

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021/TOU3/2098

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

GROSJEAN Justine

**ACCOMPAGNEMENT OFFICINAL
DU COUPLE EN PARCOURS DE PMA**

Le 13 décembre 2021

Directeur de thèse : SÉRONIE-VIVIEN Sophie

JURY

Président : SÉRONIE-VIVIEN Sophie, Maître de Conférence de Universités
1er assesseur : SAINTE-MARIE Yannis, Maître de Conférence de Universités
2ème assesseur : GUYENNON Eugénie, Pharmacienne et formatrice en périnatalité



**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
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 BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	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. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	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. BOUAJILA 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
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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
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. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

A Madame Sophie SÉRONIE-VIVIEN

C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité et vos conseils avisés. Ceux-ci sont d'autant plus précieux de par votre talent d'écriture et votre connaissance du milieu de l'édition.

A Monsieur Yannis SAINTE-MARIE

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse et pour vos enseignements durant ces années d'étude.

A Madame Eugénie GUYENNON

Je suis ravie que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci d'apporter votre vision du milieu officinal et du monde de la formation.

A Monsieur Xavier LABAT-LABOURDETTE

Pour ces mois formateurs passés à vos côtés. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré, votre confiance et cette vision de l'officine que vous m'avez transmise. Vous êtes un modèle à suivre. Merci également à toute l'équipe officinale et à Frédéric GAVEAU pour leur accueil et leur disponibilité.

A mes proches,

Enfin, je tiens à remercier mes proches pour leur soutien tout au long de ces études : ma famille, ma belle-famille, mes amis et mon Amour. Merci pour tous les merveilleux moments passés à vos côtés. Merci d'avoir toujours cru en moi et pour vos encouragements durant toutes ces années.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
SERMENT DE GALIEN	4
TABLE DES MATIÈRES	5
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
Introduction	11
PARTIE I : LA REPRODUCTION : DE LA PHYSIOLOGIE À LA PATHOLOGIE	12
I. Physiologie de la reproduction	13
A. L'appareil reproducteur masculin	13
1. Les testicules	13
2. La spermatogenèse : fonction exocrine des testicules	14
3. Fonction endocrine des testicules	17
B. L'appareil reproducteur féminin	19
1. Les ovaires	19
2. L'utérus	19
3. Ovogenèse et folliculogenèse	20
a. Vie embryonnaire	20
b. A partir de la puberté	21
c. Début du cycle menstruel : la phase folliculaire et proliférative	22
d. Période pré-ovulatoire et ovulation	24
e. Phase lutéale : phase sécrétoire	25
f. Evolution en l'absence de fécondation	26
C. La fécondation	28
1. Remontée des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines et capacitation	28
2. Fécondation proprement dite	28
a. Fixation du spermatozoïde à la zone pellucide et réaction acrosomique	28
b. Fusion membranaire du spermatozoïde et de l'ovocyte	29
3. Activation ovocytaire	29
a. Réaction corticale	29
b. Achèvement de la méiose	29
4. Développement du zygote et nidation	30
II. Pathologie de la reproduction	31
A. Épidémiologie de la fertilité et de l'infertilité	31
B. Les causes d'infertilité masculine	33
1. Azoospermie sécrétoire non obstructive	33
2. Azoospermie excrétoire obstructive	34

3. Oligo-asthéo-térato-spermie (OAT)	34
4. Anomalie fonctionnelle de l'éjaculation	35
C. Les causes d'infertilité féminine	36
1. Anovulation et dysovulation	36
2. Obstacles mécaniques	37
3. Endométriose	38
4. Les troubles de la sexualité	38
D. Les causes d'infertilités mixtes ou liées au couple	39
III. Premiers doutes sur la fertilité chez le couple et rôle du pharmacien	40
A. Test de grossesse	40
1. Particularité du test de grossesse	40
2. Conseils associés à la délivrance	41
B. Les facteurs de risques de l'infertilité	43
C. Les autres conseils du pharmacien	46
1. Repérage de la période d'ovulation	46
a. La courbe de température basale	46
b. Observation de la glaire cervicale	47
c. Test d'ovulation	47
2. Compléments alimentaires	48
a. Compléments alimentaires pour l'homme	48
b. Compléments alimentaires pour la femme	49
c. Recommandations du pharmacien	50
3. Rassurer et orienter	51
PARTIE II : LE PARCOURS DE PMA EN PRATIQUE	52
I. Le bilan d'infertilité : première étape du parcours de PMA	53
A. L'anamnèse	53
1. Anamnèse de l'homme	53
2. Anamnèse de la femme	54
3. Anamnèse du couple	55
B. Examens de première intention	56
1. Examens de première intention chez l'homme	56
a. Examen clinique	56
b. Spermogramme et spermocytogramme	56
2. Examens de première intention chez la femme	57
a. Examen clinique	57
b. Echographie pelvienne endovaginale	57
c. Bilan hormonal	58
d. Hystérosalpingographie (HSG)	58
C. Examens de deuxième intention	60
1. Examens complémentaires chez l'homme	60
2. Examens complémentaires chez la femme	61

3. Examens complémentaires chez le couple	62
II. Stratégies thérapeutiques	63
A. Les stratégies thérapeutiques hors PMA	63
B. Les stratégies thérapeutiques de PMA	65
1. L'insémination intra-utérine (IIU)	66
a. Les indications de l'IIU	66
b. Les étapes de l'IIU	66
2. La Fécondation in vitro (FIV)	68
a. Les indications de la FIV	68
b. Les étapes de la FIV	69
3. L'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)	73
4. Transfert d'embryons congelés (TEC)	73
C. Stimulation de la folliculogénèse	75
1. Recrutement paucifolliculaire	75
a. Le citrate de clomifène	75
b. La pompe à GnRH	76
c. Les gonadotrophines	76
2. Recrutement plurifolliculaire	77
a. Protocole antagoniste	78
b. Protocole agoniste long	79
c. Protocole agoniste court	80
3. Complications	81
a. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)	81
b. Risque thrombo-embolique	84
c. Torsions d'annexe	84
d. Grossesse multiple	84
D. Stimulation de la spermatogénèse	86
PARTIE III : DISPENSATION D'UN TRAITEMENT DE PMA	87
I. Les médicaments	88
A. Les médicaments de la stimulation ovarienne	88
1. Le citrate de clomifène	88
2. La pompe à GnRH : Lutrelef® et LutrePulse®	89
3. Les antagonistes de la GnRH	92
a. Cetrotide®	93
b. Orgalutran®	95
c. Fyremadel®	97
4. Les agonistes de la GnRH	97
a. Synarel®	97
b. Decapeptyl® 0,1mg	100
c. Decapeptyl® LP 3 mg	102
5. Les gonadotrophines	102

a. FSH	103
Bemfola®	103
Elonva®	106
Gonal-F®	108
Ovaleap®	111
Puregon®	115
Rekouvelle®	117
Fostimonkit®	119
b. FSH et LH	121
Pergoveris®	121
Fertistart Kit®	122
Menopur®	124
c. LH	126
Luveris®	126
6. Ovitrelle® : inducteur de l'ovulation	128
B. Les médicaments de soutien de la phase lutéale	131
1. La progestérone	131
a. Progestérone micronisée	131
b. Progiron®	132
c. Crinone®	133
d. Dydrogestérone : Duphaston®	134
C. Les médicaments de pré-stimulation	136
1. Pilule oestroprogestative	136
2. L'œstradiol	136
D. Les médicaments annexes	137
II. Les conseils du pharmacien d'officine	139
A. Les conseils liés aux médicaments	139
B. Les autres conseils liés aux difficultés rencontrées lors du parcours de PMA	142
1. S'organiser autour de la PMA	142
2. Répercussion sur le quotidien	143
PARTIE IV : OUTILS D'AIDE À LA DISPENSATION	146
Fiche sur l'infertilité	147
Fiche sur les médicaments et protocoles	148
Tableau sur les médicaments	150
Démarche à suivre lors d'une délivrance de traitement de PMA	154
Les points à aborder : PMA RECO	155
CONCLUSION	156
BIBLIOGRAPHIE	157

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Représentation schématique du testicule, de l'épididyme et du canal déférent [4].....	14
<u>Figure 2</u> : Schéma de la paroi d'un tube séminifère [3].....	15
<u>Figure 3</u> : Schéma d'un spermatozoïde [8].....	16
<u>Figure 4</u> : Régulation hormonale de la spermatogenèse par l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	18
<u>Figure 5</u> : Schéma de la folliculogenèse [11].....	20
<u>Figure 6</u> : Régulation hormonale de la phase folliculaire par l'axe hypothalamo-hypophysaire....	25
<u>Figure 7</u> : Schéma récapitulatif du cycle menstruel [3].....	27
<u>Figure 8</u> : Stratégie de prise en charge du couple infertile [41].....	65
<u>Figure 9</u> : Protocole antagoniste.....	79
<u>Figure 10</u> : Protocole agoniste long.....	80
<u>Figure 11</u> : Protocole agoniste court.....	81
<u>Figure 12</u> : Auto-injecteur LutrePulse® [57].....	90
<u>Figure 13</u> : Composition d'une boîte de Cetrotide® [62].....	93
<u>Figure 14</u> : Schéma d'une seringue d'Elonva® [75]	106
<u>Figure 15</u> : Représentation d'un stylo de Gonal-F® [77].....	109
<u>Figure 16</u> : Stylo Ovaleap Pen® [80].....	112
<u>Figure 17</u> : Stylo Puregon Pen® et cartouches Puregon® [82].....	115
<u>Figure 18</u> : Éléments du stylo Rekovelle® [85].....	118

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CFA : Compte des Follicules Antraux

DNC : Délai Nécessaire pour Concevoir

FIV : Fécondation *In Vitro*

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : Hormone de libération des Gonadotrophines hypophysaires

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine

HMG : Gonadotrophine Ménopausique Humaine

HSG : Hystérosalpingographie

ICSI : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïdes

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IUI : Insémination Intra-Utérine

IM : Intramusculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LH : Hormone Lutéinisante

LP : Libération Prolongée

OAT : Oligo-Asthéno-Térato-spermie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMA : Procréation Médicalement Assistée

r-hFSH : Hormone Folliculo-Stimulante humaine recombinante

r-hLH : Hormone Lutéinisante humaine recombinante

SA : Semaine d'Aménorrhée

SC : Sous-Cutané

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

TCA : Troubles du Comportement Alimentaire

TEC : Transfert d'embryon congelé

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

La procréation a toujours eu une place importante dans la société. Elle est, pour une majorité d'individus, une étape incontournable d'une vie accomplie voire une fin en soi. C'est pourquoi, lorsque des difficultés à concevoir un enfant sont présentes, les couples se tournent vers la procréation médicalement assistée (PMA), un parcours parfois long et éreintant tant physiquement que moralement.

En France, la fertilité des couples est en baisse amenant un couple sur 7, soit 15% des couples, à consulter pour infertilité. Plusieurs facteurs socioculturels et environnementaux peuvent expliquer cette baisse de la fertilité, notamment le désir de parentalité plus tardif, possible grâce à l'essor de la contraception féminine ces dernières décennies. Par ailleurs, le nombre de tentatives de PMA continue d'augmenter légèrement atteignant un peu plus de 148000 essais en 2018 contre 142000 en 2012. Dans ce sens, le pourcentage d'enfants nés par PMA comparé au nombre total de naissances sur une année est également en hausse avec 3,3% des naissances issues de PMA en 2018 contre 2,6% en 2009 [1].

Cet accès à la PMA n'aurait pas été possible sans les progrès considérables dans ce domaine. Après la création des premières banques de sperme dans les années 1970, le premier "bébé éprouvette" a vu le jour en 1978 au Royaume-Uni grâce à Robert Edward et Patrick Steptoe. D'autres techniques ont par la suite été développées comme la stimulation de l'ovulation, l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes et le développement de la vitrification gamétaire et embryonnaire [2].

En tant que professionnel de santé, le pharmacien d'officine a toute sa place dans l'accompagnement d'un couple en PMA. Cependant, la PMA et les médicaments associés restent très peu abordés lors de notre cursus. Cette thèse a donc pour but d'aider le pharmacien d'officine et son équipe à mieux appréhender une ordonnance de PMA. Après un rappel sur la fécondation et les principales étiologies de l'infertilité, nous présenterons le bilan d'infertilité et les différentes techniques et protocoles de PMA qui en découlent. Par la suite les médicaments seront présentés en insistant sur les conseils associés lors de la délivrance. Enfin, pour un aspect plus pratique, des outils d'aide à la dispensation seront proposés.

PARTIE I

LA REPRODUCTION : DE LA
PHYSIOLOGIE À LA PATHOLOGIE

I. Physiologie de la reproduction

A. L'appareil reproducteur masculin

L'appareil reproducteur masculin a pour fonction la formation et l'expulsion des gamètes mâles appelées spermatozoïdes. Il est composé des testicules, des voies génitales excrétrices (épididymes, canaux déférents), des glandes annexes (prostata, vésicules séminales, glandes bulbo-urétrales) et du pénis [3].

1. Les testicules

Les testicules, gonades mâles, assurent deux fonctions : la production de spermatozoïdes appelée spermatogenèse (fonction exocrine) et la sécrétion d'hormones androgènes (fonction endocrine).

Les testicules sont des organes pairs situés dans le scrotum, à l'extérieur de la cavité abdominale [4]. A ce niveau, la température est inférieure à la température corporelle (34-35°C) pour permettre le bon déroulement de la spermatogenèse [5].

L'albuginée, tissu conjonctif riche en collagène, cloisonne le testicule en 200 à 300 lobules qui contiennent chacun deux à trois tubes séminifères, siège de la spermatogenèse [3].

La paroi des tubes séminifères est formée de deux types de cellules : des cellules germinales à différents stades de division et différenciation et les cellules de Sertoli, cellules somatiques qui s'étendent de la lame basale jusqu'à la lumière du tube. Entre ces tubes séminifères, se trouve un tissu conjonctif lâche contenant de nombreux vaisseaux sanguins et des cellules endocrines appelées cellules de Leydig [5]. Les tubes séminifères se réunissent et débouchent ensuite dans les voies spermatiques intra-testiculaires (tubes droits et *rete testis*) [6]. Chaque testicule compte près de 800 tubes séminifères chez un jeune adulte [4].

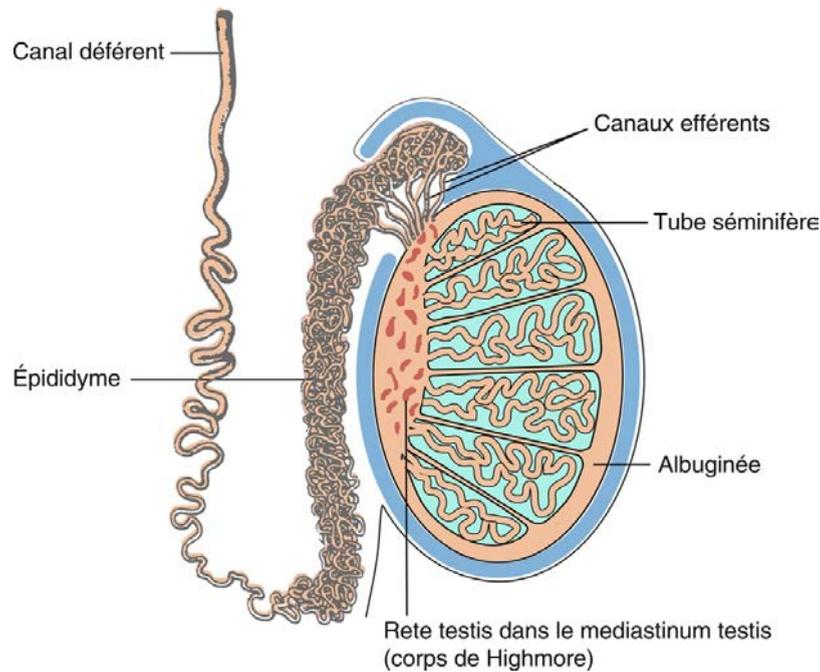


Figure 1 : Représentation schématique du testicule, de l'épididyme et du canal déférent [4]

2. La spermatogenèse : fonction exocrine des testicules

La spermatogenèse est un processus complexe qui permet la transformation d'une cellule germinale diploïde en cellules très spécialisées : les spermatozoïdes. Ce processus continu commence à la puberté et est maximal chez le jeune adulte avec une production de 200 à 300 millions de spermatozoïdes par jour [4].

La spermatogenèse dure 74 jours et se déroule dans la paroi des tubes séminifères, en plusieurs étapes :

- A la périphérie des tubes séminifères, les spermatogonies, cellules souches germinales diploïdes, vont après plusieurs mitoses se transformer en spermatocytes I (cellules diploïdes). Cette première étape dure 27 jours.
- Les spermatocytes I aboutissent après la division réductionnelle de la méiose à des spermatocytes II (cellules haploïdes). Cette étape dure 23 jours.

- Le jour suivant, la division équationnelle de la méiose permet l'obtention des spermatides.
- Pendant les 23 jours restants, près de la lumière des tubes séminifères, se déroule la spermiogenèse. C'est l'étape de différenciation des spermatides en spermatozoïdes avec condensation et allongement du noyau, formation de l'acrosome et du flagelle et élimination du cytoplasme.
- Les spermatozoïdes sont ensuite libérés dans la lumière des tubes séminifères. Cependant, à ce stade, ces derniers n'ont acquis ni leur mobilité, ni leur pouvoir fécondant [3,7].

Les cellules de Sertoli :

Les cellules germinales se divisent et se différencient le long des cellules de Sertoli, cellules indispensables à la spermatogenèse. Ces dernières ont en plus de leur rôle de soutien, de nutrition et de phagocytose, un rôle de protection auto-immune. En effet, les cellules de Sertoli sont reliées entre elles par des jonctions serrées et forment la barrière hémato-testiculaire. Cette dernière empêche le matériel antigénique créé au cours de la spermatogenèse de passer dans la circulation sanguine et de déclencher une réponse auto-immune aux spermatozoïdes. Enfin, les cellules de Sertoli ont un rôle régulateur de la spermatogenèse par leurs interactions hormonales et la synthèse de plusieurs protéines (hormones, facteurs de croissance) [4,5,7].

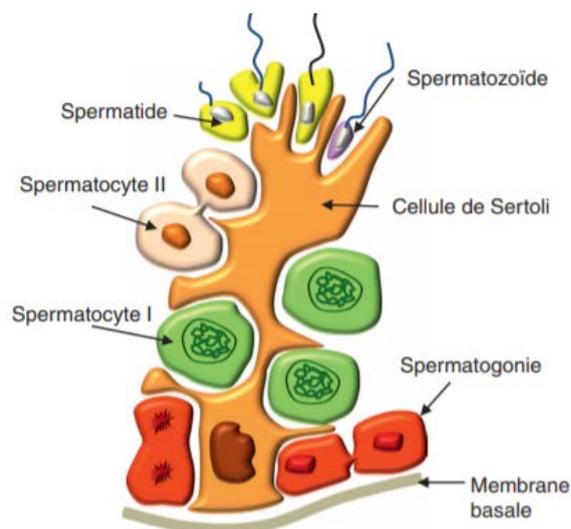


Figure 2 : Schéma de la paroi d'un tube séminifère [3]

Les spermatozoïdes :

Le spermatozoïde est une cellule spécialisée, formée de trois segments : la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle.

- La tête, allongée, est formée essentiellement du noyau condensé. Elle est coiffée de l'acrosome renfermant de nombreuses enzymes hydrolytiques nécessaires à la fécondation.
- Le flagelle permet la motilité du spermatozoïde.
- La pièce intermédiaire relie la tête au flagelle. Elle est riche en mitochondries qui fournissent l'énergie nécessaire à la motilité du flagelle [5].

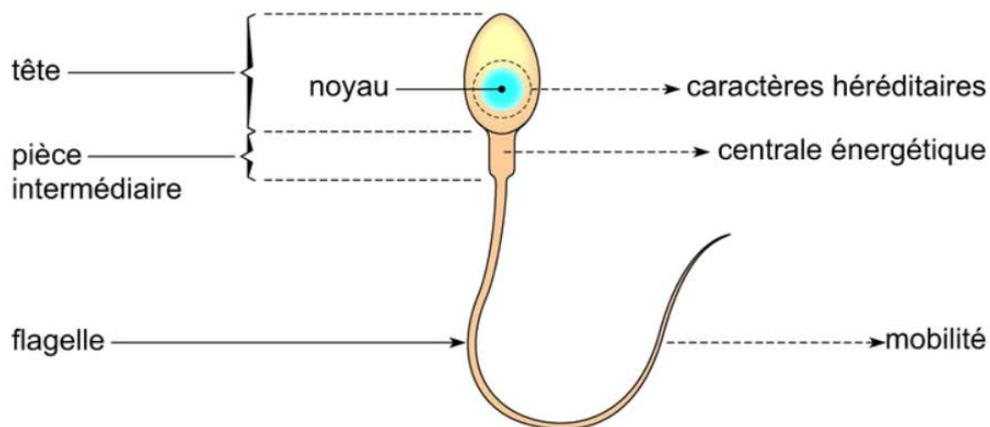


Figure 3 : Schéma d'un spermatozoïde [8]

Composition et formation du sperme :

Après libération dans la lumière des tubes séminifères, les spermatozoïdes transitent par les voies spermatiques intra-testiculaires, les canaux efférents puis l'épididyme, lieu de maturation et stockage des spermatozoïdes. Leur maturation permet l'acquisition de leur motilité, le noyau se condense davantage et de nouvelles protéines de surface, essentielles à la fécondation, apparaissent [3,5].

Les spermatozoïdes stockés dans la queue de l'épididyme sont libérés au moment de l'éjaculation en passant par le canal déférent, le canal éjaculateur puis l'urètre au niveau du pénis, organe de la copulation. Durant ce trajet, ils vont se mélanger au liquide séminal

sécrété pour les deux tiers par les vésicules séminales et pour un tiers par la prostate [3]. Cet éjaculat, d'un volume compris entre 2 et 6 mL, permet en moyenne la libération de 300 millions de spermatozoïdes et nécessite d'être alcalin pour neutraliser l'acidité vaginale lors de la fécondation [5]. Les spermatozoïdes restent ensuite viables dans les voies génitales de la femme pendant environ 5 jours.

3. Fonction endocrine des testicules

La fonction endocrine des testicules est assurée par les cellules de Leydig qui vont synthétiser et sécréter une hormone stéroïdienne, la testostérone, dont une partie est convertie en DHT (dihydrotestostérone) par la 5 α -réductase. Ces hormones permettent l'acquisition des caractères sexuels primaires et secondaires [5].

La testostérone a également un rôle majeur dans la spermatogenèse et la maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme. Dans les tubes séminifères et l'épididyme, la testostérone est concentrée et liée à l'ABP (*Androgen Binding Protein*), une protéine transportant les androgènes qui est synthétisée par les cellules de Sertoli [6].

La sécrétion de testostérone est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

- Au niveau de l'hypothalamus, l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) est sécrétée de façon pulsatile toutes les 60 à 90 minutes [7].
- Au niveau de l'antéhypophyse, la GnRH provoque la libération de la LH (*luteinizing hormone*) et de la FSH (*follicle stimulating hormone*).
- Au niveau des testicules, la LH agit sur les cellules de Leydig qui sécrètent la testostérone, tandis que la FSH agit sur les cellules de Sertoli qui sécrètent entre autres, l'ABP et l'inhibine. Cette dernière limite les mitoses des spermatogonies. Par son action sur les cellules de soutien de la spermatogenèse, la FSH est donc également indispensable.

Ces sécrétions sont régulées par plusieurs boucles de rétrocontrôles négatifs :

- La testostérone inhibe la sécrétion de LH et GnRH respectivement au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus.
- L'inhibine inhibe quant à elle, la sécrétion de FSH au niveau de l'hypophyse. Lorsque le nombre de spermatozoïdes augmente, le taux d'inhibine augmente et entraîne un rétrocontrôle négatif [4-6].

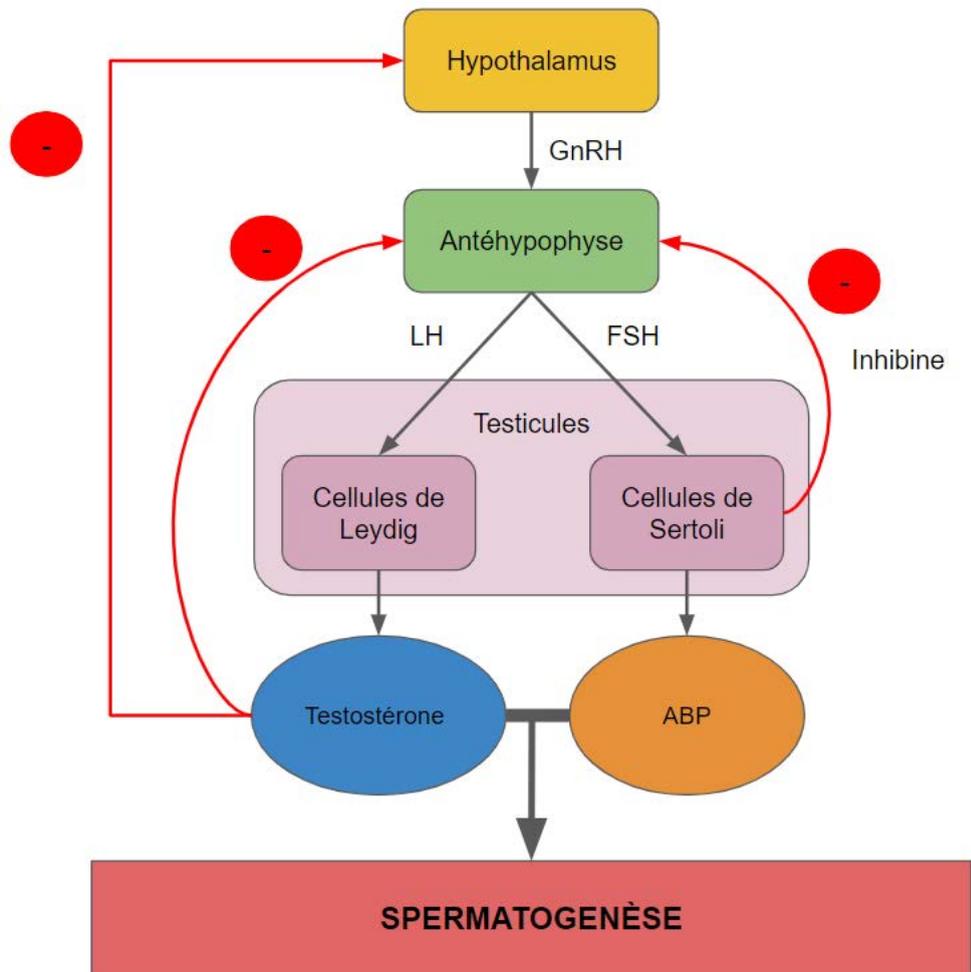


Figure 4 : Régulation hormonale de la spermatogénèse par l'axe hypothalamo-hypophysaire

B. L'appareil reproducteur féminin

L'appareil reproducteur féminin a pour fonction la formation et l'expulsion des gamètes femelles, les ovocytes. Il est composé des ovaires, des trompes de Fallope, de l'utérus, du vagin et des organes génitaux externes (orifice vaginal, vulve, clitoris, petites lèvres et grandes lèvres) [6].

1. Les ovaires

Les ovaires, gonades femelles, assurent deux fonctions : la croissance folliculaire avec maturation des ovocytes, appelées respectivement folliculogénèse et ovogénèse (fonction exocrine) et la sécrétion d'hormones sexuelles stéroïdes (fonction endocrine) [7]. Ces deux fonctions sont liées et suivent une activité cyclique, de la puberté à la ménopause [5].

Les ovaires sont des organes pairs, situés de part et d'autre de l'utérus, reliés à celui-ci et aux trompes de Fallope par un ligament. Dans l'ovaire, deux zones sont à distinguer : la région corticale, lieu de développement des follicules et la région médullaire, riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques [6].

Contrairement aux testicules qui produisent des gamètes de façon continue et en grande quantité, les ovaires ne libèrent qu'un ou deux ovocytes par cycle menstruel et ce dernier dure environ 28 jours [4].

2. L'utérus

L'utérus est formé de deux parties anatomiques : le corps et le col, en continuité avec le vagin [5]. Le corps de l'utérus est composé de 3 couches de tunique dont le myomètre (muscle lisse) et la couche interne, l'endomètre. Son aspect est variable en fonction des phases du cycle et des hormones prédominantes car il doit être préparé à l'éventuelle

implantation d'un embryon. Le col de l'utérus, lui, est formé de l'endocol, composé de nombreuses cellules glandulaires et de l'exocol, en continuité avec le vagin [3,6].

3. Ovogenèse et folliculogénèse

L'ovogenèse correspond au développement d'un ovocyte pour qu'il soit prêt à être fécondé. La folliculogénèse est définie par l'ensemble des processus de croissance et maturation d'un follicule, élément qui entoure l'ovocyte, indispensable à son évolution. Les deux processus sont intrinsèquement liés et seront donc traités en même temps de façon chronologique. De plus, la communication entre l'ovocyte et les cellules somatiques du follicule est indispensable au développement de chacun.

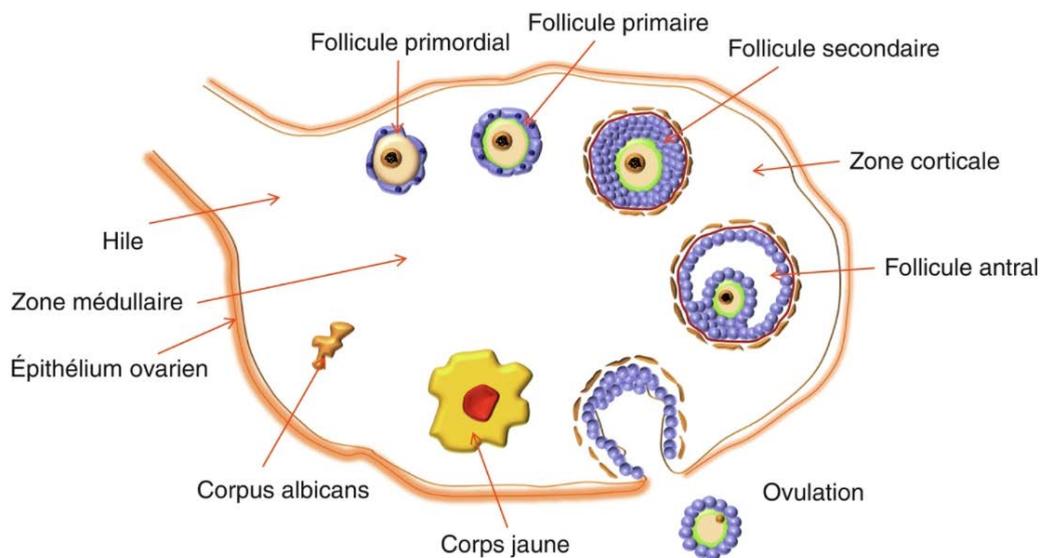


Figure 5 : Schéma de la folliculogénèse [11]

a. Vie embryonnaire

Les cellules germinales primitives, les ovogonies, prolifèrent pendant la vie embryonnaire et se bloquent en prophase de la première division de la méiose pour donner des ovocytes I. Ces derniers sont chacun entourés d'une couche de cellules épithéliales aplaties qui forment le follicule primordial. Le stock de cellules reproductrices est formé dès le 7ème mois de vie intra-utérine, il est non renouvelable et serait constitué de 7 millions

d'ovocytes I [5,6]. Dès cette période, des follicules vont entrer en croissance mais ils vont finir par involuer car la deuxième partie du développement des follicules est régie par les gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH), absentes avant le début de la puberté [9,10]. Ainsi, à la naissance, le stock de follicules primordiaux ne serait plus que de 1 million et de 400 000 en début de puberté [5,7].

b. A partir de la puberté

A partir de la puberté, la folliculogenèse peut être effectuée dans sa totalité puisque les hormones sexuelles entrent en jeu.

Pendant la première partie de de la folliculogenèse, des follicules primordiaux entament la croissance folliculaire basale afin de se transformer progressivement en follicule primaire, puis secondaire également appelé follicule pré-antral. Les follicules sont alors composés de cellules de la granulosa qui servent de cellules nourricières et de cellules de la thèque.

Pendant cette croissance, qui est indépendante des gonadotrophines, le follicule et l'ovocyte vont grandir et augmenter de diamètre [7]. L'ovocyte reste néanmoins bloqué en prophase I de la première division méiotique et la zone pellucide, riche en glycoprotéines, apparaît autour de celui-ci.

Le passage du follicule au stade antral est aléatoire mais dépend du taux de FSH lors du début du développement. En effet, une forte concentration de FSH que l'on retrouve notamment au moment de l'ovulation, permet d'obtenir des follicules antraux de qualité. En revanche, en dehors de cette période d'ovulation, le taux de FSH est insuffisant, le follicule est alors de mauvaise qualité et évolue vers l'atrésie [6]. Environ 70 jours sont nécessaires pour transformer le follicule secondaire en follicule antral et qu'il atteigne une taille de 2 mm. Ainsi, les follicules secondaires qui ont continué leur développement pourront être le follicule ovulatoire, 3 cycles plus tard.

C'est à partir de ce stade de follicule antral que les follicules deviennent sélectionnables pour terminer leur maturation en interaction avec les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire [5]. La croissance et la maturation des follicules sont alors dépendantes du cycle menstruel qui est composé de deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéale. Entre les deux, a lieu l'évènement majeur du cycle menstruel : l'ovulation.

c. Début du cycle menstruel : la phase folliculaire et proliférative

Pour rappel, le premier jour du cycle correspond au premier jour des menstruations.

Au niveau des ovaires :

La première partie du cycle menstruel est appelée phase folliculaire car c'est la phase de maturation folliculaire terminale.

Au début du cycle, entre 3 et 11 follicules antraux par ovaire sont sélectionnables et sont en compétition pour devenir le follicule ovulatoire. Ce nombre a tendance à diminuer avec l'âge.

La transformation en follicule ovulatoire suit plusieurs étapes :

- Le recrutement : En début de cycle 3 à 5 follicules antraux sont recrutés pour continuer leur développement. Au niveau de l'hypothalamus, la GnRH est sécrétée de façon pulsatile toutes les 90 minutes. Elle agit au niveau des cellules gonadotropes de l'antéhypophyse qui sécrètent la LH et la FSH. La LH stimule la production d'androgènes par les cellules de la thèque interne tandis que la FSH permet l'expression de l'aromatase au niveau des cellules de la granulosa. Cette enzyme transforme les androgènes en œstrogènes [6].

