitropine alfa en 2019 en Allemagne montre que le coût des naissances vivantes par Gonal-F est inférieur par rapport aux biosimilaires. Ce coût englobe la gonadotrophine, les événements indésirables, les frais de reproduction assistée et les frais de naissance. (42)

Il est déconseillé de substituer la molécule innovatrice par un biosimilaire, cette décision est réservée au médecin traitant. (39)

Bemfola® stylos préremplis de 75, 150, 225, 300 et 450 UI (43)

Il s'agit d'une spécialité à prescription restreinte à certains spécialistes d'endocrinologie, de gynécologie, de maladies métaboliques, d'obstétrique et d'urologie.

Molécule : follitropine alfa. C'est une hormone recombinante qui mime la FSH humaine.

Mécanisme d'action : la follitropine alfa permet le développement d'un follicule de De Graaf mature, qui libèrera par la suite un ovocyte en réponse à l'administration d'hCG.

Posologie : 150 à 225 UI par jour, du 2^e ou 3^e jour du cycle jusqu'à obtention d'un développement folliculaire adéquat (ce dernier est obtenu en moyenne après 10 jours de traitement). La posologie est adaptée en fonction de la réponse de la patiente.

Voie d'administration : injection sous-cutanée.

Mode d'emploi :

- 1) Insérer et visser l'aiguille sur le stylo
- 2) Retirer la protection extérieure de l'aiguille puis la protection intérieure.
- 3) Amorçage du stylo (uniquement lors de la première utilisation) : sélectionner quelques unités en tournant le bouton de sélection de dose du stylo. Tenir le stylo en pointant l'aiguille vers le haut et appuyer sur le bouton de sélection de dose, une goutte doit apparaître au bout de l'aiguille.
- 4) Sélectionner la dose prescrite en tournant le bouton de sélection de dose.

- 5) Désinfecter la peau de la zone d'injection choisie avec le prescripteur.
- 6) Pincer la peau et y insérer l'aiguille.
- 7) Pousser lentement le bouton de sélection de dose jusqu'au bout.
- 8) Retirer l'aiguille et masser avec une compresse de désinfectant.
- 9) Remettre le capuchon extérieur de l'aiguille.
- 10) Jeter l'aiguille dans la poubelle DASTRI fournie en pharmacie.
- 11) Le stylo étant réutilisable, il doit être jeté si et seulement s'il est vide.

Effets indésirables : céphalées, réactions au point d'injection (douleur, érythème, hématome, œdème, irritation), kystes ovariens, troubles gastro-intestinaux...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, hypertrophie de l'ovaire, kyste ovarien, saignements gynécologiques d'étiologie inconnue, carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Conservation : à conserver au réfrigérateur. Il peut également être conservé à une température n'excédant pas 25°C pendant maximum 3 mois.

Ovaleap® 300, 450 et 900UI solution injectable cartouche : (44)



Il s'agit d'un médicament à prescription réservée à certains spécialistes d'endocrinologie, de gynécologie, de maladies métaboliques, d'obstétrique et d'urologie.

Molécule : follitropine alfa. C'est une hormone recombinante qui mime la FSH humaine.

Mécanisme d'action : la follitropine alfa permet le développement d'un follicule de De Graaf mature, qui libèrera par la suite un ovocyte en réponse à l'administration d'hCG.

Posologie : 150 à 225 UI par jour, du 2^e ou 3^e jour du cycle jusqu'à obtention d'un développement folliculaire adéquat (ce dernier est atteint en moyenne après 10 jours de traitement). La posologie est adaptée en fonction de la réponse de la patiente.

Voie d'administration : injection sous-cutanée. Il faut varier les sites d'injection pour limiter l'irritation, en choisissant de préférence le bas du ventre, les cuisses ou le haut du bras.

Mode d'emploi : les cartouches sont conçues pour être utilisées uniquement avec le stylo Ovaleap Pen® (45)

- 1) Sortir la cartouche d'Ovaleap® du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection.
- 2) Se laver les mains à l'eau et au savon.
- 3) Retirer le capuchon du stylo.
- 4) Dévisser le porte-cartouche du corps du stylo.
- 5) Vérifier que la fenêtre de dose indique 0. Si ce n'est pas le cas, presser plusieurs fois le bouton de sélection de dose jusqu'à ce que la dose soit à 0.
- 6) Pour les cartouches de 300 et 450 UI :
 - a. Tourner la bague d'enroulage noire dans le sens inverse des flèches pour faire sortir entièrement le piston.
 - b. Tenir le stylo verticalement avec le piston vers le haut puis insérer la cartouche jusqu'à l'arrêt du piston.
 - c. Tourner la bague d'enroulage noire dans le sens des flèches jusqu'à ce que la flèche suivante apparaisse. Il faut qu'un espace soit laissé entre la cartouche et le piston.
 - d. Revisser le corps du stylo au porte cartouche.
- 7) Pour la cartouche 900 UI :
 - a. Placer la cartouche dans le porte-cartouche transparent en mettant le capuchon en métal en premier.
 - b. Visser le porte cartouche au corps du stylo.
- 8) Décoller le film protecteur de l'aiguille et la fixer sur le stylo en vissant.
- 9) Retirer le capuchon de protection externe de l'aiguille.
- 10) Retirer le capuchon de protection interne de l'aiguille.
- 11) Amorçage du stylo avant chaque injection : sélectionner une dose de 12,5UI avec le bouton de sélection de dose. Tenir le stylo verticalement avec l'aiguille pointant vers le haut et faire glisser le bouton d'injection (vert) vers l'aiguille

jusqu'à ce que la fenêtre de dose indique 0. Une goutte doit apparaître à l'extrémité de l'aiguille.

- 12) Tourner le sélecteur de dose jusqu'à ce que la dose prescrite soit dans la fenêtre de dose.
- 13) Désinfecter la zone d'injection à l'aide du tampon imbibé de solution désinfectante.
- 14) Pincer la peau entre le pouce et l'index et insérer l'aiguille.
- 15) Faire glisser le bouton d'injection dans la direction de l'aiguille et maintenir jusqu'à ce que la fenêtre de dose indique 0. Si la fenêtre de dose indique un nombre différent de 0, la cartouche est probablement vide et il s'agit de la dose manquante. Dans ce cas, mettre une nouvelle cartouche et refaire toutes ces étapes avec la dose manquante.
- 16) Maintenir 10 secondes pour que toute la dose soit injectée.
- 17) Repositionner le capuchon de protection externe de l'aiguille.
- 18) Dévisser l'aiguille du porte cartouche.
- 19) Jeter l'aiguille dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 20) Remplacer le capuchon du stylo et placer le stylo avec la cartouche à l'abri de la lumière.
- 21) Compléter le journal de traitement :

Date	Contenu de la cartouche Ovaleap® (UI)	Dose quotidienne à administrer (UI)	Contenu restant de la cartouche Ovaleap® (UI)
01/01/21	450	150	300
...	300

Effets indésirables : céphalées, réactions au point d'injection (douleur, érythème, hématome, œdème, irritation), kystes ovariens, troubles gastro-intestinaux...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, hypertrophie de l'ovaire, kyste ovarien, saignements gynécologiques d'étiologie inconnue, carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Conservation : à conserver au réfrigérateur.

- La cartouche non entamée peut être conservée au maximum 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C.
- La cartouche en cours d'utilisation peut être conservée au maximum 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

Puregon® 300, 600 et 900UI solution injectable cartouche (46)

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes d'endocrinologie, de gynécologie, de maladies métaboliques, d'obstétrique et d'urologie.

Molécule : follitropine beta. C'est un mime de la FSH humaine, fabriquée par génie-génétique à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois.

Mécanisme d'action : la follitropine beta permet le développement d'un follicule de De Graaf mature, qui libèrera par la suite un ovocyte en réponse à l'administration d'hCG.

Posologie : dose initiale de 100 à 225UI pendant les 4 premiers jours, puis cette dose peut être ajustée en fonction de la réponse de la patiente. Une dose d'entretien est ensuite maintenue entre 75 et 375UI pendant 6 à 12 jours.

Voie d'administration : injection sous-cutanée avec variation des sites d'injection afin d'éviter une lipoatrophie.

Mode d'emploi : les cartouches sont conçues pour être utilisées uniquement avec le stylo Puregon Pen®.

- 1) Se laver les mains.
- 2) Retirer le capuchon du stylo.
- 3) Dévisser le porte-cartouche du stylo.
- 4) Introduire la cartouche dans le porte-cartouche avec l'embout vert en premier.
- 5) Revisser le porte-cartouche sur le stylo en s'assurant que les 2 curseurs soient face à face.
- 6) Désinfecter le bout de la cartouche avec une lingette désinfectante ou un tampon imbibé de solution désinfectante.
- 7) Décoller le film protecteur de l'aiguille et la fixer sur le stylo en vissant.

- 8) Retirer le capuchon de protection externe de l'aiguille.
- 9) Retirer le capuchon de protection interne de l'aiguille.
- 10) Sélectionner une petite dose en tournant d'un cran le bouton de sélection de dose et en poussant ce même bouton. Une goutte apparaît au bout de l'aiguille.
- 11) Sélectionner la dose prescrite en tournant le bouton de sélection de dose. En cas d'erreur de dose sélectionnée, il faut tourner le bouton de sélection de dose au maximum pour pouvoir repartir à la dose de départ. Si la dose présente dans la cartouche n'est pas suffisante, compléter avec une autre cartouche en faisant une seconde injection.
- 12) Désinfecter la zone d'injection.
- 13) Pincer la peau entre le pouce et l'index et insérer l'aiguille.
- 14) Presser le bouton de sélection de dose et attendre 5 secondes puis retirer l'aiguille.
- 15) Remettre le capuchon de protection externe de l'aiguille.
- 16) Dévisser l'aiguille et jeter dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 17) Remettre le capuchon du stylo.

Effets indésirables : céphalées, réaction au site d'injection (ecchymose, douleur, rougeur, gonflement, prurit), douleur abdominale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur de l'ovaire, du sein, de l'utérus, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, insuffisance gonadique primaire, saignements vaginaux d'étiologie inconnue, kystes ovariens.

Conservation : à conserver au réfrigérateur.

- La cartouche non entamée peut être conservée au maximum 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C.
- La cartouche en cours d'utilisation peut être conservée au maximum 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

Rekovel® stylo prérempli (47)

La délivrance de cette spécialité nécessite une prescription provenant d'un spécialiste en service de diabétologie, endocrinologie, gynécologie ou obstétrique.

Molécule : follitropine delta. C'est une hormone recombinante produite à partir d'une lignée cellulaire humaine PER.C6.

Mécanisme d'action : la follitropine delta mime la FSH humaine permettant le développement et la maturation de plusieurs follicules.

Posologie : il existe 3 dosages :

- 12µg dans 0,36mL de solution ;
- 36µg dans 1,08mL de solution ;
- 72µg dans 2,16mL de solution.



Source : rekovelle.ca

La posologie est individuelle et adaptée selon le poids de la patiente et son taux sérique d'hormone anti-müllérienne (AMH). C'est une injection par jour à commencer au 2^e jour du cycle jusqu'à ce que la croissance folliculaire soit adéquate (en 5 à 20 jours).

Taux d'AMH (pmol/L)	Dose quotidienne de Rekovelle®
< 15	12 µg
15-16	0,19 µg/kg
17	0,18 µg/kg
18	0,17 µg/kg
19-20	0,16 µg/kg
21-22	0,15 µg/kg
23-24	0,14 µg/kg
25-27	0,13 µg/kg
38-32	0,12 µg/kg
33-39	0,11 µg/kg
≥ 40	0,10 µg/kg

La dose journalière maximale est 12µg lors du premier cycle de traitement et 24µg lors des cycles suivants.

Voie d'administration : injection sous-cutanée dans la paroi abdominale.

Mode d'emploi : (48)

STYLO PRÉREMPLI REKOVELLE® ET SES COMPOSANTS

- | | | |
|------------------------------------|------------------------|--|
| 1 – Capuchon externe de l'aiguille | 6 – Échelle de dose | 10 – Cartouche contenant le médicament |
| 2 – Capuchon interne de l'aiguille | 7 – Sélecteur de dose | 11 – Porte-cartouche |
| 3 – Aiguille | 8 – Bouton d'injection | 12 – Fenêtre d'affichage de dose |
| 4 – Languette de protection | 9 – Capuchon du stylo | |
| 5 – Indicateur de dose | | |



- 1) Se laver les mains.
- 2) Ôter le capuchon du stylo.
- 3) Retirer la languette de protection de l'aiguille puis fixer l'aiguille sur le stylo en vissant.
- 4) Enlever le capuchon externe de l'aiguille.
- 5) Enlever le capuchon interne de l'aiguille.
- 6) S'il s'agit de la première utilisation, un amorçage du stylo est nécessaire : tourner le sélecteur de dose jusqu'à ce que le symbole de goutte soit face à l'indicateur de dose. Faire remonter les bulles d'air vers le haut en tapotant sur le porte cartouche, aiguille pointée vers le haut. Presser sur le bouton d'injection jusqu'à ce que le « 0 » soit aligné avec l'indicateur de dose. Une goutte de liquide doit apparaître à l'extrémité de l'aiguille.
- 7) Sélectionner la dose prescrite en tournant le bouton de sélection de dose dans le sens horaire.
- 8) Désinfecter la zone d'injection à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- 9) Pincer la peau de la zone d'injection entre l'index et le pouce et insérer l'aiguille.
- 10) Presser le bouton d'injection pendant 5 secondes jusqu'à ce que le « 0 » soit aligné à l'indicateur de dose. Puis retirer l'aiguille.
- 11) Remettre le capuchon externe de l'aiguille puis retirer l'aiguille et la jeter dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 12) Remettre le capuchon du stylo.

Effets indésirables : céphalées, nausées, douleurs pelviennes, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, fatigue...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, hypertrophie ou kyste ovarien, saignements gynécologiques de cause indéterminée, cancer de l'ovaire, du sein ou de l'utérus, insuffisance ovarienne primaire.

Conservation : à conserver au réfrigérateur. Après ouverture du stylo, il se conserve jusqu'à 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

Fostimonkit® poudre et solvant 75, 150, 225 et 300UI (49)

Ce médicament requiert une prescription restreinte aux spécialistes d'endocrinologie, de gynécologie, de maladies métaboliques et d'obstétrique.

Molécule : urofollitropine. Il s'agit d'un produit d'extraction urinaire hautement purifié provenant de femmes ménopausées, souvent de religieuses.

Mécanisme d'action : l'urofollitropine mime la FSH et permet donc le développement et la maturation de follicules de De Graaf.

Posologie : 150 à 225UI par jour en commençant le 2^e ou le 3^e jour du cycle, jusqu'à ce que la croissance folliculaire soit adéquate (environ 10 jours). La posologie quotidienne peut être ajustée selon la réponse de la patiente, sans dépasser 450UI/jour. En cas de traitement concomitant par agoniste de GnRH, le traitement est commencé 2 semaines après le traitement par agoniste.

Voie d'administration : injection sous-cutanée. La variation des sites d'injection permet d'éviter le risque de lipoatrophie.

Mode d'emploi :

- 1) Enlever le capuchon du flacon et nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool.
- 2) Retirer le capuchon de la seringue préremplie.
- 3) Fixer l'aiguille de préparation (aiguille longue) sur la seringue.
- 4) Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille.
- 5) Insérer l'aiguille dans le flacon et y injecter le solvant.

- 6) Tout en laissant l'aiguille dans le flacon, rouler délicatement le flacon avec les doigts afin de dissoudre la poudre complètement.
- 7) Retourner le flacon et aspirer son contenu avec la seringue en tirant sur le piston, tout en veillant à laisser l'aiguille immergée.
- 8) Si plusieurs flacons sont nécessaires pour préparer la dose prescrite, répéter ces étapes en utilisant la solution préalablement préparée comme solvant.
- 9) Jeter l'aiguille de préparation dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 10) Fixer l'aiguille d'injection en vissant.
- 11) Retirer le capuchon de protection externe de l'aiguille.
- 12) Retirer le capuchon de protection interne de l'aiguille.
- 13) Evacuer l'air de la seringue en poussant sur le piston, aiguille vers le haut.
- 14) Désinfecter la zone d'injection à l'aide d'un tampon imbibé de désinfectant.
- 15) Pincer la zone d'injection entre l'index et le pouce et insérer l'aiguille.
- 16) Injecter la solution en pressant sur le bouton de la seringue.
- 17) Retirer la seringue et éliminer le tout dans la boîte DASTRI.

Effets indésirables : céphalées, constipation, distension abdominale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, douleur au point d'injection.

Contre-indications : hypersensibilité, ovaires hypertrophiés ou kystes non imputables à un SOPK, saignements gynécologiques de cause indéterminée, carcinome utérin, ovarien ou mammaire, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, insuffisance ovarienne primaire.

Conservation : après reconstitution, le flacon doit être utilisé immédiatement.

Elonva® 100 et 150µg seringue préremplie (50)

La délivrance de ce médicament nécessite une prescription réservée à certains spécialistes de gynécologie, d'obstétrique, d'endocrinologie et de maladies métaboliques.

Molécule : corifollitropine alfa. C'est une gonadotrophine recombinante produite à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois.

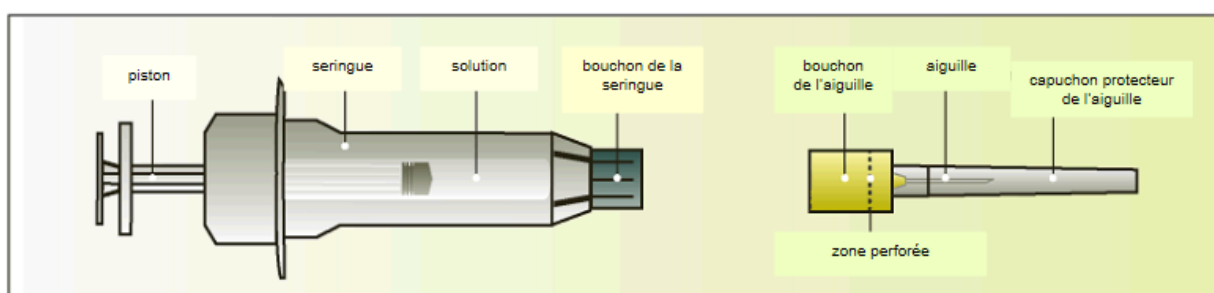
Mécanisme d'action : la corifollitropine mime la FSH avec une durée d'activité prolongée et permet la croissance des follicules de De Graaf pendant une semaine.

Posologie : c'est une injection unique le premier jour du cycle menstruel :

- Chez les femmes ≤ 36 ans et ≤ 60 kg : 100 μ g
- Chez les femmes > 60 kg et/ou > 36 ans : 150 μ g
- Aucune étude n'a été menée chez les femmes ayant plus de 36 ans et pesant moins de 50 kg.

Voie d'administration : injection sous-cutanée unique dans l'abdomen.

Mode d'emploi :



- 1) Retirer le bouchon de la seringue préremplie
- 2) Dévisser la sécurité de l'aiguille puis fixer l'aiguille sur la seringue préremplie.
- 3) Retirer le capuchon de protection externe de l'aiguille.
- 4) Retirer le capuchon de protection interne de l'aiguille.
- 5) Evacuer l'air de la seringue en pressant légèrement sur le piston, aiguille pointée vers le haut.
- 6) Désinfecter la zone d'injection indiquée par le prescripteur.
- 7) Pincer la zone d'injection entre le pouce et l'index et insérer l'aiguille.
- 8) Injecter la solution en pressant sur le piston.
- 9) L'aiguille se rétracte automatiquement après l'injection.
- 10) Jeter le tout dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.

Effets indésirables : céphalées, nausées, fatigue, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, douleurs pelviennes, sensibilité des seins, vertiges, réaction au point d'injection, élévation des transaminases (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT))...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeurs de l'ovaire, du sein, de l'utérus, de l'hypophyse, de l'hypothalamus, saignements vaginaux d'étiologie inconnue, insuffisance ovarienne primaire, kyste ovarien ou hypertrophie ovarienne, facteurs de risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Conservation : au réfrigérateur. Le produit peut être conservé à une température n'excédant pas 25°C pendant une durée d'un mois.

2- Mimes de LH

Luveris® 75UI poudre et solvant (51)

Cette spécialité nécessite une ordonnance émanant d'un spécialiste d'endocrinologie, de gynécologie, d'obstétrique ou de maladies métaboliques.

Molécule : lutropine alfa. Il s'agit d'une hormone lutéinisante recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant, à partir de cellules ovariennes de hamster chinois.

Mécanisme d'action : la lutropine alfa mime la LH, permettant d'augmenter la sécrétion d'estradiol essentiel au développement folliculaire. Elle est utilisée chez les patientes présentant un déficit sévère en LH et FSH.

Posologie : 75UI par jour, jusqu'à ce que la croissance folliculaire soit correcte, en association avec les injections de FSH.

Voie d'administration : injection sous-cutanée.

Mode d'emploi :

- 1) Ouvrir l'ampoule de solvant en cassant au niveau du point coloré.
- 2) Fixer l'aiguille de reconstitution sur la seringue.
- 3) Retirer le capuchon de protection de l'aiguille.
- 4) Aspirer le solvant contenu dans l'ampoule en tirant sur le piston de l'aiguille.
- 5) Enlever l'opercule du flacon de poudre Luveris®.
- 6) Désinfecter la surface en caoutchouc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.

- 7) A travers le bouchon, transférer doucement le contenu de la seringue sur la paroi du flacon.
- 8) Faire tourner délicatement le flacon entre les doigts, sans retirer l'aiguille, afin de dissoudre la poudre dans le solvant.
- 9) Retourner le flacon de bas en haut et tirer doucement sur le piston pour aspirer toute la solution du flacon dans la seringue. Descendre l'aiguille à mesure que la solution diminue afin de tout prélever.
- 10) Retirer l'aiguille de reconstitution.
- 11) Fixer la fine aiguille d'injection.
- 12) Evacuer l'air en positionnant l'aiguille pointée vers le haut et en pressant légèrement sur le piston.
- 13) Désinfecter la zone d'injection indiquée par le prescripteur.
- 14) Pincer la zone d'injection entre l'index et le pouce et insérer l'aiguille.
- 15) Injecter la solution en pressant sur le piston de l'aiguille.
- 16) Retirer l'aiguille et jeter le tout dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 17) Masser avec un coton imbibé d'alcool afin de propager le produit et limiter les sensations désagréables.

En cas d'administration simultanée de Luveris® avec un mime de FSH, la solution de Luveris® peut être utilisée pour la reconstitution de la poudre.

Effets indésirables : céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, kyste ovarien, douleur mammaire, douleur pelvienne, réaction au site d'injection (douleur, érythème, gonflement, irritation...).

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, hypertrophie ovarienne, kyste ovarien, saignements gynécologiques de cause indéterminée, carcinome utérin, ovarien ou mammaire, insuffisance ovarienne primaire.

Conservation : à conserver à une température n'excédant pas 25°C. Après reconstitution, il faut utiliser immédiatement le flacon.

3- Mélanges de FSH et LH

Pergoveris® stylo prérempli (52)

Cette spécialité nécessite une prescription réservée à certains spécialistes de gynécologie médicale, d'obstétrique, d'endocrinologie et de diabétologie.

Molécules : il s'agit d'un mélange associant la follitropine alfa et la lutropine alfa. Ce sont des gonadotrophines recombinantes produites à partir de cellules ovariennes de hamster chinois grâce à l'ADN recombinant.

Différents dosages sont actuellement commercialisés :

- 300 UI de follitropine alfa + 150 UI de lutropine alfa
- 450 UI de follitropine alfa + 225 UI de lutropine alfa
- 900 UI de follitropine alfa + 450 UI de lutropine alfa

Ces spécialités sont indiquées chez les femmes présentant un déficit sévère en LH (concentration plasmatique endogène < 1,2UI/L) et en FSH.

Mécanisme d'action : la follitropine alfa mime la FSH et la lutropine alfa mime la LH. Cela permet la croissance des follicules de De Graaf ainsi qu'une augmentation de la sécrétion d'estradiol.

Posologie : la dose quotidienne est adaptée individuellement, selon la taille des follicules et la sécrétion d'estradiol.

Voie d'administration : injection sous-cutanée.

Mode d'emploi :

- 1) Se laver les mains.
- 2) Retirer le capuchon du stylo.
- 3) Vérifier que la fenêtre de dose indique bien « 0 ».
- 4) Enlever la languette de protection de l'aiguille.
- 5) Visser l'aiguille sur le stylo.
- 6) Retirer le capuchon de protection externe de l'aiguille.
- 7) Retirer le capuchon de protection interne de l'aiguille.
- 8) Si 1^{ère} utilisation : tenir le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et vérifier la présence d'une gouttelette à l'extrémité de l'aiguille. S'il n'y en a pas, tourner le bouton de sélection de dose jusqu'à 25UI et pousser le bouton de sélection de

dose afin de faire sortir une gouttelette. Vérifier que la fenêtre de sélection de dose indique de nouveau « 0 ».

- 9) Sélectionner la dose prescrite par le médecin en tournant le bouton de sélection de dose.
- 10) Désinfecter la zone d'injection.
- 11) Insérer l'aiguille dans la peau avec un angle de 90° et presser sur le bouton de sélection de dose
- 12) Attendre 5 secondes et retirer l'aiguille en maintenant la pression sur le bouton.
- 13) Relâcher le bouton de sélection de dose lorsque l'aiguille n'est plus dans la peau.
- 14) Vérifier que la fenêtre de dose indique bien « 0 ». Si ce n'est pas le cas, le nombre affiché correspond à la quantité manquante, qu'il faudra injecter avec un autre stylo.
- 15) Remettre le capuchon externe de l'aiguille et la jeter dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 16) Remettre le capuchon du stylo. Ne jeter le stylo que s'il est vide.
- 17) Noter dans le journal de traitement la dose injectée.

Effets indésirables : céphalées, kystes ovariens, réaction au site d'injection (œdème, douleur, irritation, érythème...), douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, douleur mammaire, douleur pelvienne, syndrome d'hyperstimulation ovarienne...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, hypertrophie ovarienne, kyste ovarien, saignements gynécologiques de cause indéterminée, carcinome utérin, ovarien ou mammaire, insuffisance ovarienne primaire.

Conservation : à conserver au réfrigérateur. Le stylo peut être conservé jusqu'à 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C lors de son utilisation.

Menopur® poudre et solvant (53) et (54)

La prescription de cette spécialité est réservée aux spécialistes d'endocrinologie, de gynécologie, de maladies métaboliques, d'obstétrique et d'urologie.

Molécule : ménotropine. C'est un produit d'extraction urinaire hautement purifié, provenant de femmes ménopausées. 1 mL de ménotropine correspond à :

- 75UI de FSH et 75UI de LH pour le flacon de 75UI
- 600 UI de FSH et 600 UI de LH pour le flacon de 600UI

Mécanisme d'action : la ménotropine mime l'activité de la FSH et de la LH simultanément, ce qui permet la croissance folliculaire ainsi que la maturation des follicules de De Graaf et la production d'hormones stéroïdes par les gonades.

Posologie : la dose initiale est de 150-225 UI par jour pendant les 5 premiers jours de traitement puis la dose est adaptée selon la réponse de la patiente au traitement sans dépasser 450UI par jour.

Voie d'administration : injection sous-cutanée ou injection intramusculaire.

Mode d'emploi : cas du flacon de 75UI

- 1) Ouvrir l'ampoule de solvant en cassant au niveau du point bleu.
- 2) Fixer l'aiguille de reconstitution sur la seringue.
- 3) Retirer le capuchon de protection de l'aiguille.
- 4) Aspirer le solvant contenu dans l'ampoule en tirant sur le piston de l'aiguille.
- 5) Enlever l'opercule du flacon de poudre.
- 6) Désinfecter la surface en caoutchouc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- 7) A travers le bouchon, transférer doucement le contenu de la seringue sur la paroi du flacon.
- 8) Faire tourner délicatement le flacon entre les doigts, sans retirer l'aiguille, afin de dissoudre la poudre dans le solvant.
- 9) Retourner le flacon de bas en haut et tirer doucement sur le piston pour aspirer toute la solution du flacon dans la seringue. Descendre l'aiguille à mesure que la solution diminue afin de tout prélever.
- 10) Retirer l'aiguille de reconstitution.
- 11) Fixer la fine aiguille d'injection.
- 12) Evacuer l'air en positionnant l'aiguille pointée vers le haut et en pressant légèrement sur le piston.
- 13) Désinfecter la zone d'injection indiquée par le prescripteur.
- 14) Pincer la zone d'injection entre l'index et le pouce et insérer l'aiguille.
- 15) Injecter la solution en pressant sur le piston de l'aiguille.

- 16) Retirer l'aiguille et jeter le tout dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 17) Masser avec un coton imbibé d'alcool afin de propager le produit et limiter les sensations désagréables.

Si l'injection nécessite plusieurs flacons de Ménopur®, la première solution peut être utilisée pour la reconstitution de la poudre du second flacon.

Mode d'emploi : cas du flacon de 600UI

- 1) Enlever l'opercule du flacon de poudre.
- 2) Désinfecter la surface en caoutchouc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- 3) Oter le capuchon protecteur de la seringue préremplie de solvant.
- 4) Fixer l'aiguille de reconstitution sur la seringue préremplie de solvant et retirer le capuchon de protection.
- 5) Piquer l'aiguille au centre de la surface en caoutchouc.
- 6) Transférer doucement le contenu de la seringue le long de la paroi du flacon. Laisser le piston de la seringue libre pour qu'il s'élève de lui-même pendant 10 secondes afin d'éliminer la surpression produite dans le flacon.
 - a. S'il s'agit d'un flacon de 600UI/mL : retirer la seringue et l'aiguille du flacon.
 - b. S'il s'agit d'un flacon de 1200UI/2mL : retirer uniquement la seringue par mouvement rotatif et laisser l'aiguille piquée dans le bouchon. Retirer le capuchon protecteur de la seconde seringue et fixer la seringue à l'aiguille restée dans le bouchon. Reproduire l'étape n°6 puis retirer la seringue et l'aiguille du flacon.
- 7) Remettre le capuchon protecteur de l'aiguille.
- 8) Faire tourner délicatement le flacon entre les doigts jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.
- 9) Prendre une seringue d'injection et retirer le capuchon de protection.
- 10) Piquer la seringue au centre de la surface en caoutchouc et retourner le flacon.
- 11) Prélever la dose prescrite par le médecin et retirer la seringue du flacon.
- 12) Aspirer une petite quantité d'air et tapoter sur la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles d'air présentes.
- 13) Pousser délicatement sur le piston, aiguille vers le haut, jusqu'à ce que l'air soit évacué et qu'une petite goutte perle à l'extrémité de l'aiguille.
- 14) Désinfecter la zone d'injection.

- 15) Pincer la zone d'injection entre le pouce et l'index.
- 16) Introduire l'aiguille avec un angle de 45 à 90° et injecter la dose en pressant sur le piston.
- 17) Retirer l'aiguille et la jeter dans la poubelle DASTRI fournie en pharmacie.
- 18) Masser la zone d'injection avec un coton imbibé d'alcool afin de propager le produit et limiter les sensations désagréables.

Effets indésirables : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, réaction au site d'injection, céphalée, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, douleur pelvienne, fatigue, vertiges, kyste ovarien, douleur mammaire, bouffées de chaleur...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, carcinome ovarien, utérin ou mammaire, hémorragie génitale de cause indéterminée, kyste ovarien ou hypertrophie ovarienne, insuffisance ovarienne primaire.

Conservation :

- Pour le flacon de 75UI/mL : après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement.
- Pour le flacon de 600UI/mL : à conserver au frigo. Après reconstitution, la solution peut être conservée 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

Fertistarkit® 75UI et 150UI poudre et solvant (55) et (56)

Cette spécialité nécessite une ordonnance émanant d'un spécialiste en endocrinologie, gynécologie, obstétrique ou maladies métaboliques.

Molécule : ménotropine. Il s'agit d'une gonadotrophine hautement purifiée provenant de femmes ménopausées ou enceintes apportant :

- 75UI de LH et 75UI de FSH pour le flacon de 75UI
- 150UI de LH et 150UI de FSH pour le flacon de 150UI.
- De l'hCG pour contribuer à l'activité totale de la LH.

Mécanisme d'action : la ménotropine mime l'activité de la FSH et de la LH simultanément, ce qui permet la croissance folliculaire ainsi que la maturation des follicules de De Graaf et la production d'hormones stéroïdes par les gonades.

Posologie : la dose initiale est de 150-225 UI par jour pendant les 5 premiers jours de traitement puis la dose est adaptée selon la réponse de la patiente au traitement sans dépasser 450UI par jour.

Voie d'administration : injection sous-cutanée ou intramusculaire. Il faut varier les sites d'injection afin de limiter le risque de lipoatrophie.

Mode d'emploi :

- 1) Enlever l'opercule du flacon de poudre.
- 2) Désinfecter la surface en caoutchouc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- 3) Oter la protection de la seringue de solvant.
- 4) Fixer l'aiguille de reconstitution et retirer le capuchon de protection.
- 5) Insérer l'aiguille au centre de la surface en caoutchouc et transférer le contenu de la seringue dans le flacon.
- 6) Tout en laissant la seringue dans le flacon, tourner légèrement le flacon avec les doigts afin de dissoudre complètement la poudre.
- 7) Retourner le flacon et aspirer la solution dans la seringue.
Si plusieurs flacons sont nécessaires pour reconstituer la dose prescrite, utiliser la solution préparée pour reconstituer les flacons de poudre suivants en répétant les étapes 1 à 7.
- 8) Retirer l'aiguille de reconstitution et la jeter dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.
- 9) Fixer l'aiguille d'injection.
- 10) Retirer le capuchon de protection externe puis interne.
- 11) Evacuer l'air de la seringue en appuyant légèrement sur le piston, aiguille pointée vers le haut.
- 12) Nettoyer la zone d'injection avec un coton imbibé d'alcool.
- 13) Pincer la zone d'injection entre l'index et le pouce et insérer l'aiguille.
- 14) Presser sur le piston afin d'injecter la dose.
- 15) Retirer l'aiguille et jeter le tout dans la boîte DASTRI.

Effets indésirables : céphalées, distension abdominale, vertiges, douleurs abdominales, nausées, dorsalgies, effet de lourdeur, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, douleur pelvienne, hypersensibilité mammaire, réaction au site d'injection (rougeur, irritation, douleur...), bouffées de chaleur...

Contre-indications : hypersensibilité, kystes ovariens ou ovaires hypertrophiés sans syndrome des ovaires polykystiques, saignements gynécologiques de cause non déterminée, cancer du sein, de l'utérus, des ovaires, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, insuffisance ovarienne primaire.

Conservation : après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement.

Ces médicaments sont à **surveillance particulière** : un suivi est mis en place grâce au dosage régulier de l'estradiol sanguin et à une échographie des ovaires.

C) Phase de déclenchement de l'ovulation

Aucune injection de stimulation ne doit être effectuée ce jour-là. Il s'agit d'une injection d'hCG. Cette hormone active l'ovulation en 32 à 38h en mimant les effets de la LH. Elle induit la phase finale de la maturation du follicule, la reprise de la méiose et la rupture du follicule.

Cette phase peut être initiée lorsque 1 à 2 follicules sont mûrs ($\geq 17-18\text{mm}$).

Ovitrelle® 250µg stylo prérempli (57)



Cette spécialité nécessite une prescription émanant d'un spécialiste en gynécologie, obstétrique, maladies métaboliques ou endocrinologie.

Molécule : choriogonadotrophine alfa. Il s'agit d'une hormone recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes d'hamsters chinois.

Mécanisme d'action : elle mime l'action de l'hCG entraînant une reprise de la méiose de l'ovocyte, une ovulation, la formation du corps jaune et la libération d'estradiol et de progestérone par ce dernier. Cela active la maturation finale du follicule.

Posologie : 250µg en injection unique, 24 à 48h après la dernière injection de stimulation ovarienne, lorsque la croissance folliculaire adéquate est atteinte.

Voie d'administration : injection par voie sous-cutanée.

Mode d'emploi :

- 1) Se laver les mains.
- 2) Retirer le capuchon du stylo prérempli.
- 3) Fixer l'aiguille en tournant puis retirer le capuchon de protection externe de l'aiguille.
- 4) Sélectionner la dose prescrite en tournant le bouton de sélection de dose.
- 5) Désinfecter la zone d'injection grâce à un coton imbibé d'alcool.
- 6) Retirer le capuchon de protection interne de l'aiguille.
- 7) Pincer la zone d'injection entre le pouce et l'index et insérer l'aiguille avec un angle de 45 à 90°.
- 8) Injecter la dose en pressant pendant 5 secondes sur le bouton de sélection de dose. La fenêtre de sélection de dose doit afficher « 0 ».
- 9) Retirer l'aiguille en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé.
- 10) Remettre le capuchon de protection externe de l'aiguille puis retirer l'aiguille.
- 11) Jeter les déchets dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.

Effets indésirables : céphalées, douleur abdominale, nausées, vomissements, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, réaction au point d'injection (douleur, chaleur, œdème...).

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, hypertrophie ou kyste ovarien, saignement gynécologique de cause indéterminée, carcinome ovarien, utérin, mammaire, accident thromboembolique évolutif, insuffisance ovarienne primaire.

Conservation : à conserver au réfrigérateur. Le stylo peut être conservé à une température n'excédant pas 25°C durant 30 jours.

D) Traitements adjuvants

1- Acide folique (58) et (59)

L'acide folique, également appelé folate, est une vitamine du groupe B qui joue un rôle essentiel dans la synthèse des acides nucléiques, la division cellulaire et en tant que coenzyme dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Un déficit en folates lors d'une grossesse peut entraîner une anomalie de fermeture du tube neural, spina bifida et anencéphalie, responsables de handicaps sévères.

Une supplémentation en acide folique en période péri conceptionnelle réduirait de 72% le taux d'anomalie de fermeture du tube neural. (60)

Posologie :

- En cas d'absence d'antécédent : 0,4 mg par jour à partir du mois précédant la conception jusqu'à 3 mois après la conception.
- En cas d'antécédent d'accouchement d'enfant présentant une anomalie de fermeture du tube neural, la posologie est augmentée à 5 mg par jour à partir du mois précédant la conception jusqu'à 3 mois après la conception.

Effets indésirables : rares réactions allergiques (érythème, démangeaisons, urticaire)

Contre-indications : hypersensibilité à la substance, patients atteints de cancer.

Une étude réalisée en 2017 dans les services de suites de couches de 8 maternités parisiennes montre que 55% des femmes n'avaient pas bénéficié d'une information sur les bénéfices de la supplémentation en acide folique pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. Cette absence de bonne connaissance serait liée à un niveau d'étude n'allant pas au-delà du baccalauréat et l'absence d'assurance maladie obligatoire. 73% des femmes n'ayant aucune connaissance de cette prévention ont répondu qu'elles se seraient supplémentées si elles en avaient eu l'information. (60) Le rôle des professionnels de santé est donc primordial, notamment le pharmacien d'officine qui est le premier professionnel de santé accessible aux patients.

Les professionnels de santé peuvent également informer les patients des aliments riches en acide folique tels que le foie, haricots, pois chiches, lentilles, fèves, épinards, céréales... (61)

2- Progestérone

La progestérone est administrée afin de soutenir la phase lutéale, à commencer le jour du déclenchement de l'ovulation et à poursuivre jusqu'à la 12^e semaine de grossesse. Cette hormone stéroïde augmente la réceptivité de l'endomètre pour l'implantation de l'embryon : épaissement de la paroi de l'endomètre et augmentation de sa vascularisation. Puis lorsque l'embryon est implanté, elle agit pour maintenir la grossesse.

Utrogestan® 200mg capsule molle (62)

Posologie : 400 à 600mg par jour en 2 à 3 prises.

Voie d'administration : voie vaginale, capsule à insérer profondément dans le vagin.

Effets indésirables : aucun.

Contre-indication : altération grave de la fonction hépatique.

Cette spécialité est actuellement substituée par les génériques arrivés lors de la fin du brevet : Progestan®, Estima®, Progestérone®.

Progiron® 25mg solution injectable (63)

Cette spécialité peut être utilisée en cas d'intolérance de la forme vaginale de progestérone. Elle n'est cependant pas remboursée.

Posologie : 25 mg par jour, à partir du jour de prélèvement des ovocytes, jusqu'à la 12^e semaine de grossesse.

Voie d'administration : injection sous-cutanée ou intramusculaire (par un professionnel de santé).

Mode d'emploi :

- 1) Oter le capuchon du flacon et désinfecter la surface en caoutchouc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- 2) Fixer l'aiguille verte sur la seringue et retirer son capuchon protecteur.
- 3) Enfoncer l'aiguille au centre du capuchon en caoutchouc puis retourner le flacon.
- 4) Tirer le piston afin d'aspirer le contenu du flacon, en veillant à ce que l'extrémité de l'aiguille soit toujours recouverte de liquide.
- 5) Retirer le flacon.
- 6) Remettre le capuchon protecteur de l'aiguille verte puis la dévisser de la seringue.
- 7) Fixer l'aiguille grise sur la seringue puis retirer son capuchon protecteur.
- 8) Expulser l'air contenu dans la seringue en tapotant légèrement, aiguille vers le haut, puis presser légèrement sur le piston jusqu'à ce qu'une goutte apparaisse à l'extrémité.
- 9) Désinfecter la zone d'injection à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- 10) Pincer la peau entre le pouce et l'index et insérer l'aiguille à 90°.
- 11) Presser doucement sur le piston afin d'injecter le produit.
- 12) Relâcher la peau et retirer l'aiguille.
- 13) Masser légèrement avec un coton imbibé d'alcool afin de faire diffuser le produit.
- 14) Jeter les déchets dans la boîte DASTRI fournie en pharmacie.

Effets indésirables : spasme utérin, hémorragie vaginale, réaction au site d'injection (douleur, rougeur, prurit, gonflement...) céphalées, douleurs abdominale, nausées, vomissements, constipation, douleur mammaire, syndrome d'hyperstimulation ovarienne...

Contre-indications : hypersensibilité, saignement vaginal d'étiologie inconnue, avortement manqué ou grossesse extra-utérine, maladies hépatiques sévères, cancer du sein ou de l'appareil génital, antécédents d'accident thromboembolique artériel ou veineux, porphyrie, antécédent de jaunisse, prurit sévère ou pemphigoïde gravidique.

Duphaston® 10mg (64)

Molécule : dydrogestérone. C'est un progestatif utilisé hors AMM (= Autorisation de Mise sur le Marché).

Voie d'administration : voie orale, qui est plus pratique que la voie vaginale.

Posologie : 2 comprimés par jour pendant 10-12 jours (jusqu'à la réalisation du test de grossesse).

Effets indésirables : céphalées, migraines, nausées, douleurs mammaires...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur hormonodépendante, saignements vaginaux d'étiologie inconnue.

3- Kardégic®

L'acide acétylsalicylique est une molécule possédant des propriétés antiagrégantes plaquettaires. Il peut être prescrit dans le but d'augmenter l'afflux sanguin au niveau utérin. Il est surtout utilisé lorsque la patiente présente un syndrome des anti-phospholipides ou antécédents d'hypertension. C'est une indication hors AMM.

E) Autres traitements

1- Clomid® 50mg (65)

Cette spécialité n'est utilisée que chez les femmes présentant une dysovulation ou une anovulation.

Molécule : citrate de clomifène.

Mécanisme d'action : le citrate de clomifène agit sur l'hypothalamus en bloquant les récepteurs aux estrogènes. Cela inhibe le rétrocontrôle de l'estradiol, donc l'hypothalamus va augmenter la synthèse de FSH. Cela permet de rétablir la fenêtre de FSH et donc permet d'induire le pic de LH et l'ovulation.

Posologie : 1 comprimé par jour pendant 5 jours, à commencer entre le 2^e et le 6^e jour du cycle. Si cette posologie est insuffisante, la posologie peut être augmentée à 2 comprimés par jour pendant 5 jours lors du second cycle. A l'inverse, en cas d'hypersensibilité, la posologie peut être diminuée à ½ comprimé par jour pendant 5 jours lors du second cycle.

Voie d'administration : voie orale.

Effets indésirables : hyperstimulation ovarienne, insuffisance de glaire cervicale, apparition ou aggravation d'une endométriose, pollakiurie, grossesse multiple, grosse extra utérine, troubles de la vision, palpitations, tachycardie, urticaire, alopecie, céphalées, vertiges, aggravation d'une psychose, anxiété, dépression, bouffées de chaleur, augmentation des transaminases, nausées, vomissements, pancréatite, hypertriglycémie...

Contre-indications : hypersensibilité, affection hépatique sévère ou récente, hémorragie gynécologique d'étiologie inconnue, tumeurs hormonodépendantes, kyste ovarien, troubles visuels lors du traitement.

Conservation : à conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Cette spécialité nécessite une surveillance accrue par des échographies.

2- Lutrelef® 3,2mg poudre et solvant (66)

Cette spécialité ne nécessite pas de prescription restreinte à certains spécialistes.

Molécule : acétate de gonadoréline. Elle est utilisée dans les cas d'anovulation d'origine hypothalamique, en cas d'échec du citrate de clomifène CLOMID®.

Mécanisme d'action : l'acétate de gonadoréline mime la GnRH naturelle, ce qui induit la sécrétion de LH et FSH par les gonades.

Posologie : administration pulsatile de 10 à 20µg toutes les 90 minutes.

Voie d'administration : injection sous-cutanée grâce à la pompe automatisée Lutrepulse®. Un auto-injecteur permet une administration pendant 3 jours. Il devra être remplacé par un autre lorsque ce délai est dépassé. Il faut varier les sites d'injection, il peut s'agir de l'abdomen, du haut des cuisses, du haut du bras ou du bas du dos. Le site d'injection doit être accessible et générer le moins de frottements possibles contre l'auto-injecteur.

Mode d'emploi :

- 1) Enlever l'opercule du flacon de solvant.
- 2) Désinfecter la surface en caoutchouc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- 3) Fixer l'aiguille de reconstitution sur la seringue et retirer le capuchon de protection.
- 4) Insérer l'aiguille au centre de la surface en caoutchouc et prélever 3,2mL de solvant en tirant sur le piston.
- 5) Enlever l'opercule du flacon de poudre.
- 6) Désinfecter la surface en caoutchouc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
- 7) Insérer l'aiguille au centre de la surface en caoutchouc et transférer doucement le solvant le long de la paroi du flacon.

- 8) Tourner légèrement le flacon avec les doigts afin de dissoudre complètement la poudre.
- 9) Retirer la seringue.
- 10) Fixer l'aiguille sur la seringue de remplissage et retirer le capuchon de protection.
- 11) Aspirer l'air dans la seringue jusqu'au repère « MAX »
- 12) Insérer l'aiguille au centre de la surface en caoutchouc et injecter l'air de la seringue.
- 13) Retourner le flacon et prélever 2mL de solution reconstituée.
- 14) Retirer la seringue du flacon.
- 15) Insérer l'aiguille dans l'orifice de remplissage de l'auto-injecteur Lutrepulse® et pousser sur le piston afin de remplir le réservoir. L'auto-injecteur émet 2 bips. Puis retirer l'aiguille.
- 16) Le restant de la solution peut être éliminé via la boîte DASTRI fournie en pharmacie avec l'ensemble des aiguilles.
- 17) Mise en place de l'auto-injecteur :
 - a. Nettoyer le site d'injection à l'eau et au savon puis sécher avec une serviette propre.
 - b. Désinfecter le site d'injection à l'aide d'un coton imbibé d'alcool en faisant un mouvement circulaire vers l'extérieur et laisser sécher.
 - c. Retirer le couvercle de protection de l'auto-injecteur.
 - d. Vérifier qu'il est en bon état, propre et sec.
 - e. Retirer le papier blanc du ruban adhésif à l'aide des languettes.
 - f. Fixer l'auto-injecteur sur le site d'injection en appuyant fermement contre la peau. Puis appuyer sur la flèche de l'auto-injecteur.
 - g. Appuyer sur « démarrer » pour que l'auto-injecteur insère la canule automatiquement. Un léger « click » sera émis de l'appareil lors de l'insertion de la canule. Appuyer sur « OK » si la canule est bien insérée.

L'auto-injecteur peut être immergé dans l'eau à des profondeurs supérieures à 7,5m et au maximum 60 minutes. En sortant de l'eau, il faut le rincer à l'eau claire et le sécher délicatement avec une serviette.

Effets indésirables : réactions au site d'injection (douleur, inflammation, hématome...), thrombophlébite superficielle, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, réaction allergique (tachycardie, œdème de Quincke, hypotension, dyspnée...), maux de tête, nausées...

Contre-indications : hypersensibilité, tumeur hormonodépendante, adénome hypophysaire, kyste ovarien, hypertrophie des ovaires, insuffisance ovarienne primaire.

Conservation : après reconstitution, la solution est stable durant 3 jours. Au-delà de ce délai, le réservoir doit être jeté.

V. Contribution du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est un acteur de proximité primordial au sein des parcours de PMA par son accessibilité. Il permet une prise en charge globale du patient. Lors d'une consultation médicale, le patient retient en moyenne 50% des informations reçues. Le pharmacien permet, à distance de la consultation, de rappeler ces informations et ainsi consolider les connaissances du patient.

A) Soutien psychologique

Le pharmacien joue un rôle important sur le plan psychologique en apportant une écoute attentive et empathique, un suivi tout au long des démarches et en proposant des solutions si nécessaire. En effet, ces démarches longues et parfois sans résultat sont difficiles à vivre pour les couples, pouvant générer des incompréhensions, doutes et baisses de moral allant jusqu'à la dépression. Cette souffrance psychologique est accompagnée d'anxiété, d'un sentiment de perte de contrôle et d'isolement social.

En cas de dépression, une consultation médicale avec un professionnel de santé spécialisé est nécessaire soit en cabinet, soit en centre médico-psychologique.

Des **thérapies complémentaires** peuvent également être proposées au couple selon sa réceptivité :

- Relaxation : elle regroupe de multiples et diverses techniques ayant pour but de réduire la fréquence cardiaque et respiratoire, diminuer la tension artérielle et donc baisser le stress.
- Sophrologie : cette technique allie une prise de conscience de la respiration, un relâchement musculaire et la pensée positive. Elle induit un état de mieux-être qui diminue l'anxiété, les insomnies et la fatigue. (67)
- Acupuncture : elle est définie comme l'insertion d'aiguilles fines sur des zones spécifiques du corps appelées « points d'acupuncture ». Cette pratique venue d'Asie permet de réguler la circulation de l'énergie dans le corps.

- Hypnose : c'est un état de conscience particulier provoqué par la suggestion, entre la veille et le sommeil. (68) Cet état diminue l'anxiété, le stress et les douleurs.
- Traitement homéopathique (*liste non exhaustive*) : (69)
 - Gelsemium sempervirens 9CH : 5 granules trois fois par jour en cas d'appréhension, de trac avant une intervention ou lors de l'attente de résultats.
 - Ignatia amara 15CH : 5 granules trois fois par jour en cas d'hypersensibilité émotionnelle et de spasmes.

B) Conseils hygiéno-diététiques

1- Sédentarité

Une étude de 2015 a révélé que le nombre total de spermatozoïdes et la concentration du sperme en spermatozoïdes étaient directement liés à l'activité physique. (70) Les habitudes de vie sédentaires telles que regarder longuement la télévision sont inversement corrélées à ces paramètres. Il est donc recommandé d'adopter un mode de vie actif, de pratiquer une activité physique régulière, de favoriser si possible la marche à pied plutôt que les transports (voiture, bus, métro...) etc.

2- Alimentation

La qualité de l'alimentation joue également un rôle dans la fertilité. Un régime méditerranéen permet un bon fonctionnement des organes génitaux et une meilleure numération spermatique qu'avec un régime occidental.

Le régime méditerranéen comprend les produits de la mer, la consommation suffisante de fruits et légumes, légumineuses et céréales. Le régime occidental comprend quant à lui la consommation de viandes reconstituées, aliments frits, acides gras saturés et sucres, peu de fruits et légumes.

Le pharmacien a le devoir de rappeler au patient qu'il est préférable de suivre le Programme National Nutrition Santé (PNNS). Il s'agit d'un programme débuté en 2001 permettant de fixer des objectifs concernant l'activité physique, la sédentarité et

l'alimentation. En effet, il préconise des niveaux de consommation de certains aliments dans le but d'améliorer l'environnement alimentaire pour qu'il soit le plus favorable possible à la santé. Le PNNS 4 de 2019-2023 préconise : (71)

- D'augmenter :

- Les légumes secs (haricots secs, pois, lentilles, fèves...) : au moins deux fois par semaine.
- Les fruits et légumes frais, en conserve ou surgelés : au moins cinq par jour.
- Les fruits à coques (amande, noix, noisette, pistache, cacahuète...) : une petite poignée par jour.
- L'activité physique : au moins 30 minutes par jour.
- Le fait maison : les plats industriels sont généralement trop sucrés, trop salés, trop gras et contiennent beaucoup d'additifs (conservateurs, colorants, édulcorants...).

- D'aller vers :

- Les féculents complets (pain, riz, pâtes, semoule) : au moins un par jour.
- Les produits de saison et locaux : ces produits subissent moins de traitements du fait de leur proximité.
- La consommation de poissons gras et maigres : deux fois par semaine.
- Le bio : ces produits comportent moins d'additifs, de colorants et d'arômes chimiques de synthèse.
- L'huile de colza, d'olive et de noix comme matières grasses ajoutées en petites quantités.
- Les produits laitiers (fromages durs, lait, yaourt, fromage blanc) : deux fois par jour.

- Réduire :

- La charcuterie : moins de 150 grammes par semaine.
- Les produits sucrés, gras, salés : à limiter.
- Le sel
- L'alcool : deux verres par jour maximum et pas tous les jours.
- La viande rouge (porc, bœuf, agneau, veau, mouton, abats) : moins de 500 grammes par semaine, privilégier la volaille.

- Les produits ayant un nutri-score D et E : leur qualité nutritionnelle est moins bonne que les produits appartenant aux classes A à C.
- Le temps passé assis : marcher un peu toutes les deux heures.

3- Tabagisme

Comme vu au III)C), le tabagisme a un effet délétère sur la fertilité. Ce risque étant peu connu, il s'agit d'une opportunité de convaincre les patients d'arrêter de fumer ou de diminuer leur consommation de tabac. Cependant, le tabagisme est couramment un refuge pour les patients stressés et anxieux, d'autant plus dans ces situations particulières. Il faut donc les informer mais ne pas les forcer, ni les culpabiliser.

C) L'environnement

Les polluants environnementaux impactent la reproduction et la descendance par des mutations génétiques à l'origine d'une altération de la qualité du sperme, de malformations de l'appareil génital, cancer des testicules... (72)

Ces polluants sont retrouvés dans l'air, l'eau, les aliments, les cosmétiques, les emballages... On retrouve par exemple les pesticides, le bisphénol A, les parabènes, les perturbateurs endocriniens etc.

La température optimale de production des spermatozoïdes est de 34°C. (73) Toute hyperthermie altère la spermatogénèse en réduisant le nombre de spermatozoïdes, leur mobilité et en provoquant une possible détérioration du génome. (12) Il convient donc d'éviter le port de vêtements serrés pouvant engendrer des frottements, mais également de limiter le positionnement d'un ordinateur sur les genoux causant une source de chaleur par exemple.

Nous sommes également au contact permanent d'une « **électropollution** ». Ce terme regroupe les champs électromagnétiques, plus particulièrement les radiofréquences qui nous entourent quotidiennement. Ces dernières émanent des téléphones portables, des ordinateurs portables, du Wi-Fi et des fours à micro-ondes. Cette exposition conduirait à une altération de la fertilité masculine par la production d'un stress oxydatif, pouvant affecter la viabilité des spermatozoïdes, leur morphologie, leur motilité et augmentant les dommages de l'ADN. (74)

D'ailleurs, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) classe les radiofréquences comme « probablement cancérigènes pour l'Homme », dans le groupe 2B. Les effets des radiofréquences sont fonction de leur Débit d'Absorption Spécifique (DAS). Ce DAS dépend de la durée, de l'intensité et de la fréquence d'exposition. Il est donc recommandé de limiter l'exposition à ces radiofréquences au quotidien. Pour cela, il convient de ne pas garder son téléphone portable dans la poche de pantalon toute la journée, de limiter au maximum l'utilisation du Wi-Fi, d'éviter les conversations téléphoniques prolongées avec un téléphone proche de la tête, de minimiser l'utilisation du four à micro-ondes etc.

D) Bon usage des médicaments

1- Rappel des modalités de prise

L'observance médicamenteuse est le degré de concordance entre la prise du (ou des) médicament(s) et la prescription médicale. Il est important que le patient ait la meilleure observance possible afin d'obtenir de meilleurs résultats. Le respect des horaires de prises indiqués sur les prescriptions médicales et communiqués par les professionnels de santé est essentiel.

Afin d'éviter toute complication due aux injections, il faut rappeler au patient les règles de bon usage :

- Se laver les mains avant et après les injections.
- Poser le matériel sur une surface propre afin d'éviter toute contamination.
- Retirer les bulles d'air contenues dans les stylos.
- Utiliser à chaque fois une nouvelle aiguille stérile.

2- Conservation des médicaments

Chaque médicament doit être conservé dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et éventuellement au réfrigérateur si nécessaire.

Le respect de la chaîne du froid est capital afin de maintenir la stabilité des produits. Si le produit se conserve au frais, il faut informer les patients de le placer bien au milieu du réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8°C. Le stockage au niveau

de la porte ou dans le bac à légumes est déconseillé car ce sont des emplacements où la température varie et s'élève plus facilement.

3- Evacuation des déchets

Afin de limiter la transmission de tout agent infectieux au personnel chargé de la collecte et du tri, les accessoires en contact avec le sang doivent être éliminés dans une poubelle jaune DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) et non dans la poubelle ménagère. Ces boîtes sont distribuées en pharmacie gratuitement. Une fois pleine, il convient de sceller la boîte en fermant définitivement le couvercle puis la ramener en pharmacie en échange d'une boîte vide.

4- Prévention des effets indésirables

Le bon usage des médicaments est primordial afin d'optimiser les résultats. Il commence par une bonne connaissance des effets indésirables potentiels. En effet, si le patient est informé et sait comment réagir aux effets indésirables du médicament, il pourra mieux le supporter et cela favorisera l'observance optimale.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on retrouve les **céphalées**. Afin de les éviter, il est préférable s'abstenir de la fréquentation des lieux bruyants. De même, les écrans de télévision, ordinateur ou téléphone envoient de nombreuses informations lumineuses néfastes en cas de céphalées, il faut donc limiter leur utilisation.

En cas de survenue de cet effet, le pharmacien peut conseiller une prise de paracétamol (DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®...) à une posologie de 60mg/kg/jour répartie en 4 prises, sans dépasser 1 gramme par prise. L'ibuprofène peut également calmer cet effet à une posologie de 30mg/kg/jour, sans dépasser 400 milligrammes par prise. Attention tout de même car les antiinflammatoires non stéroïdiens (dont l'ibuprofène) sont déconseillés en cas de grossesse car ils sont tératogènes et foetotoxiques.

L'injection de gonadotrophines peut également conduire au **syndrome d'hyperstimulation ovarienne**. Il s'agit d'une hypertrophie ovarienne bilatérale accompagnée d'une constitution de multiples corps jaunes. Il y a une sécrétion abusive

d'hormones et de substances vasoactives augmentant la perméabilité capillaire prédisposant à une fuite de liquide dans le secteur interstitiel. Cela se traduit par un gonflement soudain de la paroi abdominale allant de la simple gêne à l'ascite avec des complications thromboemboliques. (75) Il faut donc informer les patientes que tout gonflement abdominal soudain nécessite un avis médical.

Les **douleurs pelviennes et abdominales** sont régulièrement présentes. L'application locale de chaleur à l'aide d'une bouillote par exemple peut permettre d'apaiser les spasmes et réduire ces désagréments. L'utilisation d'antispasmodiques tels que le phloroglucinol retrouvé dans les spécialités SPASFON®, SPASFON LYOC®... peut également calmer ces douleurs à une posologie chez l'adulte de 80 à 160mg une à trois fois par jour. Enfin, un traitement homéopathique peut aussi être proposé avec par exemple la souche arnica montana 9CH à la posologie de 5 granules trois fois par jour.

Les traitements de PMA requièrent l'usage fréquent de stylos ou seringues afin d'effectuer des injections. Nous retrouvons souvent des **réactions au site d'injection** telles qu'une douleur, rougeur, prurit, gonflement, chaleur, inflammation... Afin de limiter ces désagréments, il est recommandé de varier le site d'injection quotidiennement. De plus, pour les médicaments conservés au réfrigérateur, nous pouvons préciser à la patiente de les sortir 30 minutes avant l'injection afin que la température du produit augmente légèrement pour que ce soit moins douloureux. Un petit massage de la zone suite à l'injection permet une meilleure diffusion du produit mais également d'atténuer la douleur ressentie.

Les patientes rapportent régulièrement l'apparition de **nausées** et/ou vomissements suite à la prise de ces médicaments. Dans le but de limiter cela, il est recommandé de favoriser les aliments froids et tièdes, moins odorants que les aliments chauds. De même, les ingrédients ayant une odeur forte et parfois désagréable (fromage, poisson...) sont à limiter. Il convient d'éviter les repas copieux difficiles à digérer tels que les plats trop gras, épicés ou frits. Le maintien de la position assise durant les 30 minutes suivant le repas est également préconisé. Si ces symptômes sont importants, il est conseillé de fractionner les repas afin de manger plus souvent de petites quantités. Le pharmacien peut également conseiller du repos car la fatigue augmente le risque de nausées.

Un traitement homéopathique peut être conseillé comme Cocculine® qui regroupe plusieurs souches homéopathiques sous forme de comprimés à sucer : deux comprimés trois fois par jour, avant les repas. D'autres souches peuvent être utilisées : colchicum 15CH, nux vomica 9CH, ipeca 9CH, arsenicum album 15CH...

L'utilisation de métopimazine VOGALENE LYOC® 7,5 milligrammes est possible à une posologie de 1 à 4 lyophilisats par jour, avant chaque repas.

E) Médicaments agissant sur la fertilité

Les progrès scientifiques permettent aujourd'hui de traiter et guérir de nombreuses pathologies, ce qui augmente l'espérance de vie des patients. Cependant, ces médicaments peuvent entraîner des conséquences sur le vécu après traitement, notamment une baisse ou perte de la fertilité selon les molécules utilisées. Il est primordial d'informer les patients de l'impact des protocoles envisagés sur la fécondité, d'autant plus pour les patientes âgées de 18 à 45 ans. (76)

1- Chimiothérapie cytotoxique

Ces thérapeutiques bloquent la division cellulaire des cellules cancéreuses. Toutefois, les agents alkylants sont susceptibles de détruire les follicules en croissance ainsi que les follicules quiescents. Cela peut être à l'origine d'une insuffisance ovarienne prématurée du fait de la baisse du pool de follicules. (76) Un risque d'azoospermie et d'aménorrhée chimio-induite est présent. L'évocation de ce risque d'infertilité doit faire partie de l'information éclairée du patient avant d'initier le traitement.

Par conséquent, les cryoconservations de sperme et d'ovocytes sont possibles avant de démarrer un traitement anticancéreux pour les couples ayant un projet de grossesse. Le temps nécessaire à la cryoconservation est souvent limité du fait de l'importance de commencer le traitement anticancéreux précipitamment. Le nombre d'ovocytes recueillis est ainsi restreint.

2- Autres thérapeutiques

L'impact des thérapies ciblées et de l'immunothérapie est mal connu et fait encore l'objet d'investigations.

VI. Conclusion

La procréation médicalement assistée est souvent un chemin long et fastidieux accompagné d'échecs mais pouvant aboutir à une finalité merveilleuse. L'accompagnement et le suivi des patients sont essentiels afin de les soutenir dans ces épreuves et d'optimiser leurs chances de réussite. Le pharmacien a un rôle à jouer tout au long du parcours, notamment avec les conseils qu'il prodigue, sans oublier le soutien psychologique indispensable qu'il peut apporter.

La publication de la loi de bioéthique le 3 août 2021 au Journal Officiel prévoit désormais la **congélation des ovocytes sans raison médicale** en France dans le but de mener à bien une future grossesse. L'article R2142-37 du Code de la Santé Publique précise que : (77)

- Le prélèvement doit avoir lieu entre 29 et 37 ans chez la femme.
- Le recueil doit avoir lieu entre 29 et 45 ans chez l'homme.

Le recueil et le prélèvement des gamètes sont pris en charge par l'assurance maladie. Le couple devra cependant acquitter les frais nécessaires à l'autoconservation. Ces patients pourront par la suite bénéficier de la PMA lorsqu'ils auront le désir de grossesse. Quelles seront les conséquences sur les délais de PMA pour tous ?

VII. Bibliographie

1. Comprendre l'infertilité [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/comprendre-sterilite>
2. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
3. Sharma RS, Saxena R, Singh R. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *Indian J Med Res.* déc 2018;148(Suppl 1):S10-4.
4. Belaisch-Allart J, Buxeraud J. Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. *Actual Pharm.* 1 nov 2017;56(570):29-36.
5. Age de procréer du père dans le cadre d'une AMP (Veille (…)) - Agence de la biomédecine [Internet]. 2019 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/age-de-procreer-du-pere>
6. Nationale A. Projet de loi n° 343, adopté par l'Assemblée nationale, relatif à la bioéthique [Internet]. Assemblée nationale. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15t0343_texte-adopte-seance
7. Bioéthique - Sénat [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/dossier-legislatif/pjl19-063.html#timeline-13>
8. Traitement de l'infertilité et assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/prise-charge-infertilite>
9. Stérilité : quel bilan médical ? [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/bilan-medical-infertilite-sterilite>
10. Assistance médicale à la procréation (AMP) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicales-procreation-amp>
11. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 1 janv 2015;19:22-33.
12. Nobre Meirinhos J, Vattaire M, Barry F, Denjean L, Bouricha M, Gala A, et al. Impact du SARS-CoV-2 sur la fertilité, les gamètes et l'Assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* [Internet]. 8 sept 2021 [cité 11 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718921002166>
13. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 1 déc 2012;98(6):1400-6.
14. Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, Menafra D, Pozza C, Pivonello R, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*

- [Internet]. 15 janv 2018 [cité 25 janv 2021];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769315/>
15. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE* [Internet]. 12 mars 2020 [cité 22 févr 2021];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069005/>
16. Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu Y-H, Arvizu M, Williams PL, Keller MG, et al. Dietary Patterns and Outcomes of Assisted Reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. juin 2019;220(6):567.e1-567.e18.
17. Hur J, West KP, Shamim AA, Rashid M, Labrique AB, Wu LSF, et al. Thinness and fecundability: Time to pregnancy after adolescent marriage in rural Bangladesh. *Matern Child Nutr* [Internet]. 24 mars 2020 [cité 25 janv 2021];16(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296800/>
18. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 8 févr 2017;356:j1.
19. Infertilité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilite>
20. Assistance médicale à la procréation - L'exploration de l'infertilité chez la femme [Internet]. Assistance médicale à la procréation. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/le-parcours-amp/l'exploration-de-l'infertilite/les-examens-chez-la-femme/>
21. Dombroy PJ. PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE MASCULINE PAR LE MEDECIN GENERALISTE. :84.
22. Assistance médicale à la procréation - L'exploration de l'infertilité chez l'homme [Internet]. Assistance médicale à la procréation. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/le-parcours-amp/l'exploration-de-l'infertilite/les-examens-chez-l'homme/>
23. Parcours IIU | PMA, AMP à Besançon [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pma-fc.fr/page-parcours-iiu,152.html>
24. Assistance médicale à la procréation - La technique de la fécondation in vitro (FIV) [Internet]. Assistance médicale à la procréation. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/le-parcours-amp/les-differentes-techniques/la-fecondation-in-vitro-avec-prelevement-des-gametes-technique-de-fiv-et-recours-a-un-tiers-donneur/>
25. Parcours FIV ou ICSI | PMA, AMP à Besançon [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pma-fc.fr/page-parcours-fiv-ou-icsi,151.html>
26. 1. La mise en fécondation [Internet]. Fiv.fr. 2013 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/fecondation-fiv/>

27. Evaluation des résultats des centres d'assistance (…) - Agence de la biomédecine [Internet]. 2021 [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Evaluation-des-resultats-des-centres-d-assistance-medicale-a-la-procreation>
28. 53. Le transfert d'embryons [Internet]. Fiv.fr. 2013 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/transfert-embryons-fiv/>
29. Résumé des caractéristiques du produit - DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67699931&typedoc=R>
30. Résumé des caractéristiques du produit - DECAPEPTYL 0,1 mg, poudre et solvant pour solution injectable (S.C.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62842966&typedoc=R>
31. Résumé des caractéristiques du produit - SYNAREL 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63954950&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
32. Fiche info - ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62225235#>
33. Fiche info - CETROTIDE 0,25 mg, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60650426#>
34. Fiche info - GONAL-F 300 UI/0,5 ml (22 microgrammes/0,5 ml), solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62483399#>
35. Traitements - Troubles de la fertilité - Fertilité - PMA - AMP - FIV | Merck France [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.merckgroup.com/fr-fr/expertise/fertility/traitements-fertilite.html>
36. Fiche info - GONAL-F 75 UI (5,5 microgrammes), poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65913137>
37. Fiche info - GONAL-F 1050 UI/1,75 ml (77 microgrammes/1,75 ml), poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments

- [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65329591#>
38. Les médicaments biosimilaires [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
39. Orvieto R, Seifer DB. Biosimilar FSH preparations- are they identical twins or just siblings? *Reprod Biol Endocrinol RBE* [Internet]. 14 juin 2016 [cité 15 mars 2021];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908720/>
40. Rettenbacher M, Andersen AN, Garcia-Velasco JA, Sator M, Barri P, Lindenberg S, et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola(®) versus Gonal-f(®) in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. mai 2015;30(5):504-13.
41. Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P. Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART). *Reprod Biol Endocrinol RBE* [Internet]. 6 janv 2016 [cité 15 mars 2021];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702416/>
42. Xue W, Lloyd A, Falla E, Roeder C, Papsch R, Bühler K. A cost-effectiveness evaluation of the originator follitropin alpha compared to the biosimilars for assisted reproduction in Germany. *Int J Womens Health*. 13 mai 2019;11:319-31.
43. Fiche info - BEMFOLA 75 UI/0,125 ml, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62170657#>
44. Fiche info - OVALEAP 300 UI/0,5 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67050131#>
45. Home [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ovaleappen.fr/>
46. Fiche info - PUREGON 300 UI/0,36 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62448341#>
47. Fiche info - REKOVELLE 12 microgrammes/0,36 mL, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64391519#>
48. Rekovelle [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://rekovelle.ca/rekovelle-video.html>
49. Fiche info - FOSTIMONKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible

- sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61166549>
50. Fiche info - ELONVA 100 microgrammes, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66844562#>
51. Fiche info - LUVERIS 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66457697#>
52. Fiche info - PERGOVERIS (300 UI + 150 UI)/0,48 mL, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67877476>
53. Résumé des caractéristiques du produit - MENOPUR 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62538194&typedoc=R>
54. Résumé des caractéristiques du produit - MENOPUR 600 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66192829&typedoc=R>
55. Résumé des caractéristiques du produit - FERTISTARTKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64052814&typedoc=R>
56. Résumé des caractéristiques du produit - FERTISTARTKIT 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66610050&typedoc=R>
57. Fiche info - OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68822746#>
58. Résumé des caractéristiques du produit - ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68502917&typedoc=R>
59. Résumé des caractéristiques du produit - ACIDE FOLIQUE CCD 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69448600&typedoc=R>

60. Rousseau T, Anselem O, Chantry AA, Lelong N, Goffinet F. Facteurs associés à un défaut de supplémentation en acide folique pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural dans huit maternités parisiennes. *Wwwem-Premiumcomdatarevues24687189unassignS246871892100009X* [Internet]. 29 janv 2021 [cité 26 avr 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1422715/resultatrecherche/4>
61. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/56700/vitamine-b9-ou-folates-totaux-\(%C2%B5g-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/56700/vitamine-b9-ou-folates-totaux-(%C2%B5g-100-g))
62. Résumé des caractéristiques du produit - UTROGESTAN 200 mg, capsule molle orale ou vaginale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63157698&typedoc=R>
63. Résumé des caractéristiques du produit - PROGIRON 25 mg, soluton injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62684797&typedoc=R>
64. Résumé des caractéristiques du produit - DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64866204&typedoc=R>
65. Résumé des caractéristiques du produit - CLOMID 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65338028&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
66. Résumé des caractéristiques du produit - LUTRELEF 3,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61731639&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
67. Delatte E. Prévention des troubles du sommeil des seniors par la sophrologie. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 oct 2013;13(77):280-5.
68. Larousse É. Définitions : hypnose - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hypnose/41134>
69. Accompagner la procréation médicalement assistée. *Rev Homéopathie*. 1 sept 2014;5(3):120-4.
70. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med*. 1 févr 2015;49(4):265-70.

71. Qu'est-ce que le PNNS ? | Manger Bouger [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/PNNS/Le-PNNS/Qu-est-ce-que-le-PNNS>
72. Rossin B. L'épidémiologie de la fertilité ; les grandes révolutions de ce demi-siècle. *Sexologies*. 1 janv 2020;29(1):12-20.
73. Dupont C, Lévy R. Nutrition, environnement et fertilité masculine. *Cah Nutr Diététique*. 1 avr 2019;54(2):92-9.
74. Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 9 déc 2018;16:118.
75. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : le point de vue du réanimateur | Gynéco Online [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gyneco-online.com/fertilite/C3%A9/le-syndrome-d039hyperstimulation-ovarienne-le-point-de-vue-du-r%C3%A9animateur>
76. Beguinot M, Martinez L, Passerat V. Les traitements anticancéreux et leur impact sur la fertilité. *Sages-Femmes*. 1 juill 2021;20(4):14-7.
77. Section 8 : Conditions d'âge pour bénéficier d'une assistance médicale à la procréation et de l'autoconservation de ses gamètes (Articles R2141-36 à R2141-38) - Légifrance [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000044113626?init=true&page=1&query=autoconservation+&searchField=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGIARTI000044113638#LEGIARTI000044113638

Annexe 1 : Code de la santé publique

TITRE I^{er}

ÉLARGIR L'ACCÈS AUX TECHNOLOGIES DISPONIBLES SANS S'AFFRANCHIR DE NOS PRINCIPES ÉTHIQUES

Chapitre I^{er}

Permettre aux personnes d'exercer un choix éclairé
en matière de procréation dans un cadre maîtrisé

Article 1^{er}

I. – Le chapitre I^{er} du titre IV du livre I^{er} de la deuxième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Les articles L. 2141-2 et L. 2141-3 sont ainsi rédigés :

« *Art. L. 2141-2.* – L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à un projet parental. Tout couple formé d'un homme et d'une femme ou de deux femmes ou toute femme non mariée ont accès à l'assistance médicale à la procréation après les entretiens particuliers des demandeurs avec les membres de l'équipe médicale clinicobiologique pluridisciplinaire effectués selon les modalités prévues à l'article L. 2141-10.

« Cet accès ne peut faire l'objet d'aucune différence de traitement, notamment au regard du statut matrimonial ou de l'orientation sexuelle des demandeurs.

« Les deux membres du couple ou la femme non mariée doivent consentir préalablement à l'insémination artificielle ou au transfert des embryons.

« Lorsqu'il s'agit d'un couple, font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons :

« 1° Le décès d'un des membres du couple ;

« 2° L'introduction d'une demande en divorce ;

« 3° L'introduction d'une demande en séparation de corps ;

« 4° La signature d'une convention de divorce ou de séparation de corps par consentement mutuel selon les modalités prévues à l'article 229-1 du code civil ;

« 5° La cessation de la communauté de vie ;

« 6° La révocation par écrit du consentement prévu au deuxième alinéa du présent article par l'un ou l'autre des membres du couple auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation.

« Une étude de suivi peut être proposée au couple receveur ou à la femme receveuse, qui y consent par écrit.

« Les conditions d'âge requises pour bénéficier d'une assistance médicale à la procréation sont fixées par décret en Conseil d'État, pris après avis de l'Agence de la biomédecine. Elles prennent en compte les risques médicaux de la procréation liés à l'âge ainsi que l'intérêt de l'enfant à naître.

« Art. L. 2141-3. – Un embryon ne peut être conçu *in vitro* que dans le cadre et selon les objectifs d'une assistance médicale à la procréation telle que définie à l'article L. 2141-1.

« Compte tenu de l'état des techniques médicales, les membres du couple ou la femme non mariée peuvent consentir par écrit à ce que soit tentée la fécondation d'un nombre d'ovocytes pouvant rendre nécessaire la conservation d'embryons, dans l'intention de réaliser ultérieurement leur projet parental. Dans ce cas, ce nombre est limité à ce qui est strictement nécessaire à la réussite de l'assistance médicale à la procréation compte tenu du procédé mis en œuvre. Une information détaillée est remise aux membres du couple ou à la femme non mariée sur les possibilités de devenir de leurs embryons conservés qui ne feraient plus l'objet d'un projet parental ou en cas de décès de l'un des membres du couple.

« Les membres du couple ou la femme non mariée peuvent consentir par écrit à ce que les embryons non susceptibles d'être transférés ou conservés fassent l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L. 2151-5.

« Un couple ou une femme non mariée dont des embryons ont été conservés ne peut bénéficier d'une nouvelle tentative de fécondation *in vitro* avant le transfert de ceux-ci, sauf si un problème de qualité affecte ces embryons. » ;

2° Les articles L. 2141-5 et L. 2141-6 sont ainsi rédigés :

« Art. L. 2141-5. – Les deux membres du couple ou la femme non mariée peuvent consentir par écrit à ce que les embryons conservés soient accueillis par un autre couple ou une autre femme non mariée dans les conditions prévues à l'article L. 2141-6, y compris, s'agissant des deux membres d'un couple, en cas de décès de l'un d'eux.

« Les deux membres du couple, le membre survivant ou la femme non mariée sont informés des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'accueil d'embryons, notamment des dispositions de l'article L. 2143-2 relatives à l'accès des personnes conçues par assistance médicale à la procréation avec tiers donneur aux données non identifiantes et à l'identité du tiers donneur.

« Art. L. 2141-6. – Un couple ou une femme non mariée répondant aux conditions prévues à l'article L. 2141-2 peut accueillir un embryon.

« Les deux membres du couple ou la femme non mariée doivent préalablement donner leur consentement devant notaire à l'accueil de l'embryon. Les conditions et les effets de ce consentement sont régis par le livre I^{er} du code civil.

« Le couple ou la femme non mariée accueillant l'embryon et le couple ou la femme non mariée ayant consenti à l'accueil de leur embryon ne peuvent connaître leurs identités respectives.

« En cas de nécessité médicale, un médecin peut accéder aux informations médicales non identifiantes concernant le couple ou la femme non mariée, au bénéfice de l'enfant.

« Aucune contrepartie, quelle qu'en soit la forme, ne peut être allouée au couple ou à la femme non mariée ayant consenti à l'accueil de leur embryon.

« L'accueil de l'embryon est subordonné à des règles de sécurité sanitaire. Ces règles comprennent notamment des tests de dépistage des maladies infectieuses.

« Seuls les établissements publics ou privés à but non lucratif autorisés à cet effet peuvent conserver les embryons destinés à être accueillis et mettre en œuvre la procédure d'accueil. » ;

3° L'article L. 2141-7 est abrogé ;

4° Les articles L. 2141-9 et L. 2141-10 sont ainsi rédigés :

« Art. L. 2141-9. – Seuls les embryons conçus dans le respect des principes fondamentaux énoncés aux articles 16 à 16-8 du code civil et des dispositions du présent titre peuvent entrer sur le territoire où s’applique le présent code ou en sortir. Ces déplacements d’embryons sont exclusivement destinés à permettre la poursuite du projet parental du couple ou de la femme non mariée concernés. Ils sont soumis à l’autorisation préalable de l’Agence de la biomédecine.

« Art. L. 2141-10. – La mise en œuvre de l’assistance médicale à la procréation est précédée d’entretiens particuliers du ou des demandeurs avec un ou plusieurs médecins et autres professionnels de santé de l’équipe clinicobiologique pluridisciplinaire du centre, composée notamment d’un psychiatre, d’un psychologue ou d’un infirmier ayant une compétence en psychiatrie, le cas échéant extérieur au centre. L’équipe fait appel, en tant que de besoin, à un professionnel inscrit sur la liste mentionnée au deuxième alinéa de l’article L. 411-2 du code de l’action sociale et des familles.

« Le ou les médecins de l’équipe mentionnée au premier alinéa du présent article doivent :

« 1° Vérifier la motivation des deux membres du couple ou de la femme non mariée ;

« 2° Procéder à une évaluation médicale des deux membres du couple ou de la femme non mariée. Cette évaluation ne peut conduire à débouter le couple ou la femme non mariée en raison de son orientation sexuelle, de son statut marital ou de son identité de genre ;

« 3° Informer complètement et au regard de l’état des connaissances scientifiques les deux membres du couple ou la femme non mariée des possibilités de réussite ou d’échec des techniques d’assistance médicale à la procréation, de leurs effets secondaires et de leurs risques à court et à long termes ainsi que de leur pénibilité et des contraintes qu’elles peuvent entraîner ;

« 4° Lorsqu’il s’agit d’un couple, informer celui-ci de l’impossibilité de réaliser un transfert des embryons conservés en cas de rupture du couple ainsi que des dispositions applicables en cas de décès d’un des membres du couple ;

« 5° Remettre aux deux membres du couple ou à la femme non mariée un dossier-guide comportant notamment :

« a) Le rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'assistance médicale à la procréation ;

« b) Un descriptif de ces techniques ;

« c) Le rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'adoption ainsi que l'adresse des associations et organismes susceptibles de compléter leur information à ce sujet ;

« d) (*nouveau*) Des éléments d'information sur l'accès aux données non identifiantes et à l'identité du tiers donneur par la personne majeure issue du don ainsi que la liste des associations et organismes susceptibles de compléter leur information sur ce sujet.

« Les membres du couple sont incités à anticiper et à créer les conditions qui leur permettront d'informer l'enfant, avant sa majorité, de ce qu'il est issu d'un don.

« Le consentement du couple ou de la femme est confirmé par écrit à l'expiration d'un délai de réflexion d'un mois à compter de la réalisation des étapes mentionnées aux 1° à 5°.

« L'assistance médicale à la procréation est subordonnée à des règles de sécurité sanitaire.

« Elle ne peut être mise en œuvre par le médecin ayant par ailleurs participé aux entretiens prévus au premier alinéa lorsque les demandeurs ne remplissent pas les conditions prévues au présent titre ou lorsque ce médecin, après concertation au sein de l'équipe clinicobiologique pluridisciplinaire, estime qu'un délai de réflexion supplémentaire est nécessaire aux demandeurs dans l'intérêt de l'enfant à naître.

« Le couple ou la femme non mariée qui, pour procréer, recourent à une assistance médicale nécessitant l'intervention d'un tiers donneur doivent préalablement donner, dans les conditions prévues par le code civil, leur consentement à un notaire.

« La composition de l'équipe clinicobiologique mentionnée au premier alinéa est fixée par décret en Conseil d'État. »

II. – L'article L. 160-14 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1° Le 12° est ainsi rédigé :

« 12° Pour les investigations nécessaires au diagnostic et au traitement de l'infertilité ; »

2° Après le 25°, il est inséré un 26° ainsi rédigé :

« 26° Pour l'assistance médicale à la procréation réalisée dans les conditions prévues au chapitre I^{er} du titre IV du livre I^{er} de la deuxième partie du code de la santé publique. »

III (*nouveau*). – Avant le 31 décembre 2025, le Gouvernement remet au Parlement un rapport d'évaluation sur les dispositions du présent article.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : DELEPOUVE
Prénom : Valentine

Titre de la thèse : L'acte pharmaceutique dans le parcours d'une procréation médicalement assistée

Mots-clés : procréation médicalement assistée, infertilité, embryon, fécondation in vitro, traitement, prise en charge

Résumé :

En France, 18 à 24% des couples n'arrivent pas à obtenir de grossesse après 12 mois de tentatives sans contraception. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité, accessible à tous, premier contact entre le patient et le système de santé. Il oriente et conseille les patients qui le sollicitent pour un projet parental en apportant des informations sur les démarches envisageables, un soutien psychologique mais aussi des préconisations concernant les règles hygiéno-diététiques et l'environnement favorables au projet.

Le pharmacien d'officine représente également le dernier interlocuteur avant le retour à domicile du patient avec son traitement. Il s'assure de la bonne compréhension du patient et l'informe de l'intérêt et du rôle de chaque médicament ainsi que de leur bon usage (modalités de prise, conservation, évacuation des déchets, prévention des effets indésirables...).

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur des universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Assesseurs :

Directeur, conseiller de thèse : DURIEZ Patrick, Professeur des universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

STANDAERT Annie, Maitre de conférences, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Membre extérieur : KRAVANJA Hélène, Pharmacienne titulaire à Dunkerque.