



UNIVERSITE DE TOULOUSE
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : **2025**

THESE : **2025 / TOU3 / 2067**

THESE

En vue de l'obtention du
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Mme BOURGOUIN SYLOË
Née le 13 février 1998 à Reims (51)

Le vendredi 4 juillet 2025

**L'ACCOMPAGNEMENT OFFICINAL DES PATIENTES IMPLIQUEES DANS UN PARCOURS
DE PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE (PMA) EN FRANCE**

Directrice de thèse : Mme DOUIN Victorine

JURY

Président : Docteur Fabien BROUILLET
Assesseurs : Docteur Victorine DOUIN
Docteur Anaïs TARAIRE

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 22/01/2025

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J.	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUT K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie	M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		M. FARGE Thomas	Physiologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		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. PILLOUX L.	Microbiologie
		Mme ROYO J.	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie	Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique	Mme MONIER M.	Microbiologie
Mme GERAUD M.	Biochimie	M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique
M. GRACIA M.	Pharmacologie		
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique		
Mme PEREZ P.	Hématologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

Remerciements,

À Monsieur le Docteur Fabien BROUILLET, président du jury,

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon parcours universitaire, d'abord en tant qu'enseignant, puis en partageant le même statut d'étudiant avec une détermination et un courage que j'ai profondément admirés. Votre choix de reprendre vos études afin de transmettre votre savoir avec encore plus de légitimité et de proximité force le respect. Votre bienveillance, votre accessibilité et votre engagement dans l'enseignement m'ont profondément marquée. Je suis honorée de votre présence en tant que président de mon jury. Soyez assuré de l'expression de ma sincère gratitude.

À Madame la Docteur Victorine DOUIN, directrice de thèse,

Merci d'avoir accepté immédiatement de diriger cette thèse. Malgré un emploi du temps chargé, vous avez su m'accorder du temps, m'orienter avec justesse et m'aider à surmonter mes doutes. Vos conseils ont été précieux, et votre écoute attentive m'a permis d'avancer avec confiance. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

À Madame la Docteur Anaïs TARAIRE, membre du jury,

Un immense merci pour votre disponibilité, votre bienveillance constante et votre soutien à la fois professionnel et personnel. En tant que pharmacienne modèle et accomplie, votre accompagnement m'a été d'une aide précieuse tout au long de ce travail, et je vous en suis profondément reconnaissante.

A ma famille, ma maman, mon papa, mon frère et ma sœur

Merci maman, pour tout ce que tu nous as transmis, bien avant même notre naissance. Ton obstination, ta persévérance et ta force font de toi un modèle de ténacité. Tu nous as inculqué les valeurs essentielles telles que la rigueur, le sens de l'organisation et cette conviction profonde que tout est possible.

À tes côtés, papa, par ton calme rassurant, ton grand humour et ta patience inépuisable, tu as été un pilier silencieux mais fondamental de ce parcours.

Implantés dans notre toute première maison — le ventre de maman — nous avons grandi dans la sérénité de ce cocon, en se répartissant les rôles qui allaient finalement s'imposer naturellement.

Cyprien, mon frère, protecteur instinctif, aussi ambitieux que sensible, cache son cœur tendre derrière une armure d'humour et de dérision.

Sybil, ma sœur, infatigable et pugnace, dotée d'une âme libre et curieuse, profondément passionnée par le monde et les autres.

C'est de cette alliance précieuse — entre le professionnalisme du Docteur Giacomini, la détermination de maman, le soutien bienveillant de papa, et notre impatience de voir le jour — que, le vendredi 13 février 1998, notre famille s'est enfin complétée. Aux premières loges se tenaient trois hommes essentiels à notre vie : notre père, notre oncle et notre grand-père. L'angoisse, jusque-là portée plus par ce trio masculin, que par notre mère sur le point d'accoucher, a alors laissé place à un immense soulagement, transformé en bonheur pur. Depuis, cette complicité instinctive, née d'un lien rare et unique fait de nous, des triplés inséparables.

Vous êtes, à mes yeux, la plus belle illustration de ce que la procréation médicalement assistée peut offrir : une vie, une fratrie, et surtout une famille soudée par un amour inconditionnel.

À ma marraine Marie-Claude et à mon parrain Pierre-Louis,

À Marie-Claude, ma marraine – sans lien de sang, mais avec un lien du cœur indéfectible. En tant que sage-femme, tu as été l'une des rares à anticiper à la fois avec appréhension et sérénité notre arrivée en trio. Mais surtout, depuis ce jour, tu n'as jamais cessé de veiller sur nous comme une seconde maman. Présente, généreuse, attentive à chaque étape de nos vies, tu es un pilier essentiel de notre famille. Je suis immensément fier d'être ta seule filleule – et d'avoir grandi avec ton regard bienveillant posé sur moi.

À Pilou, mon parrain de cœur et de sang – le petit frère de maman, devenu très vite notre protecteur attitré. Depuis notre naissance, tu veilles sur moi avec cette énergie joyeuse, cette bienveillance et ce sens de l'humour inégalable qui fait de chaque moment passé ensemble un souvenir précieux. Tu oscilles entre le rôle de grand frère complice et celui de figure paternelle rassurante (je te laisse choisir celui qui t'arrange le plus). Mais au-delà de ton rôle, c'est ton amour constant, même à distance, qui m'a tant portée.

Merci à vous deux pour votre présence fidèle, vos encouragements, et cet amour inépuisable qui m'a souvent donné l'élan nécessaire. Vous avez toujours cru en moi, et pour cela, je vous en remercie du fond du cœur.

À ma belle-famille,

Vous avez été, dès les premiers instants, bien plus qu'une belle-famille : un foyer parallèle, un repère dominical où l'on se retrouve entre rires, plats mijotés et douce effervescence.

À ma belle-mère, gestionnaire du bonheur familial, qui se divise sans jamais se disperser, avec une générosité inlassable et un amour qui infuse chaque geste, chaque plat, chaque mot.

À mon beau-père, chirurgien de profession, chef de famille par vocation – dont la rigueur apparente dissimule un humour à froid et un cœur large comme une salle d'opération. Merci d'avoir assumé autant de « gardes » face à la belle-fille la plus maladroite de France : entre entorses improvisées et autres incidents de parcours, j'ai trouvé en vous à la fois un médecin de famille et une figure profondément rassurante.

À ma belle-sœur, avec qui le lien s'est tissé à pas feutrés, dans la confiance, pour devenir une relation sincère, solide, et précieuse.

Sans oublier, l'autre versant de cette belle-famille : celle où l'anglais - dorénavant, ma seconde langue maternelle - a supplanté doucement le français, au fil de séjours américains qui ont été autant d'escapades linguistiques que de bulles d'air, loin de l'intensité des études. Merci pour ces parenthèses bienveillantes et dépayantes.

Enfin, un immense merci à la doyenne de cette belle famille, Mamie Vic, dont le mètre cinquante sert à la fois de toise et de longueur minimale pour chacun de ses plats. Vous n'avez cessé de me surprendre par votre immense gentillesse et générosité en veillant à repartir de chez vous toujours repus pour la semaine.

Merci de m'avoir accueillie avec autant de simplicité que de constance, comme l'une des vôtres en espérant surtout avoir apporté de la joie et de rires. Votre soutien, aussi tendre qu'attentionné, a été pour moi un véritable repère.

À toi, Maxime,

Un simple « merci » ne suffira jamais pour tout ce que tu m'as apporté : amour, humour, réconfort... et cette force tranquille qui t'a permis d'apaiser et apprivoiser mon stress. Tu es mon roc, sur lequel je peux m'appuyer sans jamais douter. Et ceux, depuis notre rencontre à la faculté, j'ai découvert derrière cette carapace une personnalité en or : ce subtil équilibre entre la sensibilité de ta maman et la force de ton papa.

Notre parcours ensemble a souvent pris des airs de comédie — entre disputes et éclats de rire — plutôt que de sérieuses révisions. Mais il repose surtout sur une complicité sincère, une réussite construite grâce à notre complémentarité, et une vie à bâtir, riche d’amour, de tendresse et de soutien mutuel.

Mon amour, je t’aime profondément.

A mes meilleures amies : Lory et Capucine

« On ne choisit pas sa famille », dit-on — mais quelle chance d’avoir pu vous choisir, vous, mes meilleures amies. Pudiques quand il s’agit d’exprimer nos émotions, nous savons pourtant nous comprendre à travers un regard, une expression, un silence.

Merci pour toute l’affection que vous m’offrez, pour ces instants précieux mêlant confidences, éclats de rire et défis sportifs, ainsi que pour votre écoute sincère. Depuis plus de dix ans, chacune de vous m’accompagne à sa façon. Nos liens se sont forgés à travers les épreuves, les joies partagées et une confiance profonde.

Cette amitié fidèle, rare et inestimable, est l’un des piliers les plus précieux de ma vie. Mon adolescence s’est construite à vos côtés, et c’est avec certitude que ma vie ne s’écrit jamais sans vous.

Amis de la Faculté : Pierre, Morgane, Éléonore

Rencontrés à la faculté, nous avons partagé des moments mêlés de travail intense et surtout de rires.

Avec Pierre, dont le partage des tâches a mis un peu de temps à s’équilibrer, nous avons appris à nous connaître et à rester proches.

À côté, Morgane, modèle de sérieux et de persévérance, nous a toujours porté vers l’excellence.

Quant à Éléonore, elle a été pour moi une révélation : sa force, son courage personnel et sa passion unique de cueillette de champignons m’ont profondément marquée.

Ces souvenirs, répétitifs dans leur douceur et leur constance, resteront gravés en moi, tout comme votre présence et je sais que je pourrais compter sur vous tout au long de ma carrière et de ma vie. Merci d’avoir été là et d’avoir contribué à ma réussite, par votre soutien et votre amitié.

Merci à ma famille et à mes amis,

Merci pour votre soutien constant, votre bienveillance au quotidien, et ces moments de légèreté remplis d'humour et d'affection qui m'ont permis d'avancer sans jamais me sentir seule. Merci pour les mots d'encouragement, les silences apaisants, les rires partagés et les pauses nécessaires. Votre présence, qu'elle soit discrète ou affirmée, m'a offert l'équilibre dont j'avais besoin pour mener ce travail jusqu'au bout.

Merci aux professionnels de santé rencontrés tout au long de mon parcours,

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à l'ensemble des pharmaciens, préparateurs et préparatrices en pharmacie, ainsi qu'aux autres professionnels de santé, quels que soient leur statut ou leur parcours, avec lesquels j'ai eu le privilège d'échanger et d'être accompagnée tout au long de mon cursus universitaire. Leur disponibilité, leur engagement et leur bienveillance m'ont offert l'opportunité d'appréhender pleinement la diversité des missions exercées à l'officine, et de saisir toute la richesse du savoir officinal.

Enfin, je souhaite sincèrement remercier les pharmaciens ayant répondu au questionnaire. Leurs réponses, fondées sur leur expérience de terrain, ont apporté une réelle valeur ajoutée à ce travail, en enrichissant l'analyse et en ouvrant des pistes concrètes d'amélioration pour l'avenir de la profession.

À mon grand-père, Papy,

Jeune orphelin passionné d'aviation, puis engagé dans une carrière militaire, ton parcours de vie, forgé dans l'exigence et la résilience, force l'admiration. Quelle chance nous avons eue, mon frère, ma sœur et moi, de grandir à tes côtés en nous partageant ton savoir avec tendresse.