- La sélection : La sécrétion d'œstradiol, légère en début de cycle, augmente progressivement et exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus qui entraîne une diminution de sécrétion de FSH par l'antéhypophyse [6]. Vers le 7ème jour, le follicule répondant le mieux à la FSH et ayant le plus grand diamètre est sélectionné.
- La dominance : Le taux de FSH ayant baissé, seul le follicule dominant, dit également follicule pré-ovulatoire ou follicule de De Graaf, poursuit sa croissance grâce à la sensibilité supérieure de ses récepteurs à la FSH. Les autres follicules évoluent vers l'atréxie. Au niveau du follicule dominant, la FSH stimule l'expression de récepteurs à la LH par les cellules de la granulosa. Ainsi, ces dernières deviennent sensibles aux deux gonadotrophines, la FSH et la LH, et de plus en plus d'œstradiol est produit par le follicule dominant.

La progestérone est également sécrétée faiblement par le follicule de De Graaf à partir du 13ème jour du cycle. Cette hormone augmente la température corporelle de 0,1 à 0,3°C 24 à 48 h après l'ovulation [6]. La mesure quotidienne de la température corporelle peut donc permettre d'appréhender et de mieux cibler la période d'ovulation chez la femme.

Au niveau de l'utérus :

Après les premiers jours du cycle qui correspondent aux menstruations, l'endomètre, sous l'effet de l'œstradiol, s'épaissit et gagne en vascularisation. Les œstrogènes stimulent sa reconstitution et son épaisseur s'accroît passant de 1 mm à 7 mm [3]. C'est pour cette raison que cette phase est également appelée phase proliférative. Au niveau du col de l'utérus, les œstrogènes permettent la sécrétion d'un mucus plus alcalin et plus fluide qui est donc plus favorable au passage des spermatozoïdes [6,7].

d. Période pré-ovulatoire et ovulation

Au niveau des ovaires :

En fin de phase folliculaire, le taux d'œstradiol augmente rapidement par potentialisation de la sécrétion par le follicule dominant. Ce pic d'œstradiol exerce un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus et entraîne alors une forte libération de LH (et dans une moindre mesure de FSH), c'est le pic pré-ovulatoire.

Ce pic de LH a lieu 36 h avant l'ovulation et provoque la maturation de l'ovocyte. Il provoque le déblocage de l'ovocyte I qui termine sa première division méiotique et produit deux cellules haploïdes et asymétriques : l'ovocyte II contenant la majorité du cytoplasme de l'ovocyte I et une petite cellule, le premier globule polaire [3]. L'ovocyte II se bloque ensuite en métaphase de la deuxième division méiotique, le follicule se rompt et le complexe cumulo-ovocyttaire, formé de l'ovocyte et de cellules de la granulosa, est expulsé vers le pavillon de la trompe. L'ovocyte y survit 24 à 48 heures après l'ovulation.

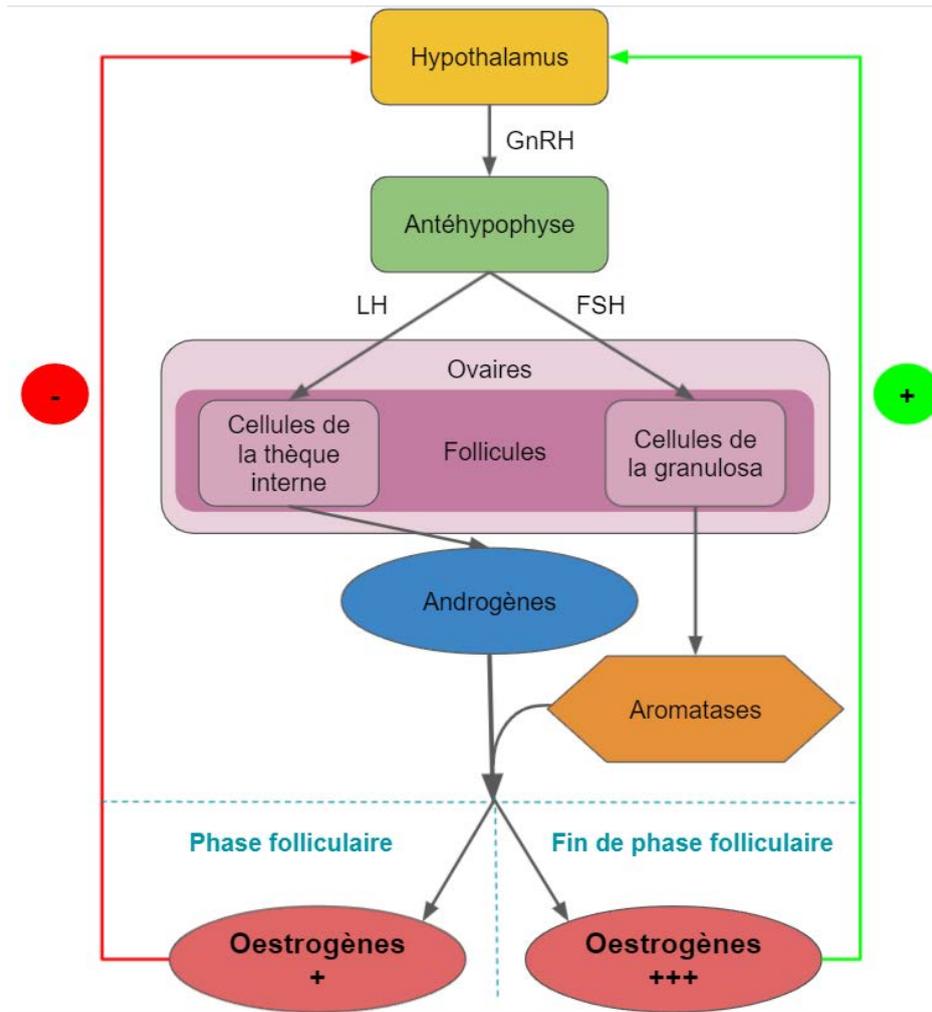


Figure 6 : Régulation hormonale de la phase folliculaire par l'axe hypothalamo-hypophysaire

e. Phase lutéale : phase sécrétoire

Au niveau des ovaires :

Le follicule déhiscent se transforme en corps jaune après l'ovulation grâce à la LH : les cellules folliculaires deviennent des cellules lutéales, c'est la lutéinisation.

L'activité endocrine de sécrétion de progestérone et d'œstradiol par les cellules lutéales est maximale 7 à 8 jours après l'ovulation soit au 21ème jour du cycle. Ces sécrétions sont stimulées par l'axe hypothalamo-hypophysaire mais elles exercent également un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH, FSH et LH.

Au niveau de l'utérus :

La progestérone prépare l'endomètre à la nidation de l'ovule fécondé. Il contrôle le développement de la vascularisation de l'endomètre et stimule les glandes sécrétoires. C'est pour cette raison que cette phase lutéale est aussi appelée phase sécrétoire [6,7]. Le mucus devient épais et visqueux et son pH devient acide, ce qui est un frein et une barrière contre la progression des spermatozoïdes dans l'utérus.

f. Evolution en l'absence de fécondation

Au niveau des ovaires :

En l'absence de fécondation, les taux d'œstrogènes et de progestérone diminuent en fin de phase lutéale due à la dégénérescence avec lyse cellulaire du corps jaune. Son involution est à l'origine d'une petite cicatrice blanchâtre à la surface de l'ovaire, le *corpus albicans* [3].

Au niveau de l'utérus :

La diminution des concentrations d'œstradiol et de progestérone provoque une contraction du myomètre et une constriction des artérioles conduisant à une ischémie et une hémorragie.

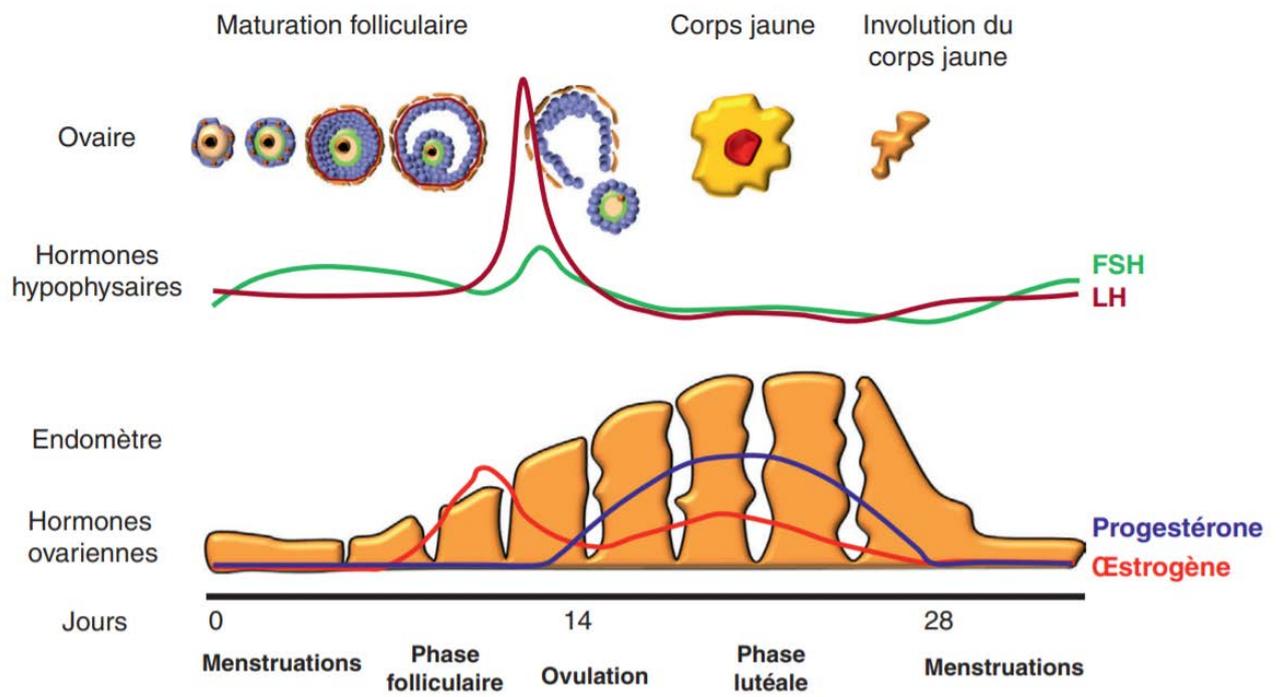


Figure 7 : Schéma récapitulatif du cycle menstruel [3]

C. La fécondation

La fécondation correspond à la fusion de deux cellules haploïdes, le spermatozoïde et l'ovocyte II, pour former une cellule unique diploïde, le zygote [7].

1. Remontée des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines et capacitation.

Lors d'un rapport sexuel, l'éjaculat contenant les spermatozoïdes est déposé au fond du vagin, au niveau du col de l'utérus où les spermatozoïdes vont être stockés quelques heures dans les cryptes cervicales [11].

Quelques millions de spermatozoïdes arrivent à franchir le canal cervical et atteignent la cavité utérine. Les contractions du myomètre et des trompes de Fallope vont faciliter la remontée des spermatozoïdes vers l'ampoule tubaire, lieu de la rencontre avec l'ovocyte. Seulement une centaine de spermatozoïdes parvient à ce niveau.

Au cours de cette traversée, les spermatozoïdes acquièrent leur pouvoir fécondant grâce à la capacitation, étape de maturation indispensable à la poursuite de la fécondation. La capacitation entraîne de nombreuses modifications du spermatozoïde dont l'hyperactivation du flagelle, l'amélioration de la fluidité membranaire et l'externalisation de récepteurs à la zone pellucide [12].

2. Fécondation proprement dite

a. Fixation du spermatozoïde à la zone pellucide et réaction acrosomique

Après avoir traversé le *cumulus oophorus* grâce à une hyaluronidase, le spermatozoïde entre en contact avec la zone pellucide en se fixant aux glycoprotéines ZP3 de

celle-ci : c'est la fixation primaire. Cette liaison est à l'origine de la réaction acrosomique : la membrane plasmique et la membrane acrosomique externe fusionnent entre elles et forment des vésicules. La membrane acrosomique interne se retrouve alors en contact direct avec la zone pellucide par fixation aux glycoprotéines ZP2, c'est la fixation secondaire. Le contenu enzymatique de l'acrosome est libéré et provoque la digestion partielle de la zone pellucide, ce qui facilite le passage des spermatozoïdes [12].

b. Fusion membranaire du spermatozoïde et de l'ovocyte

Le spermatozoïde se retrouve par la suite dans l'espace périvitellin, fusionne avec la membrane plasmique de l'ovocyte et pénètre dans celui-ci [12]. La fusion des membranes entraîne une décharge massive de calcium dans l'ovocyte qui a pour conséquence l'activation ovocytaire. [11,12]

3. Activation ovocytaire

a. Réaction corticale

Les granules corticaux situés à la périphérie de l'ovocyte libèrent leurs enzymes hydrolytiques par exocytose dans l'espace périvitellin. Ces enzymes engendrent des modifications au niveau de la structure de la zone pellucide qui devient alors imperméable aux spermatozoïdes. La réaction corticale permet ainsi le blocage de la polyspermie [11,12].

b. Achèvement de la méiose

Avant la fécondation, l'ovocyte II était bloqué en métaphase de la deuxième division méiotique. La fécondation permet la reprise de cette dernière et donne naissance à deux cellules de tailles inégales : le second globule polaire qui est expulsé et une grosse cellule, le zygote, qui contient la quasi-totalité du cytoplasme de l'ovocyte II ainsi que le noyau de l'ovocyte et du spermatozoïde.

4. Développement du zygote et nidation

Le zygote commence à se diviser en blastomères 24 heures après la fécondation. Au 4ème jour de développement, l'embryon, appelé morula, est composé de 16 blastomères compactés. Lors du 5ème jour, un liquide s'accumule dans la morula et forme une cavité, le blastocèle. L'embryon est alors appelé blastocyste et deux sortes de cellules se différencient : en périphérie, le trophoblaste à l'origine du placenta et à l'intérieur, l'embryoblaste qui forme réellement l'embryon. A ce stade, le blastocyste est composé d'une centaine de cellules.

Pendant ces segmentations, l'embryon migre progressivement le long de la trompe en direction de l'utérus. Cette migration est facilitée par les cellules ciliées et la paroi musculaire de la trompe. Arrivé dans la cavité utérine, l'embryon se libère de la zone pellucide grâce à des enzymes protéolytiques du trophoblaste, c'est l'éclosion blastocytaire [11].

La période entre le 6ème et le 9ème jour après l'ovulation soit entre le 20ème et 23ème jour du cycle menstruel, correspond à "la fenêtre d'implantation" de l'embryon. C'est aussi à cette période que les taux d'œstrogènes et de progestérone sont les plus élevés lors de la phase lutéale. Au moment de l'implantation, le blastocyste est âgé de 5 à 8 jours. Une bonne synchronisation entre le développement de l'embryon et de l'endomètre est donc nécessaire pour permettre l'implantation embryonnaire [7].

La nidation commence par un contact puis une invasion du trophoblaste dans la muqueuse utérine. Dès le début de l'implantation, le trophoblaste sécrète l'HCG (Hormone chorionique gonadotrope), ce qui permet le maintien du corps jaune et par conséquent de la sécrétion de progestérone et de l'endomètre qui ne désquame pas. L'implantation se termine au 14ème jour de développement [11].

II. Pathologie de la reproduction

A.Épidémiologie de la fertilité et de l'infertilité

Deux termes sont à ne pas confondre concernant la pathologie de la reproduction :

- L'infertilité correspond à la difficulté à concevoir un enfant. L'infertilité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par l'absence de grossesse malgré des rapports sexuels réguliers sans contraception depuis plus d'un an [13].
- La stérilité, quant à elle, équivaut à une fertilité nulle, c'est-à-dire une incapacité totale d'avoir un enfant. Ce terme serait plutôt à employer en fin de vie reproductive [14].

D'autres termes médicaux sont à distinguer dans le domaine de l'épidémiologie de la procréation :

- La fécondité représente le fait d'avoir obtenu un enfant. Elle est objectivement facilement mesurable.
- La fertilité correspond à la capacité de concevoir un enfant, sa potentialité. Pour mesurer la fertilité d'un couple, des indices ont été développés :
 - Le délai nécessaire pour concevoir (DNC) est en moyenne de 4 à 6 mois.
 - La fécondabilité correspond à la probabilité de conception par cycle chez un couple n'utilisant pas de contraception. La fécondabilité moyenne serait de 25% par cycle.

La fertilité présente des variations physiologiques telles que :

- L'âge du couple : la fécondabilité baisse progressivement à partir de 30 ans puis rapidement après 35 ans. Cette diminution s'explique par un stock moindre d'ovocytes, une durée d'exposition aux facteurs environnementaux et aux infections plus longue.
- La fréquence des rapports sexuels : la fréquence optimale serait entre 2 et 4 rapports par semaine.

- La fenêtre de fécondité : le taux de grossesse est le plus élevé quand les rapports ont lieu en période péri-ovulatoire soit 2 jours avant l'ovulation.

Au-delà de ces variations physiologiques qui concernent tout un chacun, de plus en plus de couples semblent concernés par des problèmes de fertilité. En effet, après un an de rapports sexuels sans contraception, environ 20% des couples restent inféconds (18% d'après l'Enquête nationale périnatale de 2003 et 24% d'après l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France en 2008). Au bout de deux ans, 10% des couples seraient toujours touchés par cette infécondité [15]. Finalement, près de 15% des couples sont amenés à consulter pour infertilité, ce qui représente un couple sur 7.

Souvent considérée dans les mœurs comme principalement liée à une anomalie féminine, l'infertilité du couple est en réalité à 30% d'origine féminine, 30% d'origine masculine et 20% d'origine mixte. Les 20% de cas restants sont dits idiopathiques [16].

B. Les causes d'infertilité masculine

1. Azoospermie sécrétoire non obstructive

L'azoospermie correspond à l'absence totale de spermatozoïdes dans le sperme. L'azoospermie sécrétoire non obstructive est due à l'absence de production de spermatozoïdes par les testicules. Elle peut être la conséquence de situations diverses.

Premièrement, l'azoospermie sécrétoire peut être due à une anomalie génétique :

- Le syndrome de Klinefelter, anomalie génétique avec un chromosome X supplémentaire soit un caryotype 47, XXY et non 46, XY est présent chez 11% des hommes avec une azoospermie non obstructive. Une dégénérescence des cellules germinales et de Sertoli est alors observée [17].
- Une microdélétion dans la région AZF (*Azoospermia factor*) au niveau du bras long du chromosome Y est retrouvée chez 10% des hommes présentant une azoospermie non obstructive.

L'azoospermie sécrétoire peut également faire suite à un hypogonadisme hypogonadotrope congénital ou acquis correspondant à un déficit en hormone sexuel dû à une faible sécrétion de gonadotrophines (FSH et LH). Des dysfonctions sexuelles sont alors souvent retrouvées.

- Le syndrome de Kallmann est un hypogonadisme hypogonadotrope congénital par déficit en GnRH qui est associé à un trouble de l'olfaction.
- Une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire pourrait provoquer un hypogonadisme hypogonadotrope acquis. En particulier, l'adénome à prolactine, tumeur bénigne, entraîne une hyperprolactinémie et inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH [17].

D'autres causes sont à citer, telles que :

- Un antécédent de cryptorchidie uni- ou bilatérale, c'est-à-dire l'absence de migration des testicules dans les bourses. Comme vu précédemment, la spermatogenèse nécessite une température inférieure à celle du corps. En cas de cryptorchidie, les testicules sont à la température du corps et la spermatogenèse ne peut se réaliser correctement.
- Un cancer testiculaire peut également expliquer l'infertilité [7,17-19].

2. Azoospermie excrétoire obstructive

L'azoospermie excrétoire obstructive correspond à une obstruction des voies excrétrices. Elle peut également être la conséquence de plusieurs situations :

- La présence d'un obstacle au niveau de l'épididyme est la cause la plus fréquente d'obstruction. Elle est souvent d'origine infectieuse, par exemple une infection à gonocoque ou à Chlamydia. En général, les infections de l'arbre génital masculin sont responsables d'environ 15% des infertilités d'origine masculine.
- Une agénésie uni-ou bilatérale des canaux déférents. Cette affection est souvent secondaire à une anomalie sur le chromosome 7 du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) également responsable de la mucoviscidose. De ce fait, chez les hommes atteints de mucoviscidose, cette agénésie des canaux déférents est retrouvée dans 98% des cas.
- Un antécédent de chirurgie du tractus génital notamment une prostatectomie ou une vasectomie [7,17-19].

3. Oligo-astheno-térato-spermie (OAT)

La moitié des infertilités masculines reste sans causes identifiées et sont donc dites idiopathiques [17]. De nombreuses anomalies sont pourtant retrouvées lors de la réalisation du spermogramme. Ces anomalies sont regroupées sous le terme d'oligo-astheno-térato-spermie. Évidemment, les spermatozoïdes ne présentent pas forcément toutes ces anomalies.

- L'oligospermie est évoquée si le sperme contient moins de 15 millions de spermatozoïdes par millilitre.
- L'asthénospermie correspond à un manque de mobilité des spermatozoïdes. Elle se définit par moins de 32% de spermatozoïdes avec une mobilité progressive.
 - L'asthénospermie est retrouvée dans le Syndrome de Kartagener qui se définit par une dyskinésie des cils et flagelles [7].
 - La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes par leur effet agglutinant, altère également la mobilité des spermatozoïdes. Cette auto-immunisation peut être la conséquence d'une rupture de la barrière hémato-testiculaire suite à un traumatisme, un acte chirurgical, une torsion ou une infection [17].
- La tératospermie se rapporte quant à elle, à la morphologie des spermatozoïdes. Elle se caractérise par moins de 4% des spermatozoïdes avec une morphologie typique [18].

4. Anomalie fonctionnelle de l'éjaculation

L'infertilité peut aussi être d'ordre fonctionnel, liée par exemple à un trouble de l'érection ou une absence d'éjaculation [7]. L'hypospermie, caractérisée par l'éjaculation de sperme d'un volume inférieur à 1,5 mL peut être due à une éjaculation rétrograde. Les spermatozoïdes sont alors retrouvés dans les urines. Le diabète et la chirurgie prostatique peuvent engendrer ce type d'éjaculation [19].

C. Les causes d'infertilité féminine

1. Anovulation et dysovulation

Les anomalies de l'ovulation sont responsables de 40% des infertilités d'origine féminine [13]. L'anovulation est caractérisée par une absence d'ovulation tandis qu'une dysovulation est une anomalie de l'ovulation (mauvaise qualité de l'ovocyte, retard ou précocité de l'ovulation).

Par fréquence décroissante les causes des troubles de l'ovulation sont :

- Le Syndrome des Oaires Polykystiques (SOPK), souvent lié à une hyperandrogénie et parfois à un hyperinsulinisme, est l'endocrinopathie ovarienne la plus fréquente puisqu'elle touche entre 5 et 10% des femmes en âge de procréer [19]. Dans ce syndrome, deux troubles de la folliculogénèse sont associés : une croissance folliculaire précoce excessive sous l'effet de la LH et un défaut de sélection du follicule dominant par un manque de FSH. De nombreux ovocytes immatures se retrouvent alors bloqués dans les ovaires sans parvenir à terminer leur maturation [20].
- L'hyperprolactinémie responsable de 20% des anovulations provoque un hypogonadisme hypogonadotrope par inhibition de la sécrétion de la GnRH. Elle est soit due à une tumeur sécrétante soit à une prise médicamenteuse (neuroleptiques, antidépresseurs) [19].
- Une réserve ovarienne faible prématurément. D'un point de vue hormonal, le terrain est celui d'un hypogonadisme hypergonadotrope.
 - Les insuffisances ovariennes prématurées toucheraient 1% des femmes de moins de 40 ans. Plusieurs causes génétiques en sont à l'origine :
 - Le syndrome de Turner présentant un caryotype 45,X au lieu de 46,XX

- Une délétion ou translocation sur un chromosome X
 - Le syndrome de l’X fragile
- Un déficit en 21-hydroxylase retrouvé dans 1 à 2% de la population entraîne une sécrétion anormalement importante d’androgènes et de progestérone par les corticosurrénales. Cette dernière induit alors une dysovulation, une transformation prématurée et excessive de l’endomètre qui devient impropre à la nidation et modifie la glaire cervicale qui devient trop épaisse pour le passage des spermatozoïdes et leur capacitation. De plus, l’hyperandrogénie perturbe également la folliculogénèse [19,20].
- Un hypogonadisme hypogonadotrope complet ou partiel, inné ou acquis.
 - Comme chez les hommes, le syndrome de Kallmann est une étiologie d’hypogonadisme hypogonadotrope inné.
 - A l’inverse, l’aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, liée à un taux faible en GnRH est due à un traumatisme sur l’organisme tel que du stress, de l’activité physique intense, une restriction alimentaire soutenue (jeûne, anorexie mentale). Ce type d’aménorrhée peut aussi être retrouvé chez des femmes avec un poids dans la norme mais avec une forte restriction alimentaire en lipides.
 - Une tumeur hypothalamique engendrera les mêmes effets sur la cascade hormonale [19,20].

2. Obstacles mécaniques

Les anomalies tubaires représenteraient jusqu’à 30% des infertilités d’origine féminine tandis que les problèmes liés au col de l’utérus entraîneraient 4% des infertilités féminines [13].

Concernant les anomalies tubaires, elles sont le plus souvent secondaires à une salpingite notamment une infection à *Chlamydia*, mais peuvent également résulter d'un traumatisme chirurgical ou d'un antécédent de grossesse extra-utérine [18].

Au niveau cervical, une sténose peut apparaître après conisation, curetage ou thermocoagulation. De plus, ces lésions modifient la qualité et la quantité de glaire cervicale.

Enfin, l'obstacle peut se situer au niveau de l'utérus et peut être dû à de nombreuses causes telles qu'une malformation congénitale (utérus bicorne ou unicorne), un polype, un fibrome, une hypotrophie de l'endomètre empêchant toute nidation, une synéchie (adhérence cicatricielle) secondaire à un curetage suite à une interruption de grossesse ou une fausse couche [7,18].

3. Endométriose

L'endométriose est responsable de 10% des infertilités d'origine féminine [13]. Chez ces patientes le risque d'infertilité est multiplié par 10. L'endométriose est problématique à plusieurs niveaux concernant la procréation.

- Cette pathologie s'accompagne fréquemment de dyspareunies, des douleurs lors des rapports sexuels ayant pour effet une diminution de la fréquence des rapports.
- De nombreuses adhérences pelviennes sont présentes et rendent difficile le trajet du spermatozoïde jusqu'à l'ovocyte.
- L'endométriose pourrait également altérer la qualité des ovocytes [19].

4. Les troubles de la sexualité

Comme chez les hommes, l'infertilité peut provenir d'une difficulté lors des rapports sexuels qui seront alors moins réguliers voire absents. C'est par exemple le cas si la femme souffre de vaginisme, ce qui rend toute pénétration impossible [7].

D. Les causes d'infertilités mixtes ou liées au couple

Les causes mixtes peuvent être soit liées à une association de causes féminines et masculines, où les deux partenaires souffriraient d'hypofertilité, soit être liées à un trouble dans la sexualité du couple.

Incontestablement, les causes d'infertilité sont multiples et variées. Dans le parcours de PMA, la recherche de la cause de l'infertilité est primordiale pour adapter le protocole de PMA de façon optimale. De ce fait, le début du parcours de PMA rime avec de nombreux examens médicaux à réaliser.

III. Premiers doutes sur la fertilité chez le couple et rôle du pharmacien

Du fait de sa proximité et son accessibilité, le pharmacien d'officine est en première ligne pour entamer une discussion avec le couple autour de la conception d'un enfant et des éventuelles difficultés rencontrées. Cet entretien peut faire suite à une demande spontanée du couple, l'achat de compléments alimentaires favorisant la fertilité ou bien encore un test d'ovulation ou de grossesse.

A. Test de grossesse

Pour rappel, les tests de grossesse sont des auto-tests urinaires qui détectent par immunochromatographie la β -HCG. La HCG a pour rôle de maintenir le corps jaune sécrétant la progestérone le temps que le placenta prenne le relais. La plupart des tests ont un seuil de détection compris entre 20 et 25 UI/L et sont utilisables dès le premier jour de retard des règles. Quelques-uns sont dits précoces avec une sensibilité entre 10 et 15 UI/L et une utilisation possible 4 à 7 jours avant la date prévue des prochaines menstruations [21].

A la différence d'une grande surface où la cliente est souvent en quête d'un achat anonyme, l'achat d'un test en pharmacie peut résulter d'une meilleure confiance vis-à-vis des tests de grossesse qui y sont vendus mais également d'une attente de conseils de la part de l'équipe officinale.

1. Particularité du test de grossesse

Il est important de souligner la singularité du test de grossesse du fait des attentes de l'utilisatrice, qui peuvent être totalement opposées. Par exemple, lors de la prise de paracétamol, l'effet recherché sera pour tout le monde le même : une action antalgique et antipyrétique. De même, pour les autres auto-tests commercialisés en pharmacie, le résultat

souhaité sera négatif. A l'inverse, l'utilisatrice du test de grossesse peut espérer un résultat positif ou négatif en fonction de son désir d'enfant ou non à ce moment précis.

2. Conseils associés à la délivrance

Des précautions sont donc à prendre lors des conseils associés à la délivrance du test, d'autant plus qu'une simple question telle que "Désirez-vous tomber enceinte actuellement ?" ou "Avez-vous un projet de grossesse ?" peut être trop directe chez cette patientèle jeune, usuellement en bonne santé et donc souvent plus pudique et peu habituée à parler de sujet lié à la sexualité. Le pharmacien peut alors tenter de connaître la réponse à cette question de façon plus subtile.

Dans de rares cas, l'achat du test de grossesse peut être associé à la dispensation d'une ordonnance pouvant aiguiller le pharmacien. Typiquement, une prescription de contraceptifs indique clairement un souhait de test négatif tandis qu'une prescription d'acide folique oriente vers l'espérance d'un résultat positif et donc d'un désir de grossesse.

Dans le même ordre d'idée, un couple venant acheter des tests de grossesses plusieurs mois d'affilés, semblerait plutôt dans l'attente d'une grossesse. Dans la grande majorité des cas, pour orienter au mieux la patiente, le pharmacien peut s'appuyer sur les conseils standards et neutres à donner à chaque délivrance de test de grossesse :

- En questionnant sur la présence d'un retard de menstruations, le pharmacien recommande quel test est le plus adapté (précoce ou standard).
- Pour une utilisation optimale, le test est à réaliser sur les premières urines du matin qui sont plus concentrées et donc plus à même de détecter l'HCG.
- Les temps d'imprégnation dans l'urine et de lecture du résultat, variables d'une marque de test à l'autre sont à bien respecter.
- Après lecture, il est important de rappeler que cet auto-test est à valeur prédictive mais ne permet pas de poser le diagnostic de la grossesse. Une prise de sang au laboratoire d'analyse devra confirmer le résultat et une échographie permettra de valider et de dater la grossesse.

- De même, le test ne garantit pas à 100% l'absence de grossesse en cas de résultat négatif.

En plus d'informer la patiente, ces explications permettront d'engager la conversation et d'en apprendre davantage sur les attentes de la patiente. Si la patiente ne souhaite pas avoir d'enfant à ce moment-là, la question de la contraception et de son observance pourra éventuellement être abordée. A l'inverse, si la patiente désire tomber enceinte, le pharmacien pourra faire de la prévention sur la consultation pré-conceptionnelle recommandée par la HAS et réalisable par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme et également sur les règles hygiéno-diététiques de la femme enceinte (ni alcool, ni tabac, ni automédication). Bien sûr, si le contexte le permet, les difficultés à concevoir et les inquiétudes du couple pourront être abordées [21].

B. Les facteurs de risques de l'infertilité

Face à un couple doutant de sa fertilité, le pharmacien peut expliquer quels sont les facteurs de risques de l'infertilité afin que le couple puisse, le cas échéant, modifier ses habitudes hygiéno-diététiques et mettre toutes les chances de son côté. Les facteurs de risques majeurs sont :

- Le tabac : que ce soit du tabagisme actif ou passif, le tabac influe négativement sur la fertilité masculine et féminine.
 - Chez l'homme fumeur, davantage d'OAT sont retrouvés ainsi que des perturbations hormonales avec augmentation de la LH et de la testostérone.
 - Chez la femme, le tabac avance en moyenne la ménopause de 2 ans et donc également l'insuffisance ovarienne. Le risque de grossesse extra-utérine est augmenté proportionnellement à la consommation tabagique. Les hormones sont également perturbées avec une FSH plus élevée mais un défaut de synthèse d'œstrogènes. Finalement, le tabac allonge le DNC de plus d'un an proportionnellement à la consommation [22].
 - Enfin, un couple en parcours de PMA voit ses chances réduites par deux si le couple est fumeur [23].
 - **Conseils du pharmacien** : le sevrage tabagique est à préconiser avec l'aide éventuelle de substituts nicotiniques. Ces derniers sont remboursables sur prescription par la sécurité sociale. Un entretien de tabacologie au sein de l'officine pourra être proposé ou bien le pharmacien orientera le couple vers un tabacologue.

- Le cannabis
 - Chez l'homme : une consommation pluri-hebdomadaire sur plus de 5 ans entraîne une augmentation d'OAT [22].
 - Chez la femme, le cannabis inhibe la FSH, le pic de LH et par conséquent l'ovulation. Il perturbe l'implantation et le développement embryonnaire, ce

qui augmente le taux de fausses-couches chez les consommatrices de cannabis [15].

- **Conseils du pharmacien** : la consommation de cannabis doit être arrêtée le plus tôt possible, d'autant plus que cette drogue est à élimination lente, ce qui pourrait entraver par la suite les essais de PMA [22].

- L'alcool
 - Chez l'homme, une consommation supérieure à 4 verres par semaine altère la qualité des spermatozoïdes avec augmentation du taux d'OAT [24].
 - Chez la femme, l'effet néfaste de l'alcool sur la grossesse est bien connu notamment avec le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale.
 - **Conseils du pharmacien** : La consommation d'alcool doit rester modérée et dans l'idéal, devrait être évitée chez la femme au moment de la fenêtre de fécondité jusqu'aux prochaines menstruations.

- Le surpoids et l'obésité
 - Chez l'homme, plusieurs études démontrent une corrélation entre une augmentation de l'IMC (indice de masse corporelle) et du taux d'OAT [25].
 - Chez la femme, un IMC supérieur à 25 kg/m² diminue la fécondabilité [15]. Le DNC est allongé de 3 mois chez 75% des femmes en surpoids (IMC entre 25 et 30kg/m²) et de 9 mois chez 75% des femmes obèses (IMC > 30 kg/m²) [26]. De plus, lorsque la femme présente un IMC élevé, les centres de PMA exigent fréquemment une perte de poids avant l'entrée en protocole.
 - **Conseils du pharmacien** : une alimentation équilibrée et de l'activité physique régulière sont nécessaires pour faire baisser l'IMC. Le pharmacien explique quelles sont les bases d'une alimentation équilibrée et peut proposer un entretien nutritionnel avec une analyse des habitudes alimentaires.

- La sous-nutrition : elle est principalement retrouvée chez les femmes. Si l'apport énergétique est insuffisant, une aménorrhée (absence de menstruations) hypothalamique peut survenir avec un arrêt du cycle ovarien.

- **Conseils du pharmacien** : Une alimentation équilibrée et variée, associée à une activité physique régulière sont la base pour entretenir son poids de forme. Le pharmacien peut proposer un entretien nutritionnel pour analyser les habitudes alimentaires et identifier les aliments bannis à tort par la patiente. En cas de soupçon de TCA (troubles du comportement alimentaire), le pharmacien orientera la patiente vers un diététicien et un psychologue spécialisés dans ce domaine.
- Certains traitements tels que les anticancéreux, les immunosuppresseurs, les alpha bloquants, certains antidépresseurs, les traitements hormonaux et les inhibiteurs calciques altèrent la fonction reproductrice [15].
 - **Conseils du pharmacien** : Une analyse des traitements pris par le couple peut être proposée par le pharmacien afin de vérifier leur reprotoxicité. Le cas échéant, le pharmacien incite le couple à consulter un médecin et rappelle de ne pas arrêter de médicaments de leur propre initiative.

A titre informatif, l'exposition à la pollution, aux perturbateurs endocriniens, aux radiations, aux vibrations, aux fortes températures et aux toxiques professionnels comme le plomb, le cadmium, le mercure, les pesticides et les herbicides affecterait également la fertilité des hommes et des femmes. Certaines professions sont davantage exposées telles que : les ouvriers, les peintres, les agriculteurs, les soudeurs, les plombiers, les techniciens [27]. Néanmoins, l'éviction de ces facteurs de risque semble difficile sans une prise de conscience à une plus grande échelle.

C. Les autres conseils du pharmacien

1. Repérage de la période d'ovulation

En attendant le rendez-vous pour le bilan de fertilité et les résultats des examens à réaliser, plusieurs méthodes peuvent être mises en place pour optimiser les chances de concevoir. Notamment, le pharmacien peut préconiser un repérage de la période d'ovulation chez la femme puisqu'elle correspond à la fenêtre de fécondité. Les résultats de ces observations pourront être présentés au médecin lors du bilan de fertilité.

a. La courbe de température basale

Pour repérer le jour de l'ovulation, la patiente peut réaliser une courbe de sa température corporelle basale qu'elle devra mesurer quotidiennement. Comme vu précédemment, la progestérone sécrétée après l'ovulation pendant la phase lutéale du cycle menstruel, entraîne une légère hausse de la température. Avant cela, au moment de l'ovulation, la température basale diminue de quelques dixièmes de degrés Celsius. Sur la courbe de température c'est le point le plus bas, appelé point de nadir.

Quelques règles sont à respecter pour que cette méthode fonctionne :

- Le thermomètre doit être assez précis, l'idéal étant un thermomètre rectal détectant les variations de 0,05°C.
- La mesure doit durer entre 30 et 60 secondes. Les thermomètres à action rapide avec un délai plus court ne sont donc pas adaptés.
- La mesure doit être prise tous les jours, à heure fixe (décalage de 30 minutes maximum toléré) avant le lever et dans les mêmes conditions.

Cette méthode, qui a l'avantage d'être peu coûteuse, peut à la longue, nuire à la qualité de vie du couple. En plus d'être astreignante par rapport à l'horaire fixe de la mesure, plusieurs facteurs peuvent influencer sur la température basale tels que l'heure du coucher ou la

consommation d'alcool. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser cette méthode seulement quelques mois afin de ne pas engendrer du stress qui serait néfaste à la procréation [28].

b. Observation de la glaire cervicale

Cette méthode repose sur l'observation de la glaire cervicale. Initialement, elle est utilisée à des fins de contraception naturelle prônant l'abstinence pendant la fenêtre de fécondité repérée grâce aux modifications de la glaire cervicale. A l'approche de l'ovulation, suite à une imprégnation oestrogénique importante, la glaire devient plus abondante, plus limpide et plus élastique afin de favoriser le passage des spermatozoïdes dans le canal cervical. Après l'ovulation, la glaire cervicale devient plus épaisse, compacte et imperméable aux spermatozoïdes [29]. L'inconvénient de cette méthode réside principalement dans la nécessité d'une bonne connaissance de son corps.

c. Test d'ovulation

Afin de s'affranchir des contraintes liées aux deux premières méthodes, de plus en plus de femmes optent pour l'utilisation de tests d'ovulation. Ces auto-tests révèlent par immunochromatographie la LH urinaire, le but étant de détecter le pic pré-ovulatoire de LH qui a lieu 24 à 36 heures avant l'ovulation. Ils sont plutôt indiqués chez des personnes avec un cycle régulier puisqu'il est recommandé de commencer les tests 4 jours avant la date d'ovulation supposée (le jour théorique de l'ovulation est égale au nombre de jours dans le cycle menstruel auxquels 14 jours de phase lutéale sont soustraits).

Les recommandations peuvent varier d'une marque de test à l'autre notamment concernant le recueil de l'urine, les temps d'imprégnation et d'attente du résultat. Pour autant, quelques conseils applicables à tout test peuvent être prodigués :

- Le test doit être effectué pour un même cycle au même moment de la journée.
- Contrairement au test de grossesse, les premières urines du matin ne doivent pas être prélevées pour le test, leur forte concentration pourrait révéler un faux positif.

- A l'inverse, l'apport hydrique les heures précédant le test doit être modéré pour ne pas trop diluer les urines [28].

Concernant les rapports sexuels pendant la fenêtre de fécondité, le pharmacien doit prévenir le couple que l'utilisation de lubrifiant standard altère la mobilité des spermatozoïdes. Un lubrifiant adapté à la conception est préférable pour maximiser les chances de procréation [30].

2. Compléments alimentaires

Le stress oxydant pourrait expliquer un certain nombre d'infertilités dites idiopathiques, notamment celles concernant la qualité des spermatozoïdes (taux important d'OAT). Les antioxydants retrouvés dans notre alimentation luttent contre ce stress. Malgré l'intention d'une alimentation équilibrée, en pratique, le déficit de certaines vitamines et minéraux est constaté. C'est pourquoi, pour pallier ces carences, des compléments alimentaires spécifiques à la fertilité sont proposés en pharmacie.

a. Compléments alimentaires pour l'homme

Les compléments alimentaires pour homme sont de plus en plus nombreux sur le marché car ils permettraient d'améliorer la qualité des spermatozoïdes. Les nutriments le plus souvent rencontrés sont :

- Le zinc : il améliorerait la qualité du sperme (concentration, mobilité et vitalité des spermatozoïdes) et jouerait sur la sécrétion de la testostérone [31,32].
- Le sélénium : une corrélation positive entre le taux de sélénium dans le plasma séminal et la quantité de spermatozoïdes mobiles serait retrouvée [31,32].
- La vitamine A : induit la production de testostérone et participe au maintien de la barrière hémato-testiculaire [31].
- La vitamine C : en concentration élevée dans le plasma séminal (10 fois plus que dans le sang) elle protégerait les spermatozoïdes des radicaux libres [31,32].

- La vitamine D : corrélation positive entre le taux de vitamine D, le nombre et la mobilité des spermatozoïdes [32, 33].
- La vitamine E : antioxydant améliorant la qualité du sperme [31,32].
- La carnitine : antioxydant et source d'énergie pour la mobilité et maturation du spermatozoïde [31,32].
- La coenzyme Q10 : antioxydant et source d'énergie pour la pièce intermédiaire du flagelle. L'apport optimal se situe entre 200 et 300 mg/j [31,32].
- Oméga 3 : corrélation positive entre le taux d'oméga 3 et le nombre et la mobilité des spermatozoïdes [32].

b. Compléments alimentaires pour la femme

Premièrement, pour toutes femmes en projet de grossesse, une supplémentation en acide folique à 0,4 mg doit être prescrite afin de prévenir tout risque d'anomalies de fermeture du tube neural. Sur prescription, l'acide folique est pris en charge par l'assurance maladie [13].

Concernant les compléments alimentaires destinés aux femmes, les nutriments fréquemment retrouvés sont :

- l'acide folique
- le fer : réduirait le risque d'infertilité ovulatoire [34]
- l'iode (contre-indiqué si hyperthyroïdie)
- la vitamine D car elle jouerait un rôle dans l'implantation [33]
- des antioxydants comme la vitamine C et E, le sélénium (participerait au bon fonctionnement hormonal), le zinc [35, 36]
- le myoinositol : un sucre présent en quantité insuffisante chez les femmes atteintes de SOPK, ce qui augmenterait le nombre d'ovocytes immatures [37]
- le magnésium : pour éviter une hypomagnésémie qui entraîne nervosité et irritabilité
- des acides gras insaturés de type oméga 3

Lors de la délivrance d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique, le pharmacien devrait interroger la patiente pour savoir si une supplémentation en acide folique a déjà été prescrite. Si le complément alimentaire apporte la dose suffisante en acide folique, la patiente devrait arrêter la prise d'acide folique prescrite afin de ne pas doubler la dose. L'acide folique est également appelé vitamine B9 ou folates ce qui rend sa visibilité dans la liste de composition complexe et majore le risque de doublement de dose par la patiente. Dans ce cas, le pharmacien peut rassurer la patiente qui s'en rendrait compte car l'acide folique est une vitamine hydrosoluble éliminée rapidement par les urines.

c. Recommandations du pharmacien

Dans tous les cas, le pharmacien rappelle au patient de bien suivre la posologie indiquée sur la boîte et que même si "ce ne sont que des vitamines", les surdosages et les intoxications existent pour certaines d'entre elles.

C'est par exemple le cas d'un antioxydant vu précédemment, la vitamine A. Elle est présente dans le beurre, les œufs et sous forme de provitamine (bêta carotène) dans les carottes, patates douces, citrouille et choux. Ainsi, retrouvée dans des aliments variés, son déficit est rare en occident. Pourtant, un surdosage en vitamine A peut provoquer une intoxication (hypervitaminose A) aiguë ou chronique avec notamment une hypertension intracrânienne. Les compléments alimentaires contenant de la vitamine A doivent être conseillés avec de grandes précautions de la part du pharmacien, notamment en vérifiant l'absence d'autres sources de vitamine A sous forme de compléments.

D'autre part, le pharmacien peut prévenir le patient de faire attention si celui-ci est tenté d'acheter des compléments alimentaires sur internet. Les compositions ont parfois des teneurs de nutriments au-delà des recommandations maximales.

3. Rassurer et orienter

En tant que professionnel de santé, le pharmacien a un rôle d'écoute et se doit de rassurer avec bienveillance un couple doutant de sa fertilité. Le pharmacien peut s'appuyer sur l'épidémiologie de la fertilité et insister sur le fait qu'ils ne sont pas les seuls dans ce cas là, puisque 20% des couples, soit 1 couple sur 5, n'ont pas conçu après un an de rapports sexuels sans contraception. Pour autant, la moitié de ces couples réussit à concevoir un enfant l'année suivante [15].

Toutefois, sans grossesse après un an de rapports et même si de nombreux couples sont concernés, le pharmacien se doit de les orienter vers un médecin afin d'effectuer un bilan d'infertilité. Sachant que l'avancée en âge influe négativement sur la fertilité et que de nombreux examens sont à réaliser dans le cadre de ce bilan d'infertilité, il n'est pas judicieux d'attendre les 2 ans d'essais. Une fois de plus, le pharmacien peut rassurer le couple en précisant qu'un couple sur 7 est amené à consulter pour infertilité. Le pharmacien doit insister sur ce point car les couples ont tendance à consulter de plus en plus tardivement. Les consultations chez les femmes de plus de 34 ans ont ainsi augmenté de 24% entre 2008 et 2017 [38]. Il est également opportun de rappeler que les causes d'infertilité sont statistiquement autant féminines que masculines afin d'éviter de créer des tensions inutiles dans le couple.

PARTIE II

LE PARCOURS DE PMA EN PRATIQUE

I. Le bilan d'infertilité : première étape du parcours de PMA

En règle générale, un bilan d'infertilité est proposé pour les couples inféconds après un an de rapports sexuels sans contraception. Cependant, cette période d'essai peut être réduite dans certaines situations, notamment si la femme a plus de 35 ans ou si l'un des partenaires présente des antécédents médicaux à risque d'infertilité [39].

A. L'anamnèse

La première étape pour établir un bilan d'infertilité est de rassembler le maximum d'informations afin d'obtenir les premiers éléments conduisant vers une étiologie et d'orienter les examens médicaux suivants.

1. Anamnèse de l'homme

L'interrogatoire de l'homme aborde et questionne sur :

- L'âge : même si la fécondité ne baisse pas aussi drastiquement chez l'homme, l'avancée en âge reste corrélée à une moindre qualité de la spermatogenèse
- Le poids et la taille : de même que pour l'âge, un IMC élevé est en défaveur d'une spermatogenèse de qualité
- Les antécédents personnels :
 - les antécédents de fertilité : est-ce que l'homme a déjà eu un enfant ? Si oui, comment ? De façon naturelle ou suite à une PMA ? Avec sa compagne actuelle ou avec quelqu'un d'autre ?
 - les pathologies (diabète, cancer, mucoviscidose, pathologie du développement)
 - les antécédents de chirurgie notamment de la sphère génitale et au niveau de l'axe hypothalamo hypophysaire

- les antécédents d'infections urogénitales dont les IST (infections sexuellement transmissibles)
- les antécédents de traumatismes : torsions testiculaires, traumatisme crânien, traumatisme du bassin
- les antécédent de chimiothérapie antimitotique ou de radiothérapie
- Les antécédents familiaux : cas d'hypofertilité chez les parents ? prise de médicaments par la mère pendant sa grossesse ? pathologie génétique ? antécédents de fausses couches à répétition dans la famille ?
- Les habitudes de vie et facteurs de risques :
 - la consommation d'alcool, tabac, cannabis ou autres stupéfiants
 - l'exposition à des facteurs délétères pour la spermatogenèse notamment les facteurs de risques professionnels comme la chaleur, les perturbateurs endocriniens, les radiations, le travail de nuit
 - Les traitements actuels : médicaments du système nerveux central qui peuvent être responsables de troubles sexuels et de la spermatogenèse, anti-infectieux, médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate
- Une dysfonction sexuelle : trouble de la libido, de l'érection ou de l'éjaculation [39].

2. Anamnèse de la femme

L'anamnèse de la femme aborde et questionne sur :

- L'âge : c'est un facteur pronostic important puisque la fécondité diminue en fonction de l'âge.
- Le poids et la taille : une baisse de la fécondabilité est observée en cas de surpoids et d'obésité
- Le cycle menstruel :
 - la régularité et la durée des cycles
 - l'abondance des menstruations
 - la présence d'une dysménorrhée
 - l'âge de la ménarche (âge de début des règles) : une ménarche précoce est plutôt corrélée à une endométriose et une ménarche tardive à un SOPK.

- Les antécédents personnels :
 - les antécédents de fertilité :
 - Est-ce que la femme a déjà eu un enfant ? Si oui, comment ? De façon naturelle ou suite à une PMA ? Avec son compagnon actuel ou avec quelqu'un d'autre ? Accouchement par voie basse ou césarienne ?
 - antécédents de grossesse ? de grossesse extra-utérine ? fausse-couche ? IVG (interruption volontaire de grossesse) ?
 - les antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne ou au niveau de l'axe hypothalamo hypophysaire
 - les pathologies : diabète, épilepsies, maladies auto-immunes
 - les antécédents d'infections urogénitales dont les IST qui peuvent être responsables de pathologies tubaires
 - les antécédents de chimiothérapie ou radiothérapie
- Les antécédents familiaux : hypofertilité chez les parents ? antécédents de fausses couches à répétition dans la famille ? pathologie génétique ? ménopause précoce ?
- Les habitudes de vie :
 - la consommation d'alcool, tabac, cannabis ou autres stupéfiants
 - une activité sportive intense, un régime alimentaire restrictif
- Un trouble sexuel : vaginisme, dyspareunie [13, 18, 19, 40].

3. Anamnèse du couple

Deux sujets sont principalement traités à propos du couple :

- Le premier point concerne l'historique de l'infertilité :
 - Est-ce que le couple a déjà eu un enfant ensemble ?
 - Depuis quand essaient-ils d'avoir un enfant ?
 - Est-ce que des grossesses ont débuté mais ont évolué en fausses couches ?
- Le deuxième concerne les rapports sexuels :
 - Leur fréquence et leur temporalité
 - Est-ce que le couple rencontre des difficultés ou des troubles sexuels ?

B. Examens de première intention

1. Examens de première intention chez l'homme

a. Examen clinique

En premier lieu, un examen physique général est pratiqué afin d'évaluer les caractères sexuels secondaires (pilosité, distribution des graisses, gynécomastie) orientant éventuellement vers un hypogonadisme. Par la suite, sont effectués par un urologue un examen pénien pour vérifier l'absence d'un hypospadias ainsi qu'un examen scrotal avec palpation des testicules, des épидидymes et des canaux déférents. Le médecin recherche aussi une varicocèle (dilatation des veines du cordon spermatique) qui serait nuisible à la fertilité [39].

b. Spermogramme et spermocytogramme

Après ces examens cliniques, un spermogramme est effectué systématiquement. Le mieux est de le réaliser dans un laboratoire ayant une activité de biologie de la reproduction. Le recueil de sperme doit avoir lieu au laboratoire et non au domicile, après une période d'abstinence de 2 à 7 jours et sans épisode de fièvre les 3 mois précédents. Le patient précise en donnant l'échantillon, le nombre de jours d'abstinence et s'il a rencontré des difficultés lors du prélèvement. Plusieurs paramètres sont évalués :

- des paramètres macroscopiques : volume, pH, viscosité du plasma séminal
- des paramètres microscopiques :
 - concernant les spermatozoïdes : leur nombre, leur concentration, leur mobilité, leur vitalité, la présence d'agglutinats
 - concernant les autres cellules : le nombre de cellules rondes dont le nombre de leucocytes. Une leucospermie se définit par une concentration de leucocytes supérieure à 1 million/mL. Dans ce cas, une infection ou inflammation des voies génitales est recherchée.

- Dans le même temps, un spermocytogramme est réalisé. Il permet d'analyser la morphologie des spermatozoïdes.

Si les résultats du spermogramme sont dans les normes, un seul examen suffit. En revanche, si des anomalies apparaissent, un deuxième spermogramme doit être réalisé, idéalement à 2,5 mois d'intervalle ce qui correspond au temps d'un cycle de spermatogenèse [39].

2. Examens de première intention chez la femme

a. Examen clinique

Un examen général est réalisé à la recherche d'hirsutisme et de signes d'hyperandrogénie tels que l'acné, une hyperséborrhée et un début d'alopécie. Un examen mammaire est également effectué à la recherche d'une galactorrhée ou d'une tumeur mammaire, suivi d'un examen gynécologique avec toucher vaginal et examen au spéculum à la recherche d'une anomalie de la trophicité vaginale, d'une malformation ou d'un fibrome [13, 18, 19, 40].

b. Echographie pelvienne endovaginale

L'échographie pelvienne, réalisée en début de cycle (entre le 2ème et le 5ème jour) apporte des informations à la fois sur les ovaires et sur l'utérus. Ainsi, elle permet d'appréhender la taille et l'aspect des ovaires et d'évaluer le compte des follicules antraux (CFA). Un CFA inférieur à 5 serait le signe d'une réserve ovarienne faible et donc de mauvais pronostic tout comme un CFA supérieur à 20 qui est en faveur d'un SOPK. L'échographie permet aussi de détecter des pathologies utérines telles qu'une endométriose, un fibrome ou un polype et de mesurer l'épaisseur de la muqueuse utérine.

c. Bilan hormonal

Le bilan hormonal est également réalisé en début de cycle, entre le 2ème et le 5ème jour. Les dosages sanguins principaux sont ceux des gonadotrophines (FSH et LH), de l'oestradiol et de la prolactine à la recherche respectivement d'un hypogonadisme hypogonadotrope, d'une insuffisance ovarienne ou d'une hyperprolactinémie. Un taux de FSH élevé est témoin d'une réserve ovarienne basse et une mauvaise réponse à la PMA serait prévisible.

Si des signes cliniques d'hyperandrogénie sont présents, les dosages de la testostérone totale, de la TSH et de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) sont ajoutés au bilan afin de rechercher une dysthyroïdie ou un déficit en 21-hydroxylase.

En cas de doute sur l'ovulation, la courbe de température est de moins en moins utilisée à cause des contraintes qu'elle engendre comme vu précédemment. Elle est remplacée par un dosage de progestérone entre J22 et J24 du cycle menstruel, ce qui correspond normalement aux jours avec le plus haut taux de progestérone. Un taux bas serait le signe d'une absence d'ovulation [13, 18, 19, 40].

d. Hystérosalpingographie (HSG)

Cet examen, réalisé en cabinet de radiologie, doit avoir lieu entre le 7ème et le 14ème jour du cycle après avoir vérifié l'absence d'allergie aux dérivés iodés, d'infection et bien sûr de grossesse. D'autres précautions sont à prendre : chez les patientes ayant des antécédents de salpingites, une antibiothérapie prophylactique sera prescrite et chez les patientes prenant de la metformine, cette dernière devra être arrêtée après l'examen pendant 48 heures afin de prévenir une acidose lactique.

L'HSG permet d'apprécier la perméabilité tubaire et de renseigner sur la morphologie utérine grâce à l'injection par voie cervicale d'un produit de contraste opaque aux rayons X suivi de la prise de plusieurs clichés radiographiques. Les patientes appréhendent souvent cet

examen réputé douloureux. Pour limiter cela, un antispasmodique comme le phloroglucinol et un antalgique peuvent être pris avant l'examen [13, 18, 19, 40].

C. Examens de deuxième intention

1. Examens complémentaires chez l'homme

En cas d'anomalies dans les examens précédents, en cas d'infertilité inexplicée ou tout simplement pour choisir la prise en charge la plus adéquate, des examens complémentaires sont fréquemment réalisés notamment :

- une échographie scrotale :
 - Cet examen permet d'apporter une orientation étiologique à l'infertilité, de rechercher un cancer testiculaire.
 - A la base surtout recommandée en cas de facteur de risque de cancer du testicule comme un antécédent de cryptorchidie ou en cas de soupçon de pathologie obstructive, elle devient finalement de plus en plus prescrite.
- une échographie transrectale : elle est indiquée chez les patients ayant une azoospermie suspectée d'être obstructive notamment en cas d'hypospermie.
- une évaluation endocrinienne :
 - Ces dosages hormonaux sont indiqués en cas de suspicion d'hypogonadisme mais également en cas de spermogramme anormal ou de troubles sexuels.
 - La FSH et la testostérone sont les deux hormones principalement dosées mais la LH et la prolactine le sont aussi régulièrement.
- une spermoculture : elle est demandée en cas d'antécédents infectieux et en cas de leucospermie. En fait, elle est souvent réalisée systématiquement puisque nécessaire à toute entrée en PMA.
- une analyse biochimique du plasma séminal : indiquée si suspicion d'azoospermie obstructive. La présence ou l'absence des marqueurs des glandes annexes permet de localiser l'obstruction sur le trajet génital.
- la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes notamment si des agglutinats de spermatozoïdes ont été retrouvés au spermogramme
- Le test de migration-survie permet d'évaluer le nombre de spermatozoïdes mobiles féconds c'est-à-dire ayant passé l'étape de capacitation. Ce test est systématique si

le couple entre en parcours de PMA car il oriente sur la technique de PMA la plus adaptée. Si le nombre de spermatozoïdes mobiles fécondants est suffisant, une insémination intra-utérine sera possible tandis qu'un nombre plus faible orientera davantage vers une fécondation *in vitro* [39].

- Des examens génétiques
 - En cas d'azoospermie sécrétoire ou d'oligospermie sévère, un caryotype est réalisé et éventuellement la recherche de microdélétions du chromosomes Y.
 - En cas d'agénésie uni- ou bilatérale des canaux déférents, une analyse de mutations du gène CFTR est effectuée.

2. Examens complémentaires chez la femme

En fonction des résultats obtenus lors des différents examens, des examens complémentaires sont prescrits afin de trouver l'étiologie de l'infertilité et de proposer la thérapeutique la plus adaptée. Les examens complémentaires possibles sont :

- Un dosage de l'AMH (hormone anti-müllérienne) : c'est un marqueur quantitatif de la réserve ovarienne car l'AMH est sécrété par les petits follicules en croissance [40]. Un taux faible est donc en faveur d'une insuffisance ovarienne tandis qu'un taux trop élevé serait en faveur d'un SOPK.
- Une hystérocopie : elle correspond à l'exploration de l'intérieur de l'utérus à l'aide d'une petite caméra, elle est demandée si un doute de malformation persiste.
- Une hystérosonographie : c'est une échographie pelvienne avec injection de sérum physiologique qui sert de produit de contraste dans la cavité utérine.
- Une coelioscopie diagnostique : elle est recommandée lors de suspicion de pathologie tubo-pelvienne (salpingite, endométriose, chirurgie).
- Un caryotype peut être demandé notamment si des doutes persistent sur un éventuel syndrome de Turner.

3. Examens complémentaires chez le couple

Le test de Hühner ou test post-coïtal était autrefois utilisé en première intention mais son intérêt est maintenant discuté, il sera plutôt conseillé pour étayer un cas d'infertilité inexplicée. Il permet une analyse de la qualité de la glaire et du comportement des spermatozoïdes. Le but est d'explorer l'interaction entre le mucus cervical et ces derniers et de rechercher des incompatibilités. Le test est réalisé le 12ème jour du cycle, 8 à 12h après un rapport sexuel suite à une abstinence de 3 jours. Pour ne pas fausser le résultat, la femme ne doit pas faire de toilette vaginale après le rapport.

Par ailleurs, pour accéder aux techniques de PMA, le couple doit se soumettre à quelques examens obligatoires avant tout début de protocole, notamment un bilan infectieux avec sérologie pour l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et la syphilis. Chez la femme, un prélèvement vaginal est également requis à la recherche de Chlamydia ou de mycoplasmes. De même, le statut vaccinal des deux partenaires est vérifié notamment pour la rubéole et la coqueluche, et si la femme n'a pas d'antécédents de varicelle, la vaccination contre celle-ci est recommandée [13,40]

II. Stratégies thérapeutiques

A. Les stratégies thérapeutiques hors PMA

En fonction de la cause de l'infertilité, le traitement de l'étiologie peut parfois être suffisant pour améliorer la fertilité du couple et est donc à prioriser avant l'utilisation d'une technique de PMA.

C'est le cas pour l'hyperprolactinémie retrouvée aussi bien chez l'homme que chez la femme. La stratégie thérapeutique repose sur :

- Un traitement médicamenteux par utilisation d'agonistes dopaminergiques. L'activation du récepteur D2 freine la sécrétion de prolactine. La molécule la plus utilisée est la bromocriptine. Cette molécule est également capable d'induire une régression de la taille des prolactinomes.
- Un traitement chirurgical : plus rare, plutôt en seconde intention [20].

Concernant l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, la prise en charge est dans un premier temps psychologique et diététique.

Quant aux patientes pour lesquelles un déficit en 21-hydroxylase a été découvert tardivement, la prise en charge consiste à prescrire une corticothérapie (dexaméthasone ou hydrocortisone) à visée freinatrice[20].

Chez l'homme, si des troubles de l'érection sont découverts et que l'état de santé du patient le permet, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 tel que le sildénafil (Viagra®) ou le tadalafil (Cialis®) pourra être proposé.

Enfin, lorsque le bilan d'infertilité n'a mis en évidence qu'une dysovulation sans autre causes associées, des rapports sexuels programmés au moment de la période péri-ovulatoire avec une légère stimulation de l'ovulation peuvent être recommandés au couple dans un

premier temps. L'avantage est une moindre médicalisation de la conception puisque la fécondation fait suite à un rapport sexuel. Cependant, ces rapports programmés sont souvent mal vécus par le couple avec fréquemment une perte de libido liée à l'absence de spontanéité [41-43].

Outre, les traitements médicamenteux, une prise en charge chirurgicale peut également traiter certaines infertilités ou du moins améliorer les chances de concevoir. C'est notamment possible chez les femmes présentant un fibrome utérin ou dans certains cas d'endométrioses et chez les hommes atteints de cryptorchidie, de varicocèle ou de certaines azoospermies obstructives [44].

B. Les stratégies thérapeutiques de PMA

D'après l'agence de biomédecine, près de 150 000 tentatives de PMA auraient été réalisées en France, en 2018. Sur 758000 nouveau-nés que compte l'année 2018, environ 25000 sont nés par PMA, soit 3,3% des naissances. Ainsi, 1 enfant sur 30 est issu de la PMA, ce qui représentativement peut correspondre à 1 enfant par classe de collège ou de lycée. Sur ces 25000 enfants conçus par PMA, 5% sont nés grâce à un don, que ce soit un don de gamètes ou d'embryons [1].

Les techniques de PMA et les protocoles associés sont nombreux. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement de l'étiologie de l'infertilité mais également du profil du couple, des réponses aux précédentes tentatives de PMA et des habitudes du prescripteur [43].

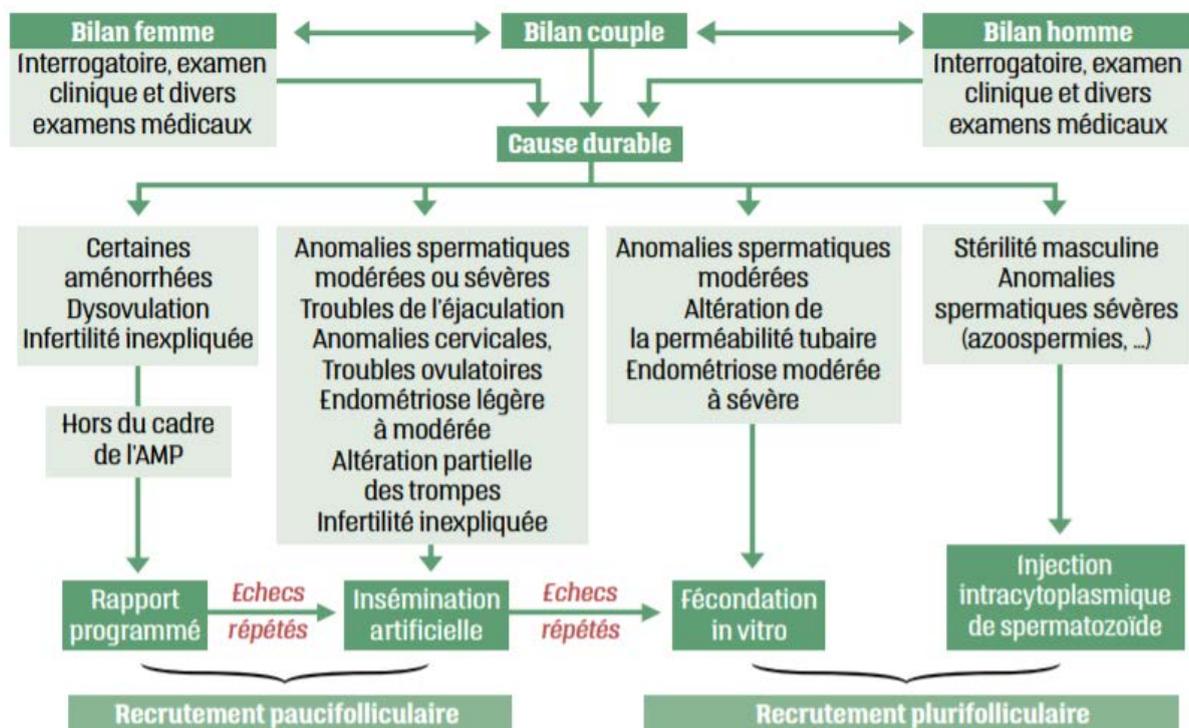


Figure 8 : Stratégie de prise en charge du couple infertile [41]

1. L'insémination intra-utérine (IIU)

L'IIU consiste à déposer des spermatozoïdes dans l'utérus de la femme afin de favoriser la rencontre entre les gamètes mâles et femelles [41]. En 2018, près de 47000 IIU ont été effectuées, ce qui représente 32% des tentatives de PMA et 22% des naissances issues d'une PMA. La plupart des IIU est réalisée avec le sperme du conjoint. Le recours au don de sperme représente environ 6% des IIU [1].

a. Les indications de l'IIU

L'IIU est préconisée lors d'anomalies spermatiques modérées, d'infertilité inexplicée, d'infertilité cervicale, d'endométriose légère à modérée ou de dysovulation. En revanche, les causes d'infertilité empêchant la rencontre des gamètes *in vivo* dans l'appareil génital féminin, notamment une imperméabilité des trompes ou une anomalie spermatique sévère telles qu'une absence de spermatozoïdes mobiles sont exclues de cette technique.

b. Les étapes de l'IIU

La stimulation ovarienne :

Le protocole de l'IIU commence par la stimulation de l'ovulation. C'est une stimulation légère afin de faire croître et mûrir un ou deux follicules, elle est dite paucifolliculaire.

Suivi de la croissance folliculaire (également appelé "monitorage") :

Dans le même temps, pour suivre la croissance folliculaire des échographies pelviennes endovaginales sont réalisées régulièrement. Les échographies permettent d'évaluer le nombre et la taille des follicules recrutés et de mesurer l'épaisseur de l'endomètre. Elles sont couplées à des dosages d'œstradiol dont le taux est proportionnel au nombre de follicules en croissance, de progestérone et de LH [42]. Grâce aux résultats du suivi, les doses pourront être modifiées si besoin et le meilleur moment pour déclencher

l'ovulation sera repéré. De ce fait, ces examens doivent se faire le matin pour adapter dès le soir même la dose de gonadotrophines.

Le déclenchement de l'ovulation :

Lorsque le follicule dominant atteint une taille de 18 mm, une dose unique d'analogue de l'HCG, hormone structurellement proche de la LH, est injectée. L'analogue de l'HCG mime alors l'action de la LH : elle entraîne la maturation folliculaire finale, l'ovulation puis la lutéinisation. L'heure d'injection doit être précise puisque 36 heures après, l'IIU aura lieu. Ainsi, l'injection est effectuée dans la soirée pour que l'IIU ait lieu le surlendemain au matin.

Le recueil du sperme :

Le jour de l'IIU, le sperme est recueilli par masturbation dans un laboratoire de biologie de la reproduction agréé, idéalement après 3 jours d'abstinence. En cas de difficulté de recueil, des solutions alternatives peuvent être proposées par certains laboratoires notamment un recueil de sperme à domicile ou l'utilisation d'un préservatif spécifique qui n'altère pas le sperme. De même en cas d'éjaculation rétrograde, le sperme pourra être recueilli dans les urines par le laboratoire. Enfin, dans certains cas, notamment lors d'azoospermie obstructive, le sperme est recueilli par chirurgie (biopsie épидидymaire ou testiculaire) [45].

Il est possible également d'utiliser des paillettes de spermatozoïdes congelés, que ce soit celui d'un donneur ou bien celui du conjoint suite à une cryoconservation des gamètes liée à un traitement gonadotoxique ultérieur.

La préparation du sperme :

In vitro, le sperme est manipulé afin de sélectionner les spermatozoïdes aptes à féconder. Après liquéfaction du sperme, celui-ci est déposé sur un tube de migration à densité descendante. Le tube est centrifugé, les spermatozoïdes les plus mobiles se retrouvent alors au fond du tube, dans le culot, qui est récupéré pour être lavé avec une seconde centrifugation. Cette préparation vise à reproduire l'étape de capacitation qui a lieu normalement lors de la traversée de la glaire cervicale. Les spermatozoïdes sélectionnés sont alors débarrassés du plasma séminal, des débris cellulaires et des bactéries [45, 46].

L'IIU proprement dite :

La femme s'installe en position gynécologique. Après la pose du spéculum, le col de l'utérus est nettoyé à l'eau stérile. Le sperme préparé est déposé au fond de l'utérus à l'aide d'un fin cathéter qui franchit le col utérin. Le geste est rapide, dure environ 10 secondes et ne nécessite pas d'anesthésie [43]. Il peut par contre être réalisé sous contrôle échographique. Un repos de 10 à 20 minutes est requis après l'insémination puis la patiente peut reprendre une activité normale [46].

Soutien de la phase lutéale :

Après l'induction de l'ovulation, un soutien de la phase lutéale est nécessaire pour favoriser une bonne nidation et limiter les contractions utérines. Ce soutien est apporté par la prise de progestérone par voie orale, vaginale ou injectable. La progestérone est débutée dès le lendemain de l'insémination et sera arrêtée au plus tôt au 14ème jour post insémination, après le test de grossesse par dosage de l'HCG sérique. Cependant, elle est souvent poursuivie jusqu'à l'échographie située entre la 6ème et 8ème semaine d'aménorrhée (SA) voire jusqu'à la 10ème à la 12ème SA [45, 46].

2. La Fécondation in vitro (FIV)

Cette technique permet de réaliser la rencontre des gamètes, la fécondation puis les premiers stades de développement du zygote *in vitro*. Par la suite un ou deux embryons sont transférés dans la cavité utérine [41].

a. Les indications de la FIV

La technique de FIV est préconisée lorsque la rencontre des gamètes ne peut s'effectuer sans une aide médicale. C'est donc le cas lors d'imperméabilité des trompes, d'endométriose modérée à sévère et lors d'anomalies spermatiques importantes. De plus, en fonction du profil de la patiente, notamment un âge supérieur à 35 ans, âge où la fécondabilité

diminue drastiquement, la FIV peut être recommandée en première intention. De même, après plusieurs échecs d'IIU, la FIV sera proposée.

b. Les étapes de la FIV

La stimulation ovarienne :

Le protocole de FIV commence avec la stimulation de l'ovulation. C'est une stimulation plus forte que pour l'IIU afin de faire maturer une dizaine de follicules, elle est dite plurifolliculaire.

Suivi de la croissance folliculaire (également appelé "monitorage") :

Comme pour l'IIU, un monitoring régulier par échographie pelvienne endovaginale est indispensable et souvent couplé à des dosages hormonaux.

Le déclenchement de l'ovulation :

Il est produit par l'injection d'une dose unique d'analogue de l'HCG, en général lorsqu'au moins 3 follicules de plus de 17 ou 18 millimètres ont été observés. L'heure d'injection doit être précise car elle détermine l'heure de la ponction ovocytaire qui est programmée 35 à 36 heures après, soit juste avant l'ovulation qui se produit 37 à 40 heures après l'injection. Comme pour l'IIU, l'injection est donc effectuée le soir pour une ponction ovocytaire le surlendemain matin [42].

Hormis l'analogue de l'HCG, les agonistes de la GnRH peuvent également déclencher l'ovulation. Ils ne peuvent pas être utilisés dans les protocoles comprenant déjà un agoniste de la GnRH lors de la phase de stimulation. Leur intérêt majeur est le risque d'hyperstimulation ovarienne quasi nul. En revanche, contrairement à l'analogue de l'HCG, leurs demi-vie est courte ce qui n'est pas favorable au maintien du corps jaune et à une bonne nidation. Ce déclenchement par agoniste est donc réalisable seulement si le transfert a lieu à distance de la ponction, sur un autre cycle ou chez les femmes donneuses d'ovocytes pour qu'elles ne prennent pas le risque d'une hyperstimulation ovarienne [47].

Ponction ovocytaire :

Elle est réalisée au bloc opératoire, 36 heures après la dose d'analogue de l'HCG, juste avant l'ovulation. Par voie transvaginale et sous contrôle échographique, les follicules contenant les ovocytes sont aspirés. La ponction ovocytaire requiert une hospitalisation de quelques heures et une anesthésie locale ou générale. En moyenne, 10 ovocytes sont recueillis par ponction [43].

Après la ponction, la patiente reste au moins 2 heures en observation pour s'assurer de l'absence de complications. En effet, la ponction entraîne un risque de saignements voire d'hémorragie et un risque d'infection. Cette dernière peut provenir d'une réactivation d'une infection ancienne ou d'une contamination par un germe vaginal. De ce fait, toute fièvre après cet acte médical doit faire penser à une éventuelle infection post ponction et nécessite une consultation en urgence. Dans ces cas restant rares, une antibiothérapie sera prescrite. Lors de saignements importants, une reprise chirurgicale sera effectuée. Enfin, bien qu'extrêmement faible, le risque lié à l'anesthésie générale est également présent.

Préparation des ovocytes :

Les ovocytes ne doivent subir aucun choc environnemental pour ne pas être altérés, ce qui implique une température constante à 37°C, pas d'exposition à la lumière ni aux vapeurs d'alcool. Le gel hydroalcoolique est donc proscrit [45]. Après le recueil, ils sont lavés et déposés dans un milieu de culture [48].

Recueil et préparation du sperme :

Le jour de la ponction, le sperme est recueilli par masturbation dans les mêmes conditions que pour l'IIU. Des paillettes de spermatozoïdes congelés peuvent aussi être utilisées.

FIV proprement dite :

Les spermatozoïdes et les ovocytes sont mis en contact dans une boîte de culture et placés dans un incubateur à 37°C pour permettre la fécondation, qui se déroule naturellement. En effet, comme dans l'appareil génital féminin, les spermatozoïdes migrent jusqu'aux ovocytes pour les féconder.

Mise en culture du zygote et développement des embryons :

Le lendemain, les zygotes sont repérables par la présence de deux noyaux, l'un provenant de l'ovocyte et l'autre d'un spermatozoïde. Les deux globules polaires sont également observables. Puis 25 à 27 heures après la fécondation, la première division est observée. Par la suite, 48 heures après la fécondation, soit à J2, l'embryon possède 4 cellules. A J3, il en possède 8, à J4, il atteint le stade de morula puis à J5 le stade de blastocyste.

Au cours de ce développement, la morphologie embryonnaire est évaluée afin d'en déterminer la qualité et d'appréhender le potentiel d'implantation de chaque embryon [48].

Transfert des embryons :

Comme pour l'IIU, la femme est en position gynécologique. Après la pose d'un spéculum et nettoyage du col utérin à l'eau stérile, un ou deux embryons sont déposés dans l'utérus à l'aide d'un cathéter qui passe le col de l'utérus et souvent un échoguidage. A moins d'une sténose cervicale, le geste est simple et indolore. Après le transfert, la patiente reste au repos une trentaine de minutes même si médicalement, la position debout et la gravité ne posent pas de risque pour l'embryon [49].

Les embryons peuvent être transférés à différents stades de développement, après 2, 3 ou 5 jours. L'idéal est de transférer les embryons à J5 car l'embryon a atteint le stade blastocyste et l'implantation est meilleure puisque physiologiquement cela correspond à la fenêtre d'implantation. De plus, un embryon qui se développe jusqu'à J5 serait moins à risque d'anomalies chromosomiques puisqu'un certain nombre d'embryons ayant ce type d'anomalie stoppe leur développement avant le stade de blastocyste.

A ce jour, les transferts sont limités à un ou deux embryons pour éviter au maximum une grossesse multiple qui représente un risque à la fois pour le fœtus et pour la mère. Les transferts mono-embryonnaires sont en forte progression et représentent maintenant près d'un transfert sur deux : 42,3% des transferts en 2015 contre 28% des transferts en 2010 [46].

Congélation ou vitrification des ovocytes et / ou des embryons restants :

Si tous les ovocytes ponctionnés n'ont pas été utilisés mais sont pour autant de bonne qualité, ils peuvent être conservés par vitrification. De même, les embryons surnuméraires qui ne sont pas transférés peuvent être gardés en étant congelés ou vitrifiés pour un éventuel prochain transfert.

Parfois, après la ponction et la FIV, aucun embryon n'est transféré à l'état frais. En effet, dans certains protocoles, le transfert a lieu lors du cycle suivant, tous les embryons sont cryoconservés et le terme "*freeze all*" est alors employé. Ce type de protocole est proposé généralement, lors d'échecs répétés après un transfert direct, lors d'une découverte de pathologie pouvant compromettre l'implantation, lors d'un risque de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou lors d'une élévation prématurée de la progestérone en fin de phase folliculaire ce qui engendre un endomètre sécrétoire et une fenêtre d'implantation avancée dans le temps [45].

Ces techniques de conservation des embryons sont de plus en plus utilisées, d'une part grâce à une prise de conscience des risques liés aux grossesses multiples lors de transfert de plusieurs embryons et d'autre part car les techniques ont fortement progressé sans entraîner une perte de chance de concevoir [46]. En effet, la vitrification, qui est une technique de congélation ultrarapide, a remplacé grandement la congélation traditionnelle, plus lente car elle a un taux de survie de 95% après décongélation.

Soutien de la phase lutéale :

Après la stimulation de l'ovulation, la phase lutéale est perturbée et non physiologique puisque la sécrétion naturelle de LH a été inhibée. Pour y remédier, un apport en progestérone est prescrit. La progestérone est administrée par voie orale, vaginale ou injectable. Elle est débutée dès le jour de la ponction et sera arrêtée au plus tôt au 14ème jour, post transfert après le test de grossesse par dosage de l'HCG sérique. Cependant, elle est souvent poursuivie jusqu'à l'échographie située entre la 6ème et 8ème semaine d'aménorrhée (SA) voire jusqu'à la 10ème à la 12ème SA.

La phase lutéale peut également être soutenue par de faibles doses d'HCG sous forme injectable ; cependant le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne serait plus élevé [45,46].

3. L'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)

La technique ICSI est une technique particulière de FIV puisque la fécondation a également lieu *in vitro*. La différence avec la FIV classique repose sur une fécondation davantage assistée puisque sous microscope, un spermatozoïde est sélectionné puis injecté à l'aide d'une micropipette dans le cytoplasme d'un ovocyte mature. L'ovocyte a également été sélectionné en fonction de sa maturité et préparé au préalable par une étape de décoronisation : après leur recueil, les ovocytes sont lavés et déposés dans un milieu de culture contenant une hyaluronidase qui dissocie les cellules du *cumulus oophorus* entourant l'ovocyte puis ils sont lavés et rincés dans un autre milieu de culture [45]. Les étapes post-fécondation sont identiques à la FIV. Ainsi après les premiers stades de développement de l'embryon *in vitro*, ce dernier est transféré dans la cavité utérine [41].

Cette technique est recommandée lors d'insuffisance spermatique sévère, de spermatozoïdes immobiles, d'éjaculation rétrograde ou après échec de FIV [41].

4. Transfert d'embryons congelés (TEC)

Lorsque des embryons surnuméraires ont été congelés, le transfert de ces derniers s'effectue après préparation de l'endomètre qui doit être apte à une bonne implantation de l'embryon. Le but est que l'endomètre soit prêt à accueillir l'embryon et que le transfert ait lieu pendant la période dite de "fenêtre d'implantation". Pour cela, plusieurs protocoles sont possibles :

- Si la femme a un cycle régulier, le transfert peut être réalisé sur un cycle naturel sans adjonction de médicaments. A partir du 11ème ou 12ème jour du cycle, la patiente est

surveillée régulièrement par échographie et dosages hormonaux. Lorsqu'un follicule dominant est repéré, soit l'ovulation se déroule naturellement soit elle est déclenchée par injection d'HCG. Ensuite, le transfert est effectué dans les 5 à 7 jours suivants le déclenchement.

- Si le cycle est irrégulier, la femme peut avoir recours à un cycle substitué par œstrogènes. Elle commence la prise de substituts d'œstrogènes en début de cycle. Par échographie, l'épaisseur de l'endomètre est contrôlée et lorsqu'il atteint 7 mm d'épaisseur, la progestérone est instaurée. Après 3 à 5 jours le transfert est effectué. Par la suite, une substitution oestroprogestative doit être poursuivie pendant les 3 premiers mois afin de se substituer au corps jaune absent.
- Enfin, une stimulation paucifolliculaire comme pour une IIU peut être réalisée. Comme dans le protocole sur cycle naturel, le transfert a lieu 5 à 7 jours après le déclenchement de l'ovulation en fonction du stade de l'embryon. Un soutien de la phase lutéale est nécessaire par la suite [46, 50].

C. Stimulation de la folliculogénèse

La stimulation ovarienne a pour but de faire maturer des follicules et d'obtenir des ovocytes prêts à être fécondés. Dans le cadre d'une IUI ou lors de rapports programmés, la stimulation ovarienne est dite paucifolliculaire car l'effet recherché est l'obtention d'un ou deux ovocytes par cycle. A l'inverse, dans le cadre d'une FIV ou ICSI, la stimulation ovarienne doit engendrer la maturation de plusieurs follicules pour ponctionner un maximum d'ovocytes. La stimulation ovarienne est alors dite plurifolliculaire.

1. Recrutement paucifolliculaire

Les médicaments utilisés pour l'induction de l'ovulation sont le citrate de clomifène par voie orale en cas de SOPK, la pompe à GnRH lors d'hypogonadisme hypogonadotrope d'origine fonctionnelle ou bien des gonadotrophines à faible dosage (50 à 150 UI/jour) en injection dans les autres cas de stimulation paucifolliculaire.

a. Le citrate de clomifène

Le citrate de clomifène est un anti-œstrogène. Il se fixe de façon compétitive sur les récepteurs aux œstrogènes au niveau de l'hypothalamus. Les œstrogènes sécrétés naturellement ne peuvent plus exercer leur rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamique. Cela aboutit à une sécrétion accrue de FSH au niveau hypophysaire et par conséquent d'œstradiol au niveau de l'ovaire, favorisant à son tour le pic de LH responsable du déclenchement de l'ovulation [41]. De ce fait, l'utilisation d'un analogue de l'HCG pour déclencher l'ovulation n'est pas forcément nécessaire avec ce médicament. En revanche, une action anti-œstrogénique est également retrouvée au niveau de l'endomètre qui a pour conséquence une épaisseur amoindrie de celui-ci [51].

En général, le citrate de clomifène est prescrit chez les femmes atteintes de SOPK, à la dose de 50 mg/jour pendant 5 jours du 2ème au 6ème jour du cycle menstruel. En l'absence de résultat lors du monitoring, la dose peut être augmentée à 100 mg/jour. Si la

patiente ne répond pas à cette dose, elle est considérée comme résistante au citrate de clomifène, les solutions restantes sont le recours aux gonadotrophines ou à un acte chirurgical appelé *drilling* ovarien. Sous coelioscopie et anesthésie générale, une dizaine de perforations ovariennes est effectuée afin d'une part de réduire le nombre de follicules immatures et d'autre part de retrouver un équilibre hormonal avec baisse de la LH plasmatique, élévation de la FSH et chute des androgènes. Ainsi, le rapport LH/FSH se normalise. Cependant, le mécanisme d'action du *drilling* ovarien sur l'équilibre hormonal reste méconnu [51, 52].

b. La pompe à GnRH

La pompe à GnRH est un dispositif qui s'installe en sous-cutané (SC) et qui délivre de la GnRH de façon pulsatile toutes les 90 minutes pour mimer le pic physiologique. C'est un système proposé aux patientes atteintes d'un hypogonadisme hypogonadotrope. Cette stimulation est associée soit à des rapports sexuels programmés soit à une IIU. Un monitoring par échographie et dosages hormonaux est également prévu pour surveiller le développement folliculaire. Comme pour le citrate de clomifène, il n'est pas nécessaire de déclencher l'ovulation [51].

c. Les gonadotrophines

Les gonadotrophines injectées (FSH et parfois LH en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope), tout comme les gonadotrophines endogènes, favorisent la croissance et la maturation folliculaire. Les injections peuvent être quotidiennes ou bien programmées tous les deux jours [43].

Plusieurs protocoles d'administration des gonadotrophines sont possibles :

- Le protocole *low-dose-step up* : il consiste à débiter avec une dose faible (50 à 75 UI) et, en l'absence de croissance folliculaire observée lors du monitoring, la dose est augmentée progressivement par palier (25 à 37,5 UI). C'est le protocole le plus employé.

- Le protocole *Step-down* : une dose initiale de 100 à 150 UI est administrée pendant 3 à 4 jours afin de sélectionner le follicule dominant. Par la suite, le follicule peut poursuivre son développement avec une quantité moindre de gonadotrophines, la dose est alors abaissée à 50 à 75 UI.

En fonction de la réponse ovarienne, 7 à 12 jours d'administration de gonadotrophines sont nécessaires [52].

Pour un meilleur contrôle du moment de l'ovulation, un antagoniste de la GnRH peut être associé. Celui-ci se fixe sur les récepteurs hypophysaires et bloque la libération de LH et FSH par inhibition compétitive avec la GnRH. L'absence de sécrétion de FSH et LH endogènes permet de maîtriser pleinement la maturation et le moment optimal pour le déclenchement de l'ovulation [41].

2. Recrutement plurifolliculaire

Pour cette stimulation, les gonadotrophines sont utilisées à doses élevées et sont toujours associées à un analogue de la GnRH (agoniste ou antagoniste).

Contrairement aux antagoniste de la GnRH qui en se fixant sur l'hypophyse, bloquent les sécrétions de gonadotrophines endogènes, les agonistes de la GnRH agissent en deux phases :

- Premièrement, la fixation de l'agoniste de la GnRH sur les récepteurs hypophysaires entraîne une libération de gonadotrophines (FSH et LH), appelée effet "*flare up*".
- Deuxièmement, les récepteurs sont saturés par l'agoniste, entraînant alors une chute des taux de FSH et LH. C'est la désensibilisation hypophysaire [41].

Les agonistes de la GnRH ont été, dans les années 90, les premiers traitements utilisés pour éviter les décharges spontanées de LH. Dans les années 2000, les antagonistes sont apparus. Même si les agonistes sont toujours utilisés de nos jours, le protocole antagoniste est

en progression car il est mieux toléré et à moindre risque d'hyperstimulation ovarienne. Cependant ce protocole donnerait moins d'ovocytes que le protocole agoniste long [43].

Après plusieurs échecs de FIV, le protocole associe parfois le citrate de clomifène de J2 à J6 et les gonadotrophines qui sont débutées entre J2 et J6 [43].

a. Protocole antagoniste

Les gonadotrophines commencent la stimulation folliculaire en début de cycle, en général à J2, et l'antagoniste est introduit 4 à 6 jours après. L'antagoniste est soit prescrit à dose fixe tout au long du cycle soit en fonction des résultats du monitoring.

Parfois, pour une meilleure planification des cycles, un prétraitement par pilule oestroprogestative est prescrit sur les cycles précédents la stimulation [41]. Ce prétraitement aurait également l'avantage d'une part de réduire le risque de survenue du syndrome d'hyperstimulation ovarienne et d'autre part il permettrait d'homogénéiser la cohorte de follicules. En effet, en fin de phase lutéale, la sécrétion de FSH endogène entraînerait la croissance de quelques follicules. Plus les follicules sont grands, plus ils sont sensibles à la FSH. Au cycle suivant, lors de l'administration de la FSH exogène, les follicules de grande taille, plus sensibles à la FSH, vont maturer plus vite que ceux de petite taille, ce qui se traduit par une cohorte de follicules hétérogènes et par conséquent une grande difficulté à déterminer le moment optimal pour le déclenchement de l'ovulation et la ponction ovocytaire. Ainsi, la prise d'une pilule oestroprogestative en pré-traitement améliore l'homogénéité de la cohorte folliculaire en diminuant les concentrations des gonadotrophines. Dans le même but, d'autres équipes médicales vont préférer en pré-traitement, l'administration de doses physiologiques d'œstradiol pendant la phase lutéale du cycle précédent [45,47].

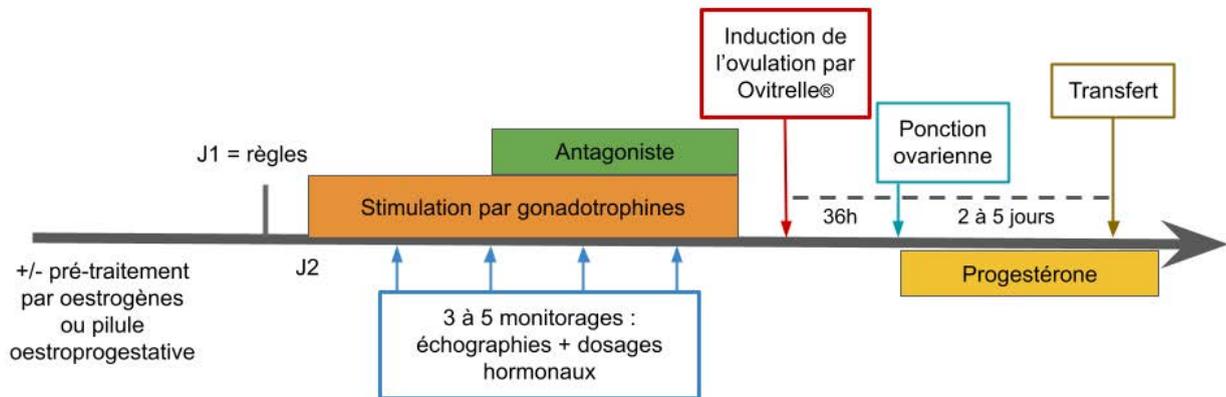


Figure 9 : Protocole antagoniste

b. Protocole agoniste long

La première phase de ce protocole consiste à mettre au repos l'hypophyse et les ovaires par l'administration d'agonistes de la GnRH. Cette prise d'agonistes peut débuter en début de cycle en phase folliculaire à J1 ou bien en phase lutéale du cycle précédent à J20. L'avantage de commencer la prise d'agoniste à J20 est que les pertes sanguines physiologiques des menstruations et les pertes sanguines liées à la chute des taux de FSH et LH à la fin de l'effet "*flare up*" sont synchrones. La prise d'agoniste est soit quotidienne soit en dose unique en début de protocole grâce à une injection à libération prolongée.

Après une période de désensibilisation de 10 à 20 jours, un dosage d'œstradiol et une échographie sont réalisés pour vérifier la mise au repos des ovaires. Par la suite, la stimulation ovarienne par les gonadotrophines est lancée pour une durée de 10 à 12 jours puis l'ovulation est déclenchée.

En plus d'éviter un pic de LH spontané, la mise au repos des ovaires permet également à l'équipe médicale de décider du jour de début de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines en tenant compte du calendrier afin de s'assurer que le jour de la ponction ne tombe pas le week-end.

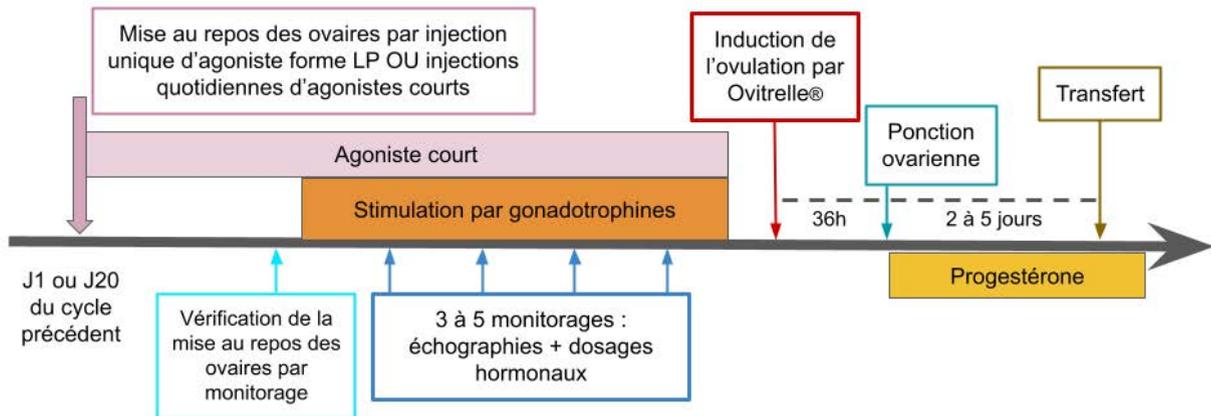


Figure 10 : Protocole agoniste long

c. Protocole agoniste court

Contrairement au protocole agoniste long, où l'agoniste est introduit en amont de la stimulation, l'agoniste de la GnRH est ici débuté en même temps que la stimulation. Dans ce protocole, l'effet "*flare up*" est utilisé afin d'augmenter la puissance de la stimulation et favoriser le recrutement folliculaire chez les femmes mauvaises répondeuses. Les injections quotidiennes d'agonistes à durée d'action courte sont couplées à l'injection de gonadotrophines.

L'inconvénient de ce protocole est qu'il est difficilement programmable et le rendement folliculaire serait moindre. Il est principalement prescrit chez des femmes avec des cycles très réguliers et plutôt en deuxième intention [45].

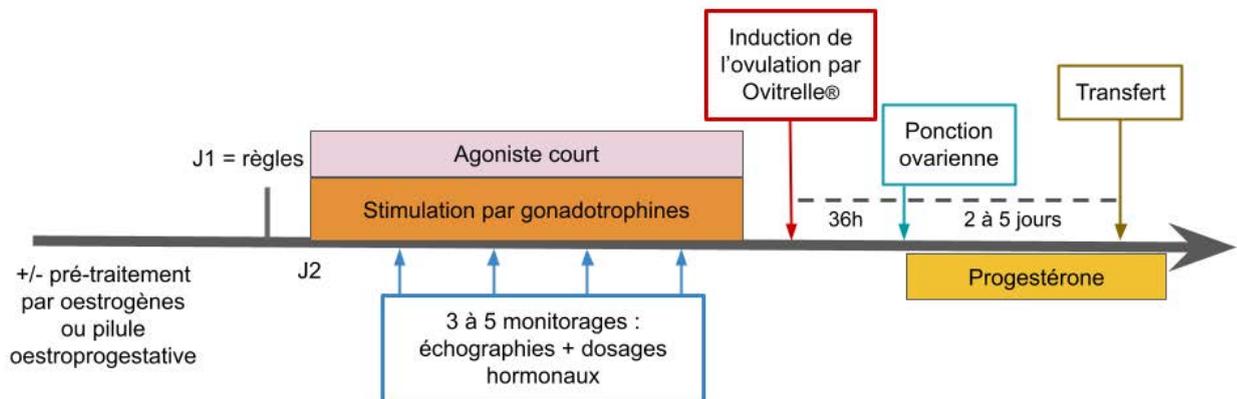


Figure 11 : Protocole agoniste court

3. Complications

a. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

L'hyperstimulation ovarienne représente la complication iatrogène principale de la stimulation de l'ovulation [46]. Potentiellement grave, sa prévention est une priorité [53].

Physiopathologie :

Le SHO apparaît soit en fin de stimulation dans les 7 jours suivants l'induction de l'ovulation par HCG (SHO précoce) soit au-delà de ces 7 jours, souvent dans le cas d'une grossesse (SHO tardif) [53].

Concernant la physiopathologie du SHO, ce dernier correspond à une réponse exagérée des follicules. L'HCG augmente l'expression du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) par les cellules de la granulosa ce qui a pour effet une augmentation de la perméabilité capillaire. Celle-ci engendre alors une extravasation des liquides vers le secteur

extravasculaire formant ainsi un troisième secteur liquidien (ascite, épanchement pleural) et une hémococoncentration associée à des phénomènes inflammatoires. Ces derniers vont favoriser des accidents thromboemboliques ainsi que des insuffisances rénales et hépatiques. Le pronostic vital est alors engagé [45,46].

Facteurs de risques :

Les facteurs de risques sont : un âge inférieur à 30 ans, un IMC bas, un SOPK, de fortes doses de gonadotrophines pendant la stimulation, un taux d'œstradiol élevé au moment de l'induction, un nombre de follicules à ponctionner supérieur à 14, des antécédents de SHO et l'utilisation d'HCG pour soutenir la phase lutéale [45].

Classification :

Le SHO est classé en fonction des signes cliniques en 3 stades :

- **Stade 1 : SHO léger** : incidence de 20 à 33%
 - Volume ovarien augmenté entre 5 et 12 cm
 - Inconfort pelvien
 - Distension et gêne abdominale
 - +/- Nausées et vomissements et/ou diarrhée

- **Stade 2 : SHO modéré** : incidence de 3 à 6%
 - Mêmes symptômes que SHO léger
 - Douleur abdominale modérée
 - Ascite à l'échographie
 - Taille des ovaires > 12 cm

- **Stade 3 : SHO sévère** : incidence de 0,1 à 2%
 - Mêmes symptômes que SHO modéré
 - Douleur abdominale intense
 - Oligoanurie
 - Ascite sous tension
 - Epanchement pleural
 - Dyspnée

- Cytolyse hépatique
- Insuffisance rénale
- Trouble de la coagulation

Traitement :

L'évolution d'un SHO est le plus souvent favorable. La prise en charge est symptomatique et est basée sur une rééquilibration hydroélectrolytique, une thromboprophylaxie et une prise en charge de la douleur.

- Pour le SHO de forme légère : traitement par antalgiques, antispasmodiques et repos
- Pour le SHO de forme modérée : prise en charge hospitalière avec rééquilibration hydroélectrolytique, anticoagulation préventive et traitement par antalgiques.
- Pour le SHO de forme sévère : prise en charge hospitalière en réanimation avec anticoagulation curative, rééquilibration hydroélectrolytique et ponction évacuatrice des épanchements [45,46].

Prévention :

Au vu de la possible gravité du SHO, l'équipe médicale doit informer la patiente sur cette complication afin qu'elle connaisse les symptômes à surveiller : douleurs pelviennes, augmentation du poids ou sensation de gonflement généralisé. Le cas échéant, la patiente devra se rendre dans un service de gynécologie pour évaluer le volume des ovaires par échographie [43].

De plus, pour prévenir au mieux la survenue de SHO, la stimulation ovarienne doit être adaptée aux caractéristiques de la patiente : en diminuant les doses de gonadotrophines au cours de la stimulation, en annulant le cycle de stimulation ou en déclenchant l'ovulation par un agoniste de la GnRH plutôt que l'HCG (possible avec un protocole antagoniste). Après la ponction, le transfert embryonnaire peut être reporté au cycle suivant. Tous les embryons sont alors congelés. Cette méthode dite "*freeze all*" est un bon moyen d'empêcher la survenue de syndrome d'hyperstimulation ovarienne tardif lié à la sécrétion d'HCG par le trophoblaste en début de grossesse [46].

b. Risque thrombo-embolique

En dehors du risque de thrombose suite à un SHO, la stimulation ovarienne engendre une hyperoestrogénie responsable de modifications de l'hémostase et donc d'un risque thromboembolique accru. Ce risque doit être évalué en amont en questionnant les patientes sur d'éventuels antécédents personnels ou familiaux de thromboses. Le cas échéant, un traitement anticoagulant pourra être prescrit en prévention [46].

c. Torsions d'annexe

La torsion d'annexe correspond à une rotation de l'ovaire et parfois de la trompe, dont peut résulter une ischémie. C'est une complication rare mais qui doit être connue car elle nécessite une prise en charge chirurgicale rapide. Elle peut être soit la conséquence d'un SHO suite à une augmentation de volume de l'ovaire ou bien survenir indépendamment. Dans un contexte de stimulation ovarienne, elle doit être évoquée devant toute douleur unilatérale brutale et intense [46].

d. Grossesse multiple

Les grossesses multiples sont vues comme problématiques car elles sont plus à risque de complications obstétricales et néonatales (augmentation du risque de pré-éclampsie, accouchement prématuré) [45].

Cependant, concernant les FIV, le nombre de grossesses multiples devrait diminuer. En effet, avec l'essor des techniques de cryoconservation telles que la vitrification embryonnaire, les pratiques évoluent et tendent au développement du transfert mono-embryonnaire aussi bien pour les transferts d'embryons frais que lors de transferts d'embryon congelé [1].

Dans le cas des IIU, le risque de grossesse multiple est important puisqu'il représente 10% des grossesses par IIU. Ainsi, lors du monitoring d'une stimulation paucifolliculaire donnant plus de 2 follicules matures, l'insémination sera annulée par précaution [1].

D. Stimulation de la spermatogenèse

Dans certains cas d'infertilité masculine ou mixte, le recours à la stimulation de la spermatogenèse permet une amélioration du spermogramme et par la suite, soit d'aboutir à une conception naturelle, soit de faciliter la tentative de PMA avec des moyens plus simples (pas besoin de don de sperme ni d'extraction chirurgicale de spermatozoïdes).

L'indication principale de cette stimulation est l'hypogonadisme hypogonadotrope. Plusieurs traitements sont disponibles pour stimuler la spermatogenèse. Le plus courant est l'association de deux gonadotrophines : la FSH et l'HCG. Comme vu précédemment, la FSH joue un rôle dans la spermatogenèse en agissant sur les cellules de Sertoli tandis que l'HCG a une conformation moléculaire proche de la LH et va mimer son action. L'avantage de l'HCG est sa demi-vie beaucoup plus longue que celle de la LH, ce qui permet de réduire considérablement la fréquence des injections. Pour cette même association, différents protocoles avec des dosages et des fréquences d'administration variés existent selon les équipes médicales. Dans tous les cas, la stimulation sous gonadotrophines est un traitement long qui perdure entre 1 et 2 ans [54].

Outre l'administration de gonadotrophines, la stimulation de la spermatogenèse est possible grâce à une pompe à GnRH. Elle a l'avantage d'entraîner une stimulation la plus physiologique possible mais est plus invasive et onéreuse. C'est pourquoi la pompe à GnRH n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la stimulation de la spermatogenèse. Le citrate de clomifène a également longtemps été utilisé pour sa facilité d'utilisation et son faible coût mais les études concernant son efficacité restent très mitigées. Il n'a pas obtenu d'AMM pour cette indication [54].

PARTIE III

DISPENSATION
D'UN TRAITEMENT DE PMA

I. Les médicaments

A. Les médicaments de la stimulation ovarienne

1. Le citrate de clomifène

Présentation :

Le citrate de clomifène est commercialisé sous le nom de Clomid® et se présente sous la forme de comprimés à prendre par voie orale.

Indications :

Clomid® est principalement prescrit chez les femmes atteintes de SOPK et chez les femmes en anovulation dans le cadre d'une stimulation paucifolliculaire.

Mécanisme d'action :

Comme vu précédemment, son action anti-oestrogénique bloque le rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes endogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, les hormones qui en dépendent sont produites en quantité supérieure, ce qui favorise la maturation folliculaire et l'ovulation. En général, cette dernière est obtenue dans 70% des cas.

Dosage et posologie :

La posologie usuelle est une dose de 50 mg par jour pendant 5 jours à débiter entre le 2ème et 5ème jour du cycle menstruel. En l'absence de résultat à ce dosage, la posologie peut être augmentée à 2 comprimés par jour, soit un dosage de 100 mg, en une seule prise. Néanmoins, si après trois cures à ce dosage, aucune ovulation n'est obtenue, un changement thérapeutique s'impose car la patiente est considérée résistante au clomifène. De même, si le traitement engendre une ovulation, celui-ci pourra être poursuivi au maximum sur 6 cycles de traitement.

Certaines patientes ayant des ovaires polymicrokystiques peuvent être hypersensibles au citrate de clomifène au dosage standard de 50 mg. Dans ce cas, un demi comprimé, soit un dosage de 25 mg peut être prescrit.

Effets indésirables :

L'action anti-oestrogénique s'exerce également au niveau de l'endomètre ce qui amoindrit son épaisseur ainsi que la quantité de glaire cervicale. D'autres effets indésirables sont rapportés tels que des bouffées de chaleur et un inconfort abdominal. Ces derniers sont transitoires.

En revanche, par sa possible irréversibilité, un autre effet indésirable est à connaître. Il se traduit par des troubles visuels à type phosphènes, scotome scintillant, vision trouble et survient dans environ 2% des cas. La patiente doit être prévenue de ce risque car le traitement doit alors être arrêté immédiatement et définitivement. Des réactions d'hypersensibilité notamment des angio-oedèmes et anaphylaxies ont aussi été rapportées.

Par ailleurs, les effets indésirables liés à la stimulation ovarienne tels que le SHO, le risque accru de thrombose et de grossesse gémellaire sont possibles avec le citrate de clomifène.

L'ensemble des effets indésirables serait proportionnel au dosage et au temps de traitement [55].

2. La pompe à GnRH : Lutrelef® et LutrePulse®

Présentation :

La pompe à GnRH est composée d'un médicament à administrer Lutrelef® et d'un système d'injection LutrePulse® constitué d'un auto-injecteur et d'une télécommande. Le médicament Lutrelef® se présente sous forme de poudre et de solvant à reconstituer. La molécule active est l'acétate de gonadoréline. Chaque flacon de poudre en contient 3,2 mg.

Le médicament Lutrelef® se commande soit seul avec la poudre et le solvant, soit avec le set LutrePulse® qui contient 3 boîtes de Lutrelef®, 3 seringues et 3 aiguilles pour la reconstitution et 3 dispositifs auto-injecteurs [56].

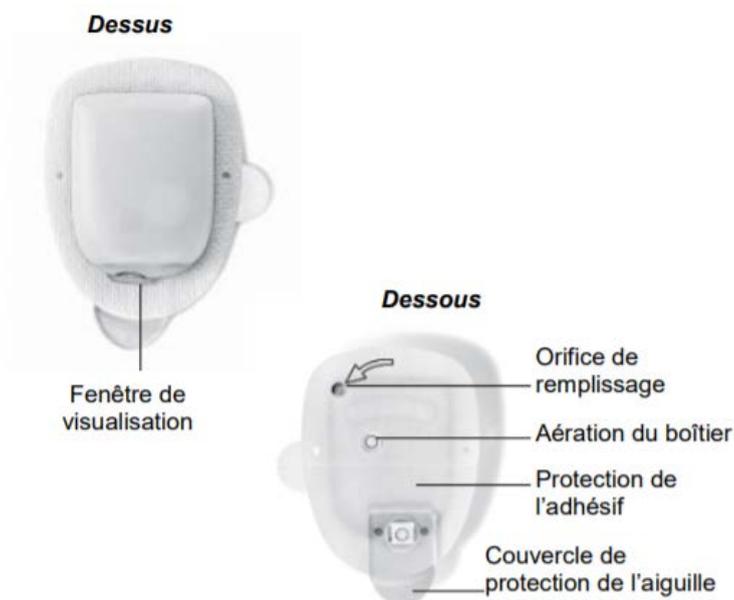


Figure 12 : auto-injecteur LutrePulse® [57]

Indications :

La pompe à GnRH est prescrite pour induire l'ovulation chez les femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope.

Mécanisme d'action :

La gonadoreline est un analogue de la GnRH qui va mimer son action de façon pulsatile. Elle stimule la sécrétion des gonadotrophines ce qui favorise la maturation folliculaire, la libération des hormones gonadiques et l'ovulation.

Dosage et posologie :

La posologie recommandée est comprise entre 10 et 20 µg par pulse avec une dose initiale de 10 µg toutes les 90 minutes. L'intervalle d'administration de dose peut également être porté à 120 minutes si besoin [58].

La stabilité de la solution reconstituée est de 3 jours. Ce délai passé, l'auto-injecteur doit être jeté et un autre doit être mis en place.

Utilisation :

La pompe est posée une première fois avec un médecin ou un infirmier qui va présenter les différentes étapes à suivre. Ils vont également régler les paramètres de la télécommande. Par la suite, si la patiente se sent prête, elle pourra changer le dispositif toute seule.

- **Reconstitution de la solution :** après avoir fixé l'aiguille sur la seringue, les 3,2 mL de solvant sont prélevés et injectés doucement dans le flacon de poudre en plaçant l'aiguille contre la paroi du flacon. Tournez délicatement le flacon pour dissoudre toute la poudre sans le secouer. La solution obtenue doit être claire et incolore [59].
- **Remplissage du réservoir de l'auto-injecteur :** l'aiguille et la seringue fournies avec l'auto-injecteur doivent être utilisées. Après avoir vérifié la limpidité de la solution reconstituée, 2 mL en sont prélevés puis injectés dans le réservoir de l'auto-injecteur. Ici, l'aiguille et la seringue doivent rester droites.
- **Pose de l'auto-injecteur :** une fois rempli, l'auto-injecteur doit être mis en place dans les 60 minutes. Avant la pose, l'auto-injecteur devra avoir été mis en communication avec la télécommande. Après avoir aseptisé le site d'injection (l'abdomen principalement), enlevé le papier protégeant l'adhésif et retiré le couvercle de protection de l'aiguille, appliquez l'auto-injecteur en appuyant fermement pour le fixer à la peau. A l'aide de la télécommande et de ses indications, l'auto-injecteur insère la canule sous la peau. Le médicament est alors administré en injection SC [57].

Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont une réaction au site d'injection et des cas de thrombophlébites superficielles.

Un SHO est également possible, la patiente doit donc être informée des effets indésirables qui doivent l'alerter et l'amener à consulter un médecin : nausées, diarrhées, prise de poids soudaine, douleurs et ballonnements au niveau de l'abdomen, oligurie.

De même, l'apparition soudaine de maux de tête et de troubles de la vision doit amener à consulter immédiatement un médecin car ils pourraient être causés par une apoplexie hypophysaire (hémorragie) qui doit être prise en charge en urgence [60].

Conseils :

- Bien se laver les mains à l'eau et au savon avant toute manipulation
- Changer de site d'injection à chaque changement d'auto-injecteur.
- Donner un collecteur DASRI (Déchets d'activités de soins à risques infectieux) pour y jeter les éléments perforants.
- La télécommande fonctionne grâce à 2 piles AAA : prévoir des piles de rechange pour éviter tout arrêt de la pompe.
- L'auto-injecteur est étanche et peut supporter une immersion dans l'eau de maximum 60 minutes. En cas de baignade, l'auto-injecteur devra être rincé à l'eau claire.
- Ne pas s'exposer avec l'auto-injecteur à de fortes chaleurs (jacuzzi, sauna, hammam) et à la lumière directe du soleil pendant une période prolongée [57].

3. Les antagonistes de la GnRH

Trois antagonistes de la GnRH sont présents sur le marché. Comme vu précédemment, les antagonistes fonctionnent en inhibant la libération des gonadotrophines en se fixant sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH. L'intérêt de leur utilisation est de prévenir un pic prématuré de LH et une ovulation non maîtrisée.

a. Cetrotide®

Présentation :

Une boîte de Cetrotide® est composée d'un flacon de poudre, d'une seringue pré-remplie de solvant, d'une aiguille jaune de 20 gauges pour reconstituer la solution, d'une aiguille hypodermique grise de 27 gauges pour injecter le produit et de 2 tampons imbibés d'alcool. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 0,25 mg de Cetorelix, la substance active [61].



Figure 13 : Composition d'une boîte de Cetrotide® [62]

Sa prescription est réservée aux médecins des spécialités suivantes : endocrinologie, gynécologie, maladies métaboliques, obstétrique.

Dosage et posologie :

Le contenu d'un flacon contenant 0,25 mg de cetorelix est administré une fois par jour, le matin ou le soir par injection SC, dans la paroi abdominale inférieure. L'administration de Cetrotide® est commencée en général 5 à 6 jours après le début de la stimulation ovarienne mais dépend surtout des résultats du monitoring (taille des follicules et taux d'œstradiol). La première injection doit être réalisée sous surveillance médicale. Les

injections seront ensuite poursuivies soit jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation inclus si les injections de l'antagoniste ont eu lieu le matin, soit la veille si elles ont eu lieu le soir [61].

Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont une réaction au site d'injection de type érythème, œdème et démangeaisons.

Des cas de réactions allergiques graves dont des réactions anaphylactiques engageant le pronostic vital ont été rapportées et nécessitent une surveillance médicale avec des moyens de réanimation lors de la première injection. La patiente reste sous surveillance médicale au moins 30 minutes après la première injection [61].

Conservation :

Cetrotide® est à conserver au réfrigérateur, à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine. Il doit être ramené à température ambiante avant l'injection et doit donc être sorti du réfrigérateur 30 minutes avant son utilisation [61].

Utilisation :

- **Reconstitution de la solution :**

- Sortir le médicament du réfrigérateur 30 minutes avant
- Après s'être lavé les mains, retirer le capuchon du flacon et nettoyer la membrane en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool
- Après avoir fixé l'aiguille jaune à la seringue, enfoncer l'aiguille au centre du bouchon en caoutchouc du flacon et injecter doucement le solvant contre la paroi du flacon de poudre
- Tout en gardant la seringue enfoncée dans le bouchon, mélanger la solution en faisant tourner le flacon et sans l'agiter
- Une fois la solution limpide et sans particule, prélever la totalité de la solution reconstituée avec la seringue

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

- **Injection de la solution reconstituée :**

- Après avoir remis le capuchon de sécurité sur l'aiguille jaune, la jeter dans le collecteur DASRI
- Placer l'aiguille grise hypodermique sur la seringue
- Éliminer les bulles d'air
- Se relaver les mains avant d'aseptiser le site d'injection
- Désinfecter la peau au niveau du site d'injection avec le deuxième tampon imbibé d'alcool en effectuant un mouvement circulaire vers l'extérieur
- Pincer la peau au niveau du site d'injection (paroi abdominale inférieure)
- Enfoncer l'aiguille grise dans la peau avec une inclinaison de 45 à 90°
- Appuyer doucement sur le piston pour injecter le produit. L'injection SC doit être lente pour limiter la douleur.
- Appuyer doucement au point d'injection avec le deuxième tampon imbibé d'alcool [59, 63].

Conseils :

- Ne pas utiliser le même site d'injection pour l'antagoniste à la GnRH et les gonadotrophines.
- Mettre Cetrotide® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de le sortir de la poche et le conserver au réfrigérateur rapidement.

b. Orgalutran®

Présentation :

Orgalutran® se présente sous la forme d'une seringue à usage unique, pré-remplie d'une solution injectable en SC. Cette solution contient 0,25 mg de Ganirelix, la substance active pour 0,5 mL. L'aiguille est déjà fixée à la seringue. Ce médicament est commercialisé soit par boîte de 5 seringues soit par boîte de 1 seule seringue.

Sa prescription est réservée aux médecins des spécialités suivantes : endocrinologie, gynécologie, maladies métaboliques, obstétrique.

Dosage et posologie :

Le contenu d'une seringue contenant 0,25 mg de Ganirelix est administré une fois par jour en SC, de préférence dans la cuisse. L'administration d'Orgalutran® est commencée en général 5 à 6 jours après le début de la stimulation ovarienne mais dépend surtout des résultats du monitoring (taille des follicules et taux d'œstradiol). Les injections seront ensuite poursuivies soit jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation inclus si les injections de l'antagoniste ont eu lieu le matin, soit la veille si elles ont eu lieu le soir.

Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont une réaction au site d'injection de type érythème, œdème et démangeaisons. Des céphalées et des nausées sont rapportés de façon peu fréquente. Très rarement, des réactions d'hypersensibilité à la fois localisées et généralisées ont été constatées.

Le capuchon de l'aiguille contient du latex qui pourrait causer une réaction allergique chez les personnes sensibles à cette substance [64].

Utilisation :

- Examinez la solution dans la seringue. Vérifiez sa limpidité et l'absence de particules. Si des bulles apparaissent, ce n'est pas nécessaire de les enlever.
- Désinfectez la zone d'injection (préférentiellement la cuisse) avec une compresse imbibée d'alcool et laissez sécher une minute.
- Pincez le site d'injection entre le pouce et l'index et introduisez l'aiguille avec un angle de 45°
- Injecter le produit lentement en poussant sur le piston
- Retirez rapidement l'aiguille après avoir administré la totalité du produit
- Exercez une pression sur le point d'injection avec une compresse imbibée d'alcool [59, 65].

Conseils :

- Ne pas utiliser le même site d'injection pour l'antagoniste à la GnRH et les gonadotrophines

- Vérifier l'absence d'allergie au latex avant l'utilisation de ce médicament

c. Fyremadel®

Le Fyremadel® est le générique d'Orgalutran® et possède donc les mêmes caractéristiques. Se référer aux éléments cités ci-dessus [66].

4. Les agonistes de la GnRH

Comme vu précédemment, les agonistes entraînent une désensibilisation hypophysaire après une libération de gonadotrophines appelé un effet "*flare up*". Cette désensibilisation hypophysaire permet de stopper la production de gonadotrophines endogènes et donc de prévenir l'apparition d'un pic de LH prématurée et une ovulation non maîtrisée.

En plus de cette utilisation principale, les agonistes de la GnRH peuvent également servir à déclencher le pic de LH et donc l'ovulation lors d'un protocole antagoniste. En effet, dans le cadre d'un protocole antagoniste, l'ovulation est soit déclenchée par l'administration d'HCG, soit par l'administration d'un agoniste de la GnRH par le biais de son effet "*flare up*". Le recours à celui-ci est préconisé chez les patientes à risque de SHO et donc pour lesquelles l'administration d'HCG est à éviter [46].

a. Synarel®

Présentation :

Synarel® se présente sous la forme d'une solution pour pulvérisation nasale. Sa substance active est la nafaréline. Chaque pulvérisation en contient entre 0,160 à 0,240 mg. Un flacon de Synarel® contient 60 doses de 200 µg de nafaréline [67,68].

Dosage et posologie :

Lors d'un protocole agoniste court, la posologie usuelle est d'une pulvérisation nasale de 200 µg dans une narine le matin puis dans l'autre le soir. Le traitement est initié en début de phase folliculaire, le 2ème jour du cycle.

Lors d'un protocole agoniste long, la même posologie est recommandée. Cependant, si la dose quotidienne de 400 µg est insuffisante pour entraîner une désensibilisation hypophysaire, elle peut être augmentée à 800 µg par jour, soit une pulvérisation de 200 µg dans chaque narine matin et soir. Le traitement débute au milieu de la phase lutéale, aux alentours du 21ème jour du cycle [67].

Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquemment rencontrés coïncident avec ceux observés lors de la ménopause puisque la désensibilisation hypophysaire entraîne une chute du taux d'œstradiol. Sont ainsi rapportés : modification du poids (prise ou perte), labilité émotionnelle, modification de la libido, dépression, insomnie, céphalées, bouffées de chaleur, acné, sécheresse vaginale, myalgies.

En lien avec la voie d'administration, Synarel® entraîne fréquemment des rhinites et œdèmes de la muqueuse nasale. Ceux-ci sont provoqués par le conservateur présent dans Synarel®, le chlorure de benzalkonium. Cet effet est d'autant plus retrouvé lors d'une utilisation à long terme.

De même lors d'une utilisation à long terme, Synarel® peut provoquer une diminution de la densité osseuse. C'est pourquoi, ce médicament ne doit pas être poursuivi plus de 6 mois, en raison du risque d'ostéoporose [67].

Utilisation :

- **Amorçage de la pompe (seulement lors de la première utilisation du flacon)**
 - Retirer le capuchon et le clip de sécurité
 - Tenir le flacon à la verticale et actionner plusieurs fois le mécanisme de la pompe en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes jusqu'à l'apparition

d'une première pulvérisation. Cette pulvérisation d'amorçage est prise en compte lors de la fabrication du médicament et ne compte pas dans les 60 doses.

- Nettoyer l'extrémité de la pompe avec un filet d'eau chaude en tenant le flacon à l'horizontale et le sécher avec un chiffon propre.

- **Utilisation de la pompe**

- Nettoyer le nez en se mouchant
- Nettoyer l'extrémité de la pompe en tenant le flacon à l'horizontale et le sécher avec un chiffon propre.
- Pencher la tête légèrement en avant, boucher une narine et insérer l'embout dans l'autre narine
- Tout en inspirant doucement, exercer une seule pression ferme et rapide
- Pencher légèrement la tête en arrière afin de bien répartir le produit
- Nettoyer et sécher de nouveau l'embout du flacon
- Disposer de nouveau le clip de sécurité et le bouchon [69].

Conseils :

- Rappeler à la patiente l'importance de l'observance du traitement et lui proposer de noter la prise de chaque dose sur un calendrier.
- Pour une utilisation de 400 µg par jour, le flacon ne doit pas être utilisé plus de 30 jours. Pour une utilisation de 800 µg par jour, il ne doit pas l'être plus de 15 jours, même s'il semble rester du liquide dans le flacon.
- Rappeler que le traitement peut être continué même enrhumé.
- Si la patiente éternue pendant ou après l'administration de Synarel®, l'absorption du produit est affectée et nécessite un renouvellement de la prise.
- Attention ! Si un décongestionnant nasal est utilisé par la patiente, elle doit le prendre au moins 30 minutes après l'administration de Synarel®.
- La désensibilisation hypophysaire perturbe le système hormonal qui est restauré entre 4 et 8 semaines après l'arrêt du traitement. Les examens explorant ce système seront perturbés pendant ce délai et ne sont donc pas le reflet du fonctionnement réel de l'axe hypothalamo-hypophysaire [69].

b. Decapeptyl® 0,1mg

Présentation :

Decapeptyl® 0,1 mg se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant à reconstituer pour une injection SC. C'est une forme à libération immédiate dont la substance active est la triptoréline. Une boîte est composée de 7 flacons de poudre et 7 ampoules de solvant de 1 mL. Du matériel supplémentaire doit être fourni pour réaliser les injections : des aiguilles pour la reconstitution de la solution, des aiguilles SC pour effectuer les injections, des seringues, des compresses et de l'alcool à 70°. Ce matériel supplémentaire est à la charge de la patiente [70].

Dosage et posologie :

En général, Decapeptyl® 0,1 mg est commencé le 2ème jour du cycle en même temps que le début de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines. Une injection est réalisée tous les jours jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation, soit une durée en moyenne de 10 à 12 jours [70]. Si un dosage supérieur est prescrit tel que Decapeptyl® 0,2 mg, deux flacons de poudre doivent être utilisés mais une seule ampoule de solvant est nécessaire. Le but étant de réduire le volume d'injection.

Decapeptyl® 0,1 mg peut être employé pour un protocole agoniste court ou long. Il est parfois également utilisé pour déclencher l'ovulation avec ou à la place de l'administration d'HCG.

Effets indésirables :

Certains effets indésirables fréquemment rencontrés sont retrouvés lors de la ménopause : bouffées de chaleur, hyperhidrose, diminution de la libido, trouble de l'humeur, insomnie, acné, sécheresse vaginale, asthénie, céphalées. Ces effets sont dus à la baisse du taux d'œstrogènes. C'est également pour cette raison qu'une hémorragie génitale survient pendant ce traitement.

Decapeptyl® 0,1mg peut également provoquer une dépression parfois sévère. La patiente doit en être informée afin de prévenir d'éventuels symptômes.

Une diminution de la densité minérale osseuse est également observée. Cette réduction est d'environ 1% par mois de traitement. Cependant, l'arrêt du traitement s'accompagne d'une récupération de la densité osseuse chez une majorité de femmes [70].

Utilisation :

● Reconstitution de la solution :

- Rassembler le matériel supplémentaire nécessaire
- Retirer le capuchon du flacon de poudre et nettoyer la membrane en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool
- Cassez l'ampoule de solvant et prélever ce dernier à l'aide de la seringue et de l'aiguille longue
- Injecter le solvant contre la paroi du flacon de poudre et tourner délicatement celui-ci jusqu'à obtention d'une solution homogène et laiteuse
- Aspirer la solution reconstituée

Si plusieurs flacons doivent être dissous dans le solvant, répéter les deux dernières étapes avec la solution reconstituée.

● Injection de la solution reconstituée :

- Placer l'aiguille SC sur la seringue
- Enlever les bulles d'air
- Aseptiser le site d'injection (abdomen ou face externe des cuisses) avec une compresse imbibée d'alcool
- Pincer et piquer la peau puis injecter le produit [59].

Conseils :

- Ne pas oublier de délivrer le matériel supplémentaire nécessaire à la réalisation des injections : aiguilles pour la reconstitution de la solution, aiguilles SC pour effectuer les injections, seringues, compresses et de l'alcool à 70°

c. Decapeptyl® LP 3 mg

Présentation :

Decapeptyl® LP 3 mg se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour suspension injectable en intramusculaire (IM). C'est une forme à libération prolongée sur 28 jours. La boîte du médicament contient un flacon de poudre, une ampoule de solvant et le matériel consommable (1 seringue et 2 aiguilles) [71].

Dosage et posologie :

Contrairement à la forme à libération immédiate, Decapeptyl® LP 3 mg est à injection unique, en général le 2ème jour du cycle menstruel. La désensibilisation hypophysaire est effective une quinzaine de jours après l'injection. Les gonadotrophines qui permettent de stimuler la folliculogenèse sont alors commencées [71].

Effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont les mêmes que pour le Decapeptyl® 0,1 mg.

Utilisation :

L'injection doit être réalisée par un IDE (infirmier diplômé d'état) en IM dans le muscle fessier [59].

Conseils :

- Rappeler à la patiente de prendre rendez-vous avec un infirmier pour l'injection.

5. Les gonadotrophines

Les gonadotrophines FSH et LH permettent de stimuler la maturation folliculaire à la place de la FSH et LH endogène. Leur utilisation est associée à un monitoring à la fois par échographie endovaginale et par dosage hormonal (œstradiol, progestérone, LH). Ces contrôles servent à adapter la dose de gonadotrophines à injecter.

Les gonadotrophines sont prescrites chez les femmes en parcours de PMA que ce soit pour une stimulation plurifolliculaire lors d'une FIV ou pour une stimulation paucifolliculaire lors d'une IUI. En revanche, les doses injectées lors d'une FIV sont plus fortes afin de recruter davantage de follicules. Dans tous les cas, l'administration aura lieu tous les soirs à la même heure entre 18 et 22 heures afin d'adapter la dose suite au monitoring qui est effectué le matin.

Un certain nombre d'effets indésirables est commun à toutes les gonadotrophines. Ce sont les effets indésirables déjà évoqués liés à la stimulation ovarienne : risque thrombo-embolique, torsion d'annexe, grossesse multiple et surtout le SHO dont plusieurs symptômes sont rapportés fréquemment : nausées, vomissements, douleurs abdominales, douleurs pelviennes, diarrhée. Aussi, une réaction locale au point d'injection est fréquemment retrouvée dans l'ensemble de cette classe pharmaceutique dont le mode d'administration est réalisé par injection SC. Ces effets indésirables ne seront pas rappelés pour chaque médicament listés ci-dessous.

a. **FSH**

❖ **Bemfola®**

Présentation :

Bemfola® est un médicament biosimilaire qui se présente sous la forme d'un stylo à usage unique, pré-rempli d'une solution injectable en SC. La solution est limpide et incolore. Sa substance active est la follitropine alfa, une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (r-hFSH). Bemfola® est commercialisé en boîte de 1, 5 ou 10 stylos pré-remplis contenant autant d'aiguilles et de tampons d'alcool que de stylos [72,73].

En plus de son indication dans la stimulation ovarienne chez la femme, Bemfola® a également une indication dans la stimulation de la spermatogenèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrope [72].

Plusieurs dosages de Bemfola® sont commercialisés :

- Bemfola® 75 UI / 0,125 mL
- Bemfola® 150 UI / 0,25 mL
- Bemfola® 225 UI / 0,375 mL
- Bemfola® 300 UI / 0,5 mL
- Bemfola® 450 UI / 0,75 mL

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques, urologue.

Dosage et posologie :

Lors d'une stimulation paucifolliculaire, le traitement est initié dans les 7 premiers jours du cycle à une dose de 75 ou 150 UI par jour et en fonction du monitoring, la dose est adaptée progressivement par palier de 37,5 à 75 UI à 7 ou 14 jours de traitement sans dépasser les 225 UI.

Lors d'une stimulation plurifolliculaire, le traitement est débuté le 2ème ou 3ème jour du cycle avec une dose de 150 à 225 UI par jour puis adapté progressivement si besoin, en fonction du monitoring. La dose maximale est de 450 UI par jour. En moyenne, des follicules matures sont obtenus après 10 jours de traitement.

Chez l'homme, Bemfola® est administré à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine en association avec l'HCG, pendant une période minimale de 4 mois. En moyenne, 18 mois de traitement sont nécessaires pour établir une spermatogenèse [72].

Effets indésirables :

Des céphalées et des kystes ovariens sont fréquemment rapportés chez les femmes et une prise de poids, une gynécomastie et de l'acné sont observées chez l'homme [72].

Conservation :

Bemfola® est à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Il ne doit pas être collé aux parois du réfrigérateur car il risquerait de congeler. Il peut également être conservé

jusqu'à 3 mois à température ambiante ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur durant cette période. En revanche, il devra être jeté s'il n'a pas été utilisé au bout des 3 mois à température ambiante [72].

Utilisation :

- Sortir le stylo du réfrigérateur au moins 10 minutes avant l'injection et vérifier qu'il n'est pas congelé
- Fixer l'aiguille au stylo à l'aide du capuchon externe de l'aiguille
- Retirer le capuchon externe et interne de l'aiguille
- Amorcer le stylo lors de la première utilisation : appuyer sur le bouton poussoir avec la barre d'activation sélectionnée (alignée à l'encoche). Un clic se fait alors entendre et une petite quantité de liquide sort de l'aiguille
- Sélectionner la dose : tourner le bouton poussoir jusqu'à ce que la dose prescrite soit sélectionnée. Si la dose souhaitée a été dépassée, il est possible de tourner la roulette dans l'autre sens.
- Aseptiser le site d'injection (ventre, devant des cuisses) avec une compresse imbibée d'alcool et en faisant un mouvement circulaire vers l'extérieur
- Pincer la peau et enfoncer l'aiguille perpendiculairement
- Appuyer lentement sur le bouton poussoir jusqu'au bout et attendre 5 secondes
- Retirer le stylo en maintenant le bouton poussoir appuyé
- Nettoyer de nouveau le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool
- Replacer le capuchon externe sur l'aiguille et jeter l'ensemble du stylo dans un collecteur DASRI [73].

Conseils :

- Mettre Bemfola® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de le sortir de la poche et le conserver au réfrigérateur rapidement.

❖ **Elonva®**

Présentation :

Elonva® se présente sous forme de seringue luer-lock pré-remplie de 0,5 mL de solution injectable en SC, dosée à 100 ou 150 µg de corifollitropine alfa [74].

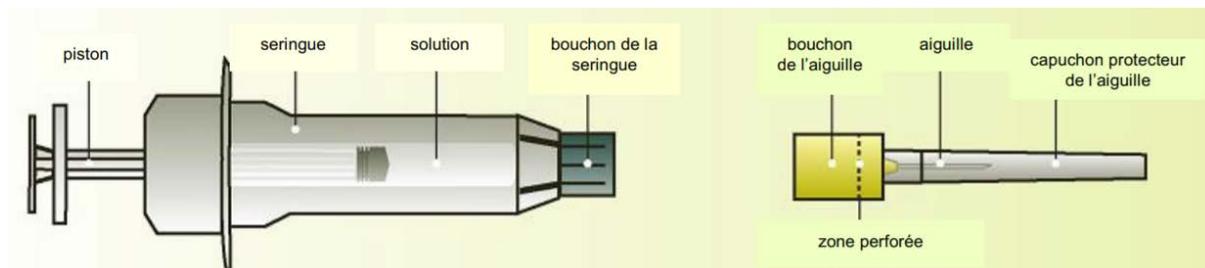


Figure 14 : Schéma d'une seringue d'Elonva® [75]

Elonva® est indiqué dans la stimulation de l'ovulation en association avec un antagoniste de la GnRH.

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques [74].

Dosage et posologie :

Elonva® a une action prolongée et une longue demi-vie d'élimination. Une seule et unique injection d'Elonva® doit être administrée sur un même cycle.

Le choix de la dose est basé sur le poids et l'âge de la patiente :

- une dose de 100 µg chez les femmes pesant moins de 60 kg et âgées de moins de 36 ans
- une dose de 150 µg chez les femmes pesant plus de 60 kg quelque soit l'âge et chez les femmes de plus de 36 ans et pesant plus de 50 kg.

Elonva® est administré en début de phase folliculaire, c'est le J1 de la stimulation. Par la suite, à J5 ou J6 de la stimulation, l'antagoniste de la GnRH est ajouté au traitement. En revanche, aucun autre médicament contenant de la FSH ne doit être administré avant le

8ème jour de stimulation. A partir de J8, des injections quotidiennes de FSH peuvent être prescrites en fonction de la réponse ovarienne [74].

Effets indésirables :

Des vertiges sont rapportés de façon peu fréquente. Dans ce cas, la patiente ne doit pas conduire de véhicule.

Sont également ressentis fréquemment, des céphalées, une sensibilité des seins, de la fatigue [74].

Conservation :

Elonva® est à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Il ne doit pas être collé aux parois du réfrigérateur car il risquerait de congeler. Il peut également être conservé jusqu'à 1 mois à température ambiante ne dépassant pas 25°C [74].

Utilisation :

- Sortir le médicament du réfrigérateur 10 minutes avant son administration
- Se laver les mains et aseptiser le site d'injection (en dessous du nombril)
- Retirer le bouchon de la seringue et le bouchon de l'aiguille
- Visser l'aiguille et son capuchon protecteur à la seringue puis retirer ce dernier
- Tapoter sur la seringue pour faire remonter les bulles d'air et pousser le piston jusqu'à ce qu'une petite goutte apparaisse à l'extrémité de l'aiguille
- Pincer la peau et enfoncer l'aiguille à 90° puis appuyer sur le piston
- Maintenir le piston enfoncé pendant 5 secondes puis relâcher le pouce du piston : l'aiguille se rétracte automatiquement dans la seringue
- Jeter la seringue dans un collecteur DASRI [75].

Conseils :

- Mettre Elonva® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de le sortir de la poche et le conserver au réfrigérateur rapidement.

- De par sa conformation, Elonva® peut engendrer un résultat faux positif à un test de grossesse qui serait réalisé pendant la phase de stimulation ovarienne : prévenir la patiente qu'un test de grossesse pendant cette période perd en fiabilité.

❖ **Gonal-F®**

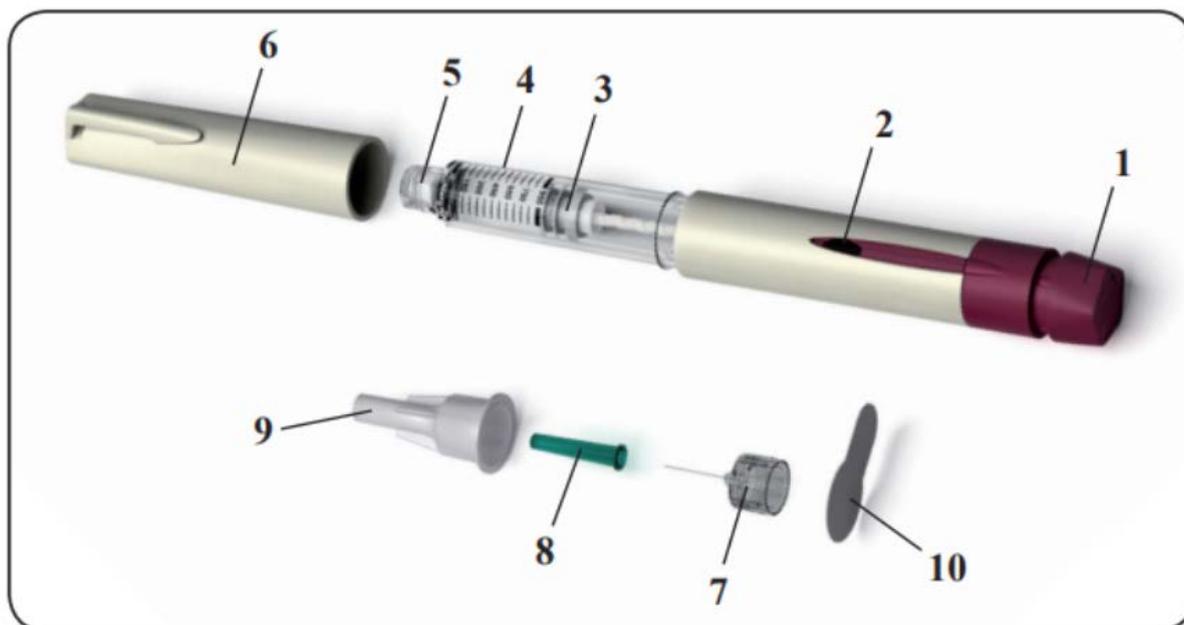
Présentation :

Gonal-F® est un médicament biosimilaire dont la substance active est la follitropine alfa soit l'hormone folliculo stimulante humaine recombinante (r-hFSH).

En plus de son indication dans la stimulation ovarienne chez la femme, Gonal-F® a également une indication dans la stimulation de la spermatogenèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrope [76].

Gonal-F® se présente sous deux formes, chacune ayant plusieurs dosages :

- **Gonal-F 75 UI (5,5 µg)** : un flacon de poudre et une seringue pré-remplie d'1 mL de solvant, à reconstituer en solution injectable SC, en monodose. Une aiguille de reconstitution et une aiguille d'injection sont également fournies. Ce médicament existe en boîtes de 1, 5 ou 10 flacons avec 1, 5 ou 10 seringues préremplies de solvant et d'aiguilles.
- **Gonal-F 1050 UI/1,75 mL (77 µg/1,75 mL)** : un flacon de poudre et une seringue pré-remplie de 2 mL de solvant, à reconstituer en solution injectable SC, en multidose ainsi que 15 seringues graduées en unités de FSH.
- **Gonal-F 300 UI/0,50 mL (22 µg/0,50 mL)** : un stylo pré-rempli à injecter en SC, multidose et 8 aiguilles à utiliser avec le stylo
- **Gonal-F 450 UI/0,75 mL (33 µg/0,75 mL)** : un stylo pré-rempli à injecter en SC, multidose et 12 aiguilles à utiliser avec le stylo
- **Gonal-F 900 UI/1,5 mL (66 µg/1,5 mL)** : un stylo pré-rempli à injecter en SC, multidose et 20 aiguilles à utiliser avec le stylo



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

Figure 15 : Représentation d'un stylo de Gonol-F® [77]

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques, urologue [76].

Dosage et posologie :

Les posologies recommandées sont identiques à celles de Bemfola®, que ce soit pour la stimulation de l'ovulation paucifolliculaire et plurifolliculaire ainsi que pour la stimulation de la spermatogenèse [76].

Effets indésirables :

Les effets indésirables très fréquemment rapportés chez la femme sont des céphalées et des kystes ovariens. Chez l'homme, une prise de poids, de l'acné et une gynécomastie sont fréquemment observées [76].

Conservation :

Les médicaments sous forme de poudre n'ont pas de spécificité de conservation. Ils doivent être conservés à une température ne dépassant pas 25°C. Après reconstitution, la solution à 75 UI doit être utilisée immédiatement et est à usage unique tandis que la solution à 1050 UI peut rester stable 28 jours à température ambiante.

Concernant les stylos, ils doivent être conservés au réfrigérateur entre 2° et 8°C. Ils peuvent cependant rester à température ambiante pendant 3 mois mais ne doivent pas être remis au réfrigérateur. Ce délai passé, ils doivent alors être jetés. Une fois ouvert, le stylo peut être conservé 28 jours à une température inférieure à 25°C. Pour ne pas oublier de jeter le stylo, une fois ce laps de temps écoulé, le pharmacien peut conseiller au patient d'inscrire la date de la première utilisation sur le stylo [78].

Utilisation :

Injection d'une dose avec un stylo :

Les stylos Gonal-f® suivent les mêmes étapes d'amorçage lors de la première utilisation et d'injection que les stylos Bemfola®. Cependant, quelques différences existent :

- Les stylos Gonal-f® sont à usage multiple
- L'écran d'affichage de dose indique la dose sélectionnée à injecter et permet également de vérifier si toute la dose a bien été administrée puisqu'elle affiche alors zéro.
- Les stylos de Gonal-f® permettent de sélectionner des doses multiples de 12,5 UI [78].

Injection de Gonal-F 75 UI :

La reconstitution et l'injection de Gonal-F 75 UI suivent les mêmes étapes que Cetrotide® qui est également composé d'un flacon de poudre et d'une seringue pré-remplie. La différence réside dans la couleur des aiguilles. Pour Gonal-F 75 UI, l'aiguille de reconstitution est rose et l'aiguille d'injection est rouge [78].

Injection de Gonal-F 1050 UI :

Pour le Gonal-F 1050 UI, une seringue avec aiguille contient le solvant qui est à verser dans le flacon de poudre pour reconstituer la solution. Après avoir mélangé délicatement et une fois la solution limpide, la solution peut être conservée 28 jours. Des seringues à injection SC et graduées permettent de prélever la dose prescrite et de l'injecter au niveau du ventre ou à la face externe des cuisses [78].

Conseils :

- Mettre les stylos de Gonal-F® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de les sortir de la poche et les conserver au réfrigérateur rapidement.
- Rappeler de noter la date de la première utilisation sur le stylo et de le jeter au bout de 28 jours
- Faire suivre à la patiente un journal de traitement en y figurant la date, l'heure et la dose d'injection et la contenance du stylo pour calculer le nombre de dose restant dans le stylo
- Lors d'une prescription conjointe de Gonal-F 75 UI et de lutropine alfa (Luveris®), les deux médicaments peuvent être co-administrés en une seule injection. Pour cela, la poudre de lutropine alfa est en premier reconstituée puis la solution résultante est utilisée pour reconstituer la poudre de Gonal-F 75 UI [76].

❖ Ovaleap®

Présentation :

Ovaleap® est un médicament biosimilaire qui se présente sous la forme de cartouche remplie d'une solution limpide et incolore et dont la substance active est la follitropine alfa, l'hormone folliculo stimulante humaine recombinante (r-hFSH). Les cartouches Ovaleap® sont multidoses et doivent être utilisées avec le stylo Ovaleap Pen®, un dispositif médical réutilisable. Celui-ci n'est pas intégré à la boîte d'Ovaleap® et doit donc être commandé à part.

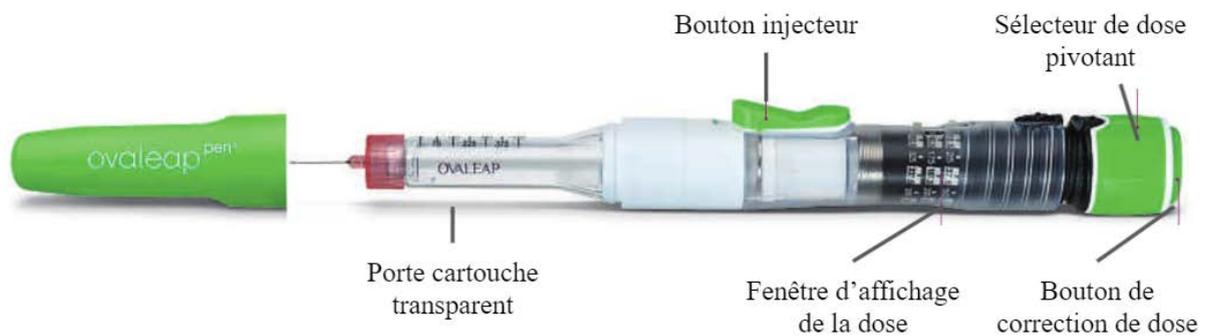


Figure 16 : Stylo Ovaleap Pen® [80]

Ce stylo a la particularité d'avoir un bouton injecteur et non un bouton poussoir comme les autres spécialités sous forme de stylos présentées précédemment. A l'extrémité du stylo, du côté opposé à l'aiguille, se trouve un bouton de correction de dose à utiliser par simple pression lorsque la dose à sélectionner a été dépassée.

En plus de son indication dans la stimulation ovarienne chez la femme, Ovaleap® a également une indication dans la stimulation de la spermatogenèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Ovaleap® est commercialisé à différents dosages :

- Ovaleap 300 UI / 0,5 mL avec 10 aiguilles d'injection
- Ovaleap 450 UI / 0,75 mL avec 10 aiguilles d'injection
- Ovaleap 900 UI / 1,5 mL avec 20 aiguilles d'injection

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques, urologue [79].

Dosage et posologie :

Les posologies recommandées sont identiques à celles de Bemfola®, que ce soit pour la stimulation de l'ovulation paucifolliculaire et plurifolliculaire ainsi que pour la stimulation de la spermatogenèse [79].

Effets indésirables :

Les effets indésirables très fréquemment rapportés chez la femme sont des céphalées et des kystes ovariens. Chez l'homme, une prise de poids, de l'acné et une gynécomastie sont fréquemment observées.

De plus, Ovaleap® présente dans sa composition de l'alcool benzylique, un excipient pouvant engendrer des réactions allergiques et des acidoses métaboliques [79].

Conservation :

Ovaleap® est à conserver au réfrigérateur entre 2° et 8°C. Avant ouverture, il peut également être conservé 3 mois à température ambiante sans dépasser 25°C, sans être réfrigéré à nouveau. Il devra être jeté au bout de ces 3 mois s'il n'a pas été utilisé.

Après ouverture, la cartouche peut être conservée 28 jours à température ambiante. Le patient inscrit la date de la 1ère utilisation sur la boîte et sur le carnet de suivi fourni avec le stylo Ovaleap Pen®. Pour protéger le médicament de la lumière, le capuchon du stylo doit être remis en place après chaque utilisation [79].

Utilisation :

Pour les cartouches de 300 et 450 UI :

- Sortir la cartouche du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection
- Charger la cartouche
 - Retirer le capuchon du stylo et dévisser le porte cartouche
 - Vérifier que la fenêtre de dose indique zéro : si ce n'est pas le cas appuyer sur le bouton de correction de dose jusqu'à atteindre le zéro
 - Nettoyer la partie métallique de la cartouche. Cette partie se situe à l'extrémité du stylo.
 - Dévisser complètement le piston dans le sens inverse des flèches
 - En tenant le stylo à la verticale, placer la cartouche sur le piston
 - Laisser un petit espace entre le piston et le bouchon de la cartouche
 - Remettre le porte cartouche

- Amorcer le stylo : l'amorçage doit se faire avant chaque injection afin d'expulser l'air qui pourrait se trouver dans la cartouche
 - Ajouter l'aiguille SC à l'extrémité du porte cartouche avec son capuchon externe puis le retirer ainsi que le capuchon interne de l'aiguille
 - Sélectionner 12,5 UI
 - En tenant le stylo vers le haut, appuyer sur le bouton d'injection en le faisant glisser vers l'aiguille
 - Maintenir jusqu'à ce que la fenêtre de dose indique zéro
- Sélectionner la dose en tournant le bouton de sélection
- Aseptiser le site d'injection (ventre ou face externe des cuisses) puis pincer la peau et la piquer perpendiculairement
- Administrer la dose de produit en appuyant sur le bouton d'injection et maintenir 10 secondes.
 - La fenêtre de dose doit de nouveau indiquer zéro et le porte cartouche transparent permet également de vérifier le nombre d'unités restant dans la cartouche.
- Jeter l'aiguille à l'aide de son capuchon externe dans un collecteur DASRI [80].

Pour la cartouche de 900 UI :

Les étapes sont similaires sauf le chargement de la cartouche où le piston doit être complètement rétracté. La cartouche est à placer dans le porte cartouche transparent puis ce dernier est vissé au corps du stylo [80].

Conseils :

- Penser à commander le stylo Ovaleap Pen® en plus des cartouches Ovaleap®
- Mettre les cartouches d'Ovaleap® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de les sortir de la poche et les conserver au réfrigérateur rapidement.
- Dire au patient de noter la date de la première utilisation sur la boîte et le carnet de suivi

❖ Puregon®

Présentation :

Puregon® se présente sous forme de cartouche remplie d'une solution limpide et incolore et dont la substance active est la follitropine bêta, une FSH recombinante. Les cartouches de Puregon® sont multidoses et doivent être utilisées avec le stylo Puregon Pen®, un dispositif médical réutilisable. Celui-ci n'est pas intégré à la boîte de Puregon® et doit donc être commandé à part [81].

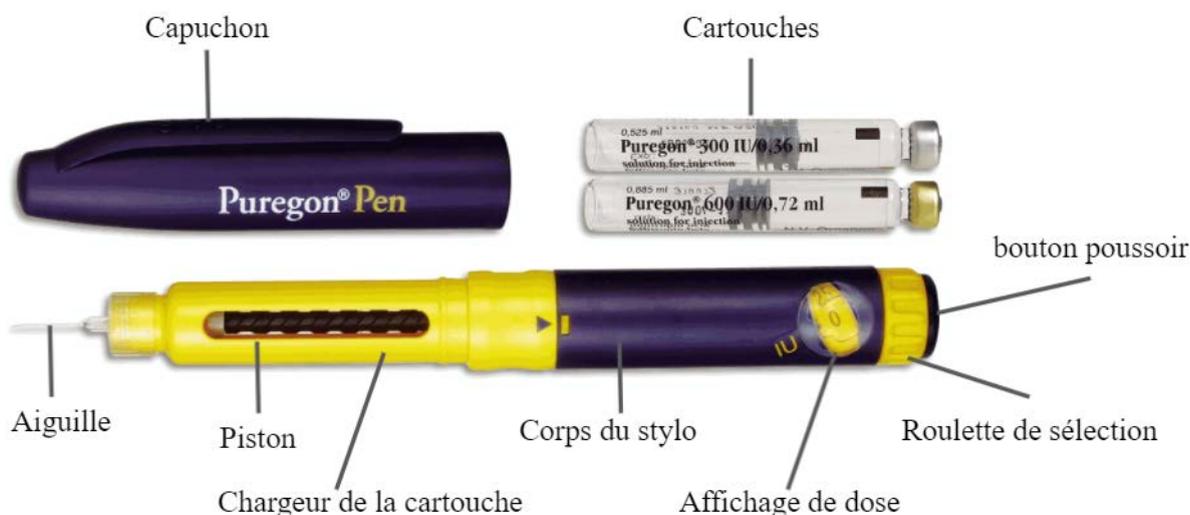


Figure 17 : Stylo Puregon Pen® et cartouches Puregon® [82]

En plus de son indication dans la stimulation ovarienne chez la femme, Puregon® a également une indication dans la stimulation de la spermatogenèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrope [81].

Puregon® est commercialisé à différents dosages :

- Puregon 300 UI/0,36 mL boîte de 1 cartouche avec 6 aiguilles d'injection
- Puregon 600 UI/0,72 mL boîte de 1 cartouche avec 6 aiguilles d'injection
- Puregon 900 UI/1,08 mL boîte de 1 cartouche avec 9 aiguilles d'injection

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques, urologue [81].

Dosage et posologie :

Le stylo Puregon Pen® s'adapte par palier de 25 UI de FSH recombinante.

Lors d'une stimulation paucifolliculaire, le traitement est initié par une dose quotidienne de 50 UI pendant au moins 7 jours. La dose sera augmentée progressivement en l'absence de réponse ovarienne.

Lors d'une stimulation plurifolliculaire, une dose initiale de 100 à 225 UI est recommandée pendant au moins les 4 premiers jours. La dose est ensuite ajustée en fonction de la réponse ovarienne.

Chez l'homme, Puregon® est administré à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine en association avec l'HCG, pendant une période minimale de 4 mois. En moyenne, 18 mois de traitement sont nécessaires pour établir une spermatogenèse [81].

Effets indésirables :

Des céphalées sont fréquemment rapportées.

Puregon® contient de l'alcool benzylique, un excipient qui peut provoquer des réactions allergiques importantes telles que des réactions anaphylactoïdes. De plus, en grande quantité, notamment en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, l'alcool benzylique risque d'engendrer une acidose métabolique.

Aussi, Puregon® peut déclencher une réaction allergique chez les personnes sensibles aux antibiotiques aminosides car il peut contenir des traces de streptomycine et de néomycine [81].

Conservation :

Puregon® est à conserver au réfrigérateur entre 2° et 8°C. Avant ouverture, il peut également être conservé 3 mois à température ambiante sans dépasser 25°C, sans être réfrigéré à nouveau. Il devra être jeté au bout de ces 3 mois s'il n'a pas été utilisé.

En revanche, une fois que la cartouche est percée par l'aiguille, le produit peut être conservé au maximum 28 jours [81].

Utilisation :

Les cartouches de Puregon® se chargent sur le stylo Puregon Pen® en suivant la même procédure que pour les cartouches d'Ovaleap® 300 et 450 UI sur leur stylo Ovaleap Pen. Après avoir inséré la cartouche, la flèche sur le chargeur de la cartouche doit être alignée avec la marque présente sur le corps du stylo. Les autres étapes d'amorçage avec éjection des bulles d'air, d'injection et l'élimination des déchets perforants sont également similaires. Si la dose souhaitée a été dépassée en tournant la roulette de sélection, il ne faut pas tourner dans l'autre sens. Dans ce cas, il faut continuer de tourner la roulette jusqu'à la dose maximale puis appuyer sur le bouton poussoir. Ainsi, il n'y aura pas de dose perdue [83].

Conseils :

- Penser à commander le stylo Puregon Pen® en plus des cartouches Puregon®
- Mettre les cartouches de Puregon® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de les sortir de la poche et les conserver au réfrigérateur rapidement.
- Dire au patient de noter la date de la première utilisation sur la boîte et le carnet de suivi

❖ Rekovelle®

Présentation :

Rekovelle® se présente sous forme de stylo multidose pré-rempli d'une solution limpide, incolore et injectable en SC. La substance active est la follitropine delta, une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante [84].

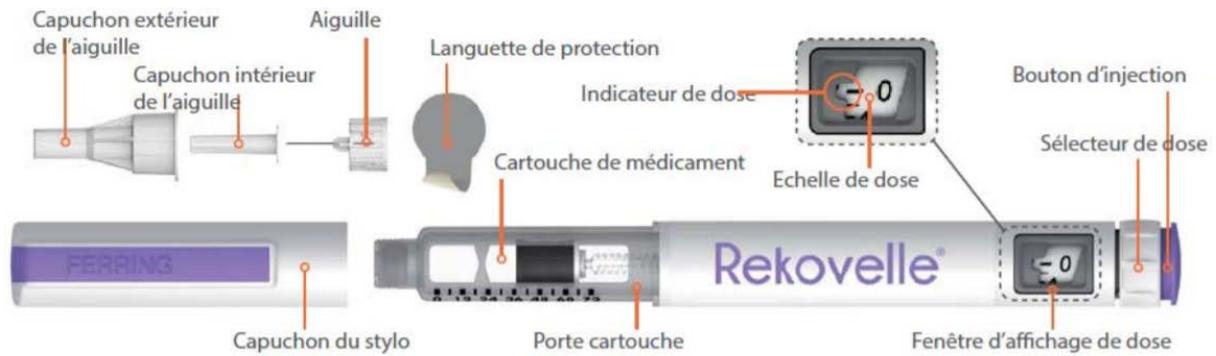


Figure 18 : Éléments du stylo Rekovelle® [85]

Rekovellev® est commercialisé à différents dosages :

- Rekovelle 12 µg/0,36 mL, boîte de 1 stylo prérempli et 3 aiguilles
- Rekovelle 36 µg/1,08 mL, boîte de 1 stylo prérempli et 9 aiguilles
- Rekovelle 72 µg/2,16 mL, boîte de 1 stylo prérempli et 15 aiguilles

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques [84].

Dosage et posologie :

Contrairement aux autres stylos présentés, la dose est exprimée en microgrammes et non en unités. Le stylo est gradué de 0 à 20 µg et permet de choisir une dose avec une précision de 0,33 µg [85].

Pour le premier cycle de traitement, la posologie est initiée en fonction du taux sérique d'AMH et du poids de la patiente. Cette dose quotidienne reste fixe tout le long d'un même cycle. Elle sera modifiée en fonction de la réponse ovarienne au cycle suivant. La dose maximale est de 24 µg/ jour [84].

Effets indésirables :

Mis à part les effets indésirables communs à toutes les gonadotrophines, les effets indésirables rapportés fréquemment sont des céphalées et de la fatigue.

Conservation :

Rekovel® doit être conservé au réfrigérateur entre 2° et 8°C. Il peut également être gardé à température ambiante sans dépasser 25°C et sans être remis au frais pendant une période de 3 mois. Passé ce délai, le produit devra être jeté.

Après ouverture, le médicament se garde 28 jours sans dépasser 25°C.

Utilisation :

Les stylos Rekovel® suivent les mêmes étapes d'amorçage (lors de la première utilisation) et d'injection que les stylos Bemfol®.

Néanmoins, quelques différences résident :

- Les stylos Rekovel® sont à usage multiple
- L'écran d'affichage de dose indique la dose sélectionnée à injecter et permet également de vérifier si toute la dose a bien été administrée puisqu'elle affiche alors zéro.
- Au niveau du sélecteur de dose, un symbole de goutte doit être sélectionné pour l'amorçage du stylo lors de la première utilisation
- Les doses sont exprimés en microgrammes et non en unités [85]

Conseils :

- Mettre Rekovel® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de le sortir de la poche et le conserver au réfrigérateur rapidement.

❖ Fostimonkit®

Présentation :

Fostimonkit® est constitué d'un flacon de poudre, d'une seringue pré-remplie de solvant, d'aiguille pour la reconstitution de la solution et d'aiguille pour l'injection SC. Sa substance active est l'urofollitropine, une FSH hautement purifiée à partir de gonadotrophine ménopausique humaine (HMG), extraite de l'urine de femmes ménopausées.

Plusieurs dosage de Fostimonkit® sont commercialisés :

- Fostimonkit 75 UI : boîte de 5 flacons, 5 seringues préremplies de 1 mL et autant de consommables
- Fostimonkit 150 UI : boîte de 5 flacons, 5 seringues préremplies de 1 mL et autant de consommables
- Fostimonkit 225 UI : boîte de 5 flacons, 5 seringues préremplies de 1 mL et autant de consommables
- Fostimonkit 300 UI : boîte de 5 flacons, 5 seringues préremplies de 1 mL et autant de consommables

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques [86].

Dosage et posologie :

Les posologies recommandées sont identiques à celles de Bemfola®, que ce soit pour la stimulation de l'ovulation paucifolliculaire et plurifolliculaire[86].

Effets indésirables :

En dehors des symptômes communs à toutes les gonadotrophines et liés à la stimulation ovarienne, des céphalées sont fréquemment retrouvées [86].

Conservation :

Fostimonkit® est à conserver à une température ne dépassant pas les 25°C. Après reconstitution, le produit doit être administré immédiatement [86].

Utilisation :

La reconstitution et l'injection de Fostimonkit® suivent les mêmes étapes que Cetrotide® qui est également composé d'un flacon de poudre et d'une seringue pré-remplie. La différence réside dans la couleur des aiguilles. Pour Fostimonkit®, l'aiguille de reconstitution est verte et l'aiguille d'injection SC est grise.

La reconstitution de plusieurs flacons de poudre peut être réalisée avec une même seringue de solvant. Pour cela, la solution reconstituée est injectée dans un second flacon de poudre.

Une injection IM est également possible. Cependant, les aiguilles IM ne sont pas fournies, elles devront alors être réglées par la patiente [86].

b. FSH et LH

❖ Pergoveris®

Présentation :

Pergoveris® se présente sous forme de stylo multidose et pré-rempli d'une solution limpide, incolore à légèrement jaune et injectable en SC. Il est constitué de deux substances actives : la follitropine alfa (r-hFSH) et la lutropine alfa, une LH humaine recombinante (r-hLH). Dans cette spécialité, la r-hFSH est deux fois plus dosée que la r-hLH.

Pergoveris® est commercialisé à différents dosages :

- Pergoveris (300 UI + 150 UI) / 0,48 mL : 1 stylo + 5 aiguilles SC
- Pergoveris (450 UI + 225 UI) / 0,72 mL : 1 stylo + 7 aiguilles SC
- Pergoveris (900 UI + 450 UI) / 1,44 mL : 1 stylo + 14 aiguilles SC

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques [87].

Dosage et posologie :

La posologie recommandée lors d'un premier cycle de traitement est d'une prise quotidienne de 150 UI de r-hFSH et de 75 UI de r-hLH. Si la réponse ovarienne est insuffisante, la dose de r-hFSH pourra être augmentée progressivement par palier de 37,5 ou 75 UI à intervalle de 7 à 14 jours. Un produit contenant uniquement de la r-hFSH devra alors être utilisé en supplément. Les deux injections devront être distinctes c'est à dire non mélangées avant injection et sans être administrées sur le même site d'injection [87].

Effets indésirables :

Des céphalées et des kystes ovariens sont très fréquemment rapportés avec Pergoveris® [87].

Conservation :

Pergoveris® doit être conservé au réfrigérateur entre 2° et 8°C. Après ouverture, il reste stable pendant 28 jours à température ambiante sans dépasser 25°C [87].

Utilisation :

Les stylos Pergoveris® suivent les mêmes étapes d'amorçage (lors de la première utilisation) et d'injection que les stylos Bemfola®.

Néanmoins, quelques différences résident :

- Les stylos Pergoveris® sont à usage multiple
- L'écran d'affichage de dose indique la dose sélectionnée à injecter et permet également de vérifier si toute la dose a bien été administrée puisqu'elle affiche alors zéro.
- La dose affichée à l'écran correspond à la dose de r-hFSH. La dose de r-hLH n'apparaît pas sur l'écran mais elle représente la moitié de celle de r-hFSH [88].

Conseils :

- Mettre Pergoveris® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de le sortir de la poche et le conserver au réfrigérateur rapidement.

❖ Fertistart Kit®

Présentation :

Fertistart Kit® est constitué d'un flacon de poudre et d'une seringue pré-remplie d'un millilitre de solvant à reconstituer. Dans le kit, est également fourni, une aiguille verte pour la reconstitution et l'injection IM et une aiguille grise pour l'injection SC. Sa substance active

est la ménotropine, une HMG hautement purifiée. Elle est extraite de l'urine de femmes ménopausées et possède une activité FSH et LH. Le rapport d'activité FSH/LH est d'environ 1 [89].

Fertistart Kit® est commercialisé à différents dosages :

- Fertistart Kit 75 UI + 75 UI : boîte de 5 ou 10
- Fertistart Kit 150 UI + 150 UI : boîte de 5 ou 10

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques [89].

Dosage et posologie :

Les posologies recommandées sont identiques à celles de Bemfola® concernant la dose de r-hFSH, que ce soit pour la stimulation de l'ovulation paucifolliculaire et plurifolliculaire [89].

Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquemment et très fréquemment rapportés sont : des céphalées, des vertiges, des bouffées de chaleur, une sensation de lourdeur et une dorsalgie.

Conservation :

Après reconstitution, la solution doit être administrée immédiatement [89].

Utilisation :

La reconstitution et l'injection de Fertistart Kit® suivent les mêmes étapes que Cetrotide® qui est également composé d'un flacon de poudre et d'une seringue pré-remplie. La différence réside dans la couleur des aiguilles. Pour Fertistart Kit®, l'aiguille de reconstitution est verte et l'aiguille d'injection SC est grise.

Si la dose prescrite est supérieure au dosage disponible, plusieurs flacons de poudre peuvent être reconstitués avec une même seringue de solvant. Pour cela, la solution reconstituée avec un premier flacon est injectée dans un second flacon de poudre [89].

❖ Menopur®

Présentation :

Menopur® est composé d'un flacon de poudre et d'un solvant, à reconstituer. Sa substance active est la ménotropine (HMG) avec une activité FSH et LH dont le rapport est de 1 [90].

Menopur® est commercialisé sous 2 dosages :

- Menopur 75 UI, composé de : 5 ampoules et 5 flacons. Les seringues, aiguilles de reconstitution et d'injection SC ou IM doivent être fournies en supplément et sont à la charge de la patiente.
- Menopur 600 UI, composé de : 1 flacon de poudre, 1 seringue de 1 mL préremplie de solvant pour reconstituer une solution multidose, 1 aiguille pour la reconstitution et 9 seringues graduées en unité pour l'injection SC.

En plus de son indication dans la stimulation ovarienne chez la femme, Menopur® a également une indication dans la stimulation de la spermatogenèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrope.

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques, urologue [90].

Dosage et posologie :

Les posologies recommandées sont identiques à celles de Bemfola® concernant la dose de FSH pour la stimulation de l'ovulation paucifolliculaire. De même pour une stimulation plurifolliculaire, la dose initiale est identique à celle de Bemfola®, soit entre 150 et 225 UI par jour. Cette posologie est à conserver au moins pendant les 5 premiers jours de traitement. Par la suite, elle sera adaptée en fonction de la réponse ovarienne observée lors du monitoring. Chaque ajustement de dose ne doit pas dépasser 150 UI avec une posologie maximale de 450 UI par jour.

Pour la stimulation de la spermatogenèse, 75 à 150 UI 2 à 3 fois par semaine sont préconisés pendant une période d'au moins 3 mois [90].

Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquemment rapportés sont des céphalées. De plus, quelques cas de troubles de la vue ont été déclarés avec une fréquence indéterminée après AMM du médicament [90].

Conservation :

Menopur 75 se conserve à température ambiante, sans dépasser les 25°C, à l'abri de la lumière. Il doit être administré immédiatement après reconstitution.

A l'inverse, Menopur 600 doit être conservé au réfrigérateur entre 2° et 8°C et il peut être conservé 28 jours après reconstitution sans dépasser 25°C [90].

Utilisation :

Injection de Menopur 75 UI :

La reconstitution et l'injection de Menopur 75 UI suivent les mêmes étapes que Decapeptyl® 0,1 mg qui contient également un flacon de poudre et une ampoule de solvant. La seule différence réside dans la solution reconstituée obtenue qui doit être limpide pour Menopur 75 UI et non laiteuse.

En fonction du dosage prescrit, 3 flacons de poudre peuvent être reconstitués dans 1 mL de solvant. Pour cela, après avoir effectué la première reconstitution, la solution obtenue est injectée dans le second flacon de poudre afin de la diluer. Ensuite, la même procédure sera appliquée pour le 3ème flacon.

Injection de Menopur 600 UI :

- Se laver les mains et nettoyer la surface de travail
- Retirer le capuchon du flacon de poudre et nettoyer la membrane en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool

- Après avoir placé l'aiguille sur la seringue préremplie, injecter doucement le solvant contre la paroi du flacon de poudre
- En gardant la seringue dans le flacon de poudre, mélanger la solution en tournant délicatement le flacon
- Avec l'une des seringues graduées pour injection SC, extraire le nombre d'unités prescrites
- Aseptiser le site d'injection avec une compresse alcoolisée et pincer la peau
- Enfoncer l'aiguille perpendiculairement et injecter la solution
- Nettoyer de nouveau le site d'injection
- Jeter la seringue dans un collecteur DASRI et garder le flacon contenant la solution reconstituée [90].

Conseils :

- Pour Menopur 75 : ne pas oublier de délivrer le matériel supplémentaire nécessaire à la réalisation des injections : aiguilles pour la reconstitution de la solution, aiguilles SC pour effectuer les injections, seringues, compresses et de l'alcool à 70°
- Pour Menopur 600 : mettre la boîte dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de la sortir de la poche et la conserver au réfrigérateur rapidement.

c. LH

❖ **Luveris®**

Présentation :

Luveris® se compose d'un flacon de poudre et d'un flacon de solvant afin de reconstituer une solution injectable SC de 75 UI de lutropine alfa, une r-hLH.

Un seul dosage de 75 UI est commercialisé, soit par boîte unitaire, soit par boîte de 3. Des consommables sont à fournir en supplément pour reconstituer et injecter la solution : une aiguille pour la reconstitution, une seringue et une aiguille pour injection SC.

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques [91].

Dosage et posologie :

Luveris® est administré sous forme d'injection quotidienne, en même temps que celle de FSH. Initialement, la dose recommandée est de 75 UI de Luveris®, soit 1 flacon, à associer avec 75 à 150 UI de FSH exogène. Luveris® permettrait d'augmenter la sensibilité ovarienne à la follitropine alfa. Ces deux médicaments peuvent d'ailleurs être mélangés dans une même solution sans modifier leur stabilité. Cela permet ainsi de limiter le nombre d'injections quotidiennes [91].

Effets indésirables :

Luveris® n'étant jamais utilisé seul mais toujours en association avec une FSH exogène, il est difficile de savoir quel médicament est responsable des effets indésirables observés. Ces derniers sont les mêmes que ceux rapportés avec la follitropine alfa : des céphalées, et des symptômes du SHO tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs pelviennes ainsi qu'une réaction au site d'injection [91].

Utilisation :

La reconstitution et l'injection de Luveris® suivent les mêmes étapes que Decapeptyl® 0,1 mg. Les différences résident dans le contenant du solvant qui est un flacon pour Luveris® et non une ampoule et la limpidité de la solution reconstituée et non laiteuse.

Comme déjà évoqué précédemment, Luveris® peut être reconstitué avec 1 ou 2 flacons de follitropines alfa 75 UI dans 1 mL de solvant [91].

Conseils :

- Ne pas oublier de délivrer le matériel supplémentaire nécessaire à la réalisation des injections : aiguilles pour la reconstitution de la solution, aiguilles SC pour effectuer les injections, seringues, compresses et de l'alcool à 70°

6. Ovitrelle® : inducteur de l'ovulation

Présentation :

Ovitrelle® se présente sous la forme d'un stylo pré-rempli d'une solution injectable en SC. La solution d'un volume de 0,5 mL est limpide, incolore à légèrement jaune et est dosée à 250 µg de choriogonadotropine alfa, une HCG recombinante. Cette dernière est produite par des techniques d'ADN recombinant. Sa séquence d'acides aminés est identique à celle de l'HCG urinaire.

La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes : gynécologue, obstétricien, endocrinologue, spécialiste des maladies métaboliques.

Depuis mars 2021, Ovitrelle® dispose également d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) et d'une prise en charge pour la stimulation de la spermatogenèse chez le patient présentant un hypogonadisme hypogonadotrope. Les spécialistes pouvant prescrire dans cette indication sont les endocrinologues, les urologues et les pédiatre endocrinologues [92].

Mécanisme d'action :

La choriogonadotropine permet de déclencher la maturation folliculaire finale et l'ovulation en se substituant à la libération de LH.

Dans le cadre de la stimulation de la spermatogenèse, c'est également sa conformation proche de la LH qui est utilisée. La choriogonadotropine agit sur les cellules de Leydig qui sécrètent la testostérone. Cette dernière joue un rôle majeur dans la spermatogenèse puisqu'elle permet la maturation des spermatozoïdes.

Dosage et posologie :

La dose maximale est de 250 µg, soit 1 stylo pré-rempli.

En fonction des résultats du monitoring, le médecin décide du jour et de l'heure de l'injection d'Ovitrelle®. Celle-ci doit être effectuée à un horaire très précis puisque l'insémination ou la ponction sont prévues 36 heures après. En cas de retard d'injection, la patiente doit prévenir l'équipe médicale le plus rapidement possible pour adapter éventuellement l'heure de l'insémination ou de la ponction [92].

Concernant la stimulation de la spermatogenèse, la dose initiale recommandée est de 120 µg 2 fois par semaine ou bien 80 µg 3 fois par semaine en injection SC. La posologie est adaptée en fonction du taux de testostérone [93].

Effets indésirables :

L'un des effets indésirables pouvant apparaître sous Ovitrelle® est le SHO. Il survient chez 4% des femmes traitées par Ovitrelle®. Cependant, moins de 0,5% ont présenté un SHO sévère.

Les autres effets indésirables fréquemment retrouvés sont des céphalées, une réaction au point d'injection et des symptômes pouvant être liés à un SHO léger : douleur et distension abdominale, nausées, vomissements [92].

Utilisation :

- Sortir Ovitrelle® du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection
- Fixer l'aiguille sur le stylo en suivant les instructions d'utilisation
- Regarder si une ou plusieurs minuscules gouttes se trouvent à l'extrémité de l'aiguille
- Régler la dose sur 250 µg en tournant le bouton de sélection dans le sens des aiguilles d'une montre
- Aseptiser le site d'injection (ventre ou cuisse) avec une compresse imbibée d'alcool
- Injecter la dose en insérant l'aiguille dans la peau perpendiculairement puis en appuyant à fond sur le bouton de sélection de dose
- Maintenir enfoncé pour administrer une dose complète pendant au moins 5 secondes
- Vérifier que la dose indiquée affiche désormais zéro
- Retirer l'aiguille de la peau en maintenant toujours le bouton de sélection enfoncé puis relâcher ce dernier

- Retirer l'aiguille du stylo avec son capuchon extérieur et la jeter dans un collecteur DASRI [94].

Conservation :

Ovitrelle® est à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Il ne doit pas être collé aux parois du réfrigérateur car il risquerait de congeler. Il peut également être conservé jusqu'à 30 jours à température ambiante ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur durant cette période. En revanche, il devra être jeté s'il n'a pas été utilisé au bout des 30 jours à température ambiante [94].

Conseils :

- Jusqu'à 10 jours après l'administration, l'HCG exogène administrée par Ovitrelle est retrouvé dans le sang et les urines. De ce fait, un test de grossesse durant cette période peut conduire à un faux positif. Les patientes doivent en être averties pour éviter toute déception. De même, les tests de grossesse précoces sont dans ce cas à déconseiller.
- Mettre Ovitrelle® dans un sac isotherme lors de la délivrance et préciser à la personne de le sortir de la poche et le mettre au réfrigérateur rapidement.

B. Les médicaments de soutien de la phase lutéale

1. La progestérone

Comme vu précédemment, un soutien de la phase lutéale par progestérone est préconisé afin de favoriser une bonne nidation et limiter les contractions utérines. La prise de progestérone est débutée le jour du déclenchement de l'ovulation par l'HCG et sera arrêtée au plus tôt au 14ème jour post insémination ou transfert, après le test de grossesse par dosage de l'HCG sérique. Cependant, le soutien de la phase lutéale est souvent poursuivi jusqu'à l'échographie située entre la 6ème et 8ème semaine d'aménorrhée voire jusqu'à la 10ème à la 12ème SA [45, 46].

a. Progestérone micronisée

Présentation :

La progestérone micronisée se présente sous forme de capsule molle orale ou vaginale. Plusieurs médicaments appartenant au même groupe générique sont commercialisées :

- Utrogestan®
- Progestan Gé
- Estima Gé

Dosage et posologie :

Les dosages de 100 et 200 mg sont disponibles. La posologie ne doit pas dépasser 200 mg par prise [95].

La voie vaginale est préconisée car elle entraîne moins d'effets indésirables. De plus, la disponibilité est moindre par voie orale à cause de l'effet du premier passage hépatique [96].

Pour le soutien de la phase lutéale lors d'un cycle de FIV, la posologie recommandée est de 400 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises par jour, à partir du jour de l'injection d'HCG jusqu'à la 12^e semaine de grossesse.

Lors d'une stimulation paucifolliculaire, la posologie conseillée est de 200 à 300 par jour, en 2 prises, à partir du 17^{ème} jour du cycle, pour une période d'au moins 10 jours voire plus si diagnostic d'une grossesse [95].

Effets indésirables :

Par voie orale, la progestérone peut entraîner des sensations vertigineuses et de la somnolence, 1 à 3 heures après la prise. De ce fait, la voie vaginale est à préconiser. Par voie vaginale, aucune intolérance locale n'a été observée. Les capsules contiennent de l'huile d'arachide et de la lécithine de soja. Elles sont donc contre-indiquées chez les personnes allergiques à ces excipients [95].

Utilisation :

Par voie orale, les capsules doivent être prises à distance des repas. Pour la voie vaginale, la capsule doit être insérée profondément dans le vagin et la patiente doit ensuite rester allongée quelques minutes [95].

b. Progiron®

Présentation :

Progiron® se présente sous forme de solution injectable claire et incolore de 25 mg de progestérone, commercialisée par boîte de 7 flacons. Les consommables nécessaires à l'injection (aiguille pour prélever la solution, aiguille pour l'injection SC et seringue) ne sont pas fournis dans la boîte et doivent donc être vendus en supplément par le pharmacien. Ni Progiron®, ni les consommables ne sont pris en charge par la sécurité sociale [97].

Dosage et posologie :

La posologie de Progiron® est de 25 mg par jour, soit 1 flacon, à partir du jour de la ponction et pendant les 3 premiers mois de la grossesse [97].

Effets indésirables :

Les effets indésirables très fréquemment rapportés sont une réaction locale au point d'injection, des spasmes utérins et des hémorragies vaginales.

Peu fréquemment, des changements d'humeur sont observés. Malgré une fréquence faible, les patientes ayant un antécédent de dépression doivent être particulièrement suivies. De plus, un arrêt brutal de la prise de progestérone peut également entraîner de l'anxiété et une humeur maussade. L'arrêt soudain peut aussi déclencher des crises d'épilepsie.

Enfin, la progestérone est à risque de somnolence et de vertiges. La conduite et l'utilisation de machine doit se faire avec prudence [97].

Utilisation :

Progiron peut s'administrer par auto-injection SC ou bien par un médecin en IM. Chaque flacon de solution de Progiron® est à usage unique [97].

Conseils :

- Ne pas oublier de délivrer les consommables nécessaires pour les injections. Ce matériel est à usage unique. Plusieurs aiguilles et seringues doivent donc être délivrées.

c. Crinone®

Présentation :

Crinone® se présente sous forme de gel vaginal contenant 80 mg de progestérone par gramme de produit. Il est conditionné dans un applicateur monobloc délivrant 1,125g de gel équivalent à 90 mg de progestérone. Cet applicateur est à usage unique et est commercialisé par boîte de 15. Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale [98].

Dosage et posologie :

Une dose de 90 mg de progestérone doit être administrée quotidiennement, par voie vaginale, à partir du jour du transfert et pendant les 30 jours suivants si grossesse. Crinone® est un système à libération prolongée de progestérone pendant 72 heures maximum [98].

Effets indésirables :

Plusieurs effets indésirables sont fréquemment rapportés : des céphalées, une irritation vaginale, une sensibilité mammaire, des *spottings* (saignement intermenstruels), des douleurs abdominales à type de crampe et une somnolence. La conduite de véhicule doit donc être réalisée avec prudence.

Depuis sa commercialisation, un autre effet secondaire a été rencontré : des pertes vaginales avec des petits granules blancs peuvent apparaître après plusieurs jours d'administration suite à une accumulation probable du gel [98].

Utilisation :

Crinone® est préférentiellement administré le matin en position allongée. L'applicateur est à usage unique, il ne doit pas être réutilisé ultérieurement [98].

d. Dydrogestérone : Duphaston®

Présentation :

Duphaston® se présente sous forme de comprimés blancs à administration par voie orale. Chaque comprimé contient 10 mg de dydrogestérone [99].

Dosage et posologie :

Dans le traitement de l'insuffisance lutéale, la posologie usuelle est de 20 mg/ jour soit 2 comprimés à ingérer en 2 prises espacées entre le 16ème et le 25ème jour du cycle [99].

Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquemment décrits sont des céphalées, des nausées, des troubles des règles et une tension mammaire.

Peu fréquemment, Duphaston® peut engendrer une humeur dépressive et des sensations vertigineuses. Les patientes ayant eu dans le passé, un ou plusieurs épisodes dépressifs doivent donc être suivies avec vigilance. De même, la conduite de véhicule doit se faire avec prudence [99].

C. Les médicaments de pré-stimulation

1. Pilule oestroprogestative

Une pilule oestro-progestative est parfois prescrite en pré-traitement afin d'améliorer l'homogénéité de la cohorte folliculaire. Elle est principalement utilisée lors d'un protocole antagoniste ou lors d'un protocole agoniste court. Sa prise débute le premier jour des règles pendant une période de 14 à 21 jours. Après un arrêt de traitement pendant 5 jours, le traitement par gonadotrophines peut commencer [100].

2. L'œstradiol

L'œstradiol est utilisé hors AMM dans le cadre de la PMA dans deux situations : en pré-traitement d'une stimulation ovarienne pour les mêmes raisons que la pilule oestroprogestative ou bien pour préparer l'endomètre à une bonne implantation notamment lors d'un TEC [41, 101]. L'œstradiol est souvent débuté à J20 du cycle précédent.

Les spécialités prescrites sont :

- Provames®, Oromone®, Progynova® : sous forme de comprimés par voie orale ou vaginale
- Vivelledot® : sous forme de patch
- Estreva® : sous forme de gel

D. Les médicaments annexes

D'autres médicaments non spécifiques à la PMA peuvent être prescrits en fonction du protocole choisi, de la patiente et de ses co-morbidités.

La metformine :

Elle est parfois utilisée chez les femmes SOPK car elle lutte contre l'insulinorésistance et l'hyperandrogénie responsables d'une mauvaise folliculogénèse. Ainsi la metformine augmenterait le taux d'ovulation en adjuvant au Clomid® et diminuerait le risque de SHO même lors d'une FIV. Cependant, certaines études ne retrouvent pas ces résultats, sa place reste donc discutée [19, 102, 103].

L'acide acétylsalicylique (aspirine) :

A faible dose, il permettrait d'augmenter la vascularisation ovarienne et utérine, ce qui améliorerait la nidation. Néanmoins deux méta-analyses n'ont trouvé aucune différence significative entre la prise d'aspirine et de placebo. De plus, son innocuité dans ce contexte n'a pas non plus été démontrée [96, 104].

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :

Chez les patientes à risque de survenue d'un SHO, une HBPM à dose préventive peut être prescrite. Ce n'est pas systématique et aucune héparine n'a d'AMM pour cette indication. Bien sûr, les HBPM sont aussi utilisées à dose curative lors d'un SHO et lors de la survenue d'un événement thromboembolique veineux [105].

Corticoïdes :

La prednisolone est utilisée pour son activité immunosuppressive et anti-inflammatoire chez les femmes présentant une suractivation endométriale avec excès d'activité des cellules immunitaires et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Cette suractivation immunitaire serait à l'origine d'échec ou de mauvaise implantation embryonnaire [106].

Le paracétamol et le phloroglucinol :

Cet antalgique et cet antispasmodique sont prescrits à plusieurs reprises tout au long du parcours de PMA, que ce soit lors des examens explorant la fertilité comme l'hystérosalpingographie ou bien lors de la ponction folliculaire, de l'insémination ou du transfert d'embryon.

Antibiotiques :

Tout comme les antalgiques et antispasmodiques, un traitement antibioprohylactique est prescrit chez certaines patientes lors de l'hystérosalpingographie ou lors de la ponction. L'azithromycine serait le plus prescrit [107].

II. Les conseils du pharmacien d'officine

A. Les conseils liés aux médicaments

Les médicaments à conserver au froid :

Les traitements à conserver au réfrigérateur ne doivent pas être collés aux parois de celui-ci car ils risqueraient de se congeler, ce qui pourrait altérer les substances actives. De même, ils ne doivent pas être rangés dans la porte du réfrigérateur car les ouvertures répétitives entraînent des variations de température non souhaitées pour une conservation optimale de ces produits. Néanmoins, il est conseillé de sortir les médicaments injectables du réfrigérateur au moins 10 minutes avant l'administration afin d'injecter une solution moins froide, ce qui permettra de limiter la douleur.

Hygiène :

Avant toute manipulation d'un médicament injectable, que ce soit la reconstitution de la solution ou bien l'injection, un lavage de mains rigoureux avec de l'eau et du savon est nécessaire. Le plan de travail sur lequel est posé le matériel pour l'injection doit également être nettoyé.

La solution injectable :

La plupart des solutions injectables sont limpides. A l'inverse, la solution de Decapeptyl 0,1 mg est censée être laiteuse. Dans tous les cas, la patiente doit vérifier avant l'injection que la solution est conforme à ce qui est attendu et qu'elle ne contient pas de particules en suspension.

Les sites d'injection :

Les zones d'injections à privilégier en SC sont le bas du ventre (au-dessous du nombril) et la face externe des cuisses. Ces sites ont l'avantage d'être facilement accessibles pour une auto-injection et laissent la possibilité de vérifier si toute la dose a bien été administrée, quand le matériel le permet.

Avant l'administration, la zone d'injection choisie doit être aseptisée à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool à 70° en suivant un mouvement circulaire vers l'extérieur. Le but étant de ne pas repasser plusieurs fois au même endroit afin d'éviter de recontaminer la peau.

La plupart des traitements de la stimulation ne sont pas à libération prolongée et nécessitent donc une ou plusieurs injections quotidiennes pendant plusieurs jours d'affilés. Pour éviter un œdème et une lipoatrophie, la patiente doit changer de point d'injection tous les jours. De même, si plusieurs injections sont réalisées le même jour, par exemple avec une gonadotrophine et un analogue de la GnRH, elles doivent être administrées dans des zones d'injection distinctes.

L'injection :

L'auto-administration des médicaments injectables est souvent choisie par le couple pour être plus autonome : l'injection peut aussi bien être réalisée au domicile qu'à l'extérieur du moment que les conditions requises sont respectées. Cependant, si l'idée d'effectuer ces injections seul est source de stress pour le couple, le médecin peut faire une ordonnance pour que les injections soient réalisées par un IDE.

Le pharmacien doit rappeler que les gonadotrophines stimulant la folliculogénèse et les analogues de la GnRH doivent être administrés lentement, le soir à heure fixe. Parfois les couples font une fixation sur cette heure à respecter ce qui provoque chez eux beaucoup de stress. Le pharmacien peut rassurer le couple, un décalage d'1 à 2 heures n'influera pas la réponse ovarienne. En revanche, l'injection d'Ovitrelle® doit être effectuée à l'heure indiquée par le médecin. Un délai d'une demi-heure maximum est toléré [107].

Lors de la dispensation des médicaments injectables, le pharmacien explique à la patiente comment utiliser chaque médicament. Pour cela, il peut s'appuyer sur la notice du médicament dans laquelle un guide d'utilisation est généralement ajouté. Un outil de communication moins fréquent en pharmacie peut également être ici d'une grande utilité : il s'agit de tutoriels sous forme de vidéos. En effet, plusieurs cliniques ont filmé des tutoriels expliquant chaque étape d'utilisation des médicaments injectables : du lavage de main à la

mise au collecteur DASRI en passant par la reconstitution et l'injection de la solution. Ces tutoriels existent pour toutes les spécialités commercialisées. Néanmoins, cet outil doit être utilisé avec prudence. Le pharmacien se doit de vérifier l'exactitude des informations transmises dans la vidéo avant d'en faire part à la patiente. Il peut pour cela, comparer la vidéo avec le guide d'utilisation de la notice. Proposer ces vidéos est intéressant pour plusieurs raisons. Premièrement, les patientes qui ont peur de mal faire seront rassurées et pourront s'auto-injecter les médicaments en suivant la vidéo pas à pas. Deuxièmement, le risque que la patiente suive un tutoriel qu'elle aurait trouvé par elle-même est fortement réduit. En effet, une recherche rapide et simple sur internet permet d'accéder à des vidéos sur les médicaments à injecter. Or, elles ne sont pas toutes de qualité avec parfois des étapes importantes bâclées.

Matériel à fournir par le pharmacien :

Les traitements de la stimulation ovarienne sont pour une grande majorité des médicaments injectables. Ces produits nécessitent l'utilisation de matériels perforants à usage unique. Ces éléments doivent être jetés dans un collecteur DASRI. Ainsi, lors de la première dispensation d'une ordonnance de PMA avec des médicaments injectables, le pharmacien doit penser à fournir un collecteur DASRI.

Toutes les injections nécessitent dans un premier temps d'aseptiser le site d'injection. Pour cela, des compresses imbibées d'alcool sont préconisées. Le pharmacien doit donc veiller à ce que la patiente ait le matériel nécessaire.

Commander le traitement à l'avance :

Les traitements de PMA sont rarement en stock à la pharmacie de par leur coût et leur mode de conservation. C'est pourquoi, la patiente ne doit pas attendre le dernier moment pour présenter son ordonnance.

B. Les autres conseils liés aux difficultés rencontrées lors du parcours de PMA

1. S'organiser autour de la PMA

Le parcours de PMA est souvent vécu comme étant long et éprouvant par le couple. En effet, c'est une source de stress à toutes les étapes et il demande une certaine organisation.

Les rendez-vous médicaux :

Les rendez-vous pour les examens de diagnostic de l'infertilité sont nombreux et requièrent du temps et de l'organisation pour s'y rendre. Ils nécessitent également de la patience, les délais pour obtenir un rendez-vous ayant tendance à s'allonger.

Les traitements :

Le début d'un protocole est synonyme de nombreuses informations à enregistrer. Le couple peut à ce moment-là se sentir dépassé. En effet, les traitements sont complexes tant dans leur compréhension que dans leur exécution. Ils sont débutés à jour fixe et leur prise s'effectue à la même heure tous les soirs. L'observance doit donc être rigoureuse et demande de la planification : la patiente sera-t-elle chez elle à l'heure de l'injection ? Si ce n'est pas le cas, elle doit penser à prendre tout le nécessaire pour s'administrer le médicament.

Le monitoring :

Pendant la stimulation, la patiente doit se rendre à plusieurs rendez-vous pour le monitoring. Ces examens sont généralement effectués très tôt le matin entre 7 heures et 9 heures puisque le but est d'obtenir les résultats dans l'après-midi pour avertir la patiente d'une éventuelle adaptation de posologie [100].

Les conseils du pharmacien :

Le pharmacien en tant que professionnel de santé se doit d'aider au mieux le couple à vivre ce parcours. Pour cela, il ne doit pas hésiter à rappeler certaines notions même si elles ont déjà été expliquées une première fois au couple au centre de PMA.

- Concernant les nombreux rendez-vous avant et pendant le protocole, le pharmacien pourra informer la patiente que depuis 2016, la loi Santé autorise les salariés en parcours de PMA à s'absenter de leur travail pour les rendez-vous médicaux obligatoires, de façon illimitée pour les femmes et à trois reprises par tentative pour le deuxième parent [108].
- Pour ne rien oublier si l'injection se fait en dehors du domicile, le pharmacien peut préconiser à la patiente de faire une liste de tout le matériel nécessaire. Une glacière peut être utile pour garder les médicaments à la température requise.
- Quant au monitoring, il ne requiert pas d'être à jeun [100].

2. Répercussion sur le quotidien

Tout au long du parcours, le couple passe par une palette d'émotions diverses : l'espoir d'obtenir une grossesse, la peur et le désarroi de ne pas en obtenir, la honte et la culpabilité face à l'infertilité, la jalousie envers l'entourage ayant un enfant à naître, le désespoir face à l'échec... Ainsi, chaque étape peut être vécue difficilement par le couple pour différentes raisons.

Les rendez-vous médicaux :

Les résultats des examens peuvent engendrer du stress chez le couple qui est dans l'attente de savoir pourquoi leurs tentatives de grossesse restent infructueuses. Chaque résultat d'examen peut être la base d'une explication de l'infertilité mais peut aussi malheureusement assombrir le pronostic d'une grossesse future.

Pour la femme, ces rendez-vous médicaux, que ce soit ceux du bilan avec l'hystérosalpingographie ou ceux post-stimulation (ponction, transfert, insémination), sont à risque d'inconfort et parfois de douleurs.

Les traitements :

Le mode d'administration des médicaments, par injection, est souvent une nouveauté pour les patientes qui ont en général été très peu médicamentées au cours de leur vie et principalement par des médicaments par voie orale. Leur utilisation est souvent accompagnée d'une peur de mal faire. De plus, les fluctuations hormonales liées au traitement sont source de sautes d'humeur, de baisse de moral voire dans quelques cas, de dépression.

Difficulté dans la sexualité du couple :

La sphère intime du couple est mise en avant par l'anamnèse et les examens médicaux ce qui peut nuire à la sexualité du couple. C'est d'autant plus le cas lorsque des rapports sexuels sont programmés [109].

Difficulté avec l'entourage :

Les proches du couple ne sont pas toujours tenus au courant de l'entrée dans un protocole de PMA. En effet, malgré 1 couple sur 7 concernés par ces problèmes de fertilité, le recours à une PMA est parfois vécu comme une honte et un sentiment d'échec pour le couple. De ce fait, l'entourage peut se montrer maladroit en questionnant sur l'agrandissement de la famille. De la même manière, les annonces de grossesses dans l'entourage sont souvent vécues comme une injustice et la sensation d'isolement s'agrandit [109].

L'attente des résultats :

Pour savoir si la FIV a fonctionné, un dosage des bêta-HCG est réalisé entre le 12ème et le 14ème jour post-transfert. Pour une insémination, ce délai est de 14 à 15 jours. Cette période semble souvent interminable pour le couple.

Conseils du pharmacien :

Dans ce contexte, le pharmacien se doit d'apporter au couple une écoute bienveillante et du soutien. De même, face à ces difficultés, le pharmacien ne doit pas hésiter à orienter le couple vers un psychologue qui sera plus à même de les aider.

Par ailleurs, de nombreuses associations traitant de la PMA existent. Elles ont été créées par des personnes qui sont passées par ce parcours. Leur rôle est à la fois d'informer, d'apporter du soutien et de créer du lien entre des personnes qui vivent la même situation. Les principales sont : le collectif BAMP, l'association les cigognes de l'espoir, l'association MAIA. Il existe aussi un magazine sur la PMA et l'infertilité qui s'intitule : Fiv and co.

Concernant l'attente des résultats, le mieux est de continuer à vivre normalement et ne pas changer ses habitudes (sauf si prise de substance toxique). La patiente peut continuer à travailler et faire du sport. Surtout, si le résultat est négatif, la patiente ne doit pas se culpabiliser en pensant qu'elle a fait quelque chose de mal pendant cette attente.

Si le résultat est positif, d'autres dosages d'HCG seront à effectuer pour vérifier que le taux double bien tous les 2 jours, ce qui est le signe d'un bon développement embryonnaire. Aussi, la prise d'acide folique devra être poursuivie jusqu'à la fin du 2ème mois [100].

PARTIE IV

OUTILS D'AIDE À LA DISPENSATION

L'INFERTILITÉ

L'infertilité est évoquée en l'absence de grossesse après 12 mois de rapports sexuels sans contraception.

Les chiffres à retenir	Les causes	
	Homme	Femme
Délai moyen pour concevoir : 4 à 6 mois	Obstruction	SOPK
1 couple sur 7 consulte pour infertilité (soit 15%)	Hypogonadisme hypogonadotrope	Réserve ovarienne faible
Origine des infertilités	Anomalie génétique	Hypogonadisme hypogonadotrope
- 1/3 masculine	Idiopathique : 50% des cas	Obstruction
- 1/3 féminine		Endométriose
- 1/3 mixte		
⇒ 3,3 % des naissances sont issues de PMA	Troubles sexuels	

Les facteurs de risque

Le tabac
Le cannabis
L'alcool

Le surpoids et l'obésité
La sous-nutrition
Certains médicaments

L'environnement :
pollution, perturbateurs
endocriniens, pesticides

Les techniques de PMA

L'insémination intra-utérine

- Stimulation paucifolliculaire + monitoring (échographie endovaginale + dosages hormonaux)
- Déclenchement de l'ovulation
- Recueil et préparation du sperme
- Insémination intra-utérine
- Soutien de la phase lutéale

La Fécondation In Vitro (FIV)

- Stimulation plurifolliculaire + monitoring (échographie endovaginale + dosages hormonaux)
- Déclenchement de l'ovulation
- Ponction ovocytaire
- Préparation des gamètes (ovocytes et spermatozoïdes)
- Mise en contact des gamètes puis mise en culture
- Transfert d'1 ou 2 embryons dans l'utérus
- Soutien de la phase lutéale

+/- Vitrification des embryons restants en vue d'un prochain transfert

Les traitements de PMA

Les stimulants de la folliculogénèse

Le citrate de Clomifène : anti-oestrogène qui bloque le rétrocontrôle négatif exercé par les oestrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les sécrétions de GnRH, FSH et LH sont alors augmentées. Il est indiqué pour certaines stimulations paucifolliculaires.

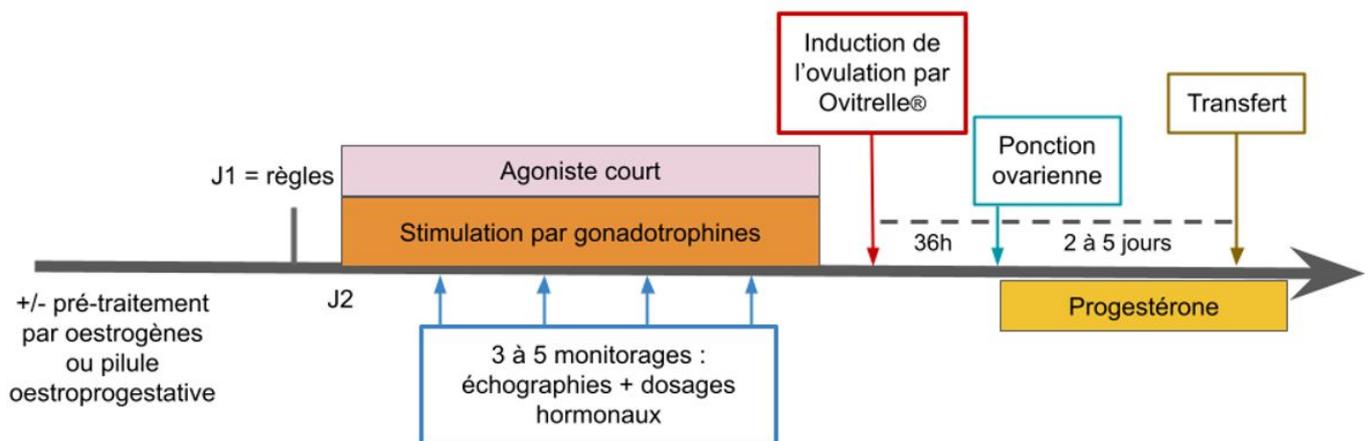
La pompe à GnRH utilisée dans certains hypogonadismes hypogonadotropes liés à un manque de GnRH.

Les gonadotrophines sont des FSH et LH purifiées ou recombinantes qui vont remplacer la FSH et la LH endogènes, les hormones indispensables à la maturation folliculaire et à l'ovulation.

Les analogues de la GnRH

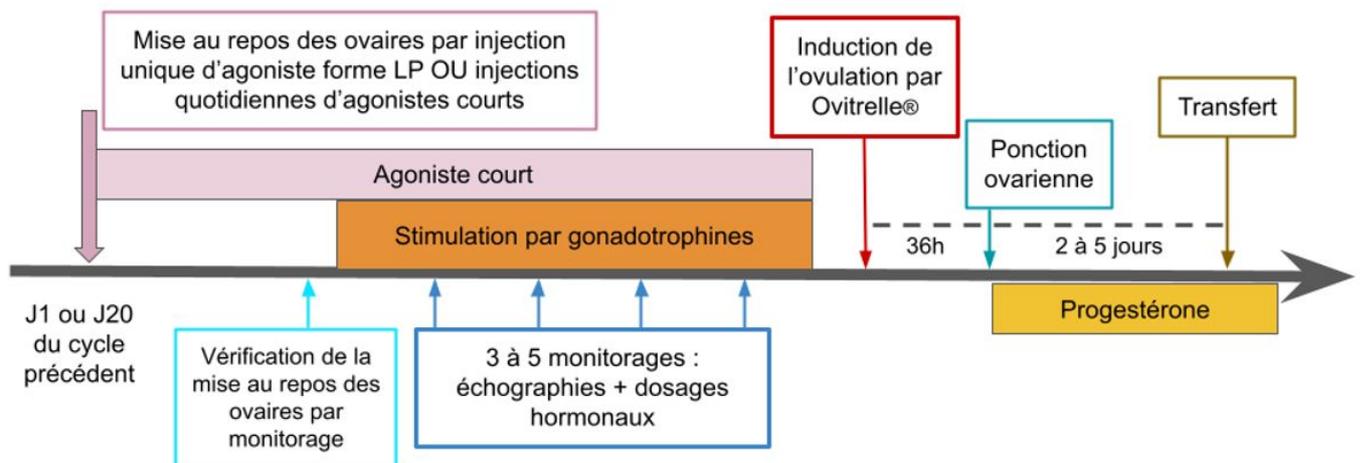
Ils sont utilisés pour bloquer les sécrétions endogènes de FSH et LH et empêcher une ovulation spontanée, non maîtrisée. La chronologie de prise dépend de l'analogue et du protocole choisi.

Les agonistes de la GnRH entraînent une désensibilisation hypophysaire après une libération massive de gonadotrophines appelée effet "flare up". Ils peuvent aussi être utilisés pour déclencher l'ovulation.



Protocole agoniste court

L'effet "flare up" est utilisé pour augmenter la puissance de la stimulation ovarienne et favoriser le recrutement folliculaire en début de cycle, notamment chez les mauvaises répondeuses.

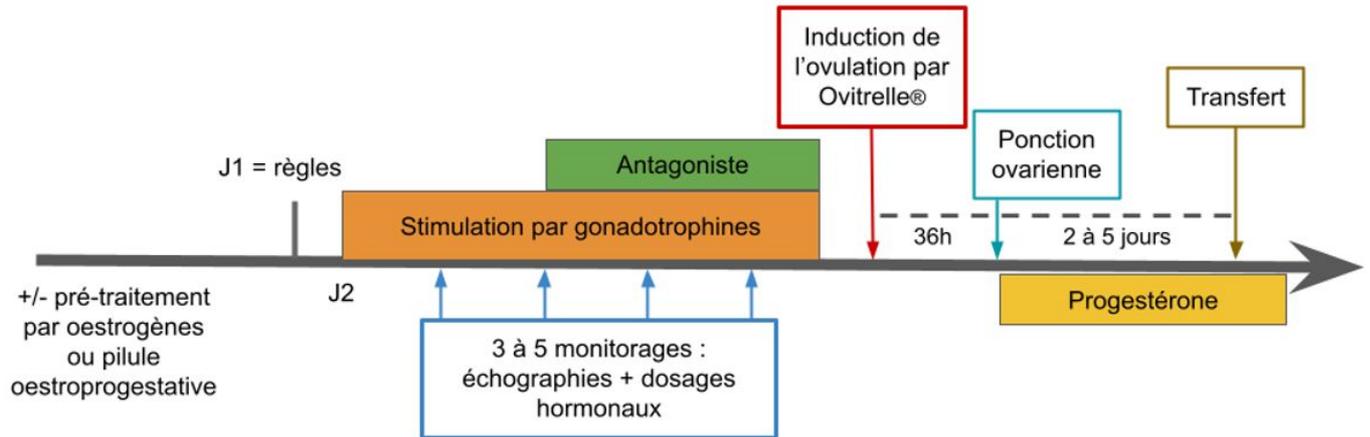


Protocole agoniste long

L'agoniste est débuté avant la stimulation ovarienne. Celle-ci commence seulement après désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les analogues de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH se fixent sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH. Ils agissent donc par inhibition compétitive.



Protocole antagoniste court

L'antagoniste est commencé après le début de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines en fonction des résultats du monitoring.

Inducteur de l'ovulation : Ovitrelle®

Sa séquence nucléotidique est identique à l'HCG, elle même structurellement proche de la LH. Elle remplace le pic de LH ce qui entraîne la maturation folliculaire finale et l'ovulation.

Ce médicament dispose également d'une RTU pour la stimulation de la spermatogenèse. Dans cette indication, la posologie initiale est de 120 µg 2 fois par semaine ou bien de 80 µg 3 fois par semaine pendant au minimum 4 mois.

La progestérone

Elle permet le soutien de la phase lutéale : elle favorise la nidation et limite les contractions utérines.

L'oestradiol

Il est utilisé en hors AMM soit avant un transfert pour préparer l'endomètre à une bonne implantation soit avant la stimulation ovarienne pour homogénéiser la cohorte folliculaire.

Les stimulants de l'ovulation

Médicaments et DCI	Présentation	Posologie	A retenir
Clomid® 50 mg (Citrate de clomifène)	Comprimé à prendre par voie orale	50 à 100 mg de J2 à J5 en une seule prise	Le traitement doit être arrêté en cas de troubles visuels qui peuvent être irréversibles
Lutreléf® 3,2 mg et LutrePulse® (acétate de gonadoréline)	Poudre et solvant à reconstituer puis à placer dans l'auto-injecteur LutrePulse®	10 à 20µg par pulse toutes les 90 minutes Solution et auto-injecteur à changer tous les 3 jours.	L'apparition soudaine de maux de tête et de troubles de la vision nécessite une consultation médicale en urgence : risque d'hémorragie hypophysaire

Les stimulants de l'ovulation : les gonadotrophines

Médicaments et DCI	Présentation	Posologie	A retenir
Elonva® (corifollitropine alfa) Dosages : 100 ou 150 µg en fonction du poids et de l'âge de la patiente	Seringue luer-lock préremplie de 0,5 mL de solution injectable en SC	Une seule et unique injection par cycle car action prolongée et grande demi-vie d'élimination	Prescription réservée aux spécialistes A conserver au réfrigérateur
Puregon® (FSH recombinante : follitropine beta) Dosages : 300, 600, 900 UI	Cartouches multidoses à utiliser avec le stylo Puregon Pen®	Stimulation paucifolliculaire Initiation à 50 UI pendant 7 jours puis augmentation en fonction du monitoring Stimulation plurifolliculaire Dose initiale de 100 à 225 UI pendant 4 jours puis augmentation en fonction du monitoring Stimulation de la spermatogenèse 150 UI 3x/semaine pendant au moins 4 mois	Commander Puregon Pen® en plus des cartouches Prescription réservée aux spécialistes Risque de réaction allergique chez les personnes sensibles aux antibiotiques aminosides A conserver au réfrigérateur

Médicaments et DCI	Présentation	Posologie	A retenir
<p>Bemfola® (FSH recombinante : follitropine alfa) Dosages : 75, 150, 225, 300, 450 UI</p>	<p>Stylo à usage unique pré-rempli d'une solution injectable en SC</p>	<p>Stimulation paucifolliculaire 75 ou 150 UI / jour puis augmentation en fonction du monitoring par palier de 37,5 à 75 UI. Dose maximale de 225 UI</p>	<p>Prescription réservée aux spécialistes A conserver au réfrigérateur</p>
<p>Gonal-F® (FSH recombinante : follitropine alfa)</p>	<p>Gonal-F 75 UI Flacon de poudre + seringue pré-remplie d'1 mL de solvant à reconstituer en solution injectable SC, monodose.</p> <p>Gonal-F 1050 UI Flacon de poudre + seringue pré-remplie de 2 mL de solvant à reconstituer en solution injectable SC, multidose + 15 seringues graduées en unités de FSH</p> <p>Gonal F 300, 450 et 900 UI Stylo pré-rempli + aiguilles SC</p>	<p>Stimulation plurifolliculaire 150 à 225 UI / jour puis augmentation progressive en fonction du monitoring. Dose maximale de 450 UI</p> <p>Stimulation de la spermatogenèse 150 UI 3x/semaine en association à l'HCG pendant au moins 4 mois.</p>	<p>Prescription réservée aux spécialistes</p> <p>Stylos à conserver au réfrigérateur</p> <p>Le Gonal-F 1050 UI, multidose peut rester stable à température ambiante pendant 28 jours après reconstitution</p> <p>Co-administration possible avec Luveris®</p>
<p>Ovaleap® (FSH recombinante : follitropine alfa) Dosages : 300, 450 et 900 UI</p>	<p>Cartouches multidoses + aiguilles SC à utiliser avec le stylo Ovaleap Pen®</p>		<p>Ovaleap Pen® à commander en plus des cartouches</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes A conserver au réfrigérateur</p>
<p>Rekovel® (FSH recombinante : follitropine delta) Dosages : 12, 36, 72 µg</p>	<p>Stylo multidose pré-rempli d'une solution injectable + aiguilles SC</p>	<p>Dose quotidienne en fonction du taux sérique d'AMH et du poids Dose maximale : 24 µg/ jour</p>	<p>Prescription réservée aux spécialistes A conserver au réfrigérateur</p>
<p>Fostimonkit® (FSH purifiée : urofollitropine) Dosages : 75, 150, 225, 300 UI</p>	<p>1 flacon de poudre + seringue pré-remplie d'un solvant + aiguille de reconstitution + aiguille SC</p>	<p>Idem Bemfola® pour stimulation pauci- et plurifolliculaire</p>	<p>Prescription réservée aux spécialistes</p> <p>Injection IM possible mais aiguille non fournie</p> <p>Plusieurs flacons de poudre peuvent être reconstitués avec la même seringue</p>

Médicaments et DCI	Présentation	Posologie	A retenir
<p>Pergoveris® (FSH recombinante : follitropine alfa + LH recombinante : lutropine alfa)</p> <p>Dosages FSH + LH 300 UI + 150 UI 450 UI + 225 UI 900 UI + 450 UI</p>	<p>Stylo multidose pré-rempli d'une solution injectable + aiguilles SC</p>	<p>Dose initiale de 150 UI de FSH et 75 UI de LH par jour puis ajout de 37,5 à 75 UI de FSH seule en fonction du monitoring</p> <p>Les deux injections sont distinctes : non mélangées et non au même si d'injection</p>	<p>Prescription réservée aux spécialistes</p> <p>A conserver au réfrigérateur</p> <p>La dose affichée sur l'écran du stylo est celle de la FSH</p>
<p>Fertistart Kit® (HMG purifiée : ménotropine à activité FSH/LH)</p> <p>Dosages FSH + LH 75 UI + 75 UI 150 UI + 150 UI</p>	<p>1 flacon de poudre + une seringue d'un mL de solvant + aiguille pour reconstitution + aiguille SC</p>	<p>Idem Bemfola® pour stimulation pauci- et plurifolliculaire</p>	<p>Prescription réservée aux spécialistes</p> <p>L'injection peut être réalisée en SC ou IM</p> <p>Plusieurs flacons de poudre peuvent être reconstitués avec une même seringue de solvant</p>
<p>Menopur® (HMG purifiée : ménotropine à activité FSH/LH)</p> <p>Dosages FSH + LH 75 UI + 75 UI 600 UI + 600 UI</p>	<p>Menopur 75 ampoule + flacon à reconstituer</p> <p>Menopur 600 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie pour reconstitution d'une solution multidose + 1 aiguille de reconstitution + 9 seringues graduées en UI</p>	<p>Idem Bemfola® pour stimulation pauci- et plurifolliculaire</p> <p>Stimulation de la spermatogenèse 75 à 150 UI 2 à 3x/semaine pendant au moins 3 mois</p>	<p>Prescription réservée aux spécialistes</p> <p>Menopur 600 doit être conservé au réfrigérateur</p> <p>Pour Menopur 75 : matériel supplémentaire à fournir : seringue, aiguille pour reconstitution et aiguille SC</p>
<p>Luveris® 75 UI (LH recombinante : lutropine alfa)</p>	<p>1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant à reconstituer en solution injectable SC</p>	<p>Dose recommandée de 75 UI de LH par jour à associer avec de la FSH</p>	<p>Prescription réservée aux spécialistes</p> <p>Matériel supplémentaire à fournir : seringue, aiguille de reconstitution et aiguille SC</p> <p>Peut être reconstitué avec 1 ou 2 flacons de follitropine alfa dans 1 mL de solvant</p>

Les antagonistes de la GnRH

Médicaments et DCI	Présentation	Posologie	A retenir
Cetrotide® 0,25 mg (cetorelix)	Flacon de poudre + seringue pré-remplie de solvant + 1 aiguille de reconstitution et 1 aiguille d'injection SC	Une injection de 0,25 mg le matin ou le soir à partir du 5ème ou 6ème jour de stimulation	Prescription réservée aux spécialistes A conserver au réfrigérateur
Orgalutran® 0,25 mg (ganirélix) Fyremadel® : générique	Seringue pré-remplie de la solution à injecter en SC		Prescription réservée aux spécialistes Vérifier absence allergie latex

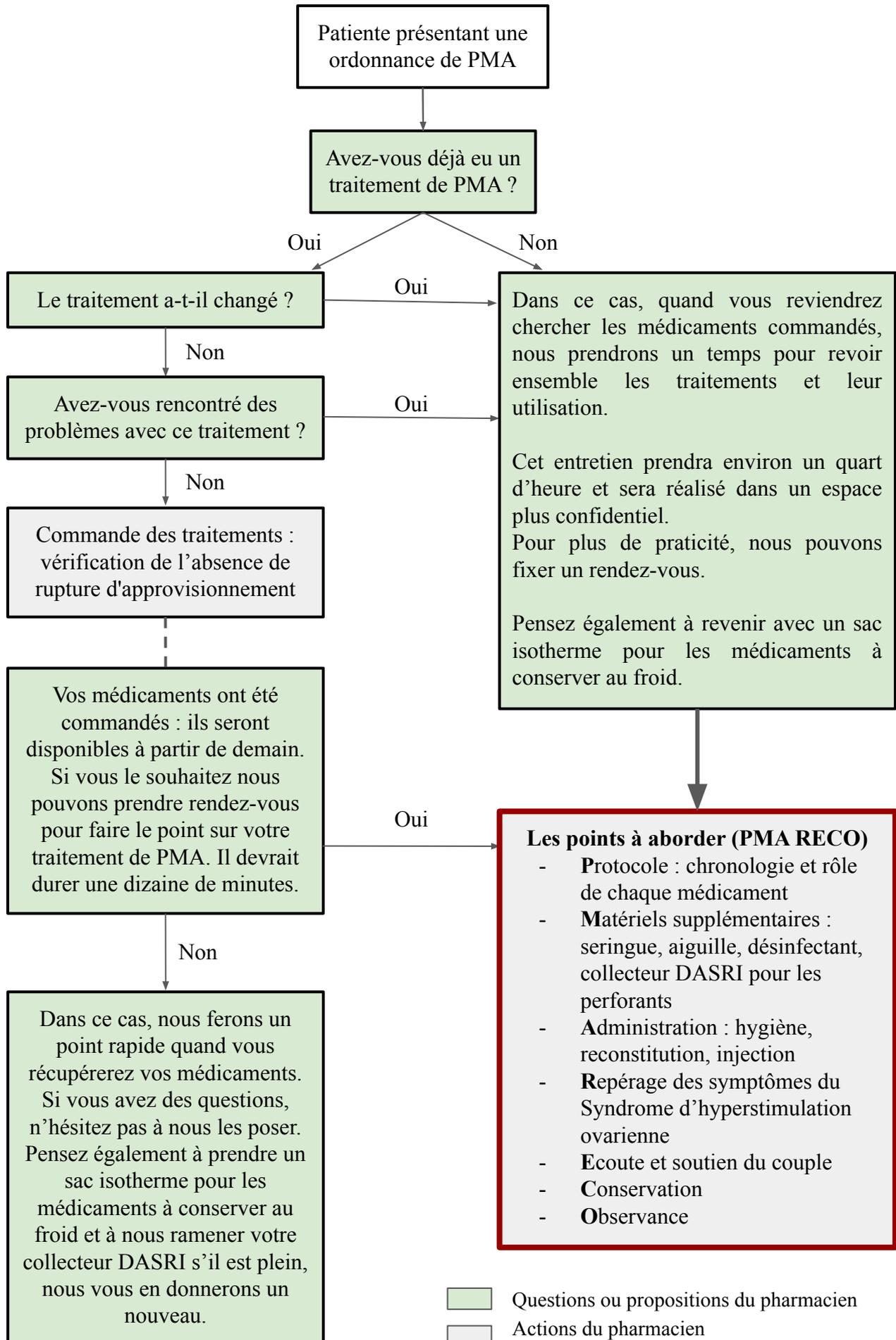
Les agonistes de la GnRH

Médicaments et DCI	Présentation	Posologie	A retenir
Synarel® 200 µg/dose (nafareline)	Flacon de 60 doses de solution pour pulvérisation nasale	En initiation, 200 µg le matin dans une narine puis 200 µg dans l'autre le soir. Max 800 µg par jour soit une pulvérisation dans chaque narine matin et soir	Doit être continué même enrhumé Si utilisation d'un décongestionnant nasal : attendre 30 minutes après l'administration de Synarel® Si éternuement après la prise : nouvelle administration nécessaire
Decapeptyl® 0,1 mg (triptoréline)	Flacon de poudre et ampoule de solvant à reconstituer pour injection SC	1 injection par jour avec 1 ou 2 flacons de poudre reconstitués avec une seule ampoule de solvant	Matériel supplémentaire à fournir : aiguilles de reconstitution + aiguilles SC + seringues Risque de dépression sévère
Decapeptyl® LP 3 mg (triptoréline)	Flacon de poudre + ampoule de solvant + 1 seringue + 2 aiguilles	Injection unique à J2 du cycle menstruel	Injection IM à réaliser par IDE

Inducteur de l'ovulation

Médicaments et DCI	Présentation	Posologie	A retenir
Ovitrelle® 250µg (HCG recombinante : choriogonadotropine alfa)	Stylo pré-rempli d'une solution injectable en SC	Une injection unique de 250µg à administrer à une heure précise	Prescription réservée aux spécialistes A conserver au réfrigérateur Rend positif un test de grossesse pendant 10 jours

Démarche à suivre lors d'une délivrance de traitements de PMA



Les points à aborder : PMA RECO

Protocole

A l'aide de l'ordonnance et de la fiche ci-jointe récapitulant les différents protocoles, rappelez à la patiente dans quel ordre les médicaments devront être pris et le rôle de chacun dans le protocole.

Matériels supplémentaires

A l'aide du tableau récapitulant les spécialités pharmaceutiques prescrites en PMA, vérifiez si des seringues et aiguilles doivent être fournies en supplément à la patiente. Le cas échéant, ces consommables ne sont pas pris en charge.

Dans tous les cas lors d'injection, un collecteur DASRI doit être fourni. Des compresses et un désinfectant sont aussi à proposer.

Administration

Hygiène : Avant toute manipulation un lavage de main rigoureux est nécessaire. Le plan de travail doit également être nettoyé.

Reconstitution : Certains médicaments doivent être reconstitués avant injection. Montrez à la patiente à l'aide du guide d'utilisation du laboratoire et/ou d'une vidéo tutoriel comment reconstituer la solution. Dans tous les cas, la solution reconstituée doit être sans particule.

⚠ Vérifiez au préalable l'exactitude des informations relayées par la vidéo tutorielle !

Injection :

- Aseptiser la zone d'injection (bas ventre ou cuisse) à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool par un mouvement circulaire vers l'extérieur
- Pincer la peau et y enfoncer l'aiguille entre 45 et 90°
- Injecter le produit et rester quelques secondes avant de retirer l'aiguille
- Appuyer doucement sur le point d'injection avec une compresse imbibée d'alcool

⚠ Changer de site d'injection pour éviter une lipoatrophie.

Repérage des symptômes du SHO

Le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) doit être connu de la patiente.

Le SHO léger regroupe des symptômes assez communs tels que des ballonnements, une gêne abdominale et pelvienne, des nausées et vomissements et de la diarrhée.

En revanche, une douleur abdominale modérée à intense, une diminution du volume des urines, une prise de poids soudaine, une dyspnée ou une sensation de gonflement généralisé sont des symptômes évocateurs d'un SHO modéré voire sévère. Dans ce cas, la patiente doit se rendre dans un service de gynécologie de façon urgente pour contrôler la taille des ovaires.

Écoute et soutien du couple

Rassurez le couple : il n'est pas seul dans cette situation puisque 1 couple sur 7 est amené à consulter pour infertilité.

Proposez des noms d'association de soutien : collectif BAMP, association MAIA, association les cigognes de l'espoir.

Conservation

A l'aide du tableau récapitulant les spécialités pharmaceutiques prescrites en PMA, précisez si le médicament doit se conserver au réfrigérateur. Dans ce cas, il ne devra être placé ni contre les parois, ni au niveau de la porte du réfrigérateur. Il devra être sorti 10 minutes avant l'injection pour limiter la douleur.

Observance

Proposez des outils d'aide à l'observance : alarme sur le téléphone, carnet de suivi pour chaque médicament.

Rappelez que les injections pour la stimulation ovarienne et l'induction de l'ovulation doivent être réalisées le soir à heure fixe.

Conclusion :

A ce jour, près d'un couple sur cinq est concerné par des difficultés à concevoir et un couple sur sept consulte pour ce motif. Lors des premiers doutes sur la fertilité du couple, le pharmacien en tant que professionnel de santé se doit d'informer sur les facteurs de risques d'infertilité et d'orienter si nécessaire le couple vers un centre de PMA.

Ce parcours de PMA est long et souvent vécu comme éreintant par le couple. Dans un premier temps, un bilan d'infertilité incluant de nombreux examens médicaux est réalisé. Les résultats, au-delà de déterminer l'étiologie de l'infertilité, permettent de choisir la technique la plus appropriée entre l'IIU, la FIV ou l'ICSI ainsi que le protocole de stimulation ovarienne le plus adéquat : antagoniste, agoniste court ou long.

Ces protocoles incluent plusieurs médicaments à commencer à un jour et une heure précis. Entre toutes les informations transmises, le couple peut être rapidement déboussolé. Une nouvelle explication du protocole et du rôle de chaque médicament par le pharmacien pourrait permettre d'éviter des erreurs de prise médicamenteuse. De plus, les traitements de PMA ont certaines particularités concernant le matériel supplémentaire à fournir, leur mode d'administration, le risque d'hyperstimulation ovarienne, leur conservation et l'observance stricte à respecter.

Ainsi, le pharmacien a de nombreuses informations à transmettre lors de la dispensation de ces traitements. En ce sens, des fiches récapitulatives et un moyen mnémotechnique "PMA RECO" sont proposés afin de soutenir le pharmacien dans cet accompagnement. Ce type de supports serait à généraliser afin de répondre à un réel besoin des personnes en parcours de PMA, d'autant plus que le pharmacien sera probablement amené à en rencontrer davantage avec l'ouverture de la PMA aux femmes célibataires et aux couples de femmes.

Bibliographie

1. Agence de la Biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2018
https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-09/RAMS_AMP2018.pdf (page consultée le 23/11/20)
2. Mandelbaum J. Histoire de la fécondation in vitro. In: Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Paris: Springer Paris; 2011. 63-71.
3. Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M. Embryologie et histologie humaines. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. 204-220.
4. Pocock G, Richards CD, Richards DA, Richalet J-P, Vandewalle H. Physiologie humaine et physiopathologie: les fondements de la médecine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. 804-838.
5. Encha-Razavi F, Escudier E. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein: organogenèse, tératogenèse. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
6. Lacour B, Belon J-P. Physiologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 407-430.
7. Swierkowski-Blanchard N, Wainer R. La reproduction humaine et son contrôle hormonal. Actual Pharm. 1 nov 2017; 56(570):18-22.
8. www.assistancescolaire.com - Enseignant - Lycée - Base documentaire en SVT - Un spermatozoïde humain (site consulté en septembre 2020)
9. Bachelot A. Physiologie ovarienne. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2013;10(3):1-11
10. Gougeon A. La croissance folliculaire dans l'ovaire humain. Médecine Clinique endocrinologie et diabète; 2011;(52):16-21.
11. Tachdjian G, Baudin B, Bobé P, Cuif M-H, Meharzi-Faivre J, Guiochon-Mantel A, et al. Toute l'UE 2: la cellule et les tissus. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. 464-518
12. Delaroche L, Patrat C . Fécondation dans l'espèce humaine. EMC -

Obstétrique-Gynécologie 2012;7(3):1-9

13. Lepage J, Epelboin S. Première consultation du couple infertile et le bilan d'infertilité. EMC - Traité de Médecine Akos 2018;13(3):1-7
14. de Mouzon J. Épidémiologie de l'infertilité. In: Poncelet C, Sifer C, dir. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Paris: Springer; 2011.p.123-124. Disponible sur :https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0061-5_11
15. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. EMC - Gynécologie 2014;9(2):1-7
16. Farhi J, Ben-Haroush A. Distribution of Causes of Infertility in Patients Attending Primary Fertility Clinics in Israel. 2011;13:4.
17. Dupont C, Lévy R. Infertilité masculine. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2019;16(2):1-15
18. Raverot G, Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, 4ème ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. 16-28
19. Bry-Gauillard H, Massin N, Young J. Infertilité du couple : étiologies et prise en charge. EMC - Endocrinologie Nutrition 2014;11(3):1-15
20. Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. EMC - Gynécologie 2012;7(3):1-26
21. Billaud S, Coulot D, Faure S. Les tests de grossesse : quelle valeur ajoutée pour la dispensation officinale ? Actual Pharm. 1 déc 2015;54(551):13-20
22. Alvarez S, Devouche E. Première enquête nationale française sur les modes de vie et les facteurs toxiques chez les couples infertiles. Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 déc 2012;40(12):765-71
23. Maris E, Huberlant S, Torre A. Tabac et fertilité. EMC - Obstétrique/Gynécologie 2016;11(4):1-5
24. Bendayan M et al. Toxiques, mode de vie, environnement : quels impacts sur la fertilité

masculine ? Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. janv 2018; 46(1):47-56

25. Leniaud L, Lévy R. Nutrition et infertilité masculine : revue de la littérature. Cahier Nutrition Diététique. sept 2008;43(4):198-208
26. Sarfati J, Young J, Christin-Maitre S. Obésité et fertilité de la femme. Annales d'Endocrinologie. sept 2010; 71:S49-53
27. Association entre anomalies spermatiques et environnement professionnel chez les hommes consultant pour infertilité de couple. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 janv 2016;45(1):1-10
28. Marquis C, Gagnon M-C. Détecter l'ovulation : du thermomètre au test urinaire. Le Médecin du Québec 2011;46(3)
29. Hassoun D. Méthodes de contraception naturelle et méthodes barrières. RPC contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. déc 2018;46(12):873-82.
30. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Short RA, Evenson DP. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. Fertil Steril. févr 2008;89(2):375-9.
31. Faure C, Dupont C, Sermondade N, Lévy R. Antioxydants et infertilité masculine. mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie 2011 ; 13 (4) : 275-83
32. Lameignère É, Mahbouli S, Dupont C, Levy R. Intérêt clinique d'une supplémentation alimentaire dans la prise en charge de l'homme 28 infertile. Médecine de la Reproduction 2020 ; 22 (1) : 28-39
33. Turan ÖD. Vitamin D Level and Infertility. Meandros Med Dent J. 1 août 2018;19(2):106-10
34. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility. Obstet Gynecol. nov 2006;108(5):1145-52
35. Donnadiou A, Pasquier M, Meynant C, Hugues J-N, Cédric-Durnerin I. Nutrition et infertilité féminine. Cah Nutr Diététique. 1 févr 2009;44(1):33-41.

36. Pillon F, Allaert F-A. Fertilité et grossesse, quel rôle pour la complémentation ? Actual Pharm. 1 févr 2014;53(533):47-8
37. Rolland AL, Dewailly D. Intérêt du myo-inositol dans le syndrome des ovaires polykystiques. mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie 2015 ; 17 (3) : 186-92 doi:10.1684/mte.2015.0560
38. Ben Messaoud K, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Infertility Treatment in France, 2008–2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages | AJPH | Vol. 110 Issue 9
39. Huyghe E, Boitrelle F, Methorst C, Mieusset R, Ray PF, Akakpo W, et al. Recommandations de l'AFU et de la SALF concernant l'évaluation de l'homme infertile. Prog En Urol. mars 2021;31(3):131-44
40. Body G, Deffieux X, Deruelle P, Graesslin O, Huissoud C, Riethmuller D, et al. Gynécologie, obstétrique. 4ème. Issy-les-Moulineaux; 2018. 87-97
41. Rouvière P, Massin N. Assistance médicale à la procréation. Monit Pharm. 28 avr 2018;(3223).
42. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item 30 : Assistance Médicale à la Procréation (AMP). 2010
43. Belaisch-Allart J, Buxeraud J. Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. Actual Pharm. 1 nov 2017;56(570):29-36.
44. Mentine N, Chevallier D. Traitement chirurgical de l'infertilité masculine. EMC - Techniques chirurgicales - Urologie 2013;6(2):1-10
45. Bonneau M, Hedon B, Hamamah S, Torre A. Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde. EMC - Gynécologie 2018;13(3):1-20
46. Peigné M, Epelboin S. Assistance médicale à la procréation. EMC - Traité de Médecine Akos 2018;13(3):1-11
47. R. Fanchin, A. Oppenheimer. La stimulation ovarienne pour fécondation in vitro : les protocoles courants. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier

Masson; 2016. 121-132

48. L. Hesters, A. Le Bras-Mayeur, N. Achour-Frydman. La fécondation in vitro : techniques, équipements et qualité au laboratoire d'assistance médicale à la procréation. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson; 2016. 170 - 178
49. S. Fay, S. Peyrelevade, P. Oger. Le transfert : us et coutume. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson; 2016. 193 - 198
50. Pellerin M, Rongières C. Stimulation ovarienne et déclenchement de l'ovulation. EMC - Gynécologie 2019;14(4):1-14
51. Eskenazi S, Le Poulennec T, Christin-Maitre S. Induction de l'ovulation. EMC - Traité de Médecine Akos 2018;13(3):1-10
52. C. Springart, A. Catteau, P. Barrière. Inséminations intra-utérines : indications, réalités, résultats. In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson; 2016. 115 - 120
53. S. Fay, P. Oger, S. Pereylevade, J.-M. Ayoubi. Comment éviter les hyperstimulations ? In : Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson; 2016. 139 - 144
54. J. Bertrand-Delepine et al. Stimulation de la spermatogenèse : pour qui ? Pourquoi ? Comment ? In : Gynécologie Obstétrique & Fertilité. Elsevier Masson; 2016;44, 505 - 516
55. www.evidal.vidal.fr - Monographie Clomid® (consulté le 03/09/21)
56. ANSM. Lutrelef® : Résumé des caractéristiques du produit mis à jour le 02/09/19. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61731639&typedoc=R&ref=R0341957.htm> (consulté le 04/09/21)
57. Laboratoire Ferring. Guide d'utilisation de Lutrepulse® <https://www.ferring.fr/media/1090/guide-lutrepulse-fr-15915-4a-aw-r%C3%A9v-002-07-20.pdf> (consulté le 04/09/21)
58. www.evidal.vidal.fr - Monographie Lutrelef®(consulté le 04/09/21)

59. OMÉDIT Centre Val de Loire. Mon livret AMP
http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8927.pdf (consulté le 04/09/21)
60. ANSM Lutrelef® - Notice mise à jour le 02/09/19.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61731639&typedoc=N&ref=N0341957.htm> (consulté le 04/09/21)
61. www.evidal.vidal.fr - Monographie Cetrotide® (consulté le 09/09/21)
62. <https://hcp.merckgroup.com/uk-en/fertility-hcp/therapeutics/Cetrotide.html> (consulté le 09/09/21)
63. Agence européenne des médicaments. Cetrotide® - Notice
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149925/anx_149925_fr.pdf (consulté le 09/09/21)
64. www.evidal.vidal.fr - Monographie Orgalutran® (consulté le 02/10/21)
65. Agence européenne des médicaments. Orgalutran® - Notice
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210413151428/anx_151428_fr.pdf
66. www.evidal.vidal.fr - Monographie Fyremadel® (consulté le 02/10/21)
67. www.evidal.vidal.fr - Monographie Synarell® (consulté le 02/10/21)
68. Base de données publique des médicaments. Synarel® : Résumé des caractéristiques du produit mis à jour le 16/02/21
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63954950&typedoc=R> (consulté le 02/10/21)
69. Base de données publique des médicaments. Synarel® : Notice mise à jour le 16/02/21
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63954950&typedoc=N>
70. www.evidal.vidal.fr - Monographie Decapeptyl® 0,1 mg (consulté le 02/10/21)

71. www.evidal.vidal.fr - Monographie Decapeptyl® 3 mg (consulté le 03/10/21)
72. www.evidal.vidal.fr - Monographie Bemfola® (consulté le 04/10/21)
73. Agence européenne des médicaments. Bemfola® - Résumé des caractéristiques du produit, notice et guide d'utilisation
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181112142685/anx_142685_fr.pdf (consulté le 04/10/21)
74. www.evidal.vidal.fr - Monographie Elonva® (consulté le 05/10/21)
75. Agence européenne des médicaments. Elonva® - Résumé des caractéristiques du produit, notice et guide d'utilisation
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elonva-epar-product-information_fr.pdf (consulté le 05/10/21)
76. www.evidal.vidal.fr - Monographie Gonal-F® (consulté le 06/10/21)
77. Merck France. Gonal-F : Notice. <https://www.fiv.fr/media/notice-gonal-f.pdf> (consulté le 06/10/21)
78. Agence européenne des médicaments. Gonal-F® - Résumé des caractéristiques du produit, notice et guide d'utilisation
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201124150019/anx_150019_fr.pdf
79. www.evidal.vidal.fr - Monographie Ovaleap® (consulté le 06/10/21)
80. Theramex. Guide d'utilisation Ovaleap® <https://theramexetmoi.fr/ovaleap> (consulté le 07/10/21)
81. www.evidal.vidal.fr - Monographie Puregon® (consulté le 06/10/21)
82. <https://www.fiv.fr/puregon-fiv/> (consulté le 06/10/21)
83. Puregon : Guide d'utilisation <https://www.fiv.fr/media/notice-puregon-pen.pdf> (consulté le 06/10/21)
84. www.evidal.vidal.fr - Monographie Rekovelle® (consulté le 06/10/21)

85. Agence européenne des médicaments. Rekovelle® - Résumé des caractéristiques du produit, notice et guide d'utilisation
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152317/anx_152317_fr.pdf
86. www.evidal.vidal.fr - Monographie Fostimonkit® (consulté le 07/10/21)
87. www.evidal.vidal.fr - Monographie Pergoveris® (consulté le 09/10/21)
88. Agence européenne des médicaments. Pergoveris® - Résumé des caractéristiques du produit, notice et guide d'utilisation
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180820142230/anx_142230_fr.pdf
89. www.evidal.vidal.fr - Monographie Fertistartkit® (consulté le 10/10/21)
90. www.evidal.vidal.fr - Monographie Menopur® (consulté le 12/10/21)
91. www.evidal.vidal.fr - Monographie Luveris® (consulté le 13/10/21)
92. www.evidal.vidal.fr - Monographie Ovitrelle® (consulté le 14/10/21)
93. ANSM. Protocole de suivi des patients traitées par Ovitrelle
<https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/ovitrelle-250-microgrammes-solution-injectable-en-stylo-pre-rempli> (consulté le 14/10/21)
94. Agence européenne des médicaments. Ovitrelle® - Résumé des caractéristiques du produit, notice et guide d'utilisation
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211011153317/anx_153317_fr.pdf (consulté le 14/10/21)
95. www.evidal.vidal.fr - Monographie Utrogestan® (consulté le 15/10/21)
96. C. Avril. Quel soutien pour la phase lutéale ? In: Infertilité : Prise en charge globale et thérapeutique. Elsevier Masson; 2016 199-204
97. www.evidal.vidal.fr - Monographie Progiron® (consulté le 15/10/21)

98. www.evidal.vidal.fr - Monographie Crinone® (consulté le 16/10/21)
99. www.evidal.vidal.fr - Monographie Duphaston® (consulté le 16/10/21)
100. CHU de Rennes - Pôle femme - enfant. La fécondation in vitro : informations thérapeutiques
https://www.chu-rennes.fr/documents/Documents/04-Je_cherche/Services/Laboratoire_de_biologie_de_la_reproduction_-_CECOS/CHURennes_LivInfoTherFecondationFIV_12.2020.pdf (consulté le 17/10/21)
101. Cedrin-Durnerin I. Antagonistes de la « gonadotropin-releasing hormone » en aide médicale à la procréation. EMC - Gynécologie 2017;12(2):1-10
102. Coudert P, Daulhac-Terrail L. Thérapeutiques associées à la prise en charge de l'infertilité. Actual Pharm. 1 nov 2017; 56(570):23-28
103. S. Alvarez. Traitements adjuvants en stimulation ± insémination. In : Gynécologie Obstétrique & Fertilité 38 (2010) 20-22
104. H. Madar et al. Pour une prescription ciblée de l'aspirine. In : Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 45 (2017) 224–230
105. Agence de la biomédecine. Recommandations de bonne pratique : Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge. 2013
106. Lédée N, Petitbarat M, Vezmar K et al. Préparer l'endomètre à l'implantation embryonnaire en adaptant les traitements au profil immunologique endométrial de la patiente. In : Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie, vol. 16, n° 2, 2014. 150-159
107. Bordes A, Thuderoz M. L'assistance médicale à la procréation. In : Le Moniteur des pharmacies. N° 2908, Cahier 2. 2011
108. Code du travail : Article L1225-16
109. Centre AMP Clinique Breteche -Bioliance. Guide d'information AMP- FIV. 2018

TITLE : OFFICIAL ADVICE IN ASSISTED REPRODUCTION

ABSTRACT :

One in seven couples has difficulty conceiving. The pharmacist as a health professional must provide information on infertility risk factors and, if necessary, refer the couple to an ART (Assisted Reproductive Technology) center. The first step in the process starts with an infertility evaluation including many medical tests. Subsequently, the results enable the doctor to choose the suitable technique (intrauterine insemination or *in vitro* fertilisation) and the protocol of ovarian stimulation (antagonist, short-acting agonist and long-acting agonist). The pharmacist has a lot of information to transmit during the fertility treatment delivery due to their method of administration, their conservation, the strict observance and the risk of ovarian hyperstimulation which is potentially serious. To help him, some factsheets and a memory technique “PMA RECO” are available in the last part.

KEY-WORDS : Assisted reproduction, infertility, medically assisted procreation, In Vitro Fertilisation, gonadotropins, ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproduction treatments, agonist protocol, antagonist protocol, ART (Assisted Reproductive Technology) center

AUTEUR : GROSJEAN Justine

TITRE : ACCOMPAGNEMENT OFFICINAL DU COUPLE EN PARCOURS DE PMA

DIRECTEUR DE THÈSE : SÉRONIE-VIVIEN Sophie

LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE : Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse, le lundi 13 décembre 2021

RÉSUMÉ :

Un couple sur sept est concerné par des difficultés à concevoir. Le pharmacien en tant que professionnel de santé se doit d’informer sur les facteurs de risques d’infertilité et d’orienter si nécessaire le couple vers un centre de PMA (Procréation médicalement assistée). La première étape du parcours consiste à faire un bilan d’infertilité incluant de nombreux examens médicaux. Les résultats permettent ensuite de choisir la technique (insémination intra-utérine, fécondation *in vitro*) et le protocole de stimulation ovarienne (antagoniste, agoniste court ou long). De par leur mode d’administration, leur conservation, l’observance stricte et le risque d’hyperstimulation ovarienne potentiellement grave, le pharmacien a de nombreuses informations à transmettre lors de la dispensation des traitements de PMA. Pour l’aider, des fiches récapitulatives et un moyen mnémotechnique “PMA RECO” sont proposés en dernière partie.

TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

MOTS CLÉS : Procréation médicalement assistée (PMA), assistance médicale à la procréation (AMP), infertilité, fécondation *in vitro* (FIV), insémination intra-utérine, gonadotrophines, syndrome d’hyperstimulation ovarienne, traitements de PMA, protocole agoniste, protocole antagoniste

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L’U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE