

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019

THESES 2019 /TOU3 / 2030

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

TOLEDANO Daphné

MEDICAMENTS ET INFERTILITE FEMININE :
ETUDE DESCRIPTIVE A PARTIR DE LA BASE DE DONNEES « VIGIBASE »

Le 20/06/2019

Directeur de thèse : Docteur LACROIX Isabelle

JURY

Président : Professeur ROUSSIN Anne
1er assesseur : Docteur LACROIX Isabelle
2ème assesseur : Docteur GATIMEL Nicolas
3ème assesseur : Docteur GHEDIN Damien

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H.	Physiologie
----------------	-------------

REMERCIEMENTS

A ma directrice de Thèse, Docteur Isabelle Lacroix, je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse à distance et surtout de m'avoir permis de travailler sur un sujet aussi passionnant. Je te remercie pour ta patience, ton implication, tes conseils qui m'ont été d'une précieuse aide. Ce fut un honneur d'avoir pu travailler avec toi.

A Madame la Professeure Anne Roussin, je vous remercie d'avoir accepté d'être présente en ce jour. C'est un honneur que vous soyez présidente de mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Nicolas Gatimel, praticien hospitalier dans le service de médecine de la reproduction au Centre Hospitalier de Purpan, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de vous être rendu disponible.

A Monsieur le Docteur Damien Ghedin, Pharmacien officinal, je vous remercie d'être présent comme jury de thèse. Merci pour les interventions que vous avez pu faire lors de mon cursus en officine et d'avoir promu une image positive du métier de pharmacien officinal.

Je remercie tous les membres du service de Pharmacovigilance de la Faculté de Médecine de Purpan pour ces six mois de stages effectués lors de mon externat. Ces six mois ont vraiment été très enrichissants.

Maman, merci pour ton soutien dans tout ce que j'ai pu entreprendre, pour tous tes conseils et pour le temps passé à me redonner de la motivation dans mes moments de doutes, tes encouragements, réguliers, pour me pousser à travailler pour avoir un avenir plus serein. Merci de m'avoir permis de faire les études que je voulais.

Papa, tu as toujours été une source de motivation et d'inspiration pour m'aider à évoluer et grandir. Tu es un acharné de travail, toujours motivé à faire de nouvelles choses et je t'admire pour tout cela. Si j'ai pu faire ces études, c'est grâce à toi et je ne t'en remercierai jamais assez.

A ma grande sœur Albanie, merci pour ton soutien durant mes études. Me laisser ton appartement pour que je révise mieux, me faire sortir pour m'empêcher de déprimer ou bien m'aider à comprendre la biochimie de P1. Mon seul regret, de ne pas avoir été en stage d'externat avec toi...j'aurais été fière de travailler avec ma grande sœur. Enfin ! Ta petite sœur passe sa thèse, c'est un grand jour ! J'espère que tu apprécieras mon travail. Je suis ravie que vous puissiez être présents avec Thomas. Pensée pour Nunus le chat.

Inès, la naine, ma petite sœur. Je suis heureuse que tu puisses venir à ma soutenance avec Juju. Maintenant, il ne reste plus que toi qui aura à soutenir ta thèse, même si tu as encore quelques années devant toi. Je suis fière d'avoir la chance de t'avoir comme petite sœur. Sinon, 9x3 cela fait combien Inès ? Tu es brillante même si les mathématiques ne sont pas ta tasse de thé !

Mamie Clodou, enfin le jour tant attendu, la thèse et la fin des études. Merci d'avoir été présente pour nous soutenir et nous aider en toutes circonstances. Merci pour ta générosité, merci de m'écouter quand je t'appelle pour te raconter ma vie, tu sais toujours me rassurer et me comprendre.

Cathy, ma belle-mère, la seule l'unique. 24 ans que tu fais partie de ma vie quel bonheur, quelle joie de te connaître et quelle chance ! Tu as toujours été si bienveillante avec nous et tu l'es encore aujourd'hui. Merci de faire encore partie de ma vie.

Maminou, qui ne rêverait pas d'avoir une troisième mamie ? J'ai cette chance. Merci de nous avoir accueilli dans ta famille et de nous avoir donné tant d'affection. Tu ne peux pas être là pour le jour de la thèse, mais je sais que tu me soutiendras par la pensée.

A mes amis de la Fac :

Miléna : Ma nussus nous nous sommes rencontrées le premier jour (ou soir) de deuxième année de Pharmacie et depuis, notre amitié a perduré. Quel plaisir d'avoir partagé toutes ces années avec toi, que de souvenirs mémorables et de fous-rires. Je suis heureuse que l'on soit restées amies malgré les chemins différents que nous avons pris. En même temps, nous sommes sœurs. Cœur Cœur Love...

Gaëlle : Ma Jaelle, toi aussi rencontrée le premier jour de Fac dans mon appartement, et de là est née notre amitié. C'est le destin. Je repense à nos TP, mon abandon au premier TP de 2A, ton aisance dans les calculs de TP de chimie (Jimmy Neutron). Même si on est loin, on est proches par la pensée.

Laura : Ma zézé, on s'est aussi rencontré le premier soir, notre passion pour la série True blood fut la révélation. Et puis, tu es devenue ma marraine, les RPH ensemble... On ne se voit pas beaucoup mais quand on se voit c'est toujours un super moment et je sais que je peux compter sur toi.

Virginie : ma binôme depuis la 3^{ème} année, quelle rencontre improbable mais quelle amitié au final. Les TP avec toi (et parfois Dédé) nous ont tellement rapproché et soudé . Quel binôme de choc pour toutes nos présentations orales. Merci pour tes fiches qui m'ont été très précieuses pour le dernier exam des études, pendant que j'étais là pour apaiser ton stress. Je repense à nos discussions tard le soir la veille des exams en stress...Que de souvenirs.

Pensées à Dédé, Medhi, Pol, Guillaume et les autres personnes que je ne cite pas mais qui ont fait partie de ma vie durant ce bout de chemin pendant ces années d'études de Pharmacie.

A toute l'équipe de la Pharmacie Centrale des Vallées, merci pour votre soutien , votre écoute et votre bonne humeur. Mon stage de 6^{ème} année s'est déroulé à merveille et j'ai pu progresser à vos côtés. Je suis ravie d'avoir eu l'opportunité de pouvoir rester travailler avec vous.

A mes amies d'enfance, Laurane, Mélanie et Lyly, merci pour nos fous-rires, et tous ces souvenirs que l'on a ensemble.

A mon amour, Philippe, cela fait déjà quatre ans que tu partages ma vie et j'ai tellement cette impression que tu es là depuis toujours. Tu es la plus belle rencontre que j'ai pu faire ces dernières années. Notre relation m'a apporté une motivation supplémentaire pour avancer dans les études et pouvoir enfin te rejoindre un jour sur Paris. Je repense au temps passé au téléphone pendant nos années à distance, à me conseiller au mieux pour mon quotidien et mes études... Tu m'apportes tant de choses, de la stabilité, de la confiance, de l'amour. Merci pour le temps que tu as passé à lire et relire ma thèse, à m'aider à apprivoiser Excel et Word, merci pour ta patience à toute épreuve. Bientôt, un beau jour nous attend et nous pourrons entamer un nouveau chapitre de notre vie. Je t'aime Nani.

A tonton Stéphane, tatie Laurence, Camille, Victor, tonton Christian, Jérôme, Charlotte, Mathilde, Isabelle, Juliette, ma belle-maman Tatiana, ma belle-grand-mère Liudmila et mon beau-frère Michel.

A toutes les personnes qui ne sont plus là aujourd'hui : mamie Yoyo, papi Jojo et papi Roger.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE DES FIGURES	9
SOMMAIRE DES TABLEAUX	10
ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
PARTIE I : APPAREIL GENITAL FEMININ : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	13
I. ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ	13
A. Ovaires.....	13
B. Trompes de Fallope.....	14
C. Utérus	15
D. Vagin.....	15
II. PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ	15
A. Cycle menstruel.....	15
B. Ovogenese	19
C. Folliculogenese	20
D. Ovulation	21
E. Cycle de la glaire cervicale	21
F. Trompes de Fallope.....	21
III. INFERTILITE FEMININE	22
A. Données épidémiologiques.....	22
B. Causes d'infertilité féminine	25
1. Anomalies de l'ovulation.....	25
a) Troubles de l'ovulation par déficit gonadotrope	25
b) Syndrome des ovaires polykystiques.....	25
c) Insuffisance ovarienne prématurée	26
2. Age	27
3. Hyperprolactinémie	27
4. Endométriose	28
5. Anomalies utérines	28
6. Sténose tubaire	29
7. Anomalies de la glaire cervicale	29
C. Diagnostic.....	29
1. Interrogatoire.....	29
2. Examen clinique	31
3. Examens biologiques.....	32
PARTIE II : EFFETS DES MEDICAMENTS SUR LA FERTILITE FEMININE (BIBLIOGRAPHIE)	33
I. CONTRACEPTIFS HORMONAUX	33
II. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS.....	34
III. IMMUNOSUPPRESSEURS	35
IV. ANTINEOPLASIQUES	37
A. Busulphan	37
C. Methotrexate.....	37
B. Cyclophosphamide.....	38
C. Doxorubicine.....	38
V. MEDICAMENTS PSYCHOACTIFS	39

D. Neuroleptiques	39
D. Antidépresseurs	40
E. Antiépileptiques	40
VI. DIETHYLSTIBESTROL	40
PARTIE III : ETUDE DESCRIPTIVE SUR MEDICAMENTS ET INFERTILITE FEMININE.....	42
I. CONTEXTE ET OBJECTIF	42
II. METHODE	43
A. Type d'étude	43
B. Source de données	43
C. Population étudiée.....	44
D. Période d'étude.....	44
E. Recueil et analyse des données	44
III. RESULTATS	46
A. Généralités.....	46
1. Période de déclaration	46
2. Origine des déclarations.....	47
a) Continents	47
b) Pays	47
3. Personne déclarante	48
4. Age des patientes	48
B. Effets indésirables.....	49
1. Gravité.....	49
2. Evolution	50
C. Médicaments impliqués.....	51
1. Médicaments par classes ATC	51
2. Médicaments par sous-classes ATC.....	51
a) Système génito-urinaire et hormones sexuelles (classe G)	51
b) Antinéoplasiques et immunomodulateurs (classe L)	52
c) Système nerveux (classe N)	53
d) Dermatologie (classe D)	54
e) Antiinfectieux à usage systémique (classe J)	54
3. Médicaments par DCI	55
D. Indications	56
IV. DISCUSSION	56
A. Limites et forces.....	57
B. Généralités.....	57
C. Médicaments impliqués.....	57
1. Médicaments attendus	58
2. Médicaments inattendus	59
a) Biais d'indication ?.....	59
b) Biais de notoriété ?	60
c) Signaux ?	62
CONCLUSION	63
ANNEXE 1 : MEDICAMENTS PAR NOMBRE DE CITATIONS DECROISSANT	64
ANNEXE 2 : MEDICAMENTS LES PLUS CITES PAR ORDRE ALPHABETIQUE	67
ANNEXE 3 : NOMBRE DE PUBLICATIONS SUR L'INFERTILITE FEMININE PAR AN.....	70
BIBLIOGRAPHIE	71

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 : Appareil génital féminin	13
Figure 2 : Les trompes de Fallope.....	14
Figure 3 : Schéma de l'utérus	15
Figure 4: Cycle menstruel féminin.....	16
Figure 5 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire	18
Figure 6: Ovogenèse (CHU-Toulouse)	19
Figure 7: Folliculogenèse	20
Figure 8 : Schéma du trajet des gamètes dans la trompe de Fallope	22
Figure 9 : Origine des infertilités (d'après Ferreira et Al 2016)	23
Figure 10 : Fécondité de la mère selon l'âge (2017)	24
Figure 11 : Courbe de température selon le cycle chez la femme (d'après item 29 : Stérilité du couple CNGOF).....	31
Figure 12 : Pays membres et associés au programme de l'OMS.....	43
Figure 13 : Nombre de notifications par année (n = 1806).....	46
Figure 14 : Nombre de déclarations par continent (n = 1806)	47
Figure 15: Nombre de déclarations par pays (n=1806)	47
Figure 16 : Pourcentage de femmes en fonction de la tranche d'âge (n = 1108)	49
Figure 17 : Nombre et pourcentage de cas selon la gravité (n = 1343)	50
Figure 18 : Evolution des cas (n = 1814).....	50
Figure 19 : Nombre de déclarations selon l'indication (n = 1036)	56

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1: Pourcentage cumulatif de grossesses pour les femmes de 20 à 30 ans en fonction du temps (d'après Zorn J-R. et Savale M., 2005)	24
Tableau 2 : Impact des immunosuppresseurs sur la fertilité	36
Tableau 3 : Nombre et pourcentage de notifications en fonction du déclarant (n = 1654).....	48
Tableau 4 : Nombre et pourcentage de médicaments par classe ATC impliqués dans les infertilités féminines.....	51
Tableau 5 : Palmarès des médicaments cités et suspects	55

ABREVIATIONS

AFC (score) : Antral follicle count

ADN : Acide desoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMH : Hormone anti-müllérienne

ATC (classe) : Anatomique thérapeutique et chimique

COX : Cyclo-oxygénases

DCI : Dénomination commune international

DES : Diéthylstilbestrol

DIU : Dispositif intra-utérin

DT1 : Diabète de type 1

FSH : Follicle stimulating hormone

hCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine

HGHD : Hypogonadisme hypogonadotrope

HPV : Human papilloma virus

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

ICRS : Individual case safety report

IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

LH : Luteinizing hormone

LH-RH : Luteinizing hormone releasing hormone

LVG/EE : Lévonorgestrel/Ethinylestradiol

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

OMS : Organisation mondiale de la santé

POF : Premature ovarian failure

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

UMC : Uppsala monitoring center

INTRODUCTION

De nos jours, l'infertilité qui se définit comme l'absence de grossesse après 1 an de relations sexuelles régulières, touche près d'un couple sur six. Les études sur l'infertilité montrent que 40% des infertilités sont d'origine féminine et 17% d'origine inexpliquée.

Il existe de nombreuses causes d'hypofertilité chez la femme, parmi lesquelles, le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, l'âge, les troubles ovulatoires...

Cependant, dans près d'un cas sur six, la cause de l'infertilité n'est pas formellement identifiée. Il est nécessaire de se questionner sur l'origine de ces infertilités inexpliquées et notamment sur l'impact de la prise de médicaments.

En effet, certains médicaments sont connus pour altérer la fertilité féminine comme les anticancéreux, et notamment le cyclophosphamide et le diéthylstilbestrol. Pour d'autres, quelques études, souvent sur de petits effectifs, évoquent des effets délétères sur la fertilité féminine. Les données de la littérature sont peu nombreuses sur ce sujet.

Dans ce travail, nous allons, dans un premier temps, faire un rappel sur l'anatomie et la physiologie de l'appareil génital féminin. Puis, nous ferons un point sur les études réalisées à partir de données humaines et animales à propos de médicaments qui sont potentiellement des facteurs de risques d'infertilité féminine. Pour finir, nous présenterons une étude réalisée à partir de la base de données internationale VIGIBASE®.

PARTIE I : APPAREIL GENITAL FEMININ : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

La femme a un rôle complexe dans la reproduction car celui-ci sera double : elle produit des gamètes, mais aussi porte et protège le fœtus en voie de développement.

I. ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

L'appareil génital féminin regroupe les ovaires qui sont les principaux organes du système génital féminin ainsi que les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin, structures annexes qui permettent le transport des cellules germinales et le développement de l'embryon.

A. OVAIRES

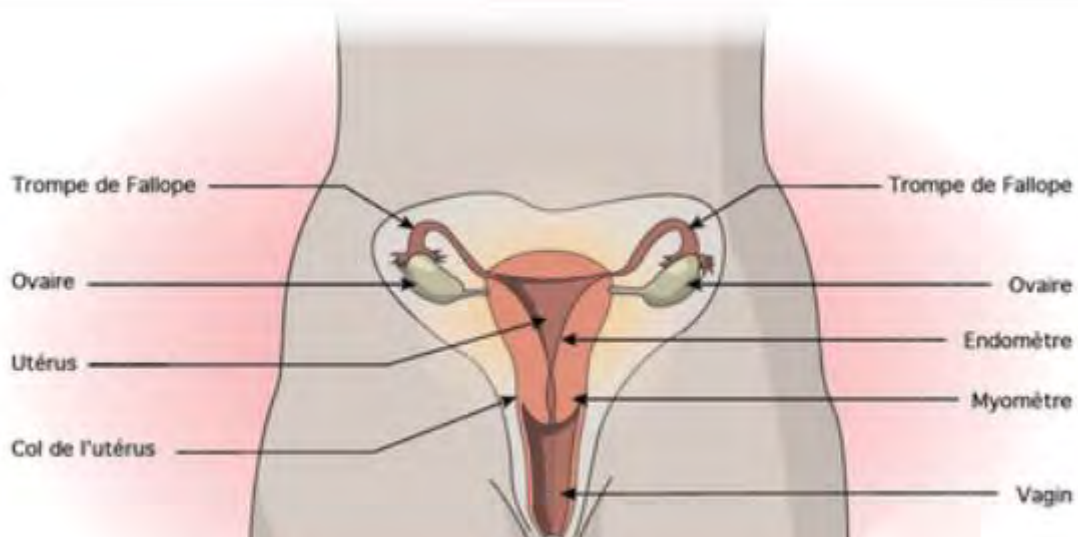


Figure 1 : Appareil génital féminin

Les ovaires sont des organes pairs qui ont une forme ovoïde, semblables par leur forme et leur taille à de grosses amandes. Ils sont situés de chaque côté de l'utérus. (1) Ils mesurent environ 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur et pèsent 6 à 8 grammes. Durant l'enfance, leur surface est nacrée et lisse. Cependant, au cours de la période d'activité génitale de la femme, l'ovaire devient bosselé. (2)

Les ovaires sont plus ou moins coiffés par les franges de la trompe de Fallope au sein de la cavité péritonéale. Ils exercent une double fonction, à la fois endocrine (formation des gamètes féminines), et exocrine (sécrétion des hormones sexuelles). Les ovaires sont constitués de deux parties : la région corticale (région superficielle de l'ovaire) où va se produire de façon continue la maturation folliculaire et la région médullaire constituée de vaisseaux (région centrale de l'ovaire). (3)

B. TROMPES DE FALLOPE

Les trompes de Fallope forment la portion initiale de l'appareil génital féminin. Ce sont des formations tubulaires latérales (une de chaque côté de l'utérus), d'une longueur d'environ 10 à 12 centimètres, aboutissant dans la région supérieure de l'utérus. (1)

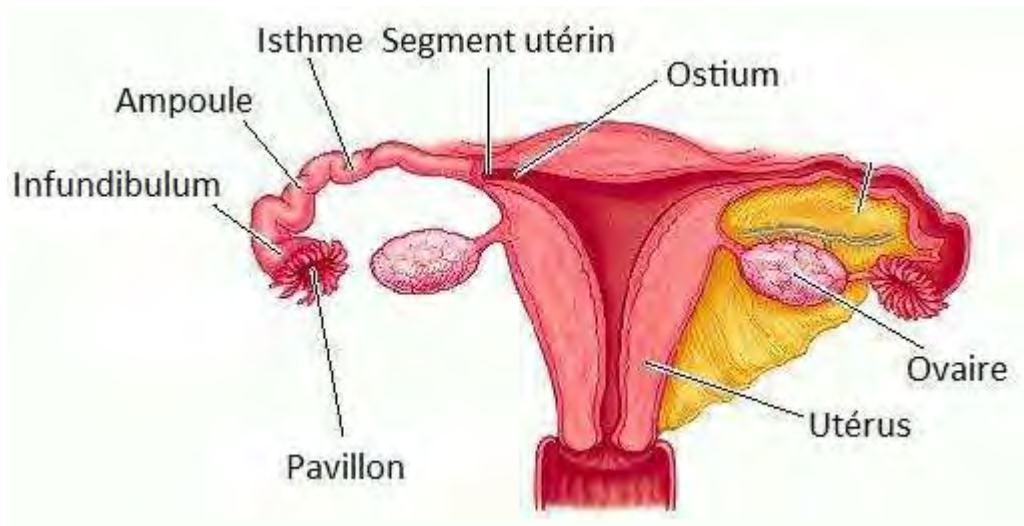


Figure 2 : Les trompes de Fallope

Les trompes de Fallope sont constituées de quatre parties (de la plus latérale a la plus proximale) :

- Le *pavillon ou infundibulum* présente une forme d'entonnoir. C'est la partie mobile de la trompe. Cette partie va s'ouvrir au niveau de l'ostium abdominale sur la cavité abdominale. Elle présente des digitations appelées franges qui vont recouvrir partiellement l'ovaire. (1)
- L'*ampoule* est le segment de la trompe le plus long, large et courbé, il représente les deux tiers de celle-ci. Sa longueur est d'environ 7 à 8 cm.
- L'*isthme* est le segment étroit et rectiligne de la trompe, mesurant de 3 à 4 cm de longueur.
- La *portion interstitielle* est une zone très courte, située dans le corps de l'utérus s'ouvrant, via un petit orifice (l'ostium Uterinum), dans la cavité utérine.

C. UTERUS

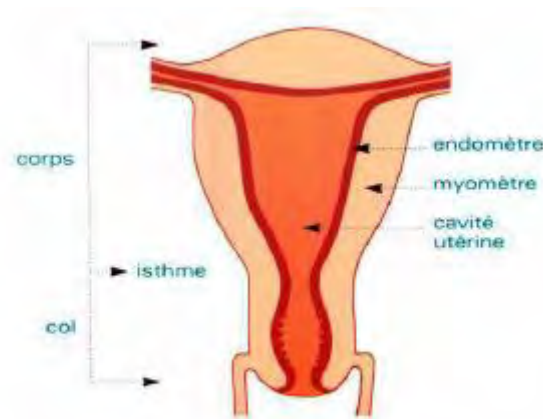


Figure 3 : Schéma de l'utérus

L'utérus est situé entre le rectum et la vessie. Il mesure environ 6 à 7 cm de long chez la femme nullipare. C'est un organe creux, aplati en forme de poire, musculaire et extensible, dont la muqueuse est appelée l'endomètre. La partie arrondie située au-dessus du point d'insertion des trompes est le fundus de l'utérus. La partie la plus étroite de l'utérus, constituant l'orifice de l'utérus, est le col de l'utérus. Le corps de l'utérus mesure environ 4 cm et comporte deux parties : l'endocol, qui est étroit et de forme cylindrique, et l'exocol qui forme une protrusion au fond du vagin. Le corps et le col utérin communiquent via l'isthme. (1,2,4)

D. VAGIN

Le vagin est un conduit musculo-membraneux composé d'une fine paroi. Il mesure de 8 à 10 cm de longueur. Il est localisé entre la vessie et le rectum et s'étend du col de l'utérus jusqu'à la vulve. Il est étroit à son extrémité et va s'élargir progressivement en se rapprochant de l'utérus. Il présente des plis transversaux. (1,4)

II. PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

De la puberté à la ménopause, les variations cycliques hormonales de la femme produisent des modifications qui rendront l'appareil génital féminin apte, périodiquement, à l'accueil d'une future grossesse. (2)

A. CYCLE MENSTRUEL

Le cycle menstruel a une durée moyenne d'environ 28 jours. L'ovulation se déroule habituellement aux alentours du 14^{ème} jour du cycle menstruel. Cette ovulation peut avoir une arrivée différée selon la durée du cycle de la femme. Les cycles menstruels vont être présents chez la femme de la puberté jusqu'à la ménopause. Le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles et la phase lutéale a une durée de 14 jours. (5)

Le cycle ovarien est constitué d'une série de modifications cycliques liées aux variations des taux d'hormones ovariennes dans le sang. (1) Ces hormones ovariennes modulent le fonctionnement de l'hypothalamus et de l'hypophyse par rétrocontrôle. (5)

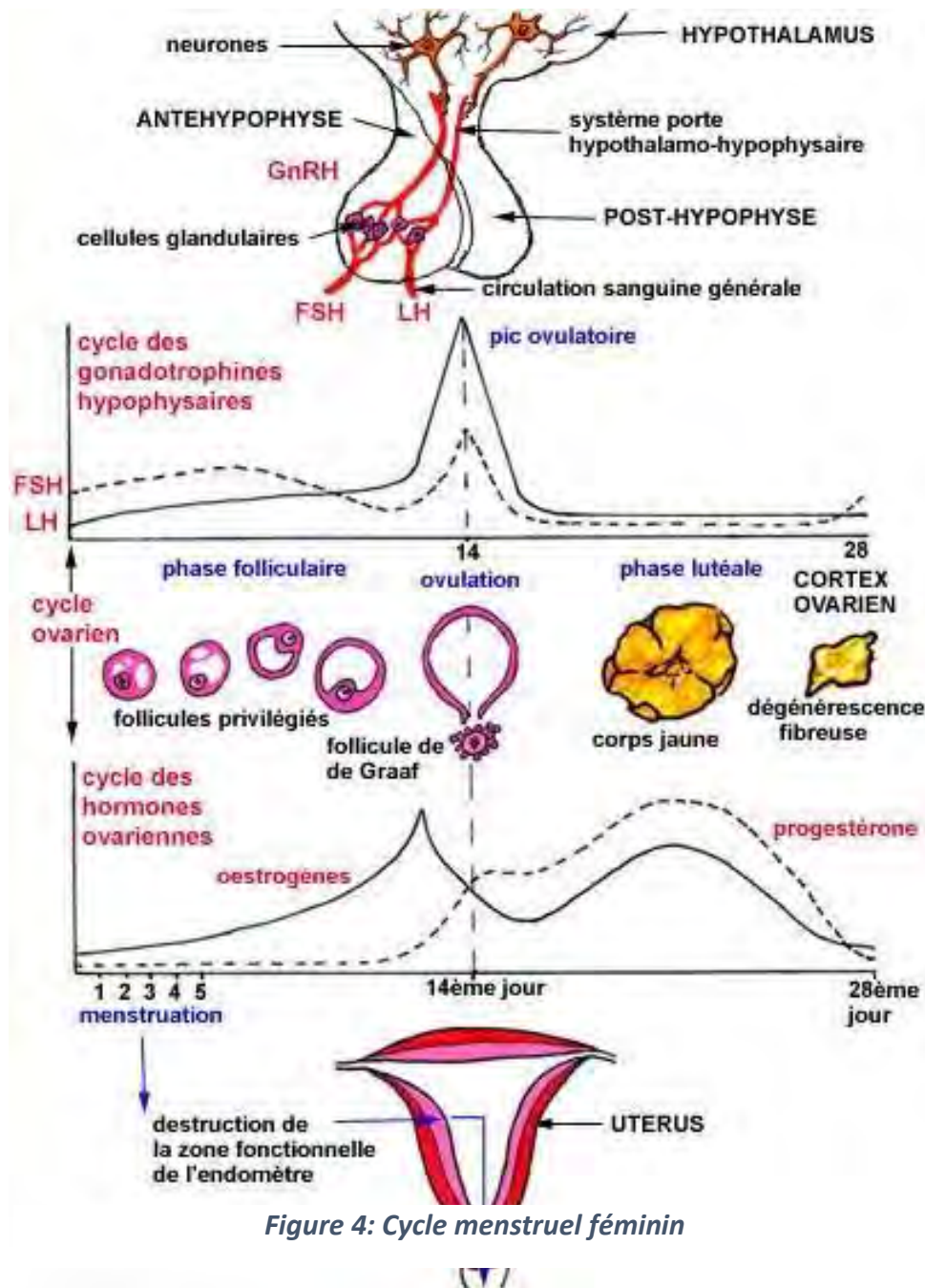


Figure 4: Cycle menstruel féminin

Le cycle menstruel se divise en trois phases :

- La **phase folliculaire**, avec une augmentation du taux de FSH, stimule la croissance des follicules et la synthèse d'œstradiol. L'œstradiol agit en retour sur la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH. A la fin de cette phase folliculaire, l'augmentation sanguine du taux d'œstradiol (sécrété par les ovaires) stimule l'hypothalamus, puis

l'hypophyse, ce qui entraîne une sécrétion importante de LH, aussi appelé « le pic de LH ».

- L'**ovulation**, est la seconde phase du cycle. Elle est causée par le pic de LH qui induit la rupture du follicule à la surface de l'ovaire et la libération de l'ovocyte dans la trompe de Fallope.
- Durant la **phase lutéale**, la LH maintient le corps jaune. Celui-ci va, en retour, sécréter de la progestérone. S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune dégénère et le taux de progestérone chute. Le corps jaune disparaît progressivement, c'est la lutéolyse. Au contraire, s'il y a grossesse, le corps jaune est maintenu grâce à la sécrétion de hCG qui va avoir la même action que la LH.

L'endomètre est modifié selon les trois phases du cycle menstruel :

- La première phase du cycle est la phase menstruelle : elle se déroule du premier au cinquième jour environ (cette durée est variable chez chaque femme et chaque cycle). Au cours de cette phase, l'endomètre se desquame. Le saignement qui en résulte (tissus et sang) s'écoule dans le vagin. Il est appelé écoulement menstruel ou plus communément les règles.(1)
- La deuxième phase du cycle est la phase proliférative : elle se déroule du 6^{ème} au 14^{ème} jour. L'endomètre se vascularise, se développe pour redevenir épais. (1)
- La troisième phase, du 15^{ème} jour au 28^{ème} jour environ, est la phase sécrétoire : l'augmentation du taux sanguin de progestérone, sécrétée par le corps jaune de l'ovaire, augmente la vascularisation de l'endomètre. La progestérone agit sur les glandes utérines qui grossissent alors et commencent à sécréter des nutriments. L'utérus se prépare donc à une éventuelle nidation. S'il y a eu fécondation, l'enveloppe de l'embryon va sécréter l'hCG qui va permettre au corps jaune de continuer à sécréter ces hormones. S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune dégénère vers la fin de cette phase, parallèlement au taux de LH. À la suite de la chute du taux d'hormones sexuelles, les vaisseaux sanguins qui alimentent la couche fonctionnelle de l'endomètre vont présenter des spasmes. De plus, ils vont être privés d'oxygène, ce qui donne lieu à la menstruation vers le 28^{ème} jour du cycle. (1)

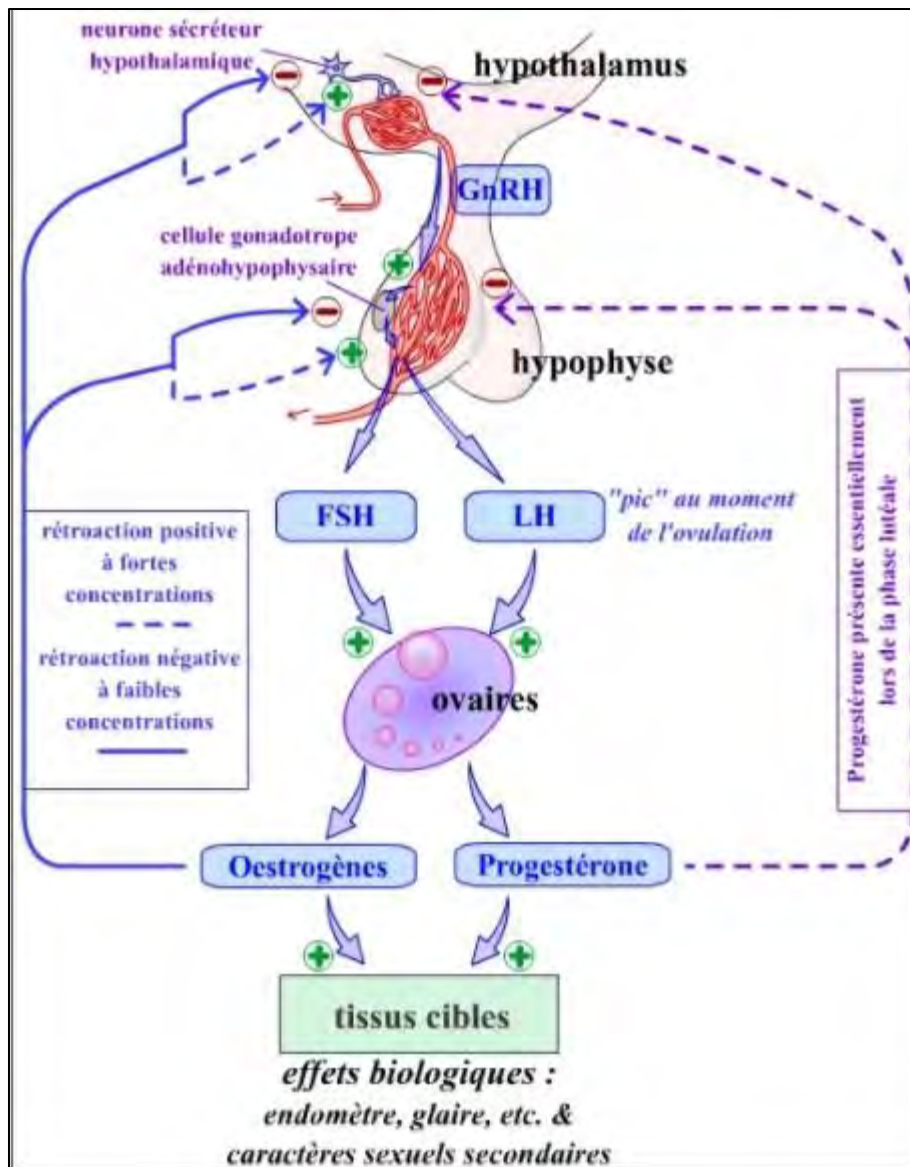


Figure 5 : Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Le cycle menstruel est contrôlé par deux organes situés à la base du cerveau : l'hypothalamus et l'hypophyse.

L'hypothalamus sécrète une hormone appelée la GnRH (Gonadolibérine ou Gonadotrophin releasing hormone) ou LHRH (Luteinising Hormone Releasing Hormone) de façon pulsatile dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire. La GnRH se fixe sur son récepteur situé au niveau de l'anté-hypophyse. Cette stimulation de l'hypophyse induit la production par celle-ci de deux hormones : la LH (Luteinizing Hormone) et la FSH (Follicule Stimulating Hormone). Les variations de ces deux hormones au cours du cycle de la femme définissent le cycle hormonal hypophysaire. Elles sont sécrétées de manière pulsatile. Ces deux hormones LH et FSH exercent un rétrocontrôle négatif moindre sur l'hypothalamus que sur l'hypophyse. Une autre hormone, la prolactine, fabriquée par l'hypophyse, agit en freinant la sécrétion de GnRH. La FSH stimule le développement et la maturation des follicules en

follicules De Graff (1/mois). Elle permet aussi de synthétiser les œstrogènes. La LH stimule la production de la progestérone. Elle stoppe la croissance folliculaire au cours du cycle et permet la formation du corps jaune. (2,5)

B. OVOGENESE

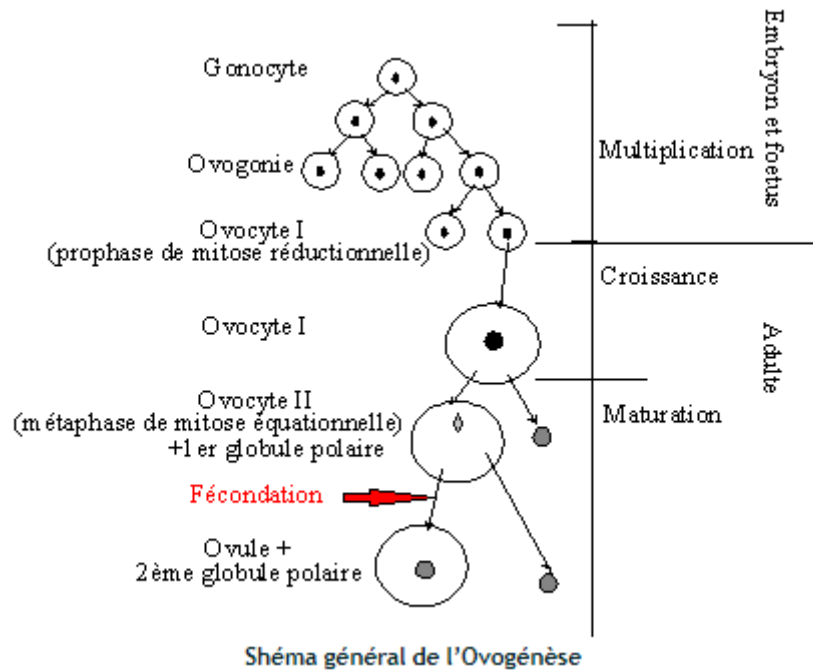


Figure 6: Ovogenèse (CHU-Toulouse)

L'ovogénèse correspond à la formation des gamètes femelles appelés les ovocytes. Cette phase est aussi appelée la gamétogenèse. (2) Elle débute dès la vie fœtale chez la femme et subit une phase de latence jusqu'à la puberté.

En effet, L'ovogénèse débute aux alentours de la 15^{ème} semaine de gestation, au sein de l'ovaire fœtal. Les ovogonies, qui sont des cellules souches, se multiplient par mitose chez le fœtus féminin jusqu'au 7^{ème} mois de grossesse afin de constituer un stock total d'environ 7 millions d'ovogonies. A ce stade, elles sont entourées de cellules folliculaires qui vont stopper les mitoses et déclencher la première phase de méiose. Ce complexe sera appelé le follicule primordial. Les ovogonies se transforment en ovocytes primaires ou ovocytes immatures (les ovocytes seront bloqués en première phase de la méiose). Durant la puberté, l'hypophyse sécrète les hormones sexuelles (FSH et LH) qui permettront le développement d'un follicule et la libération d'un ovocyte II. Cet ovocyte II devra être fécondé par un spermatozoïde pour finir entièrement sa maturation. (2,6)

C. FOLLICULOGENESE

Les gamètes femelles, ou ovocytes, sont stockés dans un follicule. Celui-ci fournit un environnement propice à la croissance ainsi qu'à la maturation de cet ovocyte.

A la naissance, une femme possède un stock d'environ 1 millions d'ovocytes. Cette réserve diminue de manière conséquente jusqu'à la puberté, pour atteindre un nombre de 300 000 à 500 000.

Au cours des cycles menstruels, une très légère part des follicules sont concernés, environ une cinquantaine. Au total 20 000 follicules sont recrutés sur les 400 cycles, en moyenne, au cours de la vie d'une femme. Il existe un phénomène d'atrésie tonique, les follicules involutifs font l'objet de lyse cellulaire ou d'apoptose. Ce phénomène d'atrésie est particulièrement important au cours de la vie embryonnaire, pour devenir par la suite très faible et redevenir important au moment de la ménopause. (2)

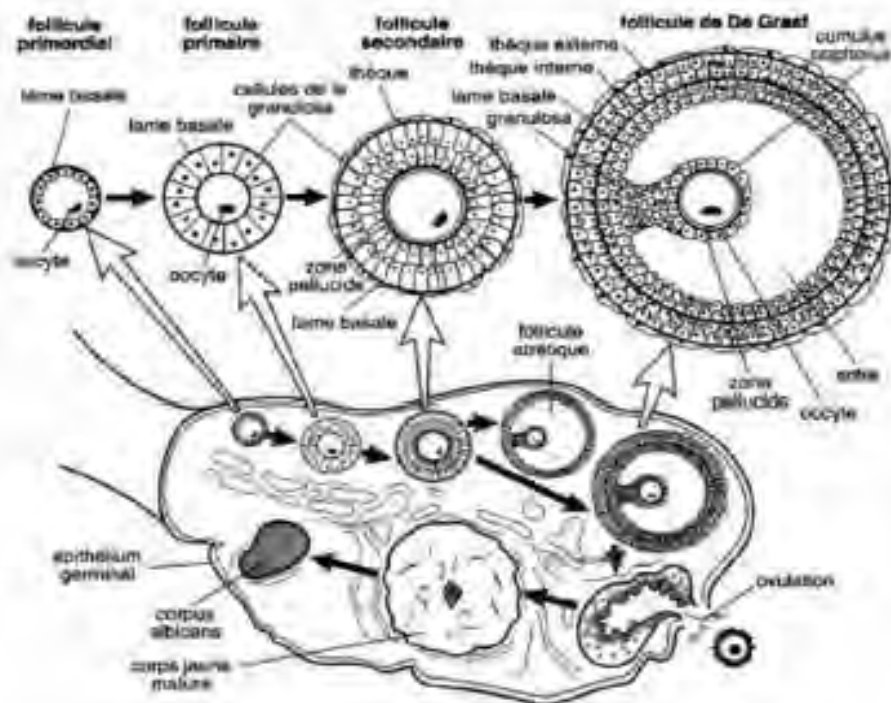


Figure 7: Folliculogenèse

Tout au long de la folliculogenèse, les follicules contiennent un ovocyte I bloqué en stade de prophase de la première méiose. Les follicules vont évoluer selon plusieurs stades, du follicule primordial au follicule de Graaf qui est également appelé follicule pré-ovulatoire ou follicule mûr.

Cette folliculogenèse est un phénomène continu. Il faut 1 an pour qu'un follicule primordial arrive au stade de follicule pré-ovulatoire.

D. OVULATION

L'ovulation correspond à l'expulsion de l'ovule contenu par le follicule De Graff dans la cavité péritonéale pour être ensuite capté par les franges des trompes de Fallope.

Le pic ovulatoire (ou pic de LH) induit la ponte de l'ovule, qui a lieu dans la cavité péritonéale. Par la suite, les franges de la trompe de Fallope captent cet ovule. Au cours de la deuxième phase du cycle, le follicule De Graff sans l'ovocyte dégénère, il est appelé corps jaune. (2)

E. CYCLE DE LA GLAIRE CERVICALE

La glaire cervicale joue un rôle important au cours de la reproduction. En dehors de la période ovulatoire, cette glaire condamne la cavité utérine. Elle est constituée de mucus produit par les cellules sécrétrices muqueuses de l'endocol. La glaire cervicale est biphasique : une phase liquide constituée en partie de molécules d'eau (92%) , d'électrolytes, de protéines et d'enzymes et une phase solide constituée de glycoprotéines. La qualité et la quantité du mucus de cette glaire évolue au cours du cycle sous l'influence de la progestérone et des œstrogènes.

La glaire cervicale facilite le déplacement des spermatozoïdes lors de l'ovulation, les protègent du pH acide du vagin et leur fournit une source énergétique. Elle condamne la cavité utérine le reste du temps.

Au moment de l'ovulation, la glaire est très abondante, claire, et très filante : elle laisse facilement passer les spermatozoïdes.

Lors de la phase lutéale, la production de la glaire va diminuer sous l'influence de la progestérone, elle va devenir visqueuse avec une filance minimale. A ce moment du cycle, la glaire cervicale sera peu propice au passage des spermatozoïdes. De plus, durant cette période, le col de l'endomètre se referme : il constitue un second obstacle au passage des spermatozoïdes. (2)

F. TROMPES DE FALLOPE

Les trompes de Fallope sont le siège de la fécondation. Elles permettent la captation de l'ovule libéré par l'ovaire et son transport jusqu'à l'utérus.

Le pavillon, constitué de ses nombreuses franges, entoure l'ovaire. Lorsque l'ovocyte est éjecté de l'ovaire, les franges effectuent un mouvement de balayage qui crée un courant permettant la captation de l'ovule par la trompe. De nombreux ovocytes ne seront pas récupérés par les trompes et se perdront dans la cavité péritonéale. L'ovocyte avance en direction de l'utérus par péristaltisme et grâce aux battements ciliaires rythmiques de la paroi des trompes. Le trajet de l'ovocyte jusqu'à l'utérus prend de 3 à 4 jours et l'ovocyte est viable 24 heures après l'ovulation.

L'ovule atteint en quelques heures environ l'ampoule grâce à un péristaltisme de la paroi tubaire et au liquide tubaire. C'est au niveau de l'ampoule que la fécondation a lieu.

Les spermatozoïdes atteignent l'ampoule grâce aux mouvements de leurs flagelles, mais également, grâce au péristaltisme de la paroi tubaire. Le liquide tubaire (situé au niveau des trompes) permet la survie et l'achèvement de la capacitation des spermatozoïdes, c'est-à-dire l'acquisition de leur pouvoir fécondant.

Les trompes de Fallope permettent donc le transit de l'œuf fécondé, dit zygote, vers l'utérus. (1,4)

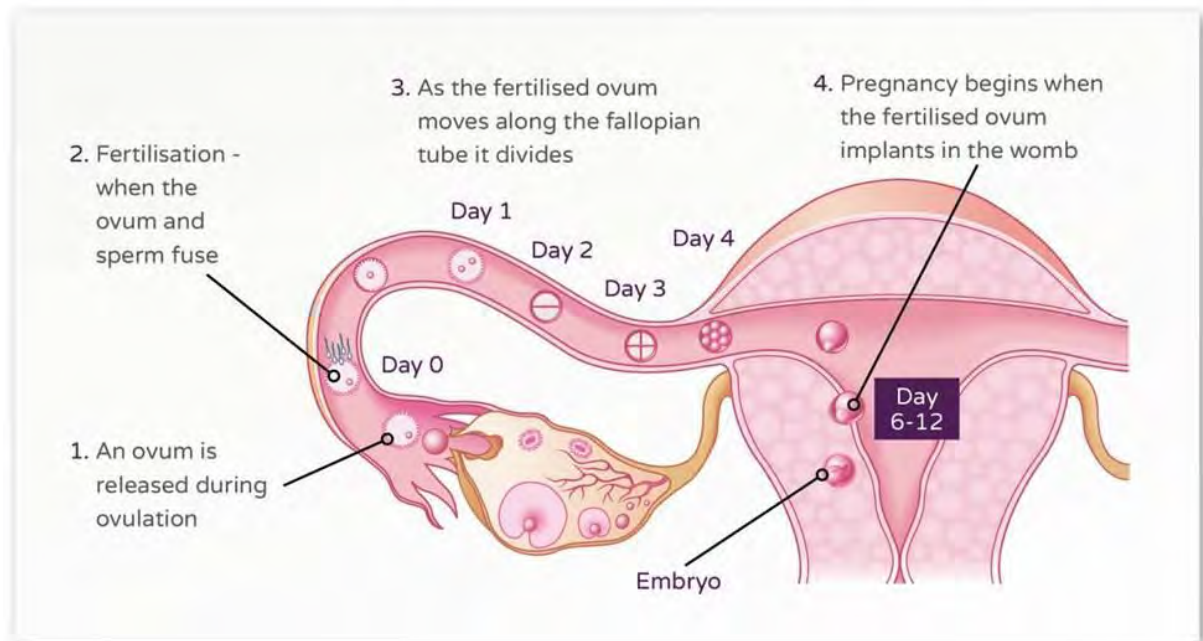


Figure 8 : Schéma du trajet des gamètes dans la trompe de Fallope

III. INFERTILITE FEMININE

L'OMS définit l'infertilité comme « l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception ». (7)

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Il est très difficile d'évaluer chez la femme et chez l'homme l'incidence de l'infertilité. D'après de nombreuses études portant sur des couples en âge de procréer et ayant des relations sexuelles fréquentes, non protégées et désirant concevoir, seulement 50% arrivent à concevoir après 3 mois de tentatives. Il faut attendre 6 mois pour que 70% de ces couples arrivent à concevoir.

On estime qu'entre 10 et 15% des couples en âge de procréer ont des difficultés à concevoir et à mener une grossesse à terme. (7,8)

Une étude épidémiologique réalisée par une équipe du département de médecine de la reproduction de l'hôpital universitaire de Toulouse en 2016 fait le point sur les causes d'infertilité. L'équipe détermine l'origine des infertilités pour 526 couples.

Au total l'infertilité était d'origine féminine pour 208 cas (40%) :

- Cause ovulatoire pour 93 cas
- Cause tubaire pour 56 cas
- Cause endométriale pour 33 cas
- Cause cervicale pour 26 cas

Une origine masculine a été retrouvée pour 199 cas (38%), une origine mixte (à la fois féminine et masculine) dans 27 cas (5%) et enfin une origine expliquée dans 92 cas (17%). (9)

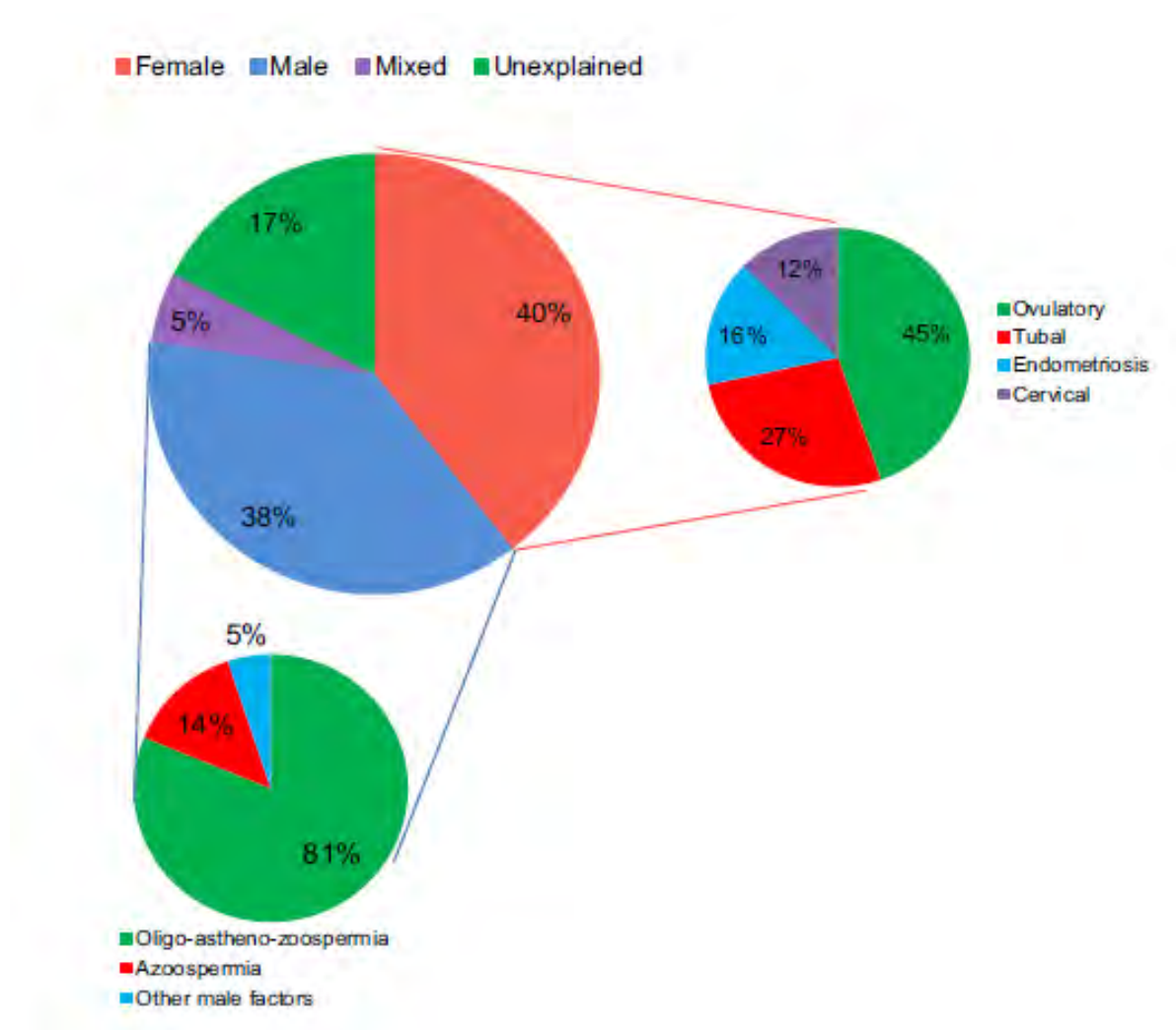


Figure 910 : Origine des infertilités (d'après Ferreira et Al 2016)

La fertilité chez la femme varie selon l'âge de celle-ci. La fertilité féminine est plus élevée entre 20 et 30 ans et diminue après 30 ans. La figure 10 est issue d'une enquête réalisée par l'INSEE et correspond au nombre de naissances pour 1000 femmes de chaque âge entre 2007 et 2017. (10)

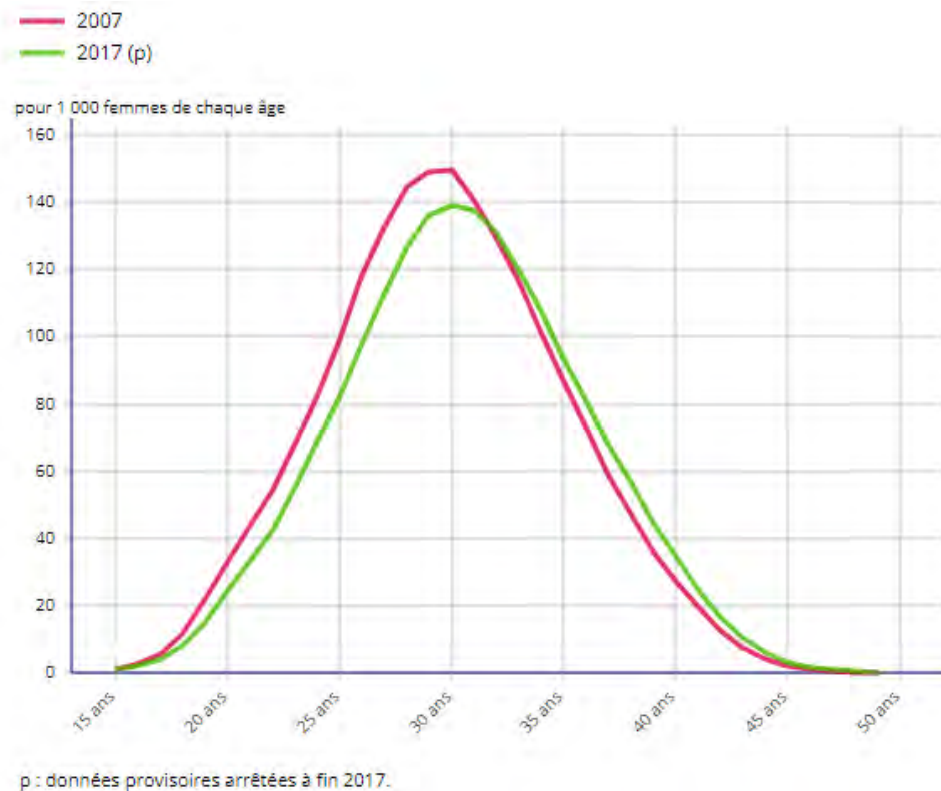


Figure 110 : Fécondité de la mère selon l'âge (2017)

Chez l'Homme, la fécondabilité, probabilité de concevoir lors de chaque cycle menstruel, est en moyenne de 25% par cycle (concerne les personnes entre 20 et 30 ans) (2). Dans le tableau ci-après nous pouvons découvrir le pourcentage cumulatif de grossesses pour des femmes de 20 à 30 ans essayant de concevoir, en fonction du temps. Au bout de 18 mois, 90% des couples ont réussi à concevoir spontanément. (11)

Temps d'exposition (en mois)	Pourcentage cumulatif de grossesses (en %)
1	25
6	63
9	75
12	80
18	90

Tableau 1: Pourcentage cumulatif de grossesses pour les femmes de 20 à 30 ans en fonction du temps (d'après Zorn J-R. et Savale M., 2005)

B. CAUSES D'INFERTILITE FEMININE

L'infertilité féminine est un problème complexe dont les causes ne sont pas exactement connues. Elles seront principalement à la fois mécaniques et fonctionnelles : troubles de l'ovulation, anomalies des trompes de Fallope et de l'utérus, anomalies des menstruations, troubles sexuels, âge...

1. Anomalies de l'ovulation

Les troubles de l'ovulation représentent la cause la plus fréquente de stérilité chez la femme (30% des cas identifiés).

a) Troubles de l'ovulation par déficit gonadotrope

Ces troubles de l'ovulation sont causés par un hypogonadisme hypogonadotrope (HGHG), c'est-à-dire un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (AHH) et donc une sécrétion diminuée de gonadotrophines sexuelles. Ces dysfonctionnements peuvent être congénitaux, acquis ou induits.

- Les HGHG congénitaux résultent d'une synthèse insuffisante en stéroïdes sexuels entraînant un déficit en gonadotrophines. Chez la jeune fille, les symptômes sont peu visibles et le diagnostic est en général posé au cours de la puberté. La patiente présentera un retard pubertaire persistant à l'âge adulte avec une absence de développement mammaire, et une infertilité liée à des troubles du cycle. Lors du diagnostic, les taux de stéroïdes et de LH/FSH sont faibles.
- Les HGHG acquis sont plus fréquents et surviennent le plus souvent après la puberté. Ils ont comme cause l'hyperprolactinémie.
- Les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles se caractérisent par une inhibition de la sécrétion de GnRH et sont induits par un trouble de l'alimentation ou une activité sportive trop intense. (12)

b) Syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), ou dystrophie ovarienne micro-polykystique, est la pathologie la plus fréquente chez les jeunes femmes (elle touche 5% des femmes en âge de procréer). Un total de 70% des infertilités par anovulation seront expliquées par un SOPK. (13) Le SOPK comprend une hyperandrogénie, des troubles de la folliculogénèse et un hyperinsulinisme. (12) Son origine exacte est méconnue mais les facteurs génétiques et environnementaux influenceraient l'apparition de cette pathologie. Le surpoids est également un facteur de risque de cette pathologie. Ce syndrome est la conséquence d'un problème de sélection du follicule dominant, donnant une accumulation de petits follicules qui vont sécréter des androgènes en excès. (14) Cette perturbation de la croissance folliculaire conduirait à un arrêt de la sélection d'un follicule dominant. (13)

L'anovulation est le signe principal induisant une stérilité, associé à des taux de LH parfois élevés. Une aménorrhée secondaire est en général aussi associée. Une absence d'élévation

inter-cycles de la FSH est observée, ce qui a pour conséquence un taux de progestérone nul qui ne pourra donc pas effectuer son rétrocontrôle. Cela engendrera une augmentation du taux de LH. Ce fort taux de LH a pour conséquence, un excès de synthèse d'androgènes, ainsi qu'une hyperoestrogénie entraînant une hyperplasie endométriale. D'autres symptômes peuvent être associés comme un hirsutisme, une obésité, ou la présence de deux gros ovaires avec une couronne de microkystes. Toutes les femmes atteintes par le SOPK ne subiront pas forcément tous ces symptômes et la gravité de leur pathologie sera variable. (2,15)

L'origine de ces microkystes présents autour du ou des ovaires est le blocage de la maturation des follicules au stade antral. Aucun ne va arriver à atteindre le stade pré-ovulatoire ; l'ovulation sera par conséquent absente.

Les mécanismes physiopathologiques de cette pathologie sont les suivants :

- Le taux de FSH restant bas tout au long du cycle aura pour conséquence une mauvaise maturation des follicules. Ceux-ci resteront au stade antral et formeront « la couronne de microkystes ».
- La concentration en LH importante va entraîner une hypersécrétion androgénique. Cette hyperandrogénie va engendrer une hyperoestrogénie. Les œstrogènes induiront un rétrocontrôle positif provoquant encore une élévation de la LH.

c) Insuffisance ovarienne prématurée

La ménopause chez la femme est définie comme précoce si celle-ci apparaît avant 40 ans. L'insuffisance ovarienne prématurée se définit par un hypogonadisme hypergonadotrope d'origine périphérique causée par une défaillance de la fonction ovarienne chez la femme. L'IOP se traduit par une aménorrhée de plus de 4 mois et une élévation des gonadotrophines chez une femme de moins de 40 ans. (16)

L'IOP peut s'expliquer par 3 mécanismes :

- Une déplétion primitive du pool de follicules primordiaux,
- Une atrésie folliculaire accélérée,
- Un blocage de la maturation folliculaire. (16)

Elle concerne 2 à 4% des femmes en âge de procréer. Dans 80% des cas, la cause de cette pathologie est inconnue. Les causes qui ont pu être identifiées sont génétiques, auto-immunes ou toxiques. (14)

Cette insuffisance ovarienne peut faire suite à une castration ovarienne avec, par exemple, certains médicaments tel que les anticancéreux. Ils peuvent induire des lésions de l'ADN des follicules et les conduire à une apoptose. Cela aura pour conséquence une diminution du pool de follicules primordiaux. L'effet des anticancéreux sur la fonction ovarienne est fonction de la molécule utilisée, du dosage, de la durée d'exposition, de l'âge de la patiente et du type de cancer.

La radiothérapie peut aussi avoir un effet néfaste sur les ovaires (radiations ionisantes). L'intensité de l'effet est fonction de la zone irradiée, de la dose reçue et de l'âge de la patiente.

La chirurgie pelvienne peut être une cause iatrogène de l'IOP, par traumatisme et inflammation et effets sur la microcirculation sanguine locale conduisant à des dommages sur les ovaires. L'IOP peut aussi être causée par une auto-immunisation anti-ovarienne retrouvée chez les patientes souffrant de maladies auto-immunes endocriniennes comme la maladie de Basedow, d'Addison, le diabète de type 1, mais aussi d'une pathologie auto-immune non endocrinienne comme le lupus, la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde. Il existe aussi des pathologies qui accélèrent la destruction des follicules comme la maladie de Wilson. (2,16)

2. Age

Les femmes naissent avec un stock d'ovocytes défini. Le nombre d'ovocytes est fixé entre la 16^{ème} et la 20^{ème} semaine de gestation. (17) L'insuffisance ovarienne débutante, se caractérise par une diminution du nombre de follicules ovariens. Cette perte est dû à une apoptose ou mort cellulaire programmée. La pente de la perte folliculaire va être variable en fonction des femmes. Des études ont permis d'établir des modèles mathématiques de perte folliculaire. (18) La fertilité est optimale entre 18 et 31 ans, la moitié des femmes ne pourront pas concevoir après 40 ans et le taux de conception devient quasi nul après 45 ans. L'insuffisance ovarienne débutante est la première cause d'infertilité chez la femme après 35 ans. Cette infertilité ne peut pas être corrigée facilement par des moyens médicaux ou techniques (comme par exemple l'AMP ou Aide Médicale à la Procréation) car elle est due à une baisse de la quantité mais aussi de la qualité des ovocytes disponibles pour la fécondation (14).

3. Hyperprolactinémie

La prolactine est une hormone synthétisée au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse. Sa sécrétion est contrôlée par la dopamine qui va la maintenir à une concentration constante. La prolactine freine la production de GnRH et diminue sa pulsatilité. On retrouve une hyperprolactinémie chez 30% des femmes souffrant de troubles du cycle et chez 20% de celles souffrant d'aménorrhées secondaires d'origine haute. Le diagnostic d'hyperprolactinémie se fait via le dosage de la prolactine qui doit être inférieur à 24 ng/mL. Cette hyperprolactinémie peut avoir plusieurs origines :

- Iatrogène : de nombreux médicaments peuvent induire cette hyperprolactinémie iatrogène tels que les psychotropes, les antidépresseurs, les antiémétiques, certains antihypertenseurs.
- Fonctionnelle : cette origine est très fréquente chez la jeune femme. Elle accompagne parfois une hypothyroïdie et est souvent rencontrée dans la dystrophie micro-polykystique des ovaires liés à une hyperoestrogénie.

- Tumorale : les tumeurs sont situées au niveau de l'hypophyse. Le taux de prolactine dans ces cas-là est très important ce qui provoque immédiatement le diagnostic. Un dosage > à 150 ng/mL est significatif d'une tumeur. (2)

4. Endométriose

L'endométriose est une pathologie inflammatoire œstrogène-dépendante se traduisant par l'envahissement du tissu endométrial dans des localisations ectopiques. Ces tissus se situent au niveau de la cavité péritonéale, des ovaires, des poumons et du système nerveux central. Les sites les plus retrouvés dans l'endométriose sont les ovaires, les ligaments larges, les trompes de Fallope, le côlon sigmoïde et l'appendice. (19)

Cette pathologie touche environ 5 à 10% des femmes. (20) Elle touche plus gravement les femmes âgées de 25 à 35 ans. (19) Elle se manifeste par de fortes douleurs pendant les règles et les rapports sexuels. L'origine de cette pathologie est, de nos jours, mal connue. Cette pathologie induit une anomalie des stocks folliculaires et de l'implantation embryonnaire. (14) Selon les études, l'endométriose est associée à une infertilité dans 10 à 50% des cas. Entre 25 et 50% des femmes infertiles sont atteintes d'endométriose.

Plusieurs mécanismes conduisant à une infertilité chez la femme présentant une endométriose ont été identifiés :

- Les lésions au niveau des trompes peuvent empêcher le bon fonctionnement et la perméabilité tubaire (transport ovocyte, captation et fécondation).
- Les modifications cytologiques et biochimiques du liquide péritonéal, avec une élévation des cytokines inflammatoires, des macrophages et des prostaglandines ayant un effet néfaste sur l'ovocyte, les spermatozoïdes et le fonctionnement tubaire.
- Les taux de lymphocytes et d'anticorps (G et A) augmentés au sein de l'endomètre des patientes souffrant d'endométriose auraient un effet sur la réceptivité endométriale et l'implantation embryonnaire.
- Certains désordres hormonaux ont également été décrits chez les femmes atteintes d'endométriose, comme des pics de LH prématurés ou multiples, une dysfonction de la phase lutéale et des anomalies de la croissance folliculaire.
- Une altération des mécanismes d'implantation au sein de l'endomètre serait liée aux altérations de l'endomètre. (20)

L'endométriose aurait une origine génétique dans de nombreux cas. Les femmes ayant un parent au premier degré atteint d'endométriose ont un risque sept fois plus élevé de développer cette pathologie que des femmes sans antécédent familial. (19)

5. Anomalies utérines

Les malformations de l'appareil génital féminin proviennent d'un défaut du développement, de la fusion ou de la résorption des canaux de Muller. Ces malformations vont atteindre surtout l'utérus. La formation des canaux de Muller se fait entre la 5 et 6^{ème} semaine de gestation. (2) La classification de Musset est la classification la plus utilisée en

Europe pour les malformations utérines. On peut citer les utérus unicornes, les utérus cloisonnés, les utérus bicornes, les utérus communicants. (21)

Certaines malformations utérines sont causées par des médicaments. C'est le cas, par exemple, du diéthylstilbestrol. Il peut induire des utérus hypoplasiques, une diminution du volume de l'utérus, associé parfois à un excès de muscle utérin au niveau de la paroi provoquant une déformation utérine. Les déformations les plus souvent retrouvées sont, les strictions médio-cavitaires, les utérus en « T » et les utérus à fond arqué. (22)

6. Sténose tubaire

La sténose tubaire est retrouvée chez 40 à 50% des couples consultant pour infertilité. Elle est le plus souvent d'origine infectieuse (80 %). Une étude rétrospective d'Aubriot et Al. (23) montre une fréquence plus importante de positivité au sérodiagnostic de Chlamydiae chez les femmes ayant une sténose tubulaire. La Chlamydia, est l'infection bactérienne sexuellement transmissible la plus fréquente au monde (24). Par ailleurs, des antécédents de salpingites seront plus souvent retrouvés en cas de stérilité tubopéritonéale que dans une population témoin. Ce type d'infection est souvent asymptomatique ou peu symptomatique. (14)

La stérilité est liée à une réaction inflammatoire secondaire à l'infection tubopéritonéale. Des cellules du type macrophages et lymphocytes arrivent en nombre important dans l'appareil génital féminin avec une sécrétion de cytokines et de prostaglandines. Cet environnement produit des phénomènes d'adhérence par dépôt de fibrine et par synthèse de collagène par des fibroblastes. Après traitement de l'infection, le mécanisme inflammatoire va s'arrêter. Cependant, une oblitération partielle ou totale proximale ou distale des trompes peut subsister. Cette oblitération peut être corrigée chirurgicalement dans de nombreux cas. Des foyers inflammatoires peuvent persister après chirurgie et entraîner une récurrence. (25)

7. Anomalies de la glaire cervicale

La glaire cervicale possède de multiples rôles dans la reproduction : nutrition des spermatozoïdes, protection contre le pH acide vaginal, sélection de spermatozoïdes les plus performants, nutrition des spermatozoïdes. Une anomalie de la glaire cervicale peut la rendre hostile pendant tout le cycle et entraîner une hypofertilité, voire une stérilité chez la femme. La glaire cervicale peut être infectée, acide, ou hostile (par l'immunisation contre les spermatozoïdes). (2)

C. DIAGNOSTIC

L'exploration d'une infertilité doit se faire parallèlement chez les deux partenaires. Ici, seul le diagnostic chez la femme est étudié.

1. Interrogatoire

Cet interrogatoire est considéré comme le bilan de base. Il se déroule lors du premier rendez-vous. Il doit être minutieux mais aussi méthodique car il va permettre d'amener à une orientation diagnostique.

Le médecin va questionner la patiente à propos de :

- Ses antécédents familiaux : maladies héréditaires, fertilité et histoire obstétricale de la mère, exposition in utero au diéthylstilbène.
- Ses antécédents médicaux : maladies cardiaques, pulmonaires, hypertension, diabète, cancer.
- Ses antécédents chirurgicaux (au niveau de l'appareil reproducteur, du petit bassin ou de l'abdomen) ou bien infectieux (infections sexuellement transmissibles ou IST par exemple), ou antécédents de traitements par chimiothérapie ou radiothérapie.
- Ses antécédents gynécologiques :
 - o Date des premières règles
 - o Abondance et durée des règles, dysménorrhées
 - o Type(s) de contraception
 - o Irrégularité du cycle
 - o Aménorrhée(s)
 - o Antécédents d'écoulements mammaires
 - o Antécédents de pathologies gynécologiques : kystes, hormonothérapie, pathologies cervicales
 - o Antécédents de pathologies infectieuses : salpingites, infections basses (leucorrhées, prurit, dyspareunies, cystites)
- Ses antécédents obstétricaux : autres grossesses.
- L'ancienneté de l'infertilité : y'a-t-il déjà eu une grossesse (infertilité secondaire) ou non (infertilité primaire), d'éventuelles fausses couches ou interruptions volontaires de grossesse (IVG), des kystes ovariens ?
- Histoire de la stérilité : le médecin demandera la durée de rapports réguliers de la femme, le début des rapports non protégés, la chronologie des rapports durant le cycle, la présence de dyspareunies, une précédente consultation pour stérilité.
- Les facteurs culturels et environnementaux : connaissance de la religion du couple qui va pouvoir avoir un impact sur les rapports sexuels et la pratique sexuelle. Les facteurs environnementaux comme le tabagisme, sport, exposition à des produits chimiques, toxicomanie.
- Un entretien psychologique sera nécessaire lors de cette première consultation, car une atteinte psychologique pourra avoir une influence sur l'ovulation. De plus le médecin devra écarter toute présence de vaginisme (« Spasme des muscles du plancher pelvien qui entourent le vagin, entraînant une occlusion de l'ouverture vaginale. L'intromission est douloureuse ou impossible » selon l'OMS (26)). (2,27)

2. Examen clinique

Le médecin, lors de l'examen clinique recherche la présence d'un hirsutisme (pilosité), détermine l'IMC de la patiente, mesure sa pression artérielle : il recherche tout signe d'une affection importante pouvant interférer avec la fertilité de sa patiente.

Un examen gynécologique est également réalisé. Le médecin examine la morphologie de la vulve, du clitoris, du col de l'utérus à la recherche de malformations et de signes de virilisation, et de signes d'infections (leucorrhées, ulcérations, fissures, écoulements purulents). Il effectue un toucher vaginal pour inspecter les culs de sac vaginaux, l'utérus (sa consistance, sa régularité) et les ovaires.

Un examen de la poitrine permet de vérifier la non-existence de galactorrhée, à la recherche d'une hyperprolactinémie. (2)

Une évaluation de la température au cours de la seconde partie du cycle chez la femme peut également être effectuée. En effet, au cours de la phase lutéale, la production de progestérone par le corps jaune induit une augmentation de la température basale. L'étude de cette courbe de température va permettre de vérifier la présence d'une ovulation, de l'existence du corps jaune, de déceler une insuffisance en progestérone. Les mesures de température se font toujours avec le même appareil, à la même heure, par la même voie (de préférence rectale).

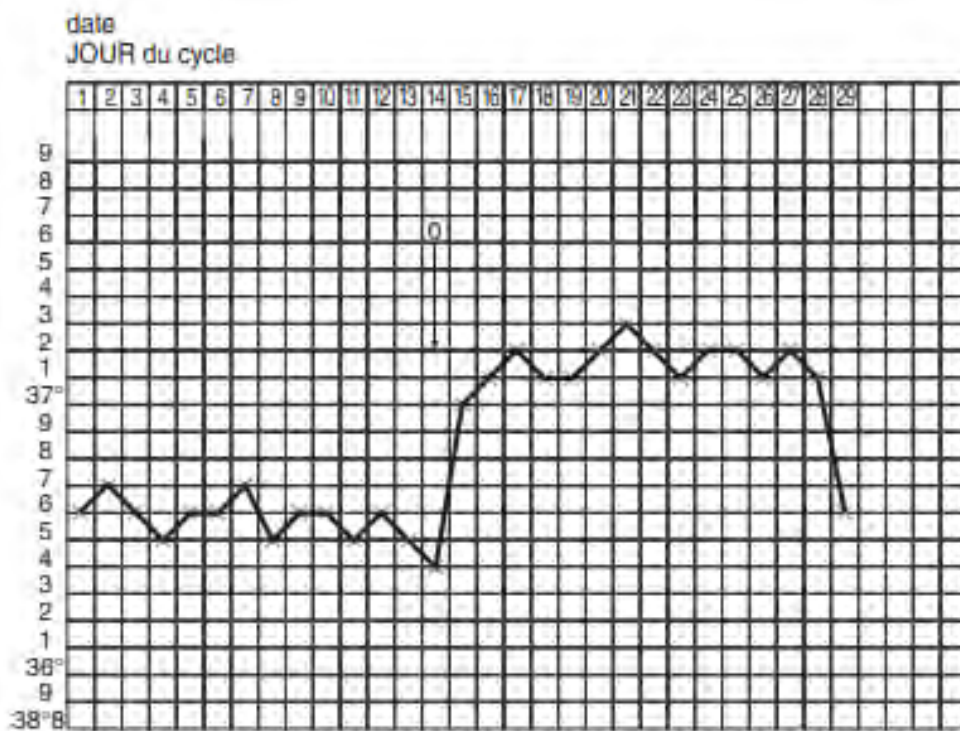


Figure 121 : Courbe de température selon le cycle chez la femme (d'après item 29 : Stérilité du couple CNGOF)

Résultats :

- La courbe est normale si elle est biphasique (une première phase hypothermique <37°C, un nadir et une seconde phase hyperthermique > 37°C), le décalage entre les deux phases sera de 0,3 à 0,5°C
- Les courbes anormales : une courbe plate ou monophasique peut correspondre à une absence de progestérone, un raccourcissement de la phase folliculaire peut être le reflet d'une insuffisance ovarienne, des plateaux thermiques court et répétitifs peuvent être dus à une insuffisance lutéale, un plateau thermique qui se prolonge à une grossesse. (2,27)

Une échographie permet d'évaluer la fonction ovarienne (le volume des ovaires, le nombre de follicules) et de trouver d'éventuelles pathologies de l'appareil reproducteur (kystes, endométriomes, tumeurs). (27)

Un test post-coïtal peut être réalisé pour évaluer la qualité de la glaire cervicale, le nombre de spermatozoïdes présents et leur comportement dans la glaire.

Un bilan spécialisé peut être effectué, il va permettre la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes dans la glaire et dans le plasma. (27)

3. Examens biologiques

Le médecin réalise une recherche de la présence ou non d'infection par prélèvement de la glaire cervicale, d'endomètre, de trompes par coelioscopie ou laparotomie. La présence de Chlamydiae et de gonocoque est recherchée.

De plus, des dosages hormonaux vont être effectués :

- de l'AMH, FSH, œstradiol et inhibine B.
- de la LH (élevé en cas de SOPK).
- de la prolactine (élevé en cas de prise médicamenteuse ou d'adénome hypophysaire).
- de la testostérone (élevé en cas de SOPK ou d'hyperandrogénisme d'origine ovarienne).
- de la TSH, pour la détection des hyper ou hypothyroïdies. (27)

PARTIE II : EFFETS DES MEDICAMENTS SUR LA FERTILITE FEMININE (BIBLIOGRAPHIE)

Peu de données sont disponibles dans la littérature à propos des effets des médicaments sur la fertilité féminine.

I. CONTRACEPTIFS HORMONAUX

Une étude réalisée aux Etats-Unis a été publiée en 2004 à propos de l'effet des contraceptifs hormonaux sur la fertilité féminine. Les femmes participant à l'étude devaient remplir un questionnaire pour évaluer l'intervalle de temps entre l'arrêt de la contraception et la conception. Le questionnaire portait sur leurs antécédents, leurs moyens de contraception, leur mode de vie ainsi que celui de leur partenaire et la fréquence des relations sexuelles.

La pilule contraceptive oestroprogestative est le moyen de contraception le plus fréquent dans cette étude. 40,7% des femmes l'utilise seule et 14,5% en combiné avec un moyen de contraception mécanique. Suivent les préservatifs avec 18,7% d'utilisatrices, puis les pilules progestatives (4,6%), les dispositifs intra-utérins (3,1%), la contraception injectable (3%), les stérilets hormonaux (0,7%), les implants (0,2%). Enfin, 13,7% des femmes n'avaient pas de contraception. La durée moyenne de la contraception était de 43,5 mois.

Sur 2269 femmes évaluées, 1460 (64,3%) ont été enceintes dans les 6 mois suivant l'arrêt de la contraception, 1780 (78,4%) avant la fin de la première année et 489 couples (21,6%) ont été considérés comme hypofertiles (pas de grossesse dans l'année suivant l'arrêt de la contraception).

Pour cette étude, le préservatif a été utilisé comme méthode contraceptive de référence, car il ne provoque pas d'effet sur les hormones et la fertilité. Les résultats de cette étude montrent une diminution de la fécondité après une utilisation prolongée de la pilule contraceptive (28).

Une seconde étude réalisée en 2009 a suivi 2134 patientes exposées à du lévonorgestrel/éthinyloestradiol à faible dose et en continu (29). Le critère d'évaluation principal de cette étude était le retour de la fertilité dans les 12 mois suivant l'arrêt du contraceptif. Les femmes de cette étude ont été incluses indépendamment du temps de prise du contraceptif. Elles ont été contactées deux fois par téléphone (à 3 et 12 mois) après l'arrêt du contraceptif. Sur ces 2134 femmes incluses dans l'étude, 34 ont arrêté leur contraceptif en continu car elles envisageaient une grossesse. Parmi ces 34 femmes, 21 ont été suivies de façon continue.

Le taux de grossesse était de 57% à 3 mois (11 sur 21) et 81% à 12 mois après l'arrêt de la pilule contraceptive LVG/EE (17/21 femmes). Après 12 mois, 4 femmes sur les 21 n'avaient pas débuté de grossesse.

Cette deuxième étude a montré qu'il n'y avait pas de retard dans le retour de la fécondité chez la femme après utilisation de contraceptif à base de LVG/EE. (29)

Ces deux études rapportent des résultats controversés sur les contraceptifs hormonaux et l'infertilité. Néanmoins, les études les plus récentes et les mieux menées avec les pilules contraceptives actuelles, faiblement dosées en hormones, montrent un retour à la fertilité

rapide après arrêt de la contraception. Une revue récente de la littérature conclut dans le même sens. (30)

II. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés dans le traitement de la douleur, l'inflammation, la fièvre et les pathologies rhumatologiques. (31) Ils sont aussi largement utilisés chez les femmes en âge de procréer. Des études ont récemment été réalisées chez des femmes en âge de procréer tentant de mesurer l'impact des AINS sur la fertilité féminine.

L'objectif de l'étude de S. Salman et al. (32) était d'étudier les effets à court terme des AINS, à des posologies thérapeutiques, sur l'ovulation. Au total, 39 femmes en âge de procréer ont été incluses dans l'étude. Elles ont dans un premier temps été traitées par un de ces trois médicaments : diclofénac (100mg par jour), naproxène (1000mg par jour) et étoricoxib (90mg par jour) pendant 10 jours à compter du 10^{ème} jour du cycle. Des analyses du taux de progestérone et du diamètre du follicule dominant ont été effectuées avant la prise de médicament et au 20^{ème} jour du cycle. Un groupe de femmes « témoins » a aussi été mis en place. Une diminution significative du taux d'ovulation chez les femmes traitées par un des trois médicaments a été observée. Avec le diclofénac, 6,8% des femmes ont présenté une ovulation, 25% avec le naproxène et 27,3% avec l'étoricoxib contre 100% pour le groupe témoin. Une baisse significative du taux sanguin de progestérone a été retrouvée chez les femmes traitées. Des kystes fonctionnels ont été retrouvés chez un tiers des femmes traitées par les AINS. (32,33)

Une publication (31) rapporte 4 cas de femmes souffrant d'arthrite sévère et prenant des AINS au long cours. Celles-ci présentaient des difficultés à concevoir et ont réussi à débiter une grossesse à la suite de l'arrêt de l'AINS.

Dans le premier cas, il s'agit d'une femme de 27 ans qui était traitée par du diclofénac depuis 6 ans pour traiter une polyarthrite rhumatoïde et un lupus associé. Aucune cause d'infertilité n'a été retrouvée après bilan complet et un premier traitement par insémination artificielle a échoué. Après arrêt du diclofénac, elle a pu mener une grossesse à terme grâce à une fécondation in vitro.

Le deuxième cas concerne une femme de 41 ans, atteinte de polyarthrite rhumatoïde et traitée par diclofénac et hydroxychloroquine. Depuis trois ans, elle présentait une infertilité d'étiologie inconnue. Cinq mois après arrêt du diclofénac, elle est parvenue à concevoir et a accouché d'un enfant en bonne santé.

Le troisième cas concerne une femme de 32 ans souffrant de polyarthrite rhumatoïde depuis 7 ans et traitée par du diclofénac depuis 5 ans. Elle a stoppé l'AINS après conseil d'un spécialiste de l'infertilité et a commencé une induction d'ovulation (par clomiphène). Elle a eu deux grossesses ayant abouti à une mort in utéro. Enfin, une troisième grossesse a été menée à terme.

Le quatrième cas concerne une femme de 30 ans traitée par diclofénac pour une polyarthrite rhumatoïde associée à un lupus. Elle a débuté une grossesse 6 mois après arrêt du diclofénac. La pathologie de ces femmes peut avoir un impact sur la fertilité. Néanmoins, dans ces quatre cas, il y a eu une grossesse après arrêt du diclofénac ce qui pose la question du rôle du médicament dans l'infertilité chez ces femmes.

Les AINS inhibent les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique et donc les cyclooxygénases (COX). Ces COX sont responsables de la fabrication des prostaglandines (PG) médiateurs de l'ovulation. (31) De plus, les prostaglandines sont impliquées dans la maturation endométriale et l'implantation embryonnaire. Les AINS pourraient donc, par leur action sur les prostaglandines, avoir un effet délétère sur la fertilité féminine.

Des chercheurs de l'Université de Montréal ont étudié, en 2011, un total de 4705 femmes ayant eu une fausse couche avant la 20^{ème} semaine de grossesse (34). Au total 372 (7,5%) avaient utilisé des AINS durant la grossesse. Dans la population témoin (47 050 femmes n'ayant pas fait de fausses couches), 1213 (2,6%) avaient utilisé des AINS au cours de leur grossesse. Cette étude montre donc que la prise d'AINS lors de la grossesse est associée à une augmentation statistiquement significative (x2,4) d'avortements spontanés. (34)

Une publication réalisée par Provost et al. s'est intéressée à l'impact de l'utilisation des AINS sur la fertilité chez les patientes souffrant de Polyarthrite Rhumatoïde. En effet, les AINS sont des médicaments largement utilisés dans le cadre de cette pathologie. Les auteurs rapportent un lien entre les fausses couches et l'utilisation d'AINS autour de la conception et en tout début de la grossesse. Les AINS, en inhibant les prostaglandines, affecteraient l'implantation de l'embryon. (35) Ils citent notamment une étude réalisée par l'équipe de Li et al., réalisée sur 1055 femmes enceintes concluant à une association entre la prise d'AINS et un risque de fausse couche. Le risque était plus élevé si l'utilisation avait lieu au moment de la conception et avait une durée supérieure à 1 semaine. (36)

III. IMMUNOSUPPRESSEURS

Des auteurs ont fait un point résumé dans le tableau 2 (37) sur les immunosuppresseurs et la fertilité et rapportent que le cyclophosphamide a un impact sur l'infertilité féminine.

Le cyclophosphamide est un médicament immunosuppresseur utilisé dans le traitement de certains cancers et de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus systémique érythémateux. Il conduit à des perturbations majeures au niveau des acides nucléiques et inhibe la synthèse de l'ADN. Son utilisation est associée à une réticulation de l'ADN, une diminution des taux circulants en progestérone et œstrogènes et une fibrose ovarienne. (38) Il modifie la réserve ovarienne de la femme de façon dose, durée et âge dépendante. (39)

Drug	Impairment of fertility
Prednisone	No
Antimalarials	No
Sulphasalazine	♀ no, ♂ yes
Azathioprine	No
Methotrexate	♀ no, ♂ occasionally
Cyclophosphamide	Yes, ♀ and ♂
Leflunomide	No
TNF α -antagonists	Data inconclusive

Tableau 2 : Impact des immunosuppresseurs sur la fertilité

L'étude de Bines et al. (40) montre que des femmes âgées de moins de 20 ans traitées par un agent alkylant, étaient neuf fois plus susceptibles de développer une ménopause précoce. Une autre étude a estimé que 60 à 80% des femmes traitées par cyclophosphamide développent une insuffisance ovarienne prématurée. L'effet du cyclophosphamide sur les ovaires est lié à la durée du traitement, à la dose administrée et à l'âge de la femme pendant le traitement. Actuellement, aucune dose seuil n'a été définie pour prévoir une aménorrhée irréversible et on ne sait pas si une patiente qui a une réversibilité de son aménorrhée aura ou non une ménopause précoce. Le risque d'une aménorrhée persistante est plus élevé avec un traitement oral quotidien. (37)

Le mycophénolate augmenterait la survenue de fausse couche, au cours du premier trimestre de grossesse, de 32 à 45% par rapport aux femmes sans traitement. (39)

Concernant les inhibiteurs mTOR (évérolimus, sirolimus), des effets sur l'appareil reproducteur sont aussi décrits. Le sirolimus affecte l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique, en corrélation avec la dose de celui-ci. Il diminue la production de FSH et LH par l'hypophyse. Le traitement par tacrolimus ou sirolimus chez des jeunes femmes peut induire des oligospanioménorrhées, des aménorrhées et des kystes ovariens (dans 50 à 62% des cas) dans la première année de traitement immunosuppresseur (après transplantation d'organe). (39)

Concernant les anti-TNF- α (le plus commun étant l'étanercept), il n'existe pas d'études chez la femme sur son effet au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonades et sur l'intégrité de la réserve ovarienne. Par mesure de précaution, une contraception est recommandée chez la femme en âge de procréer pendant la durée de son traitement. Elle devra à l'arrêt du traitement, prolonger la contraception durant 3 semaines. (39)

Une étude a été menée par Çil et al., afin d'évaluer la réserve ovarienne chez des patientes traitées par interféron Bêta (INF- β) et Glatiramer Acétate (GA). Ces médicaments sont utilisés dans la sclérose en plaque (SEP). Cette étude a comparé 22 patientes malades et 25 volontaires non malades. Cette étude a évalué, par échographie, le score AFC (nombre de follicules antraux) et donne une idée de la réserve ovarienne. Des dosages hormonaux ont été réalisés. Cette étude a pu montrer que le volume ovarien et le score AFC étaient plus faibles chez les patientes atteintes de SEP et sous traitement immunomodulateur. Les taux hormonaux de FSH ou d'œstradiol ne différaient pas significativement, mais le taux de LH moyen était supérieur chez les patientes atteintes de SEP. Par conséquent, cette étude suggère une inhibition de la fonction ovarienne par les traitements immunomodulateurs chez les patientes atteintes de SEP. (41)

IV. ANTINEOPLASIQUES

En 2012 aux Etats-Unis, 790 000 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués chez les femmes dont 10 à 15% chez des femmes en âge de procréer. Un diagnostic précoce avec des améliorations dans le dépistage et les stratégies de chimiothérapies ont permis d'améliorer considérablement la survie lors de cancer. Parmi ces patientes, beaucoup sont confrontées aux effets indésirables des chimiothérapies sur les fonctions gonadiques. Cette toxicité peut entraîner une ménopause précoce, une infertilité et des dysfonctionnements sexuels. (38)

L'étude de l'impact des chimiothérapies sur les femmes est beaucoup plus complexe que chez l'homme, car il n'y a pas de moyen direct pour mesurer les effets toxiques de ces médicaments sur les ovocytes. Nous ne disposons que d'informations indirectes comme des analyses urinaires (taux d'hormones) et des échographies pour observer les effets sur les ovaires (42).

A. BUSULPHAN

Le busulphan, a été le premier agent cytotoxique détecté comme toxique sur la fonction ovarienne dans les années 1960. Il était utilisé pour traiter des leucémies myéloïdes chroniques. Une étude faite en 1984 par Chapman (Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. In toxicity of chemotherapy ed.) (43), a montré qu'une aménorrhée irréversible était observée chez les patientes recevant une dose de 0,5 à 14mg/jour pendant trois mois.

C. METHOTREXATE

Le méthotrexate, de même que le 5-fluorouracile, n'affecte que le développement des follicules sans endommager les follicules primaires et peut donc provoquer des aménorrhées

(38). A haute dose le méthotrexate ne semble pas avoir d'effet sur la fonction ovarienne. Dans une étude faite par Rustin et al en 1984, 187 femmes sur 217 désirant un enfant après leur traitement par méthotrexate, ont réussi à concevoir. Il est intéressant de relever que 37 femmes sur les 187 qui ont eu un bébé avaient aussi reçu du cyclophosphamide. (42)

B. CYCLOPHOSPHAMIDE

Le cyclophosphamide agit en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles via ses radicaux alcoyles. La conséquence de ces liaisons sera une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à une destruction cellulaire. Des aménorrhées irréversibles ont été observées dans 90% des cas à la suite d'un traitement par cyclophosphamide. Cependant, les jeunes femmes traitées sur de courtes périodes ont de grandes chances de retrouver une activité ovarienne normale. L'effet des agents alkylants sur la fonction génitale diffère selon l'âge et le sexe du ou de la patiente. Par exemple, des femmes recevant de fortes doses de cyclophosphamide, suffisamment importantes pour causer une azoospermie irréversible chez l'homme, peuvent avoir une reprise normale de la fonction ovarienne. L'influence de l'impact en fonction de l'âge vient du pool d'ovocytes présents chez la femme. Par exemple, la dose de cyclophosphamide qu'il faut pour induire une aménorrhée est de 5,2g chez une femme de 40 ans, de 9,3g chez une femme de 30 ans et de 20,4g chez une femme de 20 ans. (42,44).

Durant la pré-puberté, les ovaires des jeunes filles peuvent être plus résistants aux effets toxiques des agents alkylants que chez la femme adulte. Une étude sur 12 petites filles ayant reçu une combinaison de chimiothérapie pour une leucémie lymphatique aiguë, rapporte que seulement 3 ont développé une insuffisance ovarienne. Ces trois patientes avaient reçu du cyclophosphamide. (42)

Une étude réalisée par Lentz et al. a évalué la fonction gonadique chez les filles et les garçons traités par cyclophosphamide. Chez les filles traitées avant ou pendant leur puberté, les auteurs n'ont pas retrouvé de perturbations menstruelles. Ces patientes n'ont pas eu de perturbations ovulatoires en post-puberté (45).

C. DOXORUBICINE

La doxorubicine est un antibiotique cytotoxique de la famille des anthracyclines. C'est un médicament agissant en s'intercalant dans l'ADN. Sa toxicité dépend de sa dose, de la durée de traitement et de la combinaison avec d'autres chimiothérapies. Elle peut provoquer des aménorrhées temporaires ou permanentes (38).

Le mécanisme de ces aménorrhées permanentes n'est pas entièrement élucidé. Cet anticancéreux affecterait les réserves en follicules primaires et induirait un raccourcissement de la durée de vie reproductive (38).

V. MEDICAMENTS PSYCHOACTIFS

D. NEUROLEPTIQUES

Les antipsychotiques ou neuroleptiques appartiennent à la classe pharmacologique la plus impliquée dans les cas d'hyperprolactinémie médicamenteuse. Ces médicaments bloquent les récepteurs D2 à la dopamine. Ce blocage des récepteurs D2 entraîne une inhibition de la production de prolactine. L'hyperprolactinémie est causée par leur liaison et leur pouvoir antagoniste sur les récepteurs D2 au niveau de l'hypophyse. Cette hyperprolactinémie va produire un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les conséquences de ce dérèglement vont être : dysfonctions sexuelles, infertilité, aménorrhées, gynécomastie et galactorrhée (46).

Selon la publication de Besnard et al, on peut classer les neuroleptiques en deux classes :

- Les neuroleptiques classiques ou typiques (1^{ère} génération) avec un potentiel hyperprolactinémiant élevé comme l'halopéridol, la loxapine.
- Les neuroleptiques atypiques (2^{ème} génération) comme la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, l'aripiprazole, la rispéridone avec un risque d'hyperprolactinémie variant selon le principe actif utilisé.

L'hyperprolactinémie sous neuroleptiques va toucher les fonctions reproductrices. L'hyperprolactinémie va entraîner un arrêt de la pulsativité de la sécrétion de GnRH et une diminution de la sensibilité de l'hypophyse. Ceci aura pour conséquence un arrêt de la pulsativité en LH et en FSH et donc une altération de la maturation folliculaire et ovocytaire ainsi qu'une baisse des hormones gonadotropes (estradiol, progestérone) (46).

Lors d'hyperprolactinémie, il va y avoir une perturbation de la maturation folliculaire car une quantité trop importante de prolactine est présente dans le liquide folliculaire. La prolactine inhiberait aussi les facteurs de maturation ovocytaire (présents dans la granulosa). (47)

Les hyperprolactinémies vont donc engendrer des troubles du cycle menstruel (dysménorrhée, aménorrhée) (48).

Les auteurs d'une étude réalisée aux Etats-Unis par Kinon et al. (49) ont étudié la prévalence de l'hyperprolactinémie chez 147 patientes schizophrènes prenant des antipsychotiques de 1^{ère} génération depuis au moins 3 mois . Cette étude a permis de montrer que 65,6% des femmes en âge de procréer de cette étude présentaient une hyperprolactinémie.

Dans cette étude, 25 femmes sur les 26 traitées (96%) par de la rispéridone avaient une hyperprolactinémie et 56% des anomalies de leur cycle menstruel (aménorrhée secondaire, oligomenorrhée ou polyménorrhée). De plus, chez les 39 femmes prenant un traitement antipsychotique conventionnel ou de 1^{ère} génération, 53% ont eu une hyperprolactinémie et 41% des troubles de cycle menstruel.

D. ANTIDEPRESSEURS

Les antidépresseurs sont des médicaments utilisés en première ligne pour traiter la dépression, mais aussi d'autres troubles d'origine psychiatrique.

Dans la publication de Casilla-Lennon et al., une étude de cohorte a été menée sur 957 femmes et au total 3355 cycles menstruels. Elle s'est déroulée d'avril 2008 à juillet 2015. Le recrutement des femmes a été effectué via flyers, mails, internet, radio, télévision et blogs. Des femmes âgées de 30 à 44 ans ayant le souhait de concevoir depuis moins de trois mois ont été sélectionnées pour l'étude. Les femmes ayant des antécédents de pathologies de l'appareil génital ont été exclues ainsi que les patientes avec des partenaires ayant un antécédent d'infertilité. Les informations ont été collectées via des questionnaires. L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact des antidépresseurs sur les mécanismes liés à la fertilité féminine. Les antidépresseurs, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, vont par leur action pharmacologique provoquer une augmentation de la sérotonine. Celle-ci va par action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire provoquer une hyperprolactinémie. D'après cette étude, 9,6% des femmes auraient consommé des antidépresseurs durant la période de tentative de conception. Presque tous les antidépresseurs utilisés étaient des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les femmes sous antidépresseurs ont eu une plus faible probabilité de conception dans cette étude (50).

Par ailleurs, une autre étude réalisée par Grodstein et al., avait trouvé que des femmes prenant des antidépresseurs plus de 6 mois, avaient un risque d'infertilité multiplié par trois. Les femmes ayant pris des antidépresseurs pendant 1 à 2 ans avaient un risque d'infertilité trois fois plus important que les femmes n'ayant pas d'historique de prise d'antidépresseurs. Les femmes exposées pendant plus de 2 ans avaient un risque d'infertilité multiplié par 4,3 (51).

E. ANTIEPILEPTIQUES

On retrouve peu d'informations sur l'effet des antiépileptiques chez la femme, car la fertilité des femmes épileptiques est peu étudiée. De nombreuses études montrent que les femmes épileptiques seraient plus amenées à avoir des irrégularités dans leurs cycles menstruels associés à des anovulations. (42)

VI. DIETHYLSTIBESTROL

Le diéthylstilbestrol (Distilbène®) est un œstrogène de synthèse non stéroïdien largement employé entre les années 1950 et les années 1977 en France. Il était prescrit dans le cadre d'antécédent ou de menace d'avortement spontané. En plus du risque de cancer du vagin, de nombreuses anomalies chez des enfants exposés in utero ont été reliées à ce médicament, notamment des anomalies vaginales, de l'utérus, du col de l'utérus, des trompes. Une étude rapporte une augmentation du risque de cancer (notamment du sein) suite à une exposition in utero à ce médicament (52). Les anomalies causées par ce médicament sont plus connues

chez les femmes que chez les hommes (11). Ces anomalies ont pour conséquence, chez les femmes exposées in utéro, des infertilités et une fréquence augmentée des accidents de grossesse (grossesses extra-utérines, avortements spontanés, prématurités).

Une étude rétrospective menée par Sabban et al., une équipe hospitalo-universitaire de Lille, entre 1998 et 2001 a évalué les conséquences du DES sur la grossesse. Cette étude a suivi 30 patientes présentant un DES syndrome et 60 grossesses au total. Dans cette étude, le DES syndrome est responsable d'avortements spontanés à répétition (26,7%) et de grossesses extra-utérines (5%). Seule 68,3% des grossesses (n=41) ont été évolutives avec 46% d'accouchements à terme (31,6% des 60 grossesses). Cette étude montre des complications semblables à celles retrouvées dans la littérature. (53)

PARTIE III : ETUDE DESCRIPTIVE SUR MEDICAMENTS ET INFERTILITE FEMININE

I. CONTEXTE ET OBJECTIF

L'infertilité est définie chez la femme comme l'incapacité à être enceinte après un an de rapports sexuels non protégés et sans utilisation de moyen de contraception. (54)

Selon une étude de l'OMS, environ 8 à 10% des couples font face à des problèmes d'infertilité (54). En France, d'après l'enquête périnatale de 2003, 15,1% des femmes désirant une grossesse ont mis plus d'un an pour arriver à concevoir (55). Selon l'Enquête de Périnatalité de 2016, en France, 6,9% des femmes ont eu recours à un traitement de l'infertilité contre 5,7% en 2010 (56). Les causes d'infertilité féminine sont nombreuses (troubles de l'ovulation, âge, endométriose, hyperprolactinémie) mais pas toutes connues. La population générale des pays développés consomme beaucoup de médicaments pour des raisons allant de la pathologie saisonnière à la pathologie chronique. Cependant, tous les médicaments ont un effet pharmacologique attendu mais aussi des effets indésirables.

En ce qui concerne l'infertilité chez la femme, il existe peu de publications sur le réel impact des médicaments. Très peu de publications étudient l'impact des médicaments sur la fertilité féminine.

La Pharmacovigilance, impliquée dans la surveillance des effets indésirables des médicaments, a vu le jour depuis l'affaire du thalidomide. Le thalidomide a été commercialisé en 1956 en Allemagne comme antiémétiques et pour les troubles du sommeil. En 1961, deux médecins vont suspecter le thalidomide d'être responsable de malformations chez les nouveau-nés exposés in utero.

Des bases de données de Pharmacovigilance collectant les cas d'effets indésirables des médicaments ont été développées dans de nombreux pays. Une base mondiale VIGIBASE® rassemble les données de nombreux pays et permet d'étudier à plus large échelle les effets indésirables des médicaments.

Compte tenu du peu de données dans la littérature sur les infertilités féminines d'origine médicamenteuses, nous avons envisagé de décrire les notifications d'effets indésirables sur la fertilité féminine enregistrées dans la base de données de Pharmacovigilance VIGIBASE®, et notamment, de préciser les médicaments qui sont impliqués dans ce type d'effets indésirables.

II. METHODE

A. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective utilisant une base de données internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé appelée VIGIBASE®.

B. SOURCE DE DONNEES

VIGIBASE® est une base de données mondiale de pharmacovigilance (57). En 1968, un projet pilote a été lancé par 10 pays (dont les Etats-Unis, l'Allemagne, la Suède...), pour mettre en commun les données concernant les médicaments et leurs possibles effets indésirables. Ce projet avait pour but de détecter d'éventuels signaux d'effets indésirables similaires et de permettre de limiter le nombre de cas impactés. Ce programme de l'OMS a été créé suite au désastre du thalidomide dans les années 60. (58)

VIGIBASE® a été définitivement mise en place en 1978 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle est gérée par « l'Uppsala Monitoring Center » (UMC) qui est situé à Uppsala en Suède. L'UMC a pour objectif de promouvoir le bon usage des médicaments.

La base de données VIGIBASE possède à ce jour plus de 19 millions de cas d'effets indésirables rapportés (ou ICSR = Individual Case Safety Report) par les pays membres du programme de l'OMS. Actuellement, 120 pays sont membres de ce programme dans le monde et 29 pays sont membres associés (57). Nous pouvons observer les pays membres et associés sur la figure 12.

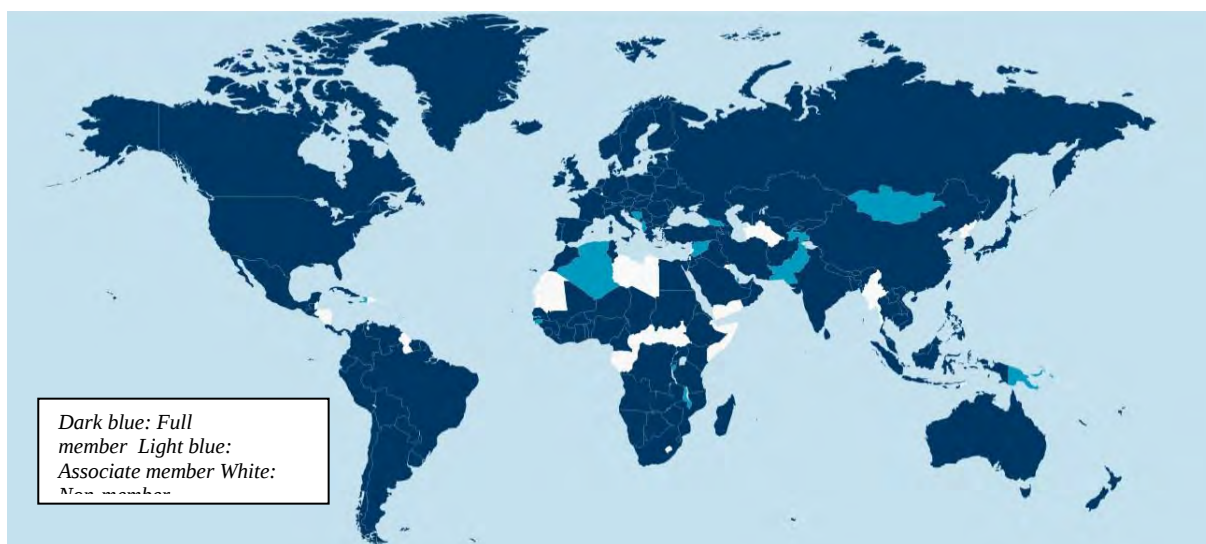


Figure 132 : Pays membres et associés au programme de l'OMS

Cette base recueille, au niveau mondial, les effets indésirables médicamenteux observés et rapportés. Ils sont principalement notifiés par les professionnels de santé, les firmes pharmaceutiques et les patients.

VIGIBASE® est utilisable via un outil mis en place par l'UMC : « Vigilyse ». Vigilyse permet d'effectuer des recherches mais aussi des analyses dans VIGIBASE®. Sur Vigilyse, les

informations sont codifiées et standardisées pour une uniformisation mondiale. Les données d'effets indésirables et les indications sont enregistrées avec les termes MedDRA (59) et WHO-ART (60) et les médicaments sont triés selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC) (61).

C. POPULATION ETUDIEE

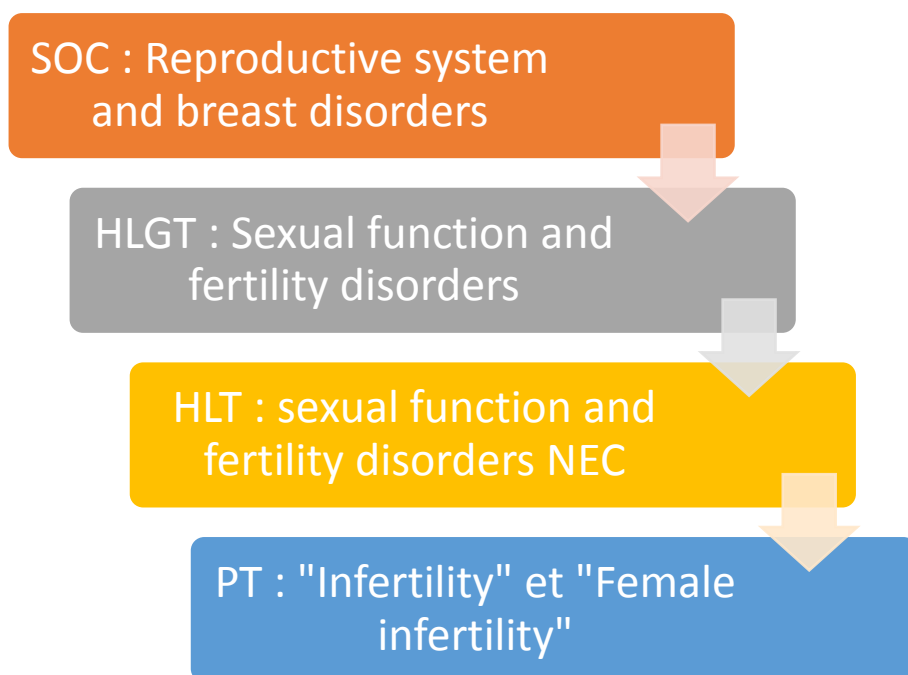
Nous avons sélectionné tous les cas d'effets indésirables sur la fertilité féminine enregistrés dans VIGIBASE®.

D. PERIODE D'ETUDE

Nous avons recueilli tous les cas d'infertilité chez la femme déclarés dans VIGIBASE® depuis sa création (1968), jusqu'au 13 Novembre 2017 (date d'extraction des données).

E. RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES

La recherche des termes medDRA sur vigilyze a été effectuée selon ce schéma :



A la suite de l'extraction de nos données, nous avons pu faire une analyse descriptive des différents cas :

- Généralités : période de déclaration, continent, pays, type de déclarant et enfin âge des patientes.
- Effets indésirables : types d'effets indésirables, gravité.
- Médicaments imputés : nombre, classe ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique), sous classes ATC, DCI et indications.

Un effet indésirable est considéré comme grave s'il a entraîné un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation, une invalidité, des séquelles ou une malformation.

Le système de classification ATC a été recommandé par l'OMS, comme unité de mesure, pour les études sur l'utilisation des médicaments. C'est aussi le système de classification utilisé dans VIGIBASE®.

La structure du système ATC est divisée en plusieurs classes. Il existe au total cinq niveaux de classification (62). Les médicaments sont divisés en 14 classes principales (c'est le 1^{er} niveau) avec des sous-classes pharmacologiques ou thérapeutiques (deuxième niveau). Les troisième et quatrième sont des sous-classes chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques. Le cinquième niveau correspond à la substance chimique.

Les 14 classes principales (1^{er} niveau) en fonction des organes et des systèmes sont :

- A : Appareil digestif et métabolisme
- B : Sang et organes hématopoïétiques
- C : Système Cardio-vasculaire
- D : Dermatologie
- G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles
- H : Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline
- J : Anti-infectieux à usage systémique
- L : Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs
- M : Système musculo-squelettique
- N : Système nerveux
- P : Produits antiparasitaires, insecticides et répulsifs
- R : Système respiratoire
- S : Organes sensoriels
- V : Divers

Pour que cela soit plus concret nous prenons un exemple : le lévonorgestrel

- 1^{er} niveau : **G** : Système génito-urinaire et hormones sexuelles
 - o 2^{ème} niveau : **G03** : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
 - 3^{ème} niveau : **G03A** : Contraceptifs hormonaux à usage systémique
 - 4^{ème} niveau : **G03AD** : Contraception d'urgence
 - o 5^{ème} niveau : Lévonorgestrel

Nous avons effectué une analyse statistique : présentation des données qualitatives en nombre et pourcentages et quantitatives en moyenne plus ou moins l'écart type.

III. RESULTATS

A. GENERALITES

1. Période de déclaration

Nous avons retrouvé au total 1806 cas déclarés d'effets indésirables sur la fertilité féminine dans la base de données VIGIBASE®. Ces cas ont été enregistrés entre les années 1969 et le 13 Novembre 2017.

Nous pouvons observer, sur la figure 13, que le nombre de déclarations a subi quelques fluctuations au cours des années. Cependant, le nombre de déclarations augmente depuis les années 2000 et particulièrement depuis 2012. On observe une diminution du nombre de déclarations après 2016. Cela s'explique par le fait que toutes les déclarations de l'année en cours n'ont pas été encore enregistrées dans la base. On observe aussi un très faible nombre de déclarations durant l'année 2007. En effet, durant cette année, il n'y a pas eu de recueil des données de tous les pays et ceux-ci ont été reportés en 2008.

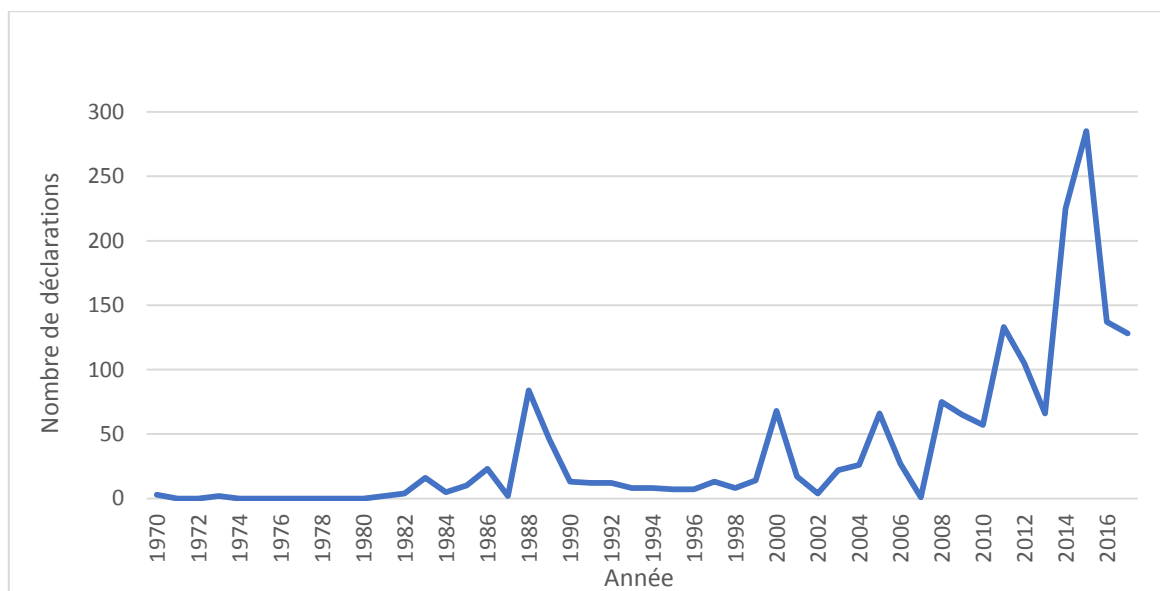


Figure 143 : Nombre de notifications par année (n = 1806)

2. Origine des déclarations

a) Continents

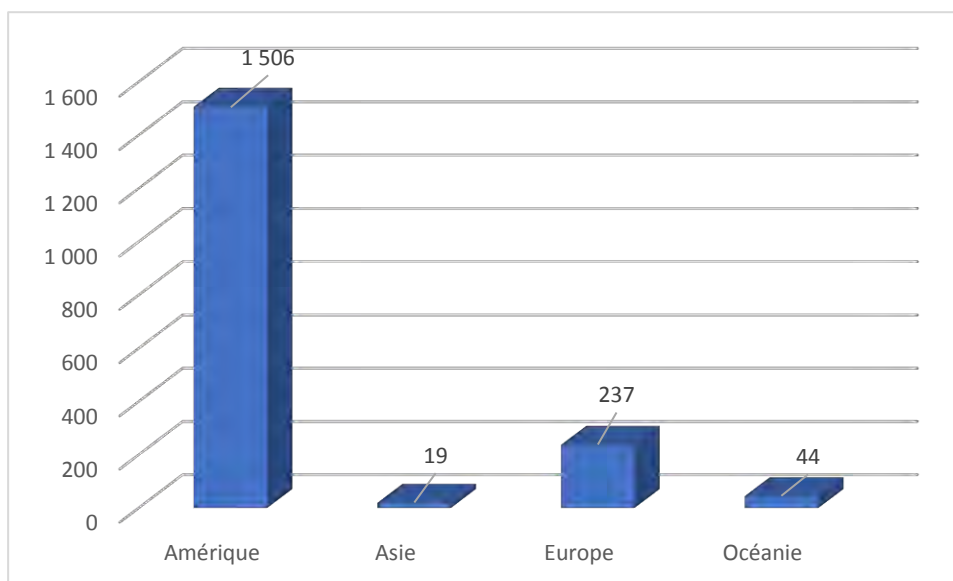


Figure 154 : Nombre de déclarations par continent (n = 1806)

La figure 14 montre que les déclarations d'infertilité féminine émanent principalement d'Amérique avec 1506 déclarations (83,4%) puis d'Europe avec 237 déclarations (13,1%). L'Océanie totalise 44 déclarations (2,4%) et l'Asie 19 déclarations (1,1%). Nous n'avons pas eu de cas déclarés en Afrique concernant l'infertilité féminine.

b) Pays

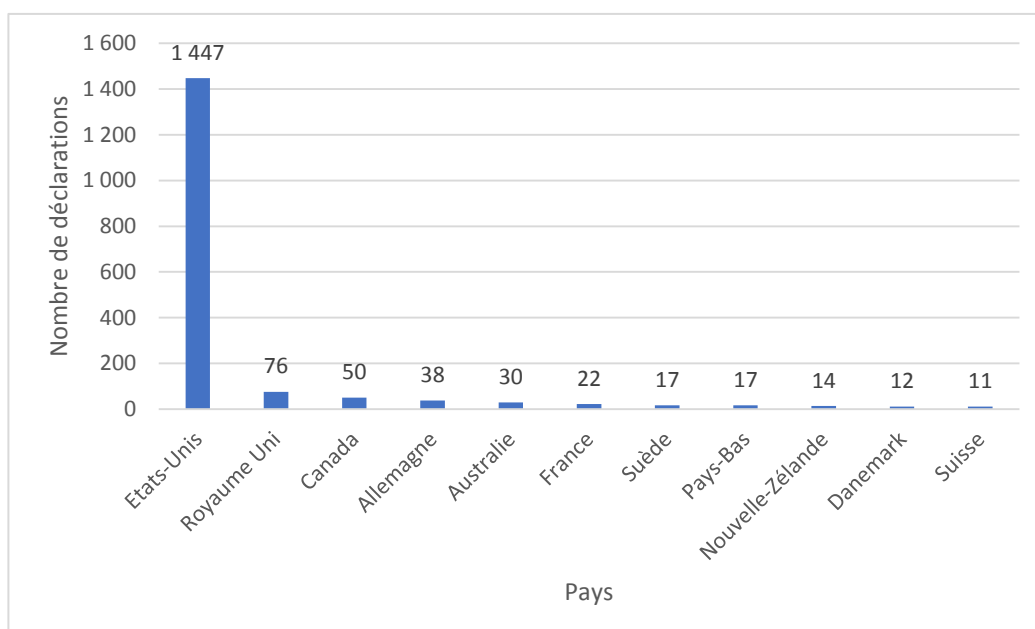


Figure 165: Nombre de déclarations par pays (n=1806)

Sur la figure 15 nous avons représenté les principaux pays ayant recueilli des déclarations d'effets indésirables sur la fertilité féminine depuis les années 1970. Les pays ayant moins de 10 déclarations ne sont pas représentés sur cette figure.

On peut observer que les pays ayant enregistré le plus de déclarations sont les Etats Unis avec 1447 déclarations (80,1%), avec un nombre bien moindre, le Royaume-Uni avec 76 déclarations (4.2%) et le Canada, 50 déclarations (2.8%). La France est classée au 6^{ème} rang avec seulement 22 déclarations (1,2%).

3. Personne déclarante

Déclarants	Nombre	Pourcentage
Patients	739	44,7%
Autres	361	21,8%
Médecins	253	15,3%
Autres professionnels de santé	192	11,6%
Avocats	58	3,5%
Plusieurs déclarants différents	32	1,9%
Pharmaciens	19	1,2%

Tableau 3 : Nombre et pourcentage de notifications en fonction du déclarant (n = 1654)

Les personnes déclarantes étaient renseignées dans les notifications d'effets indésirables dans 1654 cas sur 1806. Le tableau ci-dessus présente donc le nombre et la proportion des personnes déclarantes. Les patients sont les personnes ayant le plus déclaré d'effets indésirables sur la fertilité féminine avec 739 déclarations (44,7%). Les médecins représentent 15,3% des déclarants, les autres professionnels de santé 11,6%, les avocats 3,5% et les pharmaciens 1,2%.

4. Age des patientes

Sur la figure 16 est représentée la répartition des patientes de notre étude par classe d'âge. L'âge était renseigné pour 1108 cas. Les patientes étaient âgées en moyenne de 29,3 ans avec un écart type de plus ou moins 7,4 au moment de la déclaration des effets indésirables, avec des extrêmes allant de 9 mois à 76 ans.

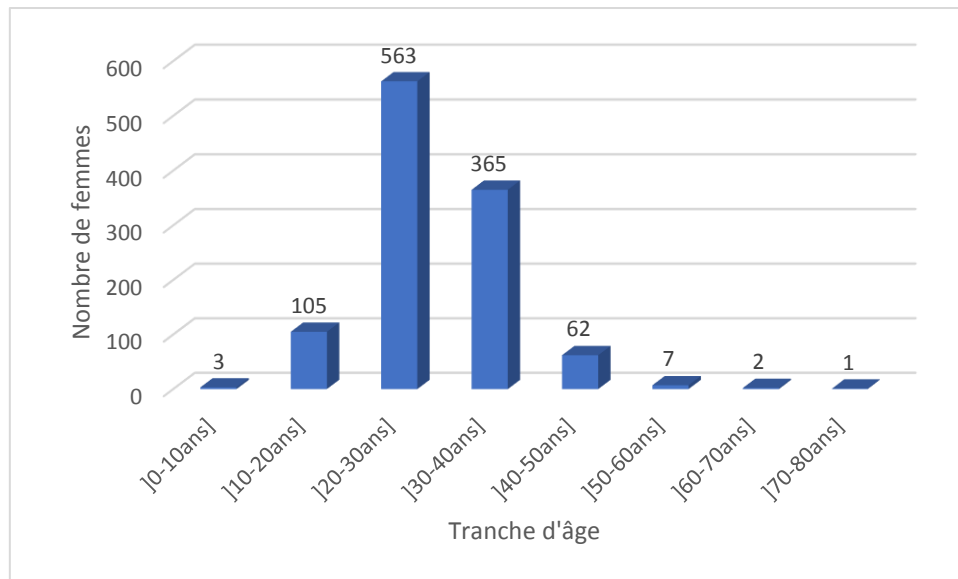


Figure 176 : Pourcentage de femmes en fonction de la tranche d'âge (n = 1108)

Nous avons classé les âges des patientes faisant l'objet d'une déclaration d'infertilité féminine par tranche de 10 ans. Les tranches d'âges les plus représentées dans les déclarations d'effets indésirables sur la fertilité féminine sont les 20-30 ans avec 50,8% (563 cas) et les 30-40 ans avec 32,9% (365 cas).

Sur les 10 patientes de plus de 50 ans, 3 ont été exposées au distilbène, 2 ont été traitées pour des cancers et 1 par des neuroleptiques. Sur les trois cas de patientes de moins de 10 ans, une était atteinte d'anomalie congénitale (malformation de l'appareil génital, exposition in utero à des médicaments). La seconde était traitée par du cyclophosphamide et la troisième par de la ciclosporine dans le but de traiter une maladie de Wegener ou granulomatose à polyangéite.

B. EFFETS INDESIRABLES

1. Gravité

La figure 17 représente la gravité des cas. Sur les 1343 cas d'effets indésirables sur la fertilité féminine où la gravité a été renseignée, 972 ont été considérés comme graves (72,4%).

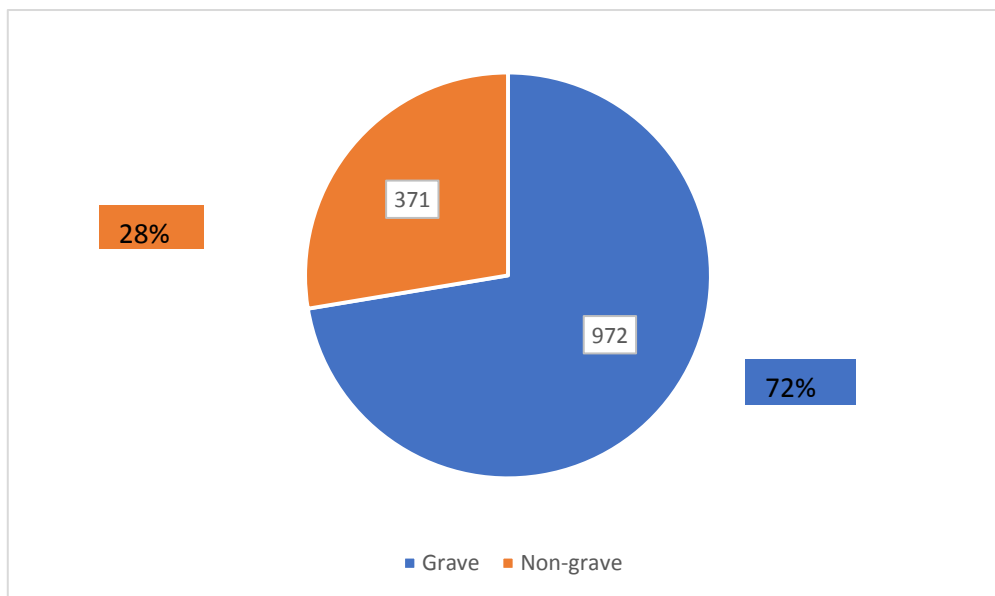


Figure 187 : Nombre et pourcentage de cas selon la gravité (n = 1343)

2. Evolution

En ce qui concerne l'évolution des infertilités féminines pour nos 1806 cas, nous avons 1300 cas (71,7%) dont l'évolution est inconnue. Dans 332 cas (18,3%) les femmes n'ont pas récupéré de leur infertilité, dans 99 cas une récupération a été relevée (5,5%), dans 79 cas une récupération avec séquelle a été déclarée (4,4%) et enfin 4 cas ou la patiente est décédée (0,2%). Concernant les cas de patientes décédées, les causes du décès sont liées à des effets indésirables cardio-vasculaires associés (embolie pulmonaire).

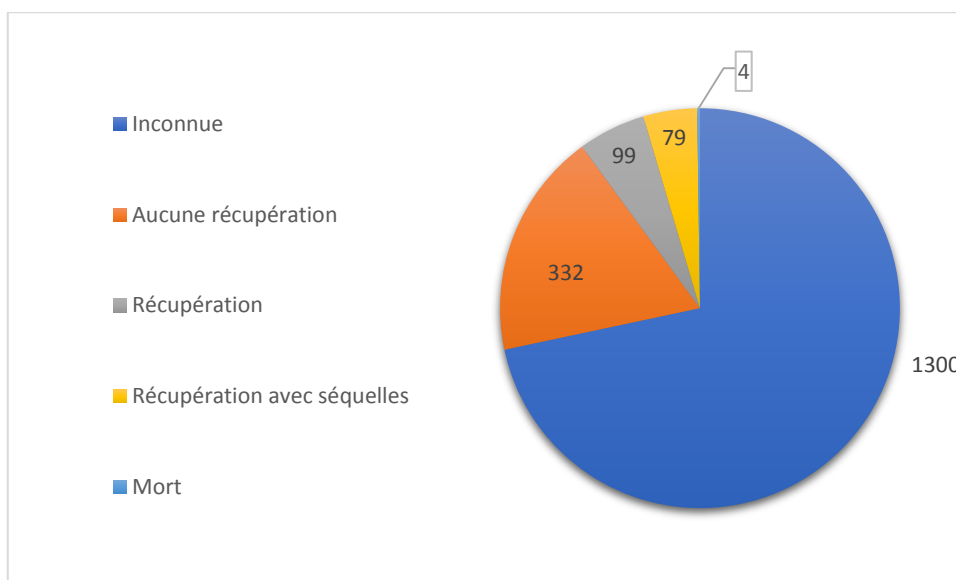


Figure 198 : Evolution des cas (n = 1814)

C. MEDICAMENTS IMPLIQUES

Dans notre extraction de données sur les 1806 ICSRs, nous avons un total de 2576 citations de médicaments.

Nous avons un nombre moyen de médicaments impliqués par cas de 1,8 avec un écart-type de plus ou moins 2,5 avec des extrêmes allant de 1 à 46.

1. Médicaments par classes ATC

Au sein du tableau 4, nous avons représenté le nombre ainsi que le pourcentage de médicaments cités et impliqués pour chaque classe ATC.

Classe ATC	Nom classe	Nombre	Pourcentage
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	1 202	51,4%
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	466	19,9%
N	Système nerveux	190	8,1%
D	Dermatologie	96	4,1%
J	Anti-infectieux à usage systémique	73	3,1%
A	Appareil digestif et métabolisme	69	3,0%
S	Organes sensoriels	50	2,1%
R	Système respiratoire	48	2,1%
H	Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline	40	1,7%
M	Système musculo-squelettique	40	1,7%
C	Système cardio-vasculaire	34	1,5%
V	Divers	15	0,6%
B	Sang et organes hématopoïétiques	13	0,6%
P	Produits antiparasitaires, insecticides et répulsifs	2	0,1%

Tableau 4 : Nombre et pourcentage de médicaments par classe ATC impliqués dans les infertilités féminines

Dans ce chapitre, nous décrirons plus précisément les cinq classes ATC les plus représentées.

On peut noter que la classe qui représente 51,4% des citations totales est la classe « Système génito-urinaire et hormones sexuelles », suivie par la classe « Antinéoplasiques et agents modulateurs » qui représente 19,9% des citations. A la troisième place, nous retrouvons la classe « Système-nerveux » avec 8,1% des citations, puis la classe « Dermatologie » avec 4,1% des citations et enfin la classe « Anti-infectieux à usage systémique » qui représente 3,1% des citations.

2. Médicaments par sous-classes ATC

a) Système génito-urinaire et hormones sexuelles (classe G)

Les médicaments de la classe G sont les plus impliqués dans les cas déclarés d'infertilité féminine (51,4%). La classe G est divisée en 4 sous-classes qui sont :

- G01 : Anti-infectieux et antiseptiques gynécologiques (n=4 soit 0,2%)
- G02 : Autres médicaments gynécologiques (n=756 soit 43%)
- G03 : Hormones sexuelles et modulateurs du système génital (n=978 soit 56%)
- G04 : Médicaments urologiques (n=7 soit 0,4%)

Nous pouvons donc observer que ce sont majoritairement les hormones sexuelles et les modulateurs de la fonction génitale qui sont impliqués dans les infertilités chez la femme ainsi que les autres médicaments gynécologiques.

Les hormones sexuelles et les modulateurs de la fonction génitale :

En ce qui concerne les hormones sexuelles et les modulateurs de la fonction génitale, ce sont principalement les hormones contraceptives à usage systémique qui sont citées (n=880). On y retrouve les progestatifs (n=779) avec le lévonorgestrel (516), la médroxyprogestérone (n=171) et l'étonogestrel (93), les œstrogènes (n=102) avec essentiellement l'éthinylestradiol+progestatif : EE+drospirénone (n=32), EE+étonogestrel (n=29), EE+lévonorgestrel (n=12).

Enfin, les œstrogènes (n=75) avec comme médicament le plus souvent retrouvé le diéthylstilbestrol sont également souvent retrouvés.

Les autres médicaments gynécologiques :

Dans le groupe des « autres médicaments gynécologiques », nous retrouvons les contraceptifs à usage topique (n=732) qui comprennent les dispositifs intra-utérins (n=706) avec les DIU au lévonorgestrel (n=515) et les DIU en cuivre (n=190).

b) Antinéoplasiques et immunomodulateurs (classe L)

Les médicaments appartenant à la classe L sont en deuxième position des médicaments les plus impliqués dans les infertilités féminines (19,9%). La classe L est divisée en quatre sous-classes :

- L01 : Les antinéoplasiques (n=25 soit 5,2%)
- L02 : Les thérapeutiques endocrines (n=274 soit 57,4%)
- L03 : Les immunostimulants (n=25 soit 5,2%)
- L04 : Les immunosuppresseurs (n=153 soit 32,1%)

Nous pouvons donc observer que la sous-classe qui comptabilise le plus grand nombre de médicaments est celle des « thérapeutiques endocrines », suivie par la sous-classe des « médicaments immunosuppresseurs ».

Les thérapeutiques endocrines :

Au sein de la sous-classe des « thérapeutiques endocrines », nous observons que ce sont les hormones et apparentées qui vont être le plus souvent retrouvées dans les infertilités féminines (n=274). Dans cette sous-classe, nous retrouvons les progestatifs avec la

médroxyprogestérone (n=175) et les œstrogènes avec le diéthylstilbestrol (n=74). Les cas en causes ici sont les mêmes que les cas retrouvés pour la classe G.

Les immunosuppresseurs :

La sous-classe des immunosuppresseurs est la deuxième sous-classe la plus représentée au sein de la classe L. Ce sont les « inhibiteurs du TNF- α » qui sont le plus cités (n=106), avec notamment l'étanercept (n=50), l'adalimumab (n=40) et l'infliximab (n=15). Nous retrouvons aussi les « immunosuppresseurs sélectifs » (n=28) avec le natalizumab surtout (n=22).

c) Système nerveux (classe N)

Les médicaments appartenant à la classe du système nerveux sont les troisièmes les plus impliqués dans l'infertilité féminine (8,1%). Cette classe est divisée en plusieurs sous-classes :

- N01 : Les anesthésiques (n=6 soit 2,5%)
- N02 : Les analgésiques (n=32 soit 13,2%)
- N03 : Les antiépileptiques (n=36 soit 14,9%)
- N04 : Les antiparkinsoniens (n=1 soit 0,4%)
- N05 : Les psycholeptiques (n=69 soit 28,5%)
- N06 : Les psychoanaleptiques (n=77 soit 31,8%)
- N07 : Les autres médicaments du système nerveux (n=21 soit 8,2%)

Les sous-classes les plus impliquées dans l'infertilité féminine sont les psychoanaleptiques, les psycholeptiques et les antiépileptiques.

Les psychoanaleptiques :

Au sein de la sous-classe des psychoanaleptiques, la seule classe médicamenteuse qui ressort est celle des antidépresseurs (n=70) avec notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (n=48) comme la sertraline (n=18), la paroxétine (n=13) et la fluoxétine (n=12).

Les psycholeptiques :

Dans la sous-classe des psycholeptiques, nous retrouvons les antipsychotiques (n=55) avec la rispéridone (n=17), la quétiapine (n=9) et l'olanzapine (n=8).

Les antiépileptiques :

Dans la classe des antiépileptiques, ce sont essentiellement l'acide valproïque (n=13) et la lamotrigine (n=7) qui sont retrouvés. Topiramate, gabapentine et prégabaline sont également cités dans peu de cas.

d) Dermatologie (classe D)

Les médicaments appartenant à la classe dermatologie sont placés au quatrième rang (4,1%). La classe D est divisée en plusieurs sous-classes :

- D01 : Antifongiques à usage dermatologique (n=1 soit 1%)
- D02 : Emollients et protecteurs (n=2 soit 2%)
- D03 : Préparations pour le traitement des plaies et ulcères (n=0)
- D04 : Antiprurigineux, incluant antihistaminiques, anesthésiques, etc (n=6 soit 5,9%)
- D05 : Médicaments contre le psoriasis (n=6 soit 5,9%)
- D06 : Antibiotiques et chimiothérapies à usage dermatologiques (n=10 soit 9,9%)
- D07 : Corticoïdes, préparations dermatologiques (n=11 soit 10,9%)
- D08 : Antiseptiques et désinfectants (n=3 soit 3%)
- D09 : Pansements médicamenteux (n=1 soit 1%)
- D10 : Préparations anti-acnéiques (n=43 soit 42,6%)
- D11 : Autres préparations dermatologiques (n=18 soit 17,8%)

La sous-classe des « préparations anti-acnéiques » est la plus représentée.

Nous retrouvons dans cette classe « les préparations anti-acnéiques à usage systémique » (n=40) avec 31 cas liés à l'isotrétinoïne et « les préparations anti acnéiques à usage topique » (n=34) avec la aussi 31 cas associés à l'isotrétinoïne locale.

Ces 31 cas sont les mêmes, les femmes associaient un traitement local et systémique à base d'isotrétinoïne.

e) Antiinfectieux à usage systémique (classe J)

La classe des antiinfectieux à usage systémique est la cinquième classe de notre étude la plus citée concernant l'infertilité chez la femme (3,1%). Cette classe J est divisée en plusieurs sous-classes :

- J01 : Les antibactériens à usage systémiques (n= 4 soit 5,5%)
- J02 : Les antimycosiques à usage systémique (n=0)
- J04 : Les antimycobactériens (n=1 soit 1,4%)
- J05 : Les antiviraux à usage systémique (n=14 soit 19,2%)
- J06 : Les immunosérums et immunoglobulines (n=3 soit 4,1%)
- J07 : Les vaccins (n=51 soit 69,9%)

Nous pouvons observer que la sous-classe la plus retrouvée est celle des vaccins avec en majorité le vaccin anti-papillomavirus (n=43).

3. Médicaments par DCI

#	Substance	Suspect
1	Lévonorgestrel	516
2	Dispositif intra utérin (cuivre)	190
3	Médroxyprogestérone	171
4	Etonogestrel	92
5	Diéthylstilbestrol	74
6	Etanercept	50
7	Vaccin HPV	43
8	Adalimumab	40
9	Drospirenone;Ethinylestradiol	31
10	Isotrétinoïne	31
11	Leuproréline	29
12	Natalizumab	22
13	Ethinylestradiol;Etonogestrel	21
14	Ethinylestradiol;Norelgestromine	19
15	Interféron bêta-1a	19
16	Rispéridone	19
17	Acide Valproïque	19
18	Sertraline	18
19	Lévothyroxine	16
20	Infliximab	15
21	Paroxétine	13
22	Fluoxétine	12
23	Méthotrexate	9
24	Ethinylestradiol;Levonorgestrel	9
25	Quétiapine	9
26	Diclofénac	9
27	Ibuprofène	5

Tableau 5 : Palmarès des médicaments cités et suspects

Nous avons représenté sur le tableau 5 les 27 médicaments les plus cités dans les cas d'infertilité féminine de notre étude. On peut observer des associations de médicaments par exemple des pilules contraceptives. Dans l'annexe 1, les médicaments sont classés selon le nombre de citations et par ordre décroissant. (ANNEXE 1 : médicaments par nombre de citations décroissant). Enfin pour favoriser la recherche selon la DCI, un tableau des médicaments les plus cités a été réalisé, cette fois, par ordre alphabétique (ANNEXE 2 : Médicaments les plus cités par ordre alphabétique).

On retrouve dans ce palmarès les médicaments du système génito-urinaires et hormones sexuelles comme le lévonorgestrel, la médroxyprogestérone, l'étonogestrel et le diéthylstilbestrol en tête. Nous retrouvons les antinéoplasiques avec par exemple l'étonogestrel, le diéthylstilbestrol, l'étanercept et l'adalimumab ; puis les médicaments du système nerveux avec la rispéridone, la sertraline, et la paroxétine : l'isotrétinoïne, médicament dermatologique et enfin le vaccin contre le papillomavirus appartenant aux anti-infectieux à usage systémique.

Notons également la présence dans ce palmarès, d'AINS comme le diclofénac et l'ibuprofène mais aussi de la lévothyroxine.

D. INDICATIONS

Nous avons listé les indications les plus souvent retrouvées pour les 1806 déclarations d'infertilité féminine. Au total nous avons 1036 déclarations d'effet indésirable pour lesquelles l'indication de prescription était précisée.

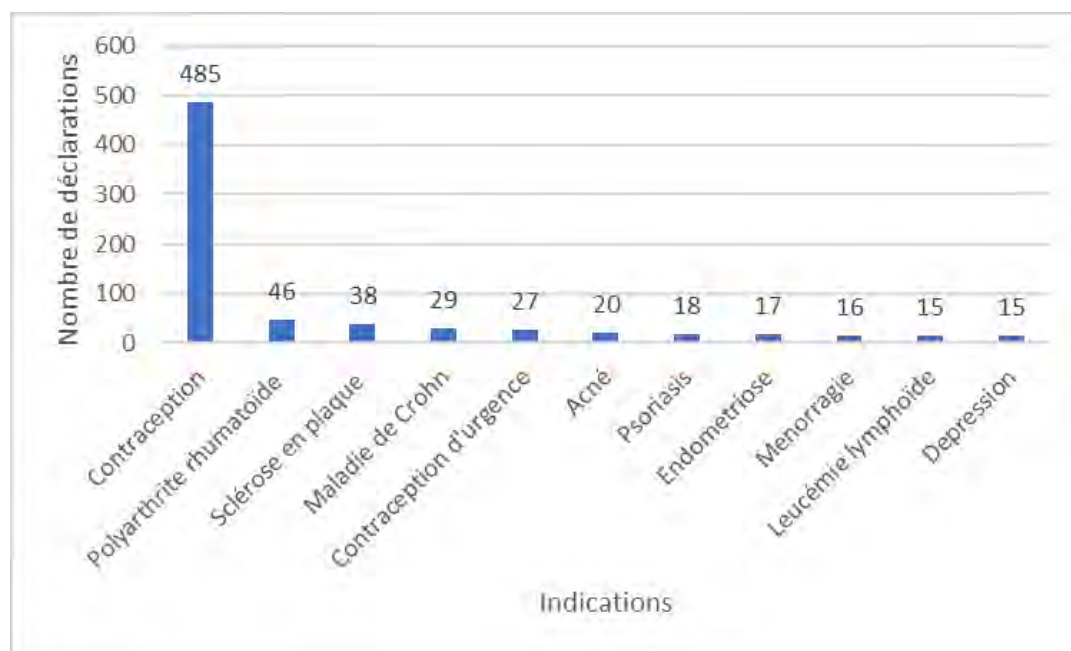


Figure 1920 : Nombre de déclarations selon l'indication (n = 1036)

Sur la figure 26, nous pouvons observer les indications les plus retrouvées dans les déclarations d'infertilité féminine. Nous avons seulement indiqué les 11 premières indications qui représentaient au total 70% de toutes les indications.

En tête des indications de prescriptions, nous retrouvons la contraception avec 485 déclarations sur les 1036 (soit 47%). En 5^{ème} position nous retrouvons la contraception d'urgence. Dans plusieurs cas, les médicaments étaient indiqués dans des pathologies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, maladie de Crohn).

IV. DISCUSSION

Cette étude nous a permis de décrire les différents médicaments impliqués dans les cas d'infertilité féminine enregistrés dans la base mondiale de Pharmacovigilance VIGIBASE®. Nous retrouvons en tête parmi les médicaments impliqués les médicaments du « système génito-urinaire et hormones sexuelles » avec notamment les contraceptifs et le diéthylstilbestrol, des immunomodulateurs comme l'éтанercept et l'adalimumab, les médicaments du « système nerveux » (neuroleptiques et antidépresseurs), les « médicaments dermatologiques » avec l'isotrétinoïne et enfin les « anti-infectieux à usage systémique » avec le vaccin contre le papillomavirus.

A. LIMITES ET FORCES

Pour cette étude, différents biais liés à la base de données VIGIBASE® peuvent être évoqués, en particulier, le manque d'informations précises sur les patientes. Par exemple, les antécédents personnels et familiaux, leur mode de vie, qui peuvent constituer des facteurs de risque d'infertilité.

Un second biais est représenté par la sous-notification des effets indésirables en général. Les taux enregistrés d'effets indésirables notifiés spontanément ne dépassent pas 5 à 10% des effets indésirables (63). Par conséquent, cette base de données internationale VIGIBASE® ne permet pas de quantifier le risque d'infertilité féminine médicamenteuse. Néanmoins, elle permet de détecter d'éventuels signaux et de créer des alertes de pharmacovigilance sur de possibles médicaments impliqués dans les effets indésirables.

Une des forces de cette étude est qu'il existe actuellement très peu de bibliographie concernant l'infertilité féminine. Notre étude est la première à faire une synthèse des médicaments et des classes médicamenteuses possiblement impliquées dans l'infertilité féminine au niveau mondial.

Par ailleurs, notre étude concentre des déclarations avec une couverture géographique étendue, puisqu'elle est mondiale et inclut 31 pays.

B. GENERALITES

Le nombre de déclarations d'effets indésirables sur la fertilité féminine dans VIGIBASE® reste très faible jusqu'en 2008. Lorsque l'on s'intéresse aux publications scientifiques sur la fertilité féminine et médicaments, on constate là aussi une augmentation de l'intérêt (augmentation du nombre de publications) pour ce sujet depuis 2004 (ANNEXE 3 : Nombre de publications sur l'infertilité féminine par an). Ceci montre que l'intérêt pour l'infertilité féminine et les causes médicamenteuses potentielles est relativement récent.

La majorité des patientes de notre étude a un âge compris entre 20 et 40 ans au moment de la déclaration des effets indésirables, période durant laquelle les femmes souhaitent avoir des enfants. Nous pouvons nous questionner sur les âges extrêmes que nous avons retrouvés. Dans ces cas précis, les femmes avaient souvent soit été exposées in utero (distilbène), soit traitées par des anticancéreux.

C. MEDICAMENTS IMPLIQUES

Notre étude montre que des hormones sexuelles, des immunomodulateurs, des psychotropes tels que les neuroleptiques, des antidépresseurs, l'isotrétinoïne ou encore le vaccin contre le papillomavirus sont très souvent impliqués dans les cas d'infertilité féminine déclarés par les patientes ou les professionnels de santé.

Nous avons retrouvé des médicaments auxquels nous nous attendions car des données relativement nombreuses étaient publiées dans la littérature. Cependant, d'autres médicaments présents dans le palmarès de notre étude, étaient quant à eux moins attendus.

1. Médicaments attendus

Le diéthylstilbestrol :

Le diéthylstilbestrol arrive à la 5^{ème} position du palmarès des médicaments les plus cités dans l'infertilité féminine. Ce médicament était utilisé autrefois, chez la femme enceinte, afin d'éviter les fausses couches. Le distilbène est responsable de malformations de l'appareil génital lors d'expositions in utéro. Ces malformations sont responsables d'une hypofertilité qui concerne 30% des femmes exposées in utéro (11). Dans notre étude, les stérilités qui ont été déclarées suite à la prise de ce médicament sont dues à une exposition in utéro.

« Antinéoplasiques et immunomodulateurs » :

La leuproréline, qui est situé à la 11^{ème} place du palmarès des médicaments déclarés comme suspect dans une infertilité féminine, est un analogue de la GnRH. Elle appartient aux agonistes LH-RH, utilisé en oncologie et pour traiter les fibromes utérins et l'endométriose (64,65). L'administration prolongée de leuproréline réalise une inhibition de la stimulation ovarienne et l'arrêt de sa fonction. L'arrêt de la fonction ovarienne entraîne une baisse de la sécrétion en œstradiol chez la femme. Cela provoque une atrophie endométriale et, par conséquent, une diminution des symptômes de l'endométriose et des fibromes utérins. L'avantage de ce traitement est la réversibilité de son effet à son arrêt, donc de son action transitoire. Ce médicament ne semble pas induire d'infertilité irréversible. (65,66)

Dans notre étude, nous retrouvons dans la liste des médicaments cités le cyclophosphamide. Ce médicament forme des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles. Ces liaisons vont induire une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à une destruction cellulaire. Le cyclophosphamide étant connu pour ses effets délétères sur la fertilité, on peut penser éventuellement à une sous notification de ses effets sur la fertilité chez la femme. Actuellement, des techniques de cryoconservation d'ovocytes sont pratiquées afin de préserver la fertilité chez les femmes recevant ce type de traitement. Une étude de Byrne et al., a conclu que des femmes âgées de moins de 20 ans traitées par un agent alkylant, étaient neuf fois plus susceptibles de développer une ménopause précoce. Une autre étude a estimé que 60 à 80% des femmes traitées par cyclophosphamide développaient une insuffisance ovarienne prématurée. (40)

« Système nerveux » :

Nous retrouvons dans notre étude les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, sertraline). Des études dont celle de Grostein et al., ont mis en évidence que, plus la prise d'antidépresseur était longue, plus le risque d'infertilité chez les femmes augmentait. Cependant, cette étude a été réalisée sur un faible nombre de patientes (51). Une autre étude réalisée par Casilla-Lennon et al. a montré une plus faible probabilité de conception à la suite de la prise d'antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (50). Un des effets connus des IRS est l'hyperprolactinémie (65). En effet, l'augmentation du taux de sérotonine va entraîner, via l'axe hypothalamo-hypophysaire, une puissante stimulation de la production de prolactine et donc induire une hyperprolactinémie. (46)

L'impact des neuroleptiques sur la fertilité est retrouvé dans la bibliographie. En effet, les neuroleptiques, qu'ils soient de 1^{ère} ou de 2^{nde} génération, induiront, du fait de leur mécanisme pharmacologique, une hyperprolactinémie. En effet, les neuroleptiques bloquent les récepteur D2 à la dopamine et, par conséquent, l'inhibition de la production de la prolactine. Les publications de Bernard et al. et de Touraine et al., étudient l'altération de la maturation folliculaire et ovocytaire ainsi que la diminution des hormones gonadotropes (46,47). Une publication de Brue et al., rapporte des dysménorrhées et des aménorrhées chez les patientes traitées par des neuroleptiques (48).

Les neuroleptiques et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine induisent donc une hyperprolactinémie qui est une cause connue d'infertilité réversible chez la femme.

AINS :

Le diclofénac et l'ibuprofène arrivent aux 26^{ème} et 27^{ème} rangs des médicaments les plus retrouvés dans les déclarations d'infertilité chez la femme. Dans la littérature, des études rapportent un risque d'hypofertilité lors de l'utilisation d'AINS chez la femme. Une étude réalisée par une équipe de recherche de l'Université de Montréal montre une augmentation du risque de fausses couches à la suite de l'usage d'AINS. Un total de 4705 femmes ayant fait une fausse couche spontanée avant la 20^{ème} semaine de grossesse ont été incluses dans l'étude. Au total, 7,5% des femmes utilisaient des AINS pendant la grossesse. Le risque de faire une fausse couche à la suite de l'utilisation d'AINS pendant la grossesse était 2,4 fois plus élevé. (34)

Une étude de cohorte prospective réalisée par Li et al. a montré une augmentation du risque de fausse couche associée à l'utilisation prénatale d'AINS. Ce risque était particulièrement élevé quand les AINS étaient utilisés au moment de la conception. Cela correspond à l'hypothèse selon laquelle l'inhibition des prostaglandines par les AINS via les COX interfère dans l'implantation embryonnaire (36).

2. Médicaments inattendus

Certains médicaments, que nous retrouvons dans notre palmarès, n'apparaissent pas dans la littérature. Notre étude s'est intéressée aux causes de ces absences, qui peuvent avoir des raisons diverses. En effet, chaque médicament identifié dans notre palmarès ne doit pas être nécessairement lié à un nouveau signal de pharmacovigilance. Des biais tels que le biais d'indication (effet relatif à la pathologie pour lequel le médicament est prescrit) et le biais de notoriété (dû à une exposition médiatique du médicament) peuvent avoir un effet sur les déclarations.

a) Biais d'indication ?

La question peut se poser de l'effet de la pathologie, pour laquelle le médicament est pris, sur la fertilité.

Les anticorps monoclonaux comme l'étanercept (6^{ième}), l'adalimumab (8^{ième}), le natalizumab (12^{ième}) et l'infliximab (21^{ième}) sont impliqués dans de nombreux cas d'infertilité médicamenteuse dans notre étude. Nous n'avons pas trouvé d'étude rapportant de possibles effets sur la fertilité chez la femme dans la littérature.

Une étude s'est intéressée au lien entre la polyarthrite rhumatoïde et l'infertilité chez les femmes qui en sont atteintes. La relation entre la polyarthrite et l'infertilité est complexe. Une infertilité pourrait être causée par l'âge de la femme atteinte de polyarthrite, un déclin de l'activité sexuelle, les cytokines inflammatoires, les médicaments ou des facteurs combinés. Les études ne sont pas concluantes quant au seul et unique impact de la pathologie sur l'infertilité (35).

Une méta-analyse réalisée par Couve et al. (67), indique que les femmes atteintes de la Maladie de Crohn ont un risque de stérilité plus élevé que la population générale en raison de sténoses tubaires et d'adhérences intra-abdominales importantes (68). A l'inverse, de nombreuses études récentes montrent que des femmes atteintes de MICI ont une fertilité normale.

Les interférons sont retrouvés dans de nombreux cas d'infertilité médicamenteuse chez la femme. Aucune étude scientifique n'a été retrouvée pour conclure sur l'impact de ces médicaments sur la fertilité féminine.

Une étude française rétrospective réalisée par Roux et al., incluant 115 femmes souffrant de sclérose en plaque a évalué la fécondité dans une cohorte de femmes françaises atteintes de SEP. Les résultats n'ont pas mis en évidence de lien ou de réel impact de la maladie sur la fécondité. Le principal biais de cette étude était le faible nombre de la population étudiée, mais aussi le fait que ce soit une étude rétrospective. (69)

On retrouve également le lévothyrox dans de nombreux cas d'infertilité féminine de notre étude. Nous n'avons pas retrouvé de publications scientifiques décrivant des effets délétères sur la fertilité de ce médicament.

La maturation des ovocytes nécessite des taux normaux d'hormone thyroïdienne. La maladie thyroïdienne auto-immune est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie chez les femmes en âge de procréer. Ces femmes présentent fréquemment des menstruations irrégulières, et des infertilités. Les données des études sont contradictoires à ce sujet. (70) On peut donc faire le lien avec la présence du Lévothyrox dans les médicaments les plus cités comme ayant un possible impact sur l'infertilité chez la femme. Une pathologie thyroïdienne mal équilibrée peut conduire à des troubles du cycle menstruel.

b) Biais de notoriété ?

Pour le vaccin anti-papillomavirus, et les contraceptifs, on peut s'interroger sur le rôle de la médiatisation sur la déclaration des effets indésirables. En effet, les vaccins et les contraceptifs font l'objet d'une mauvaise réputation et en conséquence, d'idées fausses.

Le vaccin anti-papillomavirus :

Une étude est menée par Abali et al. suite à une chute des naissances dans la population américaine (71). Elle inclut 8 millions de femmes âgées de 25 à 29 ans entre 2007 et 2014 aux Etats-Unis. Les données de cette étude suggèrent que le vaccin HPV est associé à une moindre probabilité de débiter une grossesse : 60% des femmes qui n'ont pas été vaccinées ont été enceintes au moins une fois, contre seulement 35% des femmes vaccinées. Plusieurs cas d'insuffisance ovarienne prématurée (POF : Premature ovarian failure) chez les jeunes filles vaccinées ont également été publiés.

D'autres études sur ce vaccin n'ont pas établi de lien direct entre celui-ci et une fertilité amoindrie. (71)

Le vaccin n'a pas d'effet indésirable connu sur la fertilité chez la rate et sa progéniture dans les études pré-cliniques utilisant des doses supérieures aux doses administrées chez l'humain.

On s'interroge sur l'effet de la médiatisation des effets indésirables de ce vaccin lors des déclarations par les patients de tout évènement survenant après vaccination. Les polémiques sur les possibles effets indésirables des vaccins suscitent la méfiance des patients et des professionnels de santé. On peut donc supposer que le nombre élevé de notifications d'infertilité après vaccination contre le papillomavirus dans VIGIBASE® peut être dû à une surmédiatisation.

Les contraceptifs :

Les effets des hormones sexuelles comme le lévonorgestrel, l'éthinylestradiol, les associations d'éthinylestradiol avec un progestatif ou les dispositifs intra-utérins sur la fertilité féminine sont largement évoqués dans la littérature en raison de leurs actions pharmacologiques.

Dans l'étude de Hassan et al. (28) les auteurs concluent que l'utilisation prolongée de la pilule associant le lévonorgestrel avec l'éthinylestradiol provoque une diminution de la fécondité chez les femmes étudiées. Un des biais peut-être que les femmes ayant pris des contraceptifs durant une longue durée sont souvent celles qui tentent d'avoir une grossesse à un âge plus avancé. On sait que l'âge est un facteur de risque d'infertilité.

A l'inverse, une étude récente faite sur les pilules contraceptives actuelles faiblement dosées en hormones montre un retour à la fertilité rapide après arrêt de la contraception (29). Une méta-analyse (30) a confirmé l'absence de relation entre prise de contraceptifs et infertilité.

Nous retrouvons la médroxyprogestérone qui est un médicament contraceptif souvent utilisé par voie injectable. La médroxyprogestérone est un progestatif pouvant être utilisé dans le traitement de l'endométriose douloureuse afin d'en améliorer la symptomatologie. Dans ce cas précis, nous pouvons nous questionner sur la possible infertilité causée par l'endométriose pelvienne chez la femme. (72)

Enfin, concernant les stérilets au cuivre, largement cités dans notre étude, une étude de cohorte réalisée en 2011 dans un centre de recherche clinique en infertilité en Iran a comparé 375 femmes utilisant un dispositif au cuivre (retiré depuis 6 mois) à 375 femmes sans dispositif

au cuivre (73). Aucun lien n'a été identifié entre l'usage d'un stérilet et une infertilité secondaire.

c) Signaux ?

On ne peut bien entendu pas exclure un signal pour tous les médicaments cités de façon importante dans notre étude, pour lesquels on ne retrouve pas de données dans la littérature. C'est le cas, par exemple, des anticorps monoclonaux (étanercept, adalimumab pour lesquels on peut également évoquer le rôle de la pathologie) ou encore de l'isotrétinoïne.

L'isotrétinoïne est un médicament couramment utilisé pour traiter l'acné.

Une étude réalisée par Abali et al., en 2013 a étudié l'effet de l'isotrétinoïne sur les ovaires de rates. Les auteurs ont comparé 10 témoins non exposés à l'isotrétinoïne, 10 rates recevant une dose de 7,5mg/kg/jour d'isotrétinoïne et 10 rates recevant une dose de 15mg/kg/jour. Le taux d'AMH (qui est un reflet de la réserve ovarienne) et le nombre de follicules ovariens ont été évalués. Dans les groupes traités par isotrétinoïne, le taux d'AMH était diminué par rapport au groupe témoin. De plus, le nombre de follicules atrétiques était augmenté et les autres follicules (primaires, pré-antraux, antraux) étaient le plus souvent dégénératifs. (74)

Une deuxième étude menée par Cinar et al. (75), sur 79 patientes n'a pas retrouvé de pathologies systémiques ou pelviennes à la suite du traitement par isotrétinoïne 6 et 12 mois après l'arrêt de leur traitement. Des prélèvements sanguins ont été effectués sur les patientes les jours 2 et 5 de la phase folliculaire de leur cycle menstruel. Le volume ovarien moyen total, le nombre de follicules antraux et l'AMH moyenne étaient diminués à la fin de traitement. Six mois après l'arrêt du traitement, ces valeurs étaient normales.

Une troisième étude réalisée par Sikar Aktürk et al., menée de juillet 2009 à août 2010, mesure l'impact de la prise d'isotrétinoïne sur le taux d'AMH. L'étude a comparé 44 femmes, 22 traitées par isotrétinoïne et 22 non traitées. Le taux d'AMH était diminué pendant et après le traitement par isotrétinoïne. Cette étude n'a pas permis de déterminer si les effets étaient irréversibles suite à l'arrêt du traitement par isotrétinoïne. (76)

Une étude chez l'animal et deux études humaines (incluant néanmoins peu de femmes) retrouvent donc une diminution du nombre de follicules et du taux d'AMH lors d'exposition à l'isotrétinoïne.

En général, les femmes prenant ce type de traitement souffrent d'acné sévère ; celui-ci pouvant être provoqué par un hyperandrogénisme. Cet hyperandrogénisme peut trouver sa source dans un SOPK. On peut donc se questionner sur un réel signal pour l'isotrétinoïne ou une conséquence de la pathologie qui conduit à l'utilisation de ce médicament.

CONCLUSION

L'impact des médicaments sur la fertilité féminine est actuellement très faiblement étudié. Nous rapportons les résultats de la première étude, descriptive sur les médicaments et infertilité féminine.

Dans notre étude, les médicaments les plus impliqués dans les déclarations d'effets indésirables sur la fertilité chez la femme enregistrées dans VIGIBASE® sont les médicaments du « système génito-urinaire » avec les contraceptifs surtout et le diéthylstilbestrol, les médicaments « antinéoplasiques et immunomodulateurs » et les médicaments du « système nerveux » avec notamment les neuroleptiques et les antidépresseurs.

Nous avons retrouvé des médicaments attendus dans cette étude, c'est-à-dire, connu comme pouvant affecter la fertilité féminine, comme le diéthylstilbestrol, les anticancéreux cytotoxiques et les AINS.

D'autres médicaments pour lesquels nous n'avons pas retrouvés de données montrant un lien avec l'infertilité féminine étaient plus inattendus. Pour certains d'entre eux, nous nous sommes interrogés sur le rôle de la pathologie ayant conduit à la prise du médicament (SEP avec interféron, maladie auto-immune avec étanercept...). Pour d'autres, comme les contraceptifs et les vaccins, la médiatisation et la mauvaise image auprès de la population ont pu conduire à une sur-déclaration d'effets indésirables. Enfin, on ne peut pas exclure la présence d'un signal pour ces médicaments.

Cette étude prouve la nécessité de réaliser des études scientifiques plus nombreuses et plus spécifiques pour évaluer l'impact réel de ces médicaments sur la fertilité chez la femme.

En cas d'infertilité féminine d'étiologie inconnue, il faut avoir le réflexe iatrogène, et penser à l'éventuel rôle des médicaments, prescrits, ou pris en automédication, comme les AINS.

ANNEXE 1 : médicaments par nombre de citations décroissant

Substance	Nombre de citations
Lévonorgestrel	516
Intrauterine contraceptive device	190
Medroxyprogesterone	181
Etonogestrel	93
Diethylstilbestrol	74
Etanercept	52
Ibuprofen	51
HPV vaccine	43
Levothyroxine	43
Adalimumab	42
Leuprorelin	35
Drospirenone;Ethinylestradiol	32
Sertraline	32
Isotretinoin	31
Ethinylestradiol;Etonogestrel	29
Hydrocodone;Paracetamol	29
Salbutamol	29
Fluoxetine	25
Natalizumab	22
Prednisone	22
Ethinylestradiol;Norelgestromin	21
Alprazolam	20
Paracetamol	20
Interferon beta-1a	19
Naproxen	19
Paroxetine	19
Risperidone	19
Valproic acid	19
Clomifene	18
Clonazepam	18
Bupropion	17
Ethinylestradiol;Norgestimate	17
Folic acid	17
Infliximab	16
Topiramate	16
Doxycycline	15
Ondansetron	15
Methotrexate	14
Metronidazole	14
Omeprazole	14

Vitamins	14
Fluticasone	13
Iron	13
Lamotrigine	13
Montelukast	13
Oxycodone;Paracetamol	13
Venlafaxine	13
Cetirizine	12
Citalopram	12
Esomeprazole	12
Ethinylestradiol;Levonorgestrel	12
Lorazepam	12
Quetiapine	12
Trazodone	12
Carbamazepine	11
Diazepam	11
Diclofenac	11
Vitamin d nos	11
Vitamins nos	11
Ciprofloxacin	10
Olanzapine	10
Prednisolone	10
Propranolol	10
Zolpidem	10
Amoxicillin	9
Azithromycin	9
Duloxetine	9
Lithium	9
Metformin	9
Metoclopramide	9
Progesterone	9
Ranitidine	9
Azathioprine	8
Ethinylestradiol;Norethisterone	8
Loratadine	8
Norethisterone	8
Sumatriptan	8
Testosterone	8
Acetylsalicylic acid	7
Amitriptyline	7
Aripiprazole	7
Calcium	7

Ciclosporin	7
Cyclobenzaprine	7
Escitalopram	7
Human menopausal gonadotrophin	7
Hydroxychloroquine	7
Lisinopril	7
Phentermine	7
Promethazine	7
Tramadol	7
Triamcinolone	7
Ustekinumab	7
Ascorbic acid	6
Cefalexin	6
Ceftriaxone	6
Cyclophosphamide	6
Desogestrel;Ethinylestradiol	6
Fexofenadine	6
Fluconazole	6
Fumaric acid	6
Hydrochlorothiazide	6
Ketorolac	6
Lansoprazole	6
Nitrofurantoin	6
Pantoprazole	6
Ribavirin	6
Valaciclovir	6
Vitamin b12 nos	6
Warfarin	6
Aciclovir	5
Beclometasone	5
Budesonide;Formoterol	5
Carisoprodol	5
Diphenhydramine	5
Famotidine	5
Furosemide	5
Gabapentin	5
Mesalazine	5
Methylphenidate	5

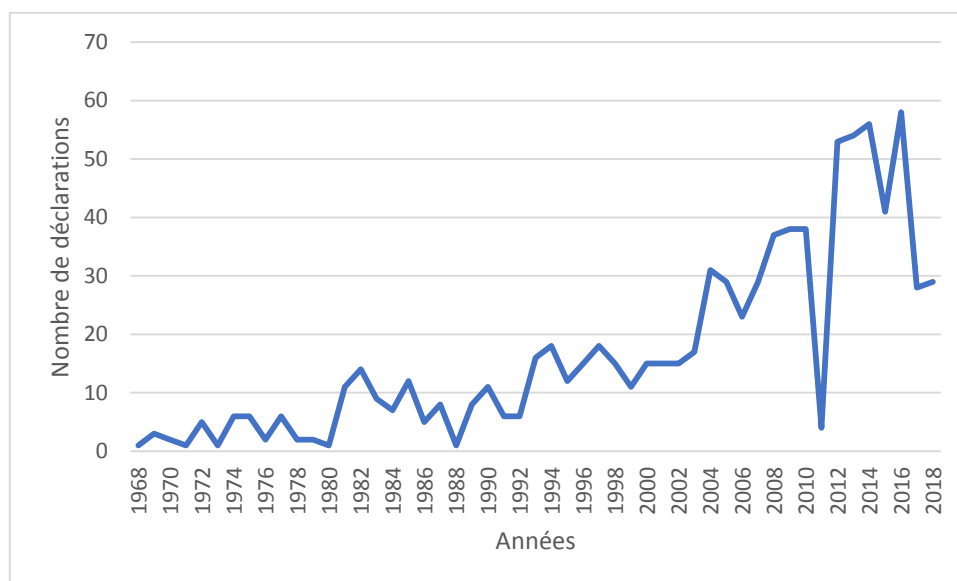
ANNEXE 2 : Médicaments les plus cités par ordre alphabétique

Médicament	Nombre de citations
Acetylsalicylic acid	7
Aciclovir	5
Adalimumab	42
Alprazolam	20
Amitriptyline	7
Amoxicillin	9
Aripiprazole	7
Ascorbic acid	6
Azathioprine	8
Azithromycin	9
Beclometasone	5
Budesonide;Formoterol	5
Bupropion	17
Calcium	7
Carbamazepine	11
Carisoprodol	5
Cefalexin	6
Ceftriaxone	6
Cetirizine	12
Ciclosporin	7
Ciprofloxacin	10
Citalopram	12
Clomifene	18
Clonazepam	18
Cyclobenzaprine	7
Cyclophosphamide	6
Desogestrel;Ethinylestradiol	6
Diazepam	11
Diclofenac	11
Diethylstilbestrol	74
Diphenhydramine	5
Doxycycline	15
Drospirenone;Ethinylestradiol	32
Duloxetine	9
Escitalopram	7
Esomeprazole	12
Etanercept	52
Ethinylestradiol;Etonogestrel	29
Ethinylestradiol;Levonorgestrel	12
Ethinylestradiol;Norelgestromin	21

Ethinylestradiol;Norethisterone	8
Ethinylestradiol;Norgestimate	17
Etonogestrel	93
Famotidine	5
Fexofenadine	6
Fluconazole	6
Fluoxetine	25
Fluticasone	13
Folic acid	17
Fumaric acid	6
Furosemide	5
Gabapentin	5
HPV vaccine	43
Human menopausal gonadotrophin	7
Hydrochlorothiazide	6
Hydrocodone;Paracetamol	29
Hydroxychloroquine	7
Ibuprofen	51
Infliximab	16
Interferon beta-1a	19
Intrauterine contraceptive device	190
Iron	13
Isotretinoin	31
Ketorolac	6
Lamotrigine	13
Lansoprazole	6
Leuprorelin	35
Levonorgestrel	516
Levothyroxine	43
Lisinopril	7
Lithium	9
Loratadine	8
Lorazepam	12
Medroxyprogesterone	181
Mesalazine	5
Metformin	9
Methotrexate	14
Methylphenidate	5
Metoclopramide	9
Metronidazole	14
Montelukast	13
Naproxen	19
Natalizumab	22

Nitrofurantoin	6
Norethisterone	8
Olanzapine	10
Omeprazole	14
Ondansetron	15
Oxycodone;Paracetamol	13
Pantoprazole	6
Paracetamol	20
Paroxetine	19
Phentermine	7
Prednisolone	10
Prednisone	22
Progesterone	9
Promethazine	7
Propranolol	10
Quetiapine	12
Ranitidine	9
Ribavirin	6
Risperidone	19
Salbutamol	29
Sertraline	32
Sumatriptan	8
Testosterone	8
Topiramate	16
Tramadol	7
Trazodone	12
Triamcinolone	7
Ustekinumab	7
Valaciclovir	6
Valproic acid	19
Venlafaxine	13
Vitamin b12 nos	6
Vitamin d nos	11
Vitamins	14
Vitamins nos	11
Warfarin	6
Zolpidem	10

ANNEXE 3 : Nombre de publications sur l'infertilité féminine par an



BIBLIOGRAPHIE

1. N Marieb H, Lachaise R. Biologie humaine - Principes d'anatomie et de physiologie. 8ème édition. Pearson - Education Française; 2008.
2. Barillier H. La stérilité féminine. Prise en charge actuelle en France. [Caen]: Faculté de pharmacie de Caen; 2007.
3. Professeur Patrat. UE7 cours Folliculogénèse [Internet]. 2017. Disponible sur: https://12bichat2017-2018.weebly.com/uploads/1/1/2/5/112587633/p2_ue7_cours_7_folliculog%C3%A9n%C3%A8se_ron%C3%A9o.pdf
4. Cziba JC, Montella A. Biologie de la reproduction. Sauramps médical; 1993.
5. VASSEUR A-L. L'infertilité féminine en France en 2011. [Paris]: Paris Descartes; 2011.
6. Bertrand L. Traitements actuels de l'infertilité dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Faculté pharmacie de Nancy; 2003.
7. Courbiere B, Carcopino X. Gynécologie obstétrique nouvelle édition 2012. Vernazobres-Grego.
8. Johnson MH, Everitt BJ, Leroy F. Reproduction - Traduction de la cinquième édition anglaise. Bruxelles: De Boeck Université; 2002.
9. Ferreira M, Sanchez ET, Gatimel N, Fajau C, Lesourd F, Bujan L, et al. Parenthood and separation in couples 6 years after their first infertility consultation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. mars 2016;198:7- 11.
10. Fécondité selon l'âge détaillé de la mère en 2017 | Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381386#graphique-Donnes>
11. Zorn JR, Savale M. Stérilité du couple. Masson. 2005.
12. Lauraire C. La procréation médicalement assistée et sa prise en charge à l'officine. [Lille]: Faculté de pharmacie de Lille; 2017.
13. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2007;36(5):423- 46.
14. Les troubles de la fertilité - Etat de connaissance et pistes pour la recherche. INSERM et Agence de la biomédecine; 2012 déc.
15. Bouchard P. Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction Vol 32, n°3-C2 Physiopathologie et diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. 2003; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/showarticlefile/114720/pdf_50073.pdf
16. Hugon-Rodin J, Christin-Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée. EMC - Endocrinol - Nutr. avr 2012;9(2):1- 14.

17. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2015;42(1):15- 25.
18. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2008;23(3):699- 708.
19. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* déc 2012;39(4):535- 49.
20. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. Endométriose et infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2006;34(5):379- 84.
21. Ardaens Y, Levaillant J-M, Bady J, Coquel P. Malformations utérines et du tractus génital féminin. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesr534-60532* [Internet]. 11 janv 2013; Disponible sur: <https://www-em--premium-com-s.docadis.ups-tlse.fr/article/771602/resultatrecherche/6>
22. Rossier DM-C, Bays V, Vial Y. M.-C. Rossier V. Bays Y.Vial C. Achdari. *Rev Médicale Suisse.* 2008;8.
23. Aubriot FX, Dubuisson JB, Henrion R. [Epidemiology of tubal lesions. Apropos of 588 microsurgical plastic procedures and 69 in vitro fertilisations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1986;15(2):141- 6.
24. Mylonas I. Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading? *Arch Gynecol Obstet.* mai 2012;285(5):1271- 85.
25. Tran D-K, Leroy J-L, Persch M, Bongain A, Daoudi K, Nguyen BMN, et al. Stérilité tubopéritonéale. *Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesgy00-09614* [Internet]. Disponible sur: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/1944/resultatrecherche/12>
26. Cloppet C. Prise en charge d'un symptôme sexuel par les médecins généralistes : le vaginisme [Internet]. Paris Descartes; 2017. Disponible sur: https://www.sftg.eu/media/2017_these_chloe_cloppet__032427800_1524_13042018.pdf
27. Collège des enseignant d'endocrinologie , diabète et maladies métaboliques (CEEDMM). Item 29 : Infertilité du couple conduite de la première consultation. 2010.
28. Hassan MAM, Killick SR. Is previous use of hormonal contraception associatedwith a detrimental effect on subsequent fecundity ? In: *Human reproduction.* 2004. p. 344- 51.
29. Barnhart et al. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. In: *Fertility and sterility.* 2009.
30. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception.* nov 2011;84(5):465- 77.

31. Mendonça LLF, Khamashta MA, Nelson- Piercy C, Hunt BJ, Hughes GRV. Non-steroidal anti- inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology*. 1 août 2000;39(8):880- 2.
32. Salman S, Sherif B, Al-Zohyri A. Effects of Some Non Steroidal Anti-Inflammatory on Ovulation in woman with mid musculoskeletal pain. *Ann Rheum Dis*. juin 2015;74:117.1-117.
33. Sociedad Espanola de Médicos de Atencion Primaria (SEMERGEN. Antiinflamatorios noesteroides e infertilidad Non-steroidal anti-inflammatory drugs and infertility Sr. 2016.
34. Les anti-inflammatoires pris en début de grossesse font plus que doubler le risque de fausse couche [Internet]. Disponible sur: <https://recherche.chusj.org/fr/Communications/Nouvelles/2011/Les-anti-inflammatoires-pris-en-debut-de-grossesse>
35. Provost M, Eaton JL, Clowse MEB. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. 2014;26(3). Disponible sur: www.co-rheumatology.com
36. Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 16 août 2003;327(7411):368.
37. Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. avr 2004;18(2):219- 32.
38. Volkan T, Kutluk O. Sexual and fertility adverse effects associated with chemotherapy treatment in women. NY, USA: New York Medical College, Innovation for fertility preservation and IVF and Department of obstetrics and gynecology; 2014.
39. Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent A-S, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. déc 2015;10(1). Disponible sur: <http://www.ajrd.com/content/10/1/136>
40. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 1996;14(5):1718- 29.
41. Çil AP, Leventoglu A, Sönmezer M, Soylikoç R, Oktay K. Assessment of ovarian reserve and Doppler characteristics in patients with multiple sclerosis using immunomodulating drugs. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 1 déc 2009;10(4):213- 9.
42. Forman R, Gilmour-White S, Forman N. Drug-induced infertility and sexual dysfunction. Press Syndicate of the University of Cambridge; 1996.
43. Chapman RM. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol*. mars 1982;9(1):84- 94.
44. Wallach EE, Damewood MD, Grochow LB. Prospects for Fertility after Chemotherapy or Radiation for Neoplastic Disease. *Fertil Steril*. avr 1986;45(4):443- 59.

45. Postpubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty - The Journal of Pediatrics [Internet]. Disponible sur: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(77\)81305-X/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(77)81305-X/pdf)
46. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L'Encéphale*. févr 2014;40(1):86- 94.
47. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinol*. 2005;2(1):50-76.
48. Brue T, Delemer B. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies [Internet]. Société Française d'Endocrinologie; Disponible sur: http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/defhy/defhy_Brue2006MCEDconsensusHPRL%283%29.pdf
49. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. This work was sponsored by Eli Lilly and Company. *Psychoneuroendocrinology*. avr 2003;28:55- 68.
50. Casilla-Lennon MM, Meltzer-Brody S, Steiner AZ. The effect of antidepressants on fertility. *Am J Obstet Gynecol*. sept 2016;215(3):314.e1-314.e5.
51. Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Self-reported use of pharmaceuticals and primary ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1993;151-156.
52. Tournaire M, Devouche E, Espié M, Asselain B, Levadou A, Cabau A, et al. Cancer Risk in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. *Thérapie*. oct 2015;70(5):433- 41.
53. SABBAN F, HOUFFLIN-DEBARGE V, LUCOT JP, VAAST P, DUFOUR P, CODACCIONI X, et al. DES syndrome et grossesse. /data/revues/03682315/00320006/9/ [Internet]. 9 mars 2008; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/114814>
54. Roupa Z, Polikandrioti M, Sotiropoulou P, Faros E, Koulouri A, Wozniak G, et al. Causes of infertility in women at reproductive age. *HSJ*. 2009;3(2):80-87.
55. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G, others. Enquête nationale périnatale 2003: situation en 2003 et évolution depuis 1998. 2003; Disponible sur: <http://lara.inist.fr/handle/2332/1299>
56. Enquête nationale de périnatalité de 2016 [Internet]. INSERM et la DREES; 2017 oct. Disponible sur: http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_enp_2016.pdf
57. UMC | VigiBase [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
58. Uppsala Monitoring CentreCentre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments. Que signifie être membre du Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale [Internet]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/media/1073/etre-membre-fr.pdf>
59. UMC | VigiLyze [Internet]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

60. UMC | Learn more about WHO-ART [Internet]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/services/learn-more-about-who-art/>
61. UMC | WHODrug Cross Reference ATC 5 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/whodrug-cross-reference-atc-5/>
62. YAZAMI A. Evolution de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques au Maroc (2004-2015). 2017;
63. Déclaration de Berlin sur la Pharmacovigilance. Rev Prescrire Avril 2005. avr 2005;276- 16.
64. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=697
65. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
66. VIDAL - Leuproréline [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/2080/leuproreline/>
67. Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation. Datarevues03998320002706-7618 [Internet]. 29 févr 2008; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99549>
68. Arkuran C, McComb P. Crohn's disease and tubal infertility: the effect of adhesion formation. Clin Exp Obstet Gynecol. 2000;27(1):12- 3.
69. Roux T, Courtillot C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. J Neurol. avr 2015;262(4):957- 60.
70. Carp HJA, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. J Autoimmun. mai 2012;38(2- 3):J266- 74.
71. DeLong G. A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25–29 who received a human papillomavirus vaccine injection. J Toxicol Environ Health A. 18 juill 2018;81(14):661- 74.
72. Rousset-jablonski C, Poilblanc M, Golfier F. Traitement médical de l'endométriose. Réal En Gynécologie Obstétrique [Internet]. avr 2016; Disponible sur: <https://www.fiv.fr/media/traitement-medical-de-l-endometriose.pdf>
73. Abdinasab M, Dehghani Firouzabadi R, Farajkhoda T, Abdoli AM. Lack of Association between Cu T-380A Intrauterine Device and Secondary Infertility in Iran. Int J Fertil Steril. 2017;10(4):343- 9.
74. Abali R, Yuksel MA, Aktas C, Celik C, Guzel S, Erfan G, et al. Decreased ovarian reserve in female Sprague-Dawley rats induced by isotretinoin (retinoic acid) exposure. Reprod Biomed Online. 2013;27(2):184- 91.
75. Cinar SL, Kartal D, Aksoy H, Cinar E, Aydin T, Öz L, et al. Long-term effect of systemic isotretinoin on female fertility. Cutan Ocul Toxicol. 3 avr 2017;36(2):132- 4.

76. Sikar Aktürk A, Abalı R, Yüksel MA, Güzel EÇ, Güzel S, Kıran R. The effects of isotretinoin on the ovarian reserve of females with acne. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* janv 2014;30(1):30- 3.

RESUME en français :

Actuellement, l'impact des médicaments sur la fertilité chez la femme est très peu étudié. Nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective sur les effets indésirables des médicaments sur la fertilité chez la femme dans la base de données internationale VIGIBASE®. Nous avons sélectionné les cas en filtrant sur les termes MedDRA « infertilité » et « infertilité féminine ». Nous avons retrouvé 1806 cas d'infertilité féminine déclarés entre 1967 et le 13 Novembre 2017 (date d'extraction des données). L'âge des patientes est souvent compris entre 20 et 40 ans. Les médicaments les plus fréquemment imputés dans l'infertilité féminine étaient ceux des classes médicamenteuses « système génito-urinaire et hormones sexuelles » (51,4%), « antinéoplasiques et immunomodulateurs » (19,9%) et « système nerveux » (8,1%). Les médicaments les plus cités étaient le lévonorgestrel, les dispositifs intra-utérins, la médroxyprogestérone, l'éthinylestradiol, le diéthylstilbestrol, l'étanercept, l'ibuprofène, le vaccin contre le papillomavirus, la lévothyroxine et l'adalimumab.

Cette étude identifie des médicaments attendus et déjà connus comme ayant un impact sur la fertilité féminine (DES, anticancéreux) mais aussi des médicaments non attendus (anticorps monoclonaux, isotrétinoïne, vaccin contre le papillomavirus).

ADVERSE DRUG REACTIONS ON FEMALE FERTILITY : A STUDY IN VIGIBASE® :

Few studies have investigated drug effects on female fertility. We conducted a descriptive study investigating adverse drug reactions (ADRs) on female fertility reported in VIGIBASE®.

Material and methods :

ViGIBASE® is an international Pharmacovigilance database created in 1960 and holding over 16 million of ADRs. All reports of ADRs on female fertility registered on VIGIBASE® between 1967 and December 2017 were analyzed. Female infertility reports were identified using the MedDRA specific terms: "infertility" and "female infertility".

Results :

Among the 16,074,663 safety reports registered in VIGIBASE®, 1,806 ADRs (0.1‰) on female fertility were reported from 1967 to December 2017 in VIGIBASE®. Notifications increased over time since 2008. Patients are mostly between 20 and 40 years old, a period corresponding to a desire of maternity. ATC classes of drugs involved in female infertility were "genitourinary system and sex hormones" (n=928 cases, 51.4%), "antineoplastic agents and immunomodulating agents" (n=359, 19.9%) and "nervous system" (n=146, 8.1%). The most cited "suspected" drugs were levonorgestrel, intrauterine contraceptive device, medroxyprogesterone, étonogestrel, DES, etanercept, ibuprofen, HPV vaccine, levothyroxine and adalimumab.

Conclusion

In this study we found some drugs already known to impair female fertility, like alkylating agents and diethylstilbestrol. More interesting, the present work described signals for drugs not known to induce this ADR like isotretinoin.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Infertilité féminine, effet indésirable médicamenteux, pharmacovigilance, VIGIBASE®, médicaments.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Service de Pharmacologie Clinique et Médicale. Faculté de Médecine, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse**Directeur de thèse : Docteur Isabelle LACROIX**