Malgré ton absence, nous essayons de suivre fidèlement ta voie illuminée par ta droiture, ta force et ton abnégation pour ton entourage. Je trouve du réconfort à l'idée que, là-haut, aux côtés de ton épouse, tu continues de veiller sur nous, tout en accueillant ceux dont l'absence se fait sentir, sans jamais les effacer de nos cœurs ni de nos pensées.

Papy, je te dédie donc ma thèse, en espérant que tu sois fier de moi, autant que j'ai pu l'être de toi.

Table des matières

TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
CHAPITRE 1 : PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION FEMININE	17
1. <i>Physiologie de la fertilité féminine</i>	17
A. Anatomie et fonctions des structures composant l'appareil génital féminin	17
a. Organes génitaux internes	18
b. Organes génitaux externes	23
B. Physiologie du cycle menstruel de la femme	25
a. Activité cyclique	25
b. Régulations hormonales du cycle : axe hypothalamo-hypophysaire	30
C. De la fécondation à l'implantation embryonnaire	31
a. Trajet des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin	32
b. Fécondation	33
c. Segmentation.....	33
d. Nidation	33
2. <i>De la fertilité à l'infertilité féminine</i>	34
A. La notion de « fertilité »	34
a. Définitions et notions associées à la fertilité	34
b. Données épidémiologiques sur la fertilité	35
B. L'infertilité féminine : Une problématique multifactorielle croissante	35
a. Définition de l'infertilité	35
b. Epidémiologie de l'infertilité	35
c. Facteurs influençant la fertilité féminine	36
C. Diagnostic de l'infertilité chez la femme.....	39
a. Consultation médicale initiale dans le cadre de l'infertilité	39
b. Les examens de première intention	41
c. Examens de seconde intention.....	44
3. <i>PMA : Une démarche partagée entre implication personnelle de la patiente et expertise pharmaceutique du pharmacien</i>	47
A. Rôle de la patiente : Un rôle actif et central dans son parcours de PMA	47
B. Rôle du pharmacien : Suivi personnalisé et coordination pluridisciplinaire et interprofessionnelle	48
CHAPITRE 2 : L'ACCOMPAGNEMENT DU PHARMACIEN D'OFFICINE LORS DES PROTOCOLES DE PMA (PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE)	49
1. OPTIMISATION DE LA DELIVRANCE DES SPECIALITES THERAPEUTIQUES ASSOCIEES A UN PROTOCOLE DE PMA.....	49
2. ANALYSE DE L'ORDONNANCE	49
A. <i>Analyse règlementaire : Réception de l'ordonnance</i>	49
a. Cadre légal	50
b. Prise en charge de la PMA en France	50
B. <i>Analyse médico-pharmaceutique</i>	51
a. Compréhension et connaissance du protocole associé à la technique de PMA	53
b. Compréhension et connaissance des spécialités associées aux protocoles de PMA	67
3. GESTION OFFICINALE DES TRAITEMENTS DE PMA : ENJEUX LOGISTIQUES ET ROLES DU PHARMACIEN.....	113
A. <i>Anticipation logistique et gestion des posologies spécifiques</i>	113
B. <i>Disponibilité des traitements en contexte de pénurie : enjeux logistiques et éducation thérapeutique de la patiente</i>	114

C.	<i>Substitutions médicamenteuses et spécificités en PMA : cadre légal et limites spécifiques</i>	114
4.	ACCOMPAGNEMENT OFFICINAL	115
A.	<i>Information thérapeutique personnalisée</i>	116
B.	<i>Apprentissage des modalités de conservation et d'administration</i>	116
a.	Respect de la chaîne du froid (si nécessaire) et conditions de stockage	116
b.	Respect strict des posologies et horaires d'administration du protocole	117
c.	Reconstitution, règles d'asepsie et apprentissage de l'auto-administration et de l'élimination	117
C.	<i>Prévention et gestion des effets indésirables</i>	125
a.	Complications induites par les techniques médicales de PMA (uniquement les plus recensées)	125
b.	Risques associés aux protocoles de procréation médicalement assistée (PMA)	133
D.	<i>Conseils hygiéno-diététiques adaptés</i>	135
a.	Le sommeil	136
b.	L'éviction / limitation des toxiques	136
c.	La limitation d'exposition aux perturbateurs endocriniens et polluants	136
d.	L'alimentation	137
e.	L'activité physique	137
f.	La sexualité	138
E.	<i>Soutien psychologique : de la reconnaissance à l'accompagnement</i>	138
a.	Écoute active et bienveillante	138
b.	Accompagnement dans un contexte émotionnellement complexe	139
5.	DISPENSATION ET FACTURATION DES SPECIALITES ASSOCIEES A LA PMA	140
A.	<i>Protocole de soins – ALD « infertilité »</i>	140
B.	<i>Consentements et ententes préalables (EP)</i>	140
	CHAPITRE 3 : QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PHARMACIENS D'OFFICINE	142
1.	METHODOLOGIE	142
2.	ANALYSE DES RESULTATS	143
3.	DISCUSSION	145
	CONCLUSION : L'ACCOMPAGNEMENT OFFICINAL DANS LE PARCOURS DE PMA, UN ROLE CLE EN EVOLUTION	149
	OUVERTURE : LETROZOLE® EN PMA, UN USAGE HORS AMM EN PLEINE EMERGENCE DANS L'INDUCTION DE L'OVULATION	150
	<i>Bibliographie</i>	151
	<i>Annexes</i>	160

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de l'anatomie descriptive des organes génitaux internes (vue postérieure)	18
Figure 2 : Schéma de la structure d'un ovaire	19
Figure 3 : Schéma de l'anatomie descriptive des organes génitaux internes (coupe frontale)	22
Figure 4 : Schéma de l'anatomie descriptive des organes génitaux féminins externes (vue caudale)	24
Figure 5 : Schéma d'un ovaire au cours de l'ovogénèse (coupe transversale)	27
Figure 6 : Le cycle menstruel : corrélation entre les variations hormonales du cycle menstruel et les adaptations morphologiques du cycle utérin	30
Figure 7 : De la fécondation au développement embryonnaire, parcours des gamètes	32
Figure 8 : Conduite à tenir lors de la première consultation	46
Figure 9 : Inventaire des techniques principalement utilisées en PMA	53
Figure 10 : Protocole insémination artificielle	57
Figure 11 : Comparatif fécondation in vitro classique (à gauche) ou avec ICSI (à droite)	58
Figure 12 : Principaux protocoles utilisés en FIV	60
Figure 13 : Schéma protocole de FIV	61
Figure 14 : Taux d'accouchement après tentative de PMA selon la technique	66
Figure 15 : Principaux sites d'action des médicaments utilisés en PMA (modifié)	67
Figure 16 : Les 5 étapes clés de l'auto-injection	119
Figure 17 : Conteneurs disponibles à l'officine	121
Figure 18 : Zones d'application des patchs transdermiques	122
Figure 19 : Répartition des effets indésirables en 2023 par system organ class (SOC) selon MedDRA	126
Figure 20 : Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2023	126
Figure 21 : Evolution des évènements thrombotiques artériels et veineux de 2019 à 2023	128
Figure 22 : Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2023	130
Figure 23 : Evolution des déclarations effets indésirables « syndrome d'hyperstimulation ovarienne » de 2019 à 2023	130
Figure 24 : Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2023	131
Figure 25 : Evolution des évènements infectieux de 2019 à 2023	132
Figure 26 : Flyer pour le questionnaire à destination des pharmaciens d'officine	142
Figure 27 : Auto-évaluation des pharmaciens officinaux sur leurs connaissances dans le domaine de la PMA	143
Figure 28 : Connaissances des principaux protocoles de PMA	144
Figure 29 : Graphique des principales complications de la PMA	144
Figure 30 : Graphique des principaux supports de formation professionnelle proposés concernant la PMA	145

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution de l'activité globale de PMA entre 2019 et 2022 selon l'Agence de la Biomédecine.....	54
Tableau 2 : Inducteur de l'ovulation (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)	70
Tableau 3 : Gonadotrophines (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)	84
Tableau 4 : Analogue de la GnRH (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »).....	87
Tableau 5 : Gonadotrophines chorioniques humaines (hCG) (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)	92
Tableau 6 : Antagonistes GnRH (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »).....	96
Tableau 7 : Agonistes de la GnRH (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)	101
Tableau 8 : Œstrogènes (oestradiol) (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)	106
Tableau 9 : Progestatifs (progestérone) (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)	112
Tableau 10 : Codes aiguilles et seringues à titre indicatif (reconstitution et injection) pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)	118

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations	Significations	Abréviations	Significations
3D	3 (trois) Dimensions	DASRI	Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux
ABM	Agence de la BioMédecine	DCI	Dénomination Commune Internationale
ALD	Affection de Longue Durée	DP	Dossier Pharmaceutique
AME	Aide Médicale de l'État	EP	Embolie Pulmonaire
AMH	Hormone Anti-Müllérienne		Entente Préalable
AMP	Assistance Médicale à la Procréation	FIV	Fécondation <i>In Vitro</i>
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	FSH	Hormone Folliculo Stimulante
ARS	Agence Régionale de la Santé	G	Gauge (unité de mesure)
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu	GnRH	Hormone de libération des Gonadotrophines
AVC	Accident Vasculaire Cérébral	HAS	Haute Autorité de Santé
BDD	Base de données publique des médicaments	HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
CHO	Cellule Ovarienne de Hamster chinois	hCG	Hormone Chorionique Gonadotrope humaine
CIF	Contre-Indication Formelle	hMG	Gonadotrophine Ménopausique humaine
cm	Centimètre	HPV	Virus du Papillome Humain
CMV	CytoMégaloVirus	HSG	HystéroSalpingoGraphie
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français	IA	Insémination Artificielle
COV	Composés Organiques Volatils	IAC	Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint
CPAM	Caisses Primaires d'Assurance Maladie	IAD	Insémination Artificielle avec Don de Sperme
CRP	Protéine C Réactive	ICSI	Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde
CSS	Complémentaire Santé Solidaire	IIC	Insémination Intra Cervicale
CSP	Code de la Santé Publique	IIU	Insémination Intra Utérine

Abréviations	Significations	Abréviations	Significations
IM	Intra Musculaire	PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
IMC	Indice de Masse Corporelle	QR code	Quick Response code
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques	RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale	SC	Sous Cutanée
IOP	Insuffisance Ovarienne Précoce		
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique	SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
IST	Infections Sexuellement Transmissibles	SHO	Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse	SMR	Service Médical Rendu
LH	Hormone Lutéinisante	SO	Stimulation Ovarienne
MedDRA	Dictionnaire médical des activités réglementaires de médecine	SOPK	Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques
MET	Marge Thérapeutique Étroite	TEC	Transfert d'Embryon Congelé
mg	Milligramme	TEF	Transfert d'Embryon Frais
MIV	Maturation <i>In Vitro</i>	TGF-β	Facteur de Croissance Transformant β
mL	Millilitre	TPHA VDRL	Venereal Disease Research Laboratory - Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
OBSEFF	Observatoire Épidémiologique de la Fertilité en France	TSH	Hormone Thyro-Stimulante
OMS	Organisation Mondiale de la Santé	TVP	Thrombose Veineuse Profonde
PE	Perturbateur Endocrinien	UI	Unité Internationale
pH	Potentiel Hydrogène	VHB	Virus de l'Hépatite B
PM	« Particulate matter » : Particules Fines	VHC	Virus de l'Hépatite C
PMA	Procréation Médicalement Assistée	VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Le désir de parentalité et la volonté de donner la vie représentent, pour de nombreux couples, un fondement essentiel de leur projet de vie.

La procréation médicalement assistée (PMA) représente aujourd'hui un véritable espoir pour de nombreuses personnes confrontées à des difficultés à concevoir un enfant.

Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2021, l'accès à la PMA s'est considérablement élargi, notamment aux femmes célibataires ainsi qu'aux couples de femmes. Initialement destinée à pallier les troubles de la fertilité, la PMA répond désormais à une pluralité de situations. Révélatrice d'une adaptation sociétale, cette évolution s'inscrit dans un contexte multifactoriel (1). Toutefois, comme le souligne l'Agence de la biomédecine (ABM), malgré les progrès techniques constants, la fécondation reste soumise au hasard et à la complexité des mécanismes biologiques et physiologiques impliqués dans la reproduction.

En France, les troubles de la fertilité constituent un enjeu majeur de santé publique (1). Ainsi, selon l'ABM et l'Observatoire Épidémiologique de la Fertilité en France (OBSEFF), environ un couple hétérosexuel sur sept consulte pour infertilité (2), même si tous n'ont pas recours à la PMA. Ces chiffres se reflètent dans les données de naissance : d'après l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), en 2021, près de 27 609 enfants (3), soit plus de 3,7 % des 742 052 naissances recensées (4), sont issus d'un parcours de PMA, une proportion en progression constante.

Dans ce cadre, la PMA, devient une option thérapeutique incontournable pour de nombreux couples et femmes. Cependant ce parcours diagnostique et thérapeutique se révèle long, éprouvant, et lourd tant sur le plan physique que psychologique. La multiplication des rendez-vous médicaux, la technicité des protocoles, et l'usage d'un vocabulaire spécialisé peuvent compliquer la compréhension et l'adhésion optimale au traitement.

Dans ce contexte, le pharmacien, professionnel de santé de premier recours joue un rôle encore trop peu reconnu malgré sa proximité, sa disponibilité, son accessibilité et son expertise dans le domaine du médicament. Sa position privilégiée au cœur du parcours de soins lui permet d'être en capacité de répondre aux interrogations des patientes, de les informer, de les rassurer et de les accompagner, notamment sur la bonne utilisation des traitements hormonaux, la gestion des effets indésirables ou encore la conservation des spécialités sensibles.

Intégré à une démarche d'éducation thérapeutique individualisée, cet accompagnement contribue à améliorer l'observance, sécuriser l'administration des traitements en limitant les erreurs de manipulation, tout en atténuant l'anxiété inhérente au parcours de PMA.

À l'heure où la lutte contre l'infertilité devient une priorité nationale de santé publique (1), il devient essentiel de reconnaître, valoriser et d'intégrer pleinement le pharmacien au sein de l'équipe pluriprofessionnelle. Cela implique un renforcement de ses compétences, la mise à disposition d'outils adaptés, et une coordination plus étroite avec les acteurs du parcours de soins.

Pour ce faire un rappel des bases anatomiques et physiologiques de la reproduction féminine permettra de mieux comprendre les causes possibles d'infertilité. Seront ensuite abordés les examens de diagnostic, suivis des différentes techniques et protocoles de PMA, dans lesquels l'intervention du pharmacien est essentielle. Enfin, une enquête de terrain, à travers un questionnaire destiné aux pharmaciens, viendra illustrer les besoins, attentes et perspectives d'évolution du rôle officinal dans ce domaine sensible et en constante évolution.

Cette thèse vise ainsi à explorer les spécificités de la PMA à l'officine, à identifier les leviers d'amélioration de l'accompagnement pharmaceutique et à valoriser et renforcer pleinement la place du pharmacien dans cet accompagnement spécifique, à la croisée des savoirs médicaux, techniques et humains.

Chapitre 1 : PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION FEMININE

Aux prémices de la conception d'un enfant, il est essentiel pour le pharmacien de connaître la physiologie de la sexualité et de la reproduction pour répondre aux interrogations d'un couple afin d'optimiser leurs chances de grossesse. Dans le cadre de cette thèse, l'analyse portera exclusivement sur l'appareil génital féminin, dont le rôle dans la reproduction est plus complexe que celui de l'homme.

En plus de la production de gamètes, le système reproducteur féminin doit assurer un environnement favorable à la fécondation, puis permettre l'implantation et le développement de l'embryon jusqu'à l'accouchement.

1. Physiologie de la fertilité féminine

Le système reproducteur, également appelé appareil génital, désigne l'ensemble des structures anatomiques impliquées dans la reproduction. Chez l'être humain, il présente une différenciation selon le sexe, permettant la production de gamètes spécifiques : l'ovocyte II, issu des ovaires chez la femme et le spermatozoïde, produit par les testicules chez l'homme.

La fertilité féminine repose sur le bon fonctionnement de l'appareil reproducteur où la fécondation se produit par la fusion d'un ovocyte II et d'un spermatozoïde, initiant ainsi le processus de reproduction (5). Ce processus repose sur l'interaction de plusieurs organes et systèmes biologiques complexes qui seront successivement décrits.

A. Anatomie et fonctions des structures composant l'appareil génital féminin

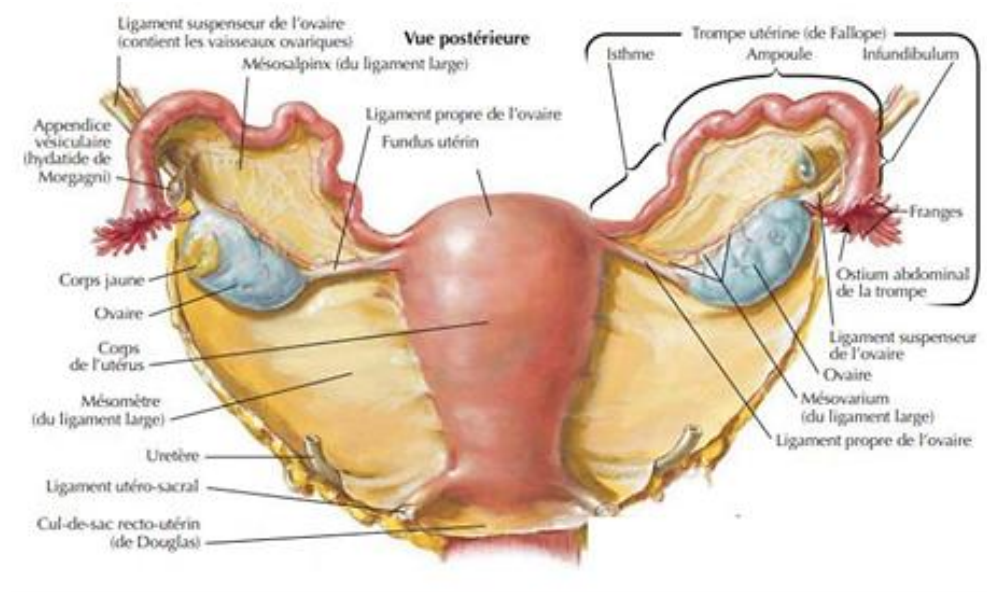
L'appareil génital féminin, essentiel à la reproduction, comprend un ensemble d'organes internes (ovaires, trompes de Fallope, utérus, vagin) et externes (vulve). Sa mise en place débute précocement au cours de l'organogenèse, dès la 5^e semaine de développement embryonnaire, par la différenciation des gonades à partir du mésoderme intermédiaire. La gonade primitive indifférenciée évolue progressivement en ovaire, suivis de la différenciation des organes génitaux internes, canaux de Müller (ou canaux paramésonephrotiques), qui donneront naissance aux trompes de Fallope, à l'utérus et à la partie supérieure du vagin (6) puis des organes génitaux externes. La mise en place de ces structures est complétée *in utero*, bien que leur pleine fonctionnalité n'apparaisse qu'à la puberté, marquant le début de la période d'activité génitale. Cette période, caractérisée par l'alternance cyclique de phases hormonales et ovulatoires, s'étend de la ménarche à la ménopause (7).

La description de cet ensemble sera structurée selon l'organogenèse, en distinguant successivement les organes génitaux internes puis externes.

a. Organes génitaux internes

Les organes internes se composent des trompes de Fallope, de l'utérus, destiné à accueillir l'ovocyte II fécondé (préalablement produit par un des ovaires) et du vagin, un conduit musculaire reliant la vulve à l'utérus (8).

Figure 1 : Schéma de l'anatomie descriptive des organes génitaux internes (vue postérieure)
(9)



- Les ovaires :

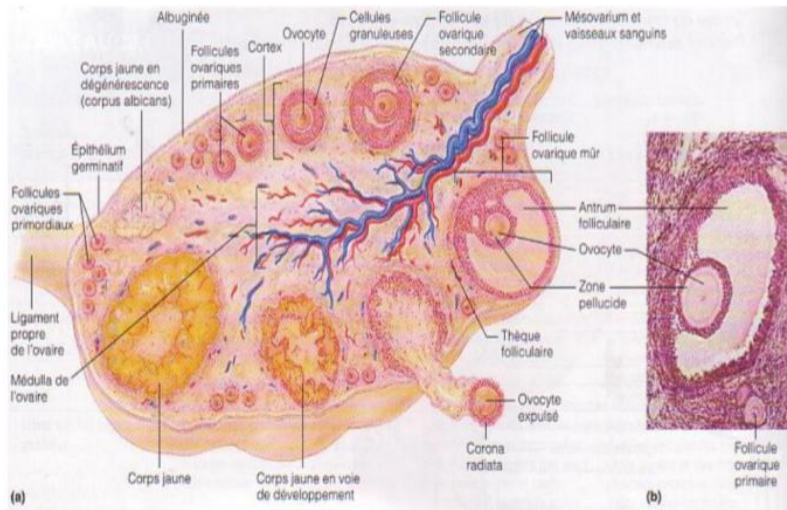
Les ovaires sont des organes pairs et symétriques assurant une fonction endocrine, de production d'hormones sexuelles, et exocrine, de libération des gamètes. Situés de part et d'autre de l'utérus, dans la cavité pelvienne, ils mesurent environ 3 à 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur chez la femme en période d'activité génitale (10) (11). Leur couleur et leur volume évoluent en fonction de l'âge. Chaque ovaire est en relation avec le pavillon de la trompe utérine sur sa face interne et est maintenu en position par le mésoovarium tout en conservant une certaine mobilité grâce à sa suspension ligamentaire. Anatomiquement, l'ovaire se compose de deux régions principales : la région corticale et la région médullaire.

- La région corticale, située en périphérie de l'organe, abrite les follicules ovariens, structures responsables de la production et de la libération des ovocytes. Elle est composée principalement de tissu conjonctif appelé stroma ovarien.
- La région médullaire, au centre de l'ovaire, se distingue par un tissu conjonctif lâche qui contient un réseau dense de vaisseaux sanguins, lymphatiques et de nerfs, assurant ainsi l'irrigation et l'innervation de l'ovaire. Les limites entre le cortex et la médullaire ne sont pas toujours nettement définies.

En outre, l'ovaire présente un hile, zone au niveau de laquelle pénètrent les vaisseaux sanguins et les nerfs, situé à la jonction entre la médullaire et la surface ovarienne. L'ovaire est entouré d'un épithélium germinatif appelé tunique albuginée, constitué de cellules cubiques, qui est en continuité avec le péritoine.

Figure 2 : Schéma de la structure d'un ovaire

(12)



Cette organisation histologique complexe permet aux ovaires de remplir efficacement leurs fonctions reproductives et endocriniennes. Ils assurent ainsi une double fonction (11) :

- Fonction endocrine : ils synthétisent et sécrètent des hormones sexuelles telles que les œstrogènes et la progestérone lors de la stéroïdogenèse. Elles interviennent dans le développement des caractères sexuels secondaires, la régulation du cycle menstruel, la nidation et le développement du placenta.
- Fonction exocrine : ils assurent la libération des ovocytes II lors de l'ovulation, dont le nombre est prédéterminé dès la naissance.

Ainsi, l'ovaire constitue l'organe central de l'appareil reproducteur féminin. Sa structure histologique, composée de follicules en développement, de cellules stromales et de vaisseaux sanguins, joue un rôle essentiel dans la régulation des cycles menstruels. En plus de produire les gamètes, il assure la sécrétion des hormones sexuelles indispensables à la fertilité.

- Les trompes utérines ou de Fallope

Les trompes utérines, également appelées trompes de Fallope ou salpinx, sont des conduits musculo-membraneux pairs et symétriques qui s'étendent de l'angle supéro-latéral de l'utérus jusqu'aux ovaires. Leur longueur varie généralement entre 10 et 14 cm (10).

Chaque trompe se compose de quatre segments anatomiques distincts (13) :

- L'infundibulum ou pavillon : extrémité distale en forme d'entonnoir, bordée de franges appelées fimbriae (7), qui captent l'ovocyte émis chaque mois lors de l'ovulation par un des ovaires.
- L'ampoule tubaire : portion dilatée où se produit généralement la fécondation.
- L'isthme : segment étroit qui s'abouche dans l'utérus.
- Le segment interstitiel : partie traversant la paroi utérine au niveau des cornes utérines.

La paroi des trompes utérines est formée de trois tuniques principales :

- La muqueuse (endosalpinx) : se caractérise par un épithélium prismatique simple, contenant de nombreuses cellules ciliées et sécrétrices qui facilitent la migration de l'œuf fécondé et contribuent aux apports nécessaires au développement de l'embryon.
- La musculuse (myosalpinx) : couche intermédiaire composée de fibres musculaires lisses, disposées en deux couches (couche interne circulaire et une couche externe longitudinale) dont les contractions péristaltiques participent au déplacement de l'œuf fécondé vers l'utérus.
- La séreuse : couche externe formée par le péritoine, recouvrant les trompes et réduisant la friction avec les structures adjacentes.

L'activité ciliaire vibratile, ainsi que les contractions musculaires, permettent le transport de l'œuf fécondé (zygote) dont le développement se poursuit lors de sa migration pour aboutir au stade de blastocyste expansé, 5 à 6 jours après la fécondation. Ce dernier s'implantera classiquement dans la partie postérieure haute de l'utérus.

Lors de l'ovulation, l'ovocyte II libéré par l'ovaire dans le liquide péritonéal, est capté par le pavillon de la trompe, grâce aux mouvements des franges. Il migre vers l'ampoule tubaire, où la fécondation par un spermatozoïde peut avoir lieu. L'embryon ainsi formé est acheminé vers la cavité utérine, où il pourra s'implanter pour poursuivre son développement.

Les trompes utérines jouent donc un rôle essentiel dans la reproduction, assurant la capture de l'ovocyte II, le site de la fécondation et le transport de l'œuf fécondé vers l'utérus.

- *L'utérus*

L'utérus est un organe creux situé au centre de la cavité pelvienne, recouvert par le péritoine. Il présente une forme de poire inversée aplatie, est incliné vers l'avant (antéflexion et antéversion) et repose sur la vessie, formant un angle d'environ 90° avec le vagin. Ses dimensions moyennes sont de 7 cm de hauteur, 4 cm de largeur et 2 cm d'épaisseur (10). Il est maintenu dans le petit bassin par plusieurs ligaments, se positionnant sur la ligne médiane entre la vessie et le rectum.

Anatomiquement, l'utérus se divise en trois parties distinctes (7):

- Le fond de l'utérus : partie supérieure de l'utérus.
- Le corps de l'utérus : constituant la partie principale, il inclut la cavité utérine qui communique avec les trompes utérines.
- Le col de l'utérus : partie inférieure, cylindrique et étroite, il assure la communication entre la cavité utérine et la cavité vaginale. Il est constitué de deux parties, un endocol dans sa partie haute dont l'épithélium glandulaire permet la sécrétion de la glaire cervicale et d'un exocol dans sa partie basse présentant un épithélium malpighien. La composition de la glaire cervicale varie au cours du cycle menstruel modifiant ainsi sa perméabilité vis-à-vis des spermatozoïdes. Cette glaire est plus aqueuse autour de la date de l'ovulation pour faciliter le passage des spermatozoïdes et s'épaissit en dehors de cette période pour protéger les organes reproducteurs féminins des infections.

Après avoir décrit les différentes structures qui composent l'utérus, il est essentiel d'analyser la composition tripartite (également appelée « trilaminaire ») de son épaisse paroi (14) :

- L'endomètre : muqueuse interne richement vascularisée, subit des modifications cycliques en réponse aux hormones stéroïdes ovariennes. A partir de l'entrée dans la période génitale active, en l'absence de fécondation, la chute des concentrations plasmatiques en progestérone en fin de phase lutéale, conduit à la desquamation de la couche compacte et spongieuse de l'endomètre. Cela entraînera les menstruations qui signalent le début de chaque cycle.
- Le myomètre : couche intermédiaire, la plus épaisse, constituée principalement de muscle lisse. Pendant la gestation, le myomètre subit une croissance significative due à une hyperplasie et une hypertrophie pour permettre le développement du fœtus.
- Le périmétrium (ou périmètre) : séreuse externe de l'utérus, faisant partie du péritoine, sécrétant un liquide lubrifiant réduisant les frictions.

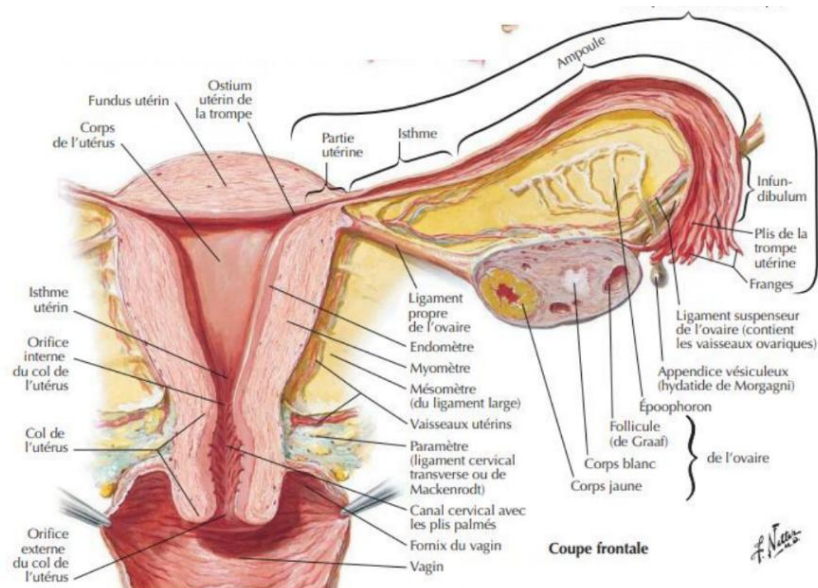
Durant la période d'activité génitale, à chaque cycle utérin, l'endomètre s'épaissit et se modifie en vue d'une éventuelle implantation embryonnaire. Lors de la phase proliférative, la couche compacte et spongieuse se reconstitue ainsi que les artères spiralées sous l'effet des œstrogènes. La seconde phase du cycle utérin correspondant à la phase sécrétoire est sous le contrôle de la progestérone. On observe une maturation de l'endomètre avec des artères spiralées sinueuses et une tortuosité des glandes endométriales. Le stroma conjonctif de l'endomètre s'œdématie, avec une augmentation des sécrétions glandulaires et l'accumulation de lipides et de glycogène correspondant à la réaction prédeciduale du chorion (15). Ces modifications conditionnent la fenêtre implantatoire, entre le 20^e et le 23^e jour du cycle pour laquelle la réceptivité de l'endomètre à une éventuelle nidation est maximale.

Si la nidation n'a pas eu lieu, alors la chute des concentrations plasmatiques en progestérone provoque les menstruations.

Dans le cas d'une grossesse, la muqueuse de l'endomètre évolue en caduques (basilaire, pariétale et réfléchie) et le myomètre se distend afin de permettre le développement de l'embryon en fœtus. A l'inverse le col de l'utérus se resserre afin de maintenir ce dernier dans l'utérus jusqu'à l'accouchement. D'autres modifications auront lieu afin de permettre le passage de la filière pelvi-génitale par le fœtus.

Figure 3 : Schéma de l'anatomie descriptive des organes génitaux internes (coupe frontale)

(9)



- Le vagin

Le vagin constitue une structure clé permettant la jonction entre l'utérus et les organes génitaux externes. Également retrouvé sous le nom de « filière pelvi-génitale », il s'agit de l'organe de la copulation, fortement érogène. Il facilite le passage des spermatozoïdes vers l'utérus lors des rapports sexuels et joue un rôle dans l'accouchement en tant que canal de naissance. C'est un conduit musculo-membraneux souple mesurant environ 10 cm de long (8) et 3 cm de large et dont la composition des parois varie au cours du cycle menstruel durant la période d'activité génitale. Physiologiquement, ces parois sont affaissées et en contact les unes avec les autres.

Le vagin est orienté obliquement en haut et en arrière afin de s'insérer sur le col utérin. La cavité vaginale abrite une flore commensale et présente une forme triangulaire qui est divisée en trois parties (10) (16) :

- Le fornix qui forme une cupule autour du col de l'utérus.
- Le corps qui est un conduit fibro-musculaire reliant l'orifice vaginal au fornix.
- Et l'orifice vaginal qui est la partie inférieure partiellement cloisonnée par l'hymen qui est une membrane rompue lors du premier rapport sexuel.

La paroi vaginale est dépourvue de glandes, mais constituée de trois tuniques : une muqueuse, une musculuse et une adventice (17).

- Muqueuse : couche interne maintenue humide par les sécrétions provenant des cellules superficielles, des glandes cervicales situées dans le col de l'utérus et par la transsudation à travers l'épithélium vaginal. Une petite quantité de ces liquides peut physiologiquement s'écouler vers l'extérieur sous la forme de pertes vaginales, plus ou moins claires ou blanches.
- Musculaire : couche intermédiaire constituée de tissu musculaire lisse, conférant au vagin sa flexibilité et son étirement.
- Adventice : couche externe composée de tissu conjonctif, reliant le vagin aux structures adjacentes telles que l'urètre, la vessie, le rectum et le canal anal.

Le vagin, de par la composition de ses parois, riches en replis longitudinaux et transversaux qui lui confèrent une grande élasticité, assure un rôle essentiel dans les fonctions sexuelles et reproductives. En effet, elle permet au vagin, lors des rapports sexuels, de s'adapter à la pénétration et de retenir le liquide séminal (sperme), facilitant ainsi la progression des spermatozoïdes vers l'utérus. Elle sera également essentielle durant l'accouchement, puisqu'elle permettra au vagin de se distendre afin de faciliter le passage du fœtus.

b. Organes génitaux externes

Les organes externes, regroupés sous la désignation de « vulve », incluent le mont du pubis, les grandes lèvres, les petites lèvres et le clitoris (7) (10). Elle se situe au niveau de la partie superficielle du plancher périnéal.

- *La vulve et ses structures associées*

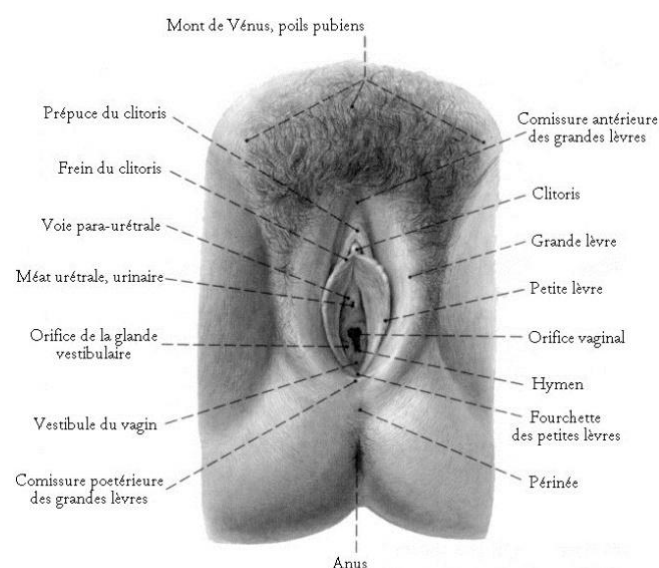
De par son anatomie, la vulve assure plusieurs fonctions essentielles : la protection des organes génitaux internes, ainsi que la participation à la reproduction et au plaisir sexuel. La vulve est une zone de transition cutané-muqueuse composée de plusieurs structures disposées de l'avant vers l'arrière (7) (10) (18) :

- Du mont du pubis (ou mont de Vénus) : le pubis est une protubérance arrondie formée de tissus adipeux, situé au-dessus de l'os pubien qu'il recouvre, au niveau de la symphyse pubienne. Lors de la puberté, l'imprégnation hormonale induit des modifications physiques avec notamment la poussée de poils.
- Les lèvres : ce sont deux ensembles de plis cutanés. Les plus grands plis cutanés mesurant environ 8 cm de longueur, délimitent latéralement la vulve et sont également recouverts de poils pubiens. L'orifice vulvaire mesure environ 2 cm de diamètre. Dans l'écartement des grandes lèvres on retrouve :

- En avant et sous la symphyse pubienne, le clitoris, l'organe érectile du système génital féminin, riche en terminaisons nerveuses, constitué d'un prépuce et d'un gland rattaché en arrière aux petites lèvres par un frein. Il assure la transmission de sensations qui seront à l'origine de la dilatation des tissus appelés corps caverneux sous l'effet de l'augmentation du flux sanguin lors de l'excitation sexuelle.
- En arrière du prépuce, on trouve des plis cutanés plus fins, appelés petites lèvres à l'intérieur des grandes lèvres, délimitant le vestibule vulvaire. Elles jouent un rôle dans la protection de l'orifice vaginal et du méat urétral.
- Le vestibule : divisé en deux parties dont chacune est entourée de glandes, la partie antérieure contient l'orifice externe de l'urètre appelé méat urétral et la partie postérieure délimite l'orifice vaginal par l'intermédiaire de l'ostium vaginal. Le méat urétral correspond à l'ouverture externe de l'urètre. C'est un canal mesurant environ 4 cm, reliant la vessie à l'extérieur, et permettant l'évacuation de l'urine. Les glandes de Skène, glandes vestibulaires mineures ou glandes para-urétrales, situées le long de l'urètre, sécrètent un liquide translucide lors de l'excitation sexuelle. L'ostium vaginal est partiellement fermé avant le premier rapport sexuel par une fine membrane appelée hymen. De part et d'autre de l'orifice vaginal, au niveau de la fourchette vulvaire (partie postérieure de la vulve), se trouvent les glandes de Bartholin, ou glandes vestibulaires majeures, qui sécrètent la cyprine, un mucus épais lubrifiant le vestibule pour faciliter le coït.

Ainsi, la vulve assure différents rôles fondamentaux. Premièrement, elle protège les organes génitaux internes contre les agents infectieux grâce à sa localisation externe. Deuxièmement, elle participe à l'élimination urinaire en abritant le méat urétral. Enfin, elle joue un rôle central dans la reproduction et la sexualité féminine en facilitant la pénétration des spermatozoïdes et en contribuant à la lubrification et au plaisir sexuel, étant l'une des zones les plus richement innervées du corps féminin.

Figure 4 : Schéma de l'anatomie descriptive des organes génitaux féminins externes (vue caudale)
(19)



B. Physiologie du cycle menstruel de la femme

Le cycle menstruel est un processus physiologique complexe orchestré par des variations hormonales qui induisent des modifications structurelles et fonctionnelles des organes reproducteurs féminins, se produisant chez la femme de la puberté à la ménopause. Il est physiologiquement interrompu lors de la grossesse et de l'allaitement. Il se compose de deux cycles interdépendants : le cycle ovarien et le cycle utérin. Chacun de ces cycles se divise en trois phases spécifiques, que nous allons détailler successivement.

- Le cycle ovarien se divise en trois phases : folliculaire, ovulatoire et lutéale. Ce processus coordonné assure la maturation progressive d'un follicule ovarien, menant à la libération d'un ovocyte II au moment de l'ovulation, en vue d'une éventuelle fécondation.
- Le cycle utérin, comprend également trois phases : menstruelle, proliférative et sécrétoire. Il prépare l'endomètre à l'implantation d'un embryon, dans l'éventualité d'une fécondation, et conditionne ainsi le développement d'une grossesse.

Ces cycles rythment la période d'activité génitale féminine, débutant à la puberté et se terminant à la ménopause. Cette dernière période est marquée par l'épuisement de la réserve folliculaire ovarienne et la cessation des cycles menstruels (7) (20) (21).

a. Activité cyclique

L'activité cyclique de l'appareil reproducteur féminin, caractérisée par des variations hormonales régulières, est essentielle pour coordonner les processus de l'ovulation et préparer l'utérus à une éventuelle grossesse, jouant ainsi un rôle central dans la fertilité féminine.

Le cycle menstruel marque le commencement de l'activité génitale féminine. Il est mis en place à partir de la puberté, sous l'effet de la reprise de la sécrétion pulsatile de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou gonadolibérine) par l'hypothalamus. Ce signal central active ensuite l'induction de sécrétions hormonales, par l'hypophyse glande située à la base du cerveau, et par les ovaires. En effet, les hormones assurent la communication entre tous les organes de l'appareil génital (21) (22).

- Le cycle ovarien

Le cycle ovarien comprend l'ovogénèse, processus de formation des ovocytes, et la folliculogénèse, qui permet la maturation des follicules ovariens contenant ces ovocytes. Ces deux processus sont étroitement liés et coordonnés car les différentes étapes de l'ovogénèse et la survie de l'ovocyte II dépendent d'interactions fortes avec les cellules folliculaires en particulier celle de la corona radiata dans le follicule de De Graaf (7) (8) (22).

- Phase folliculaire

La phase folliculaire débute le premier jour des menstruations et se termine à l'ovulation, généralement autour du 14^e jour du cycle (23). Elle correspond à la phase de folliculogénèse, au cours de laquelle une cohorte de follicules ovariens entame un processus de croissance, sous l'action principale de la FSH (hormone folliculo-stimulante). Bien que cette phase apparaisse de façon cyclique tous les mois, la maturation complète d'un follicule s'étale en réalité sur environ 120 jours débutant bien en amont du cycle ovulatoire. Durant cette période, un seul follicule — le plus réceptif à la FSH — est sélectionné comme follicule dominant. Nommé follicule de De Graaf ou follicule pré-ovulatoire, il atteindra la pleine maturité et sera apte à l'ovulation. En réponse à la FSH, ce follicule dominant ainsi que les follicules cavitaires des deux ovaires, sécrètent des œstrogènes qui préparent l'endomètre à une potentielle implantation embryonnaire.

Par ailleurs, il est essentiel de distinguer folliculogénèse et ovogénèse. L'ovogénèse est un processus discontinu, amorcé *in utero*, interrompu jusqu'à la puberté, puis relancé de manière cyclique jusqu'à la ménopause. En revanche, la folliculogénèse est un processus continu qui, à chaque cycle, permet la sélection et la maturation d'un follicule apte à ovuler. Si la folliculogénèse dépend principalement des gonadotrophines hypophysaires, l'ovogénèse est davantage régulée par des facteurs intrinsèques à l'ovocyte et par les interactions avec les cellules folliculaires. Une compréhension globale du cycle ovarien nécessite donc de bien appréhender ces deux mécanismes, complémentaires mais distincts en termes de durée, de fonction et de régulation.

i) Ovogénèse : processus discontinu de formation des ovocytes

L'ovogénèse désigne le processus par lequel les cellules germinales primordiales (ou ovogonies) se transforment en ovocytes II, potentiellement fécondables. Ce mécanisme, discontinu, se déroule en trois grandes étapes : multiplication, croissance et maturation.

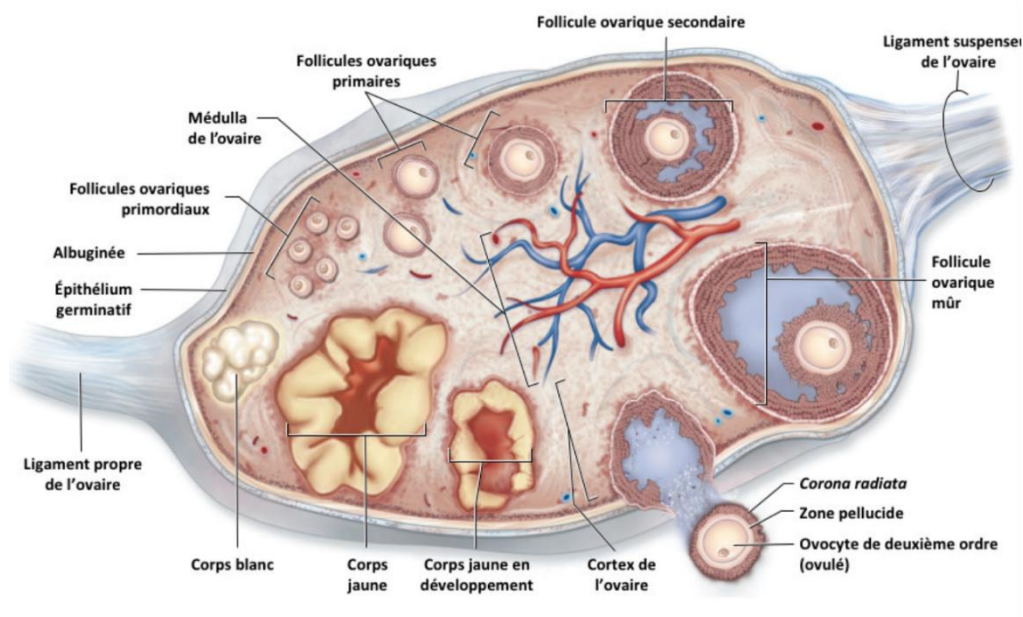
L'ovogénèse débute dès la vie fœtale, lorsque les ovogonies se multiplient activement par mitose. Ces cellules entrent ensuite en méiose et deviennent des ovocytes de premier ordre (ovocytes I), qui s'arrêtent en prophase I. À la naissance, les ovaires contiennent environ 1 à 2 millions de follicules primordiaux contenant ces ovocytes I, représentant la réserve ovarienne. Ces ovocytes demeurent en phase de quiescence jusqu'à la puberté.

De nombreux follicules vont spontanément involués et environ 400 000 ovocytes I persistent à la puberté. La majorité des follicules dégénèrent par un processus naturel appelé atresie folliculaire, qui débute *in utero* et se poursuit tout au long de la vie reproductive. Ce phénomène est particulièrement marqué à certaines périodes comme la période fœtale, postnatale et le début de la puberté (24).

À chaque cycle menstruel, quelques ovocytes I reprennent la méiose. Cette phase de maturation aboutit à la formation d'un ovocyte de second ordre (ovocyte II) et d'un premier globule polaire. L'ovocyte II débute la seconde division méiotique, bloqué en métaphase, qu'il n'achèvera qu'en cas de fécondation. Au total, seuls 300 à 400 follicules mûrs ou ovocytes II seront produits au cours de la vie reproductive de la femme.

Figure 5 : Schéma d'un ovaire au cours de l'ovogénèse (coupe transversale)

(25)



ii) Folliculogénèse : un processus cyclique de maturation folliculaire

La folliculogénèse désigne l'ensemble des étapes de croissance et de différenciation des follicules ovariens, structures essentielles au soutien et à la maturation des ovocytes. Ce processus débute dès la vie fœtale, avec la formation des follicules primordiaux, chacun constitué d'un ovocyte entouré d'une couche de cellules folliculaires aplaties.

Après la naissance, ces follicules restent en quiescence jusqu'à la puberté qui est déclenchée par la mise en place du gonadostat. À partir de cette période, sous l'action de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cohorte de follicules est pré-sélectionnée à chaque cycle menstruel pour terminer leur développement lors de la phase folliculaire suivante (21) (22).

La folliculogénèse s'effectue selon une séquence ordonnée de stades morphologiques : primaire, secondaire, tertiaire (ou antral), puis follicule préovulatoire ou follicule de De Graaf, apte à libérer l'ovocyte II lors de l'ovulation.

Durant ce processus, les cellules folliculaires prolifèrent et se différencient en deux structures majeures : la granulosa, impliquée dans la production d'œstrogènes, et la thèque, dont la couche interne produit des précurseurs androgéniques. Ces stéroïdes jouent un rôle fondamental dans la régulation du cycle ovarien et la préparation de l'endomètre en vue d'une éventuelle implantation embryonnaire.

En résumé, bien que l'ovogénèse et la folliculogénèse soient deux processus distincts, leur coordination est essentielle pour assurer la maturation et la libération d'un ovocyte II fécondable, indispensable au système de reproduction féminine.

- Phase ovulatoire

La phase ovulatoire survient autour du 14^e jour du cycle menstruel, marquant le milieu du cycle. Elle est déclenchée par un pic brutal de l'hormone lutéinisante (LH), responsable de la reprise de la méiose et de la rupture du follicule de De Graaf, seul follicule arrivé à maturité. Ce processus aboutit à l'expulsion de l'ovocyte II, qui est capté par le pavillon de la trompe utérine puis migre jusqu'à l'ampoule tubaire, site potentiel de la fécondation. Le pic pré-ovulatoire de LH se produit environ 24 h avant l'ovulation. Les follicules non sélectionnés pour l'ovulation entrent en atresie. Ainsi, parmi les 1 à 2 millions de follicules primordiaux présents à la naissance, seuls 300 à 400 donneront lieu à une ovulation au cours de la vie reproductive.

L'ovulation constitue donc l'étape clé de la reproduction féminine, permettant lors de chaque cycle, la libération du gamète féminin qui reste fécondable pendant environ 24 heures.

- Phase lutéale

La phase lutéale débute immédiatement après l'ovulation et dure 14 jours, avec une faible variabilité interindividuelle. Le follicule rompu se transforme en corps jaune (ou corps lutéal), structure transitoire dont la fonction principale est la sécrétion de progestérone en réponse à la LH, et d'oestrogènes en réponse à la FSH. L'action principale de la progestérone s'exerce sur l'endomètre en le rendant réceptif à une éventuelle implantation embryonnaire, tout en inhibant les contractions du myomètre, favorisant ainsi le maintien précoce d'une grossesse.

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse par un processus appelé lutéolyse, se transformant en corpus albicans. Cette involution résulte d'une chute des taux plasmatiques de la LH par le rétrocontrôle négatif, conduisant à une baisse de la production de progestérone qui déclenche les menstruations et marque le début d'un nouveau cycle (23) (24).

En cas de fécondation, le corps jaune persiste pendant trois mois et prend le nom de corps gestatif (ou gravidique), sous l'effet de la stimulation par l'hormone gonadotrope chorionique (hCG) produite par le syncytiotrophoblaste, jusqu'à ce que la production des hormones stéroïdes soit relayée par le placenta.

En parallèle des événements ovariens, l'utérus subit également des modifications cycliques coordonnées, sous l'influence des hormones ovariennes, afin de se préparer à une éventuelle implantation embryonnaire. C'est ce que l'on nomme le cycle utérin.

- Le cycle utérin

Au cours de la période d'activité génitale, les sécrétions hormonales ovariennes — elles-mêmes régulées par l'axe gonadotrope — induisent des modifications cycliques de l'utérus. Ces transformations concernent principalement la muqueuse endométriale, mais également la composition de la glaire cervicale (26).

Avant la puberté, l'endomètre présente une structure simple constituée d'un épithélium reposant sur un chorion conjonctif peu différencié, avec des glandes à l'état rudimentaire. À partir de la puberté, sous l'influence hormonale, ce tissu devient fonctionnellement dynamique. Le cycle utérin a pour objectif de préparer l'endomètre à l'implantation éventuelle d'un embryon, en cas de fécondation.

Tout comme le cycle ovarien, le cycle utérin se divise en trois phases : la phase menstruelle, la phase proliférative (ou pré-ovulatoire), et la phase sécrétoire (ou post-ovulatoire). Il débute avec l'apparition des règles, marquant le premier jour du cycle menstruel.

- Phase menstruelle - J1 à J5

Cette phase ne survient qu'en l'absence de fécondation, si l'imprégnation oestrogénique a été suffisante. En effet, en fin de phase lutéale, la chute des taux d'œstrogènes et de progestérone entraîne une ischémie de la zone fonctionnelle de l'endomètre, due à la vasoconstriction des artères spiralées, provoquant sa nécrose puis sa desquamation. Cette élimination se manifeste par un écoulement sanguin constitué de sang incoagulable, de mucus, de débris cellulaires, d'eau et de prostaglandines : ce sont les menstruations (27).

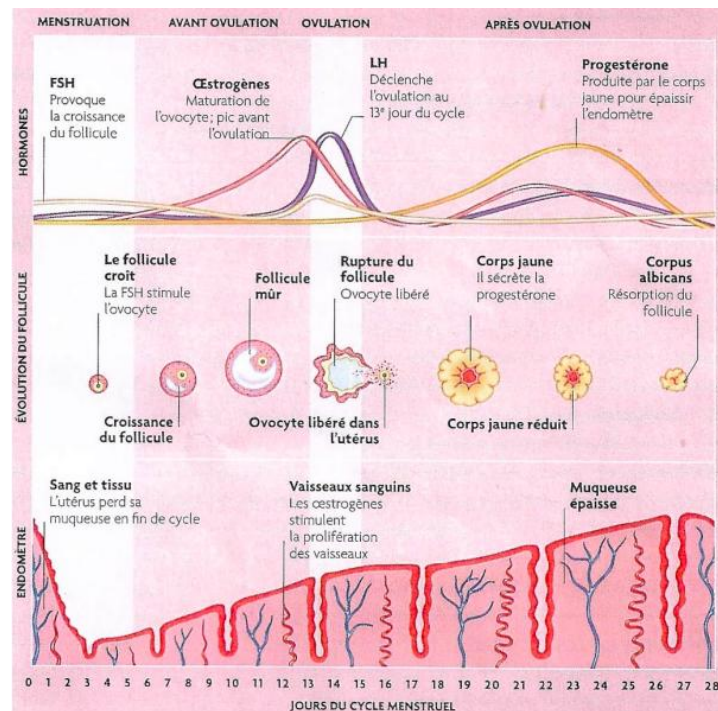
- Phase proliférative (ou œstrogénique/folliculinique) – J5 à J14

Cette phase correspond à la régénération de l'endomètre à partir de la couche basale préservée. Elle coïncide avec le développement folliculaire ovarien et l'augmentation progressive des œstrogènes en réponse à la FSH. L'endomètre s'épaissit, passant de 0,5 mm en fin de menstruation à environ 3 mm au moment de l'ovulation (17). Les glandes deviennent sinueuses à lumière étroite, tandis que la glaire cervicale, sous l'influence œstrogénique, devient abondante, claire, fluide et filante, favorisant le passage des spermatozoïdes.

- Phase sécrétoire (ou lutéale/post-ovulatoire) – J15 à J28

Sous l'effet de la progestérone produite par le corps jaune en réponse à la LH, l'endomètre atteint son épaisseur maximale (environ 5 mm), devient richement vascularisé et nutritif, optimisant les conditions d'implantation embryonnaire. Les glandes prennent un aspect en « dents de scie » caractéristique dû à la présence d'épines conjonctives. La glaire cervicale devient épaisse, visqueuse et opaque, agissant comme une barrière à la fois physique et biochimique (potentiel hydrogène acide, enzymes), permettant une activité bactériostatique voire bactéricide. En l'absence de fécondation, la régression du corps jaune provoque une chute hormonale, entraînant une nouvelle desquamation de l'endomètre et l'initiation d'un nouveau cycle menstruel (17).

Figure 6 : Le cycle menstruel : corrélation entre les variations hormonales du cycle menstruel et les adaptations morphologiques du cycle utérin
(28)



b. Régulations hormonales du cycle : axe hypothalamo-hypophysaire

Le cycle menstruel féminin repose sur une coordination hormonale complexe régie par l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Ce système coordonne la sécrétion d'hormones impliquées dans la croissance folliculaire, le déclenchement de l'ovulation, ainsi que la préparation de l'endomètre à une éventuelle implantation embryonnaire.

- Régulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus libère de la GnRH de façon pulsatile, stimulant ainsi l'hypophyse antérieure à produire deux gonadotrophines majeures : la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante). Ces hormones agissent sur les ovaires pour réguler successivement la maturation folliculaire, l'ovulation, et le maintien du corps jaune. Les structures ovariennes sécrètent à leur tour des hormones stéroïdiennes (œstrogènes et progestérone), qui exercent un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (23). Le cycle menstruel, d'une durée moyenne de 28 jours, se décompose en trois phases distinctes (24) (27) (29) :

- Phase folliculaire (J1 à J14) : la lutéolyse lors du cycle précédent conduit à l'arrêt de la production d'œstrogènes et de progestérone qui lève le rétrocontrôle négatif exercé sur les gonadotrophines. Par conséquent, l'augmentation du taux de FSH stimule la croissance de

plusieurs follicules ovariens pré-sélectionnés en fin de phase lutéale du cycle précédent. Elle stimule également les cellules de la granulosa des follicules tertiaires et du follicule dominant pour produire de l'inhibine B et des œstrogènes par induction de l'expression de l'aromatase. Ces œstrogènes en début de phase folliculaire, exercent en retour un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et avec l'inhibine B sur l'antéhypophyse, conduisant à une diminution des concentrations plasmatiques de gonadotrophines en particulier de la FSH (20) (23). Parmi les follicules ovariens pré-sélectionnés, seul le follicule dominant résistera à cette baisse de FSH et poursuivra sa maturation sous l'action du pic pré-ovulatoire de LH (26) (30).

- Phase ovulatoire (vers J14) : en fin de phase folliculaire, la production accrue d'œstrogènes déclenche un rétrocontrôle positif transitoire sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, conduisant à une stimulation de la libération de la GnRH. Cette dernière induira un pic préovulatoire de LH, accompagné d'une élévation plus modérée de FSH : il s'agit de la décharge gonadotrope (23). Ce pic hormonal provoque la reprise de la méiose puis la rupture du follicule dominant, induisant la libération de l'ovocyte II dans la trompe utérine, environ 36 heures après cette décharge (31).
- Phase lutéale (J14 à J28) : après l'ovulation, le follicule rompu se transforme en corps jaune sous l'effet de la LH. Celui-ci sécrète principalement de la progestérone, essentielle à la stabilisation de l'endomètre et à l'inhibition des contractions utérines (action sur le myomètre). Il produit également des œstrogènes et de l'inhibine A sous l'effet de la FSH. Les œstrogènes exercent en retour un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et avec l'inhibine A sur l'antéhypophyse conduisant à une diminution des concentrations plasmatiques de la FSH. De façon similaire, la progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la LH. En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse, entraînant une chute hormonale et le déclenchement des menstruations, initiant un nouveau cycle.

En résumé, le cycle menstruel est régulé par une interaction dynamique entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires, où la sécrétion pulsatile de GnRH module la libération de FSH et de LH, orchestrant ainsi les différentes phases du cycle ovarien. Les variations hormonales ovariennes telles que les œstrogènes et la progestérone résultent d'une alternance de rétrocontrôles négatifs et positifs, assurant la coordination des processus reproductifs féminins.

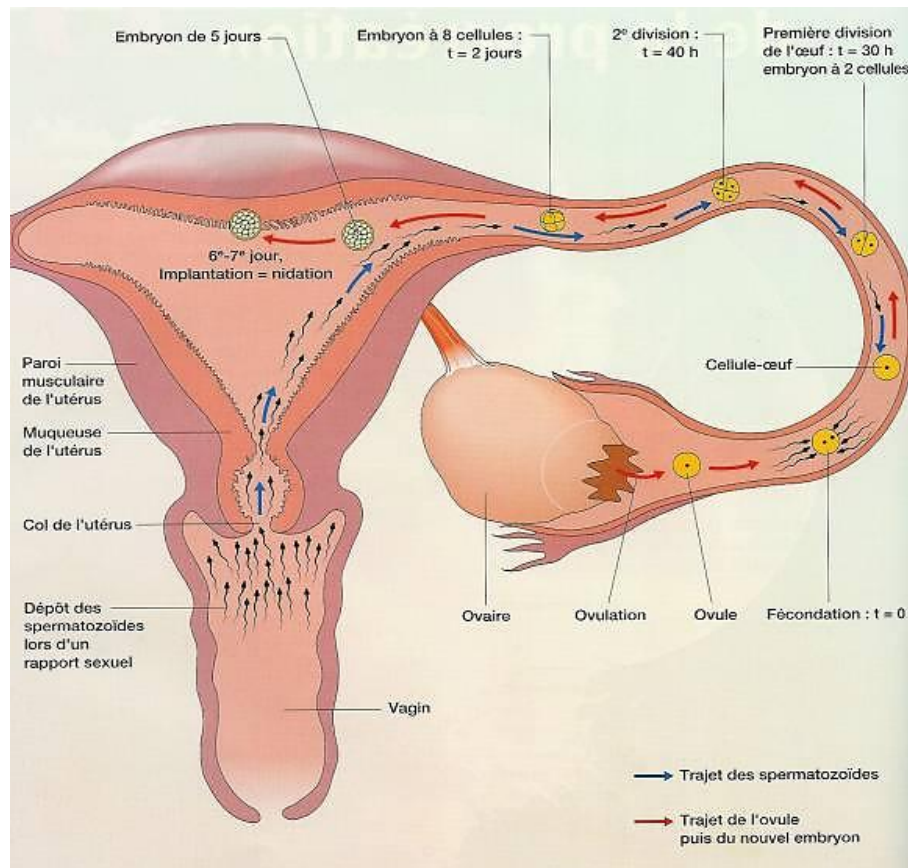
C. De la fécondation à l'implantation embryonnaire

L'appareil génital féminin remplit plusieurs fonctions clés : production des gamètes, sécrétion des hormones sexuelles, fécondation, gestation et parturition. Cette section se concentre sur la fécondation, première étape du développement embryonnaire qui précède l'implantation et le début de la grossesse.

Les spermatozoïdes, gamètes masculins de petite taille (environ 3 µm de large pour 60 µm de long), sont caractérisés par leur grande mobilité et leur faible quantité de cytoplasme. Ils sont produits de façon continue dans les testicules à partir de la puberté, contrairement aux gamètes féminins, qui sont

produits de manière discontinue. En revanche, l'ovocyte II est une cellule immobile, riche en cytoplasme et entourée de cellules de la corona radiata, prête à accueillir le spermatozoïde pour la fécondation (32). Ce processus peut être divisé en quatre sous-parties :

Figure 7 : De la fécondation au développement embryonnaire, parcours des gamètes
(33)



a. Trajet des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin

Lors de l'éjaculation, le sperme, composé de spermatozoïdes mêlés aux sécrétions des glandes séminales et prostatiques, est déposé dans le vagin. Rapidement, il coagule au niveau du col utérin avant de se liquéfier, permettant aux spermatozoïdes de franchir la glaire cervicale. Seuls les plus mobiles parviennent ensuite à remonter l'appareil génital féminin, parcourant environ 13 à 15 cm jusqu'à l'ampoule tubaire, lieu habituel de la fécondation. Ce trajet est facilité par la motilité des spermatozoïdes ainsi que par les contractions des parois vaginales et utérines. La glaire cervicale, composée d'un réseau de glycoprotéines, joue un rôle clé de sélection : le maillage de ces glycoprotéines évolue progressivement, permettant le passage des spermatozoïdes les plus performants (environ 200), quatre jours avant l'ovulation jusqu'au lendemain de celle-ci. C'est également lors de cette traversée de la glaire cervicale que s'effectue la capacitation, processus indispensable à l'acquisition du pouvoir fécondant des gamètes masculins. Enfin, bien que la migration vers l'une ou l'autre des trompes semble aléatoire, des facteurs anatomiques ou immunologiques pourraient influencer cette orientation (32).

b. Fécondation

La fécondation correspond à la rencontre entre un spermatozoïde et un ovocyte II, généralement au niveau de l'ampoule de la trompe de Fallope. Cette étape a lieu dans la période péri-ovulatoire, moment où l'ovocyte reste fécondable pendant environ 24 heures. Les spermatozoïdes, quant à eux, peuvent survivre dans les voies génitales de la femme entre 48 et 72 heures. Après avoir subi la capacitation, les spermatozoïdes deviennent aptes à traverser la zone pellucide de l'ovocyte grâce à la libération d'enzymes telles que la hyaluronidase et l'acrosine. Un seul spermatozoïde parvient à fusionner avec l'ovocyte II, provoquant la réaction corticale et la terminaison de la méiose avec l'expulsion du deuxième globule polaire. Après une phase de duplication de l'ADN, dans les deux pronucléi, mâle et femelle, chaque lot haploïde de chromosomes bi-chromatidiens vient se placer sur le fuseau de division pour rétablir le caryotype diploïde (46 chromosomes), c'est l'amphimixie. Cette mise en commun du patrimoine génétique maternel et paternel détermine le sexe chromosomique et marque la formation du zygote.

c. Segmentation

Environ 24 heures après la fécondation dans l'ampoule tubaire, le zygote amorce sa migration vers la cavité utérine, un trajet qui dure généralement entre 3 et 4 jours. Durant ce trajet, il subit une série de mitoses successives appelées segmentations. Ces divisions aboutissent d'abord au stade de morula (vers le 2^e ou 3^e jour), puis à celui de blastocyste (vers le 4^e ou 5^e jour). Cette transformation progressive est essentielle pour préparer l'embryon à son implantation dans l'endomètre utérin.

d. Nidation

Entre le 5^e et le 7^e jour après la fécondation, le blastocyste atteint la cavité utérine (32). Il se dégage alors de la zone pellucide et initie son implantation dans l'endomètre, un processus appelé nidation. Cette étape est cruciale pour l'établissement d'une circulation materno-embryonnaire, indispensable à la poursuite du développement. Dès la nidation, le syncytiotrophoblaste commence à sécréter l'hormone chorionique gonadotrope (hCG), essentielle au maintien du corps jaune et à la production continue de progestérone. Cette dernière stabilise l'endomètre et permet la poursuite de la grossesse. L'hCG constitue également le principal marqueur biologique de la grossesse, détectable dans le sang maternel dès le 9^e jour post-ovulation, avant même sa détection urinaire.

Une compréhension fine de ces mécanismes physiologiques est essentielle pour appréhender les facteurs susceptibles d'altérer la fertilité. Elle constitue le socle de l'évaluation diagnostique et des stratégies thérapeutiques, notamment dans le cadre de la procréation médicalement assistée (PMA).

2. De la fertilité à l'infertilité féminine

A. *La notion de « fertilité »*

Comme mentionné précédemment, la fertilité repose sur l'intégrité anatomique et fonctionnelle des organes impliqués dans les mécanismes de reproduction. Le plus important d'entre eux est l'appareil génital régulé par le système endocrinien.

a. Définitions et notions associées à la fertilité

La fertilité se définit comme la capacité biologique d'un individu ou d'un couple à concevoir un enfant, c'est-à-dire l'aptitude à procréer (34). Celle-ci se manifeste en deux étapes : la première consiste en l'obtention d'une grossesse, résultant de la fécondation d'un ovocyte II par un spermatozoïde alors que la seconde est la capacité à mener cette grossesse à terme permettant ainsi la naissance d'un enfant viable.

Pour un couple hétérosexuel fertile âgé de 25 ans, la probabilité mensuelle de conception spontanée est estimée à 25 %, ce qui justifie un délai parfois prolongé avant l'obtention d'une grossesse (35). La fertilité d'un couple dépend de la fécondité de chacun des partenaires. C'est pourquoi l'évaluation simultanée des deux partenaires est essentielle.

Deux notions fondamentales doivent être différenciées (36) :

- La fertilité constitue une potentialité biologique de procréation ;
- La fécondité, quant à elle, correspond à la réalisation effective de cette potentialité tout en dépendant conjointement de facteurs socioculturels (choix de vie, contraception, politiques familiales, conditions économiques, etc.).

En effet, la fertilité constitue une notion complexe qui ne peut se résumer à un seul indicateur. Elle s'apprécie à travers l'interaction de plusieurs facteurs physiologiques et temporels, au premier rang desquels la fécondabilité, qui désigne la probabilité de survenue d'une grossesse au cours d'un cycle menstruel donné. Cette probabilité, estimée en moyenne à 20 à 25 %, varie considérablement d'un couple à l'autre en fonction de paramètres biologiques, comportementaux et environnementaux (1). Elle est étroitement liée à la période de fécondabilité, fenêtre temporelle limitée à quelques jours au sein de chaque cycle — généralement entre le 9^e et le 15^e jour d'un cycle de 28 jours — durant laquelle un rapport sexuel peut conduire à une fécondation. Enfin, le délai moyen de conception, estimé à environ six mois dans la population générale, reflète également cette variabilité en intégrant l'ensemble des cycles nécessaires à l'obtention d'une grossesse.

b. Données épidémiologiques sur la fertilité

En France, la fécondité dite conjoncturelle – soit le nombre moyen d'enfants par femme si les taux actuels se maintiennent – a chuté à 1,59 en 2024 selon l'INSEE, contre 1,66 en 1994 (37). Chez les femmes de 25 à 29 ans, les naissances sont également en baisse, passant de 13,4 pour 100 femmes en 2000 à 8,8 en 2024. Cette diminution reflète en partie l'impact de l'âge maternel, la fertilité étant optimale entre 20 et 25 ans, puis déclinant progressivement de 50% dès 30 ans (36).

Dans la population générale, environ 70 % des couples obtiennent une grossesse dans les six premiers mois d'essai, et 90 % dans l'année qui suit. Cependant, environ un couple sur sept consulte pour un désir d'enfant (38).

L'analyse des différents paramètres influençant la fertilité permet de mieux comprendre le fonctionnement reproductif d'un couple et d'établir un raisonnement clinique en cas de difficultés à concevoir. Cette étude ouvre la voie à la notion d'infertilité, qui peut résulter d'anomalies féminines, masculines ou mixtes. L'infertilité est une problématique complexe, souvent multifactorielle et son incidence a augmenté ces dernières décennies en raison de facteurs biologiques, sociétaux, environnementaux et comportementaux.

Ainsi, lorsqu'un couple présente des difficultés à concevoir malgré des tentatives régulières, il convient d'aborder la notion d'infertilité.

B. L'infertilité féminine : Une problématique multifactorielle croissante

a. Définition de l'infertilité

L'infertilité d'un couple est définie par l'absence de grossesse après une période de 12 à 24 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception. Elle se distingue de la stérilité, qui désigne une incapacité absolue et irréversible à concevoir (35).

b. Epidémiologie de l'infertilité

Selon l'INSERM, environ 10 % des couples français sont touchés par l'infertilité. Après un an d'essais, 18 à 24 % des couples n'ont pas conçu, et après deux ans, cette proportion reste de 8 à 11 % (39). Cela représente près de 3,3 millions de personnes concernées en France (1) (40). Ces chiffres s'inscrivent dans un contexte préoccupant de déclin de la natalité.

L'infertilité au sein des couples hétérosexuels peut résulter de divers facteurs. Environ un tiers des cas sont attribués à des causes féminines, un autre tiers à des causes masculines, et le dernier tiers à des causes mixtes impliquant les deux partenaires. Dans 10 à 25 % des situations, aucune cause spécifique n'est identifiée, on parle alors d'infertilité inexpliquée (2) (39).

En France, environ un couple sur sept consulte un professionnel de santé pour des problèmes liés à la fertilité et un couple sur dix suit un traitement médical pour y remédier (38). L'ABM estime que près d'un enfant sur 27 est issu d'une PMA en France.

c. Facteurs influençant la fertilité féminine

- *Causes sociétales*

- L'âge de la maternité

L'âge est un déterminant majeur de la fertilité féminine. En France, la progression de l'infertilité s'explique en grande partie par le recul de l'âge à la maternité : au cours des quatre dernières décennies, cet âge a augmenté de cinq ans (39), atteignant en moyenne 31 ans en 2024 contre 29 ans en 2014 (36). Or, la fertilité féminine décline physiologiquement dès 30 ans avec une chute plus marquée après 35 ans en raison du vieillissement des ovocytes, induisant la diminution de la réserve ovarienne et l'augmentation des anomalies chromosomiques. Cette tendance aux maternités « tardives » accroît donc mécaniquement la fréquence de l'infertilité (36) (1).

- Les raisons socio-économiques du report de la maternité

Le recul de l'âge à la première grossesse résulte de facteurs sociétaux et économiques, notamment l'allongement des études et l'augmentation de l'emploi féminin, reflétant une quête d'autonomie et d'accomplissement personnel en contraste avec la situation d'il y a cinquante ans. Par ailleurs, l'évolution législative avec la généralisation de la contraception et la légalisation de l'interruption volontaire de grossesse (IVG) a réduit les grossesses non planifiées. En outre, une méconnaissance du déclin naturel de la fertilité et une confiance excessive en la procréation médicalement assistée (PMA) retardent parfois la prise en charge médicale.

L'évolution des mentalités, les préoccupations écologiques et la recherche d'une stabilité professionnelle et économique avant la parentalité influencent également ce phénomène (1).

- Le stress

Le stress chronique, omniprésent dans les sociétés occidentales modernes, peut altérer la fertilité féminine. Il agit via l'axe hypothalamo-hypophysaire, en réduisant la sécrétion de GnRH, essentielle à l'ovulation. Des études (41) montrent que le stress peut diminuer jusqu'à 45 % les chances de conception, en perturbant l'ovulation, la qualité ovocytaire et embryonnaire. Il peut également entraîner des troubles menstruels (2) (40). Sa gestion est donc essentielle dans le cadre de la procréation naturelle ou médicalement assistée.

- *Causes environnementales*

- Les perturbateurs endocriniens et leur effet cocktail

L'exposition chronique aux perturbateurs endocriniens (PE) comme les phtalates, bisphénols ou pesticides est suspectée de perturber le système hormonal féminin. Ces substances miment ou bloquent l'action des hormones naturelles, affectant le cycle menstruel, l'ovulation et la qualité ovocytaire. L'effet cocktail – synergie de plusieurs PE – est particulièrement préoccupant. L'exposition peut survenir via l'alimentation, les cosmétiques ou l'environnement professionnel et/ou personnel (1) (2).

- La pollution atmosphérique

La pollution de l'air, notamment par les particules fines (PM2.5), a été associée à une réduction de la réserve ovarienne, une altération des cycles menstruels et une augmentation du stress oxydant ovarien. Des études récentes mettent en évidence un lien entre la pollution urbaine et la baisse de la fertilité, même chez les femmes jeunes. Les composés organiques volatils (COV), les métaux lourds et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont particulièrement incriminés (1) (2).

- Le mode de vie : tabac, alcool, cannabis, alimentation

Le tabagisme est un facteur bien établi d'altération de la fertilité : il accélère la perte folliculaire et augmente le risque de ménopause précoce. L'alcool et le cannabis peuvent également affecter l'ovulation et la fonction hormonale.

L'obésité tout comme la maigreur altèrent la fertilité féminine, en particulier en cas de recours à la PMA, en réduisant les chances de succès de la fécondation *in vitro* (FIV) et en augmentant les risques de complications. Plus de la moitié des femmes en âge de procréer sont concernées par un excès de poids. Une prise en charge nutritionnelle et physique précoce améliore significativement les taux de grossesse et de naissances vivantes. Une alimentation déséquilibrée, pauvre en anti-oxydants et riche en graisses saturées, est délétère pour la fertilité. À l'inverse, une alimentation de type méditerranéen semble bénéfique (1) (42).

- *Causes médicales*

- Les troubles de l'ovulation

Les troubles ovulatoires (anovulation, dysovulation) sont responsables d'environ 20 % des cas d'infertilité. Ils se traduisent par des cycles irréguliers ou absents. Les principales causes incluent le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'hyperprolactinémie, l'insuffisance ovarienne prématurée

(IOP) et les troubles hypothalamo-hypophysaires psycho-nutritionnels (stress, restriction pondérale, activité physique excessive) ou tumoraux. Leur prise en charge repose sur le traitement de la cause sous-jacente et/ou une induction de l'ovulation (1) (35) (42).

- Les obstacles mécaniques

Représentant selon les études entre 4 et 7 % des infertilités, les anomalies utérines (polypes, fibromes sous-muqueux, synéchies, malformations), les lésions tubaires (d'origine infectieuse ou chirurgicale) et les sténoses cervicales (souvent secondaires à des gestes chirurgicaux tels que les colonisations ou les curetages) peuvent altérer la fertilité en entravant la fécondation ou la nidation. Le diagnostic repose principalement sur l'hystérosalpingographie (HSG) et la coéloscopie, permettant une évaluation précise des anomalies. La prise en charge dépend de la nature des lésions : une insémination intra-utérine (IIU) est indiquée en cas de sténose cervicale, tandis qu'une obstruction tubaire bilatérale constitue une indication de recours à la fécondation *in vitro* (FIV) (1) (38) (42).

- L'endométriose

L'endométriose est présente chez environ 50 % des femmes consultant pour infertilité inexplicée (43). Il s'agit d'une pathologie chronique fréquente de la femme jeune, touchant 10 % des femmes en âge de procréer. Ses mécanismes physiopathologiques restent mal connus mais sont multifactoriels et impliquent notamment des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux.

Elle se manifeste par des douleurs pelviennes, dysménorrhées ou dyspareunies et peut altérer la fertilité par des mécanismes anatomiques (adhérences, atteinte ovarienne ou tubaire) ou inflammatoires. Le diagnostic repose sur l'IRM et la coéloscopie impliquant également le traitement des foyers endométriosiques (1) (43).

- Les infections

Les infections sexuellement transmissibles (IST) peuvent avoir un impact significatif sur l'infertilité féminine, notamment les infections à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque), *Mycoplasma genitalium* et le papillomavirus humain (HPV). Ces infections, souvent asymptomatiques, peuvent provoquer des salpingites et des lésions tubaires entraînant ainsi une infertilité tubaire. Le dépistage systématique des IST, en particulier du VIH, du VHB et du VHC, est effectué avant de commencer le parcours de PMA. Des mesures strictes d'asepsie sont appliquées lors des prélèvements et de la culture embryonnaire pour prévenir toute contamination.

La vaccination contre le HPV est également recommandée pour limiter les risques d'infertilité liés à cette infection (1) (42) (44).

- La repro-toxicité

Les traitements de chimiothérapie, notamment les substances antiméitotiques et les agents alkylants, altèrent la gamétogenèse féminine et augmentent le risque d'insuffisance ovarienne prématurée. Ces derniers peuvent également être employés dans le traitement de certaines maladies auto-immunes (lupus) et hématologiques (drépanocytose), ainsi que dans les protocoles de greffe de moelle osseuse.

Il est donc crucial de proposer une préservation de la fertilité avant d'initier ces traitements (1) (2) (40) (44), (45).

- *Causes idiopathiques*

Lorsqu'aucune cause n'a été mise en évidence ni chez la femme ni chez l'homme, l'infertilité est dite inexpiquée. Elles représentent 20 à 30 % des infertilités et augmentent avec l'âge (1).

C. Diagnostic de l'infertilité chez la femme

Dans le cadre de cette thèse, seule l'infertilité d'origine féminine sera explorée. En effet, quelle que soit l'étiologie du trouble de la fertilité (féminine, masculine, mixte ou inexpiquée), les protocoles de procréation médicalement assistée (PMA) impliquent majoritairement une prise en charge thérapeutique chez la femme, qu'elle soit médicamenteuse ou interventionnelle (46). Cette thèse se concentrera spécifiquement sur l'accompagnement officinal de la prise en charge médicamenteuse de l'infertilité féminine.

a. Consultation médicale initiale dans le cadre de l'infertilité

Traditionnellement, l'infertilité était suspectée après deux années de rapports sexuels réguliers, non protégés, sans obtention de grossesse. Toutefois, il est désormais établi que près de 80 % des conceptions surviennent dans les six mois suivant l'arrêt de la contraception. En conséquence, les recommandations actuelles des sociétés savantes, notamment celles du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), préconisent d'initier un bilan d'infertilité après douze mois d'essais infructueux, en l'absence de contraception et dans un contexte de rapports sexuels réguliers.

Ce délai est cependant raccourci à six mois dans certaines situations à risque, telles que l'âge maternel supérieur à 35 ans, ou en présence d'antécédents médicaux ou gynécologiques évocateurs chez l'un des membres du couple (troubles du cycle, infections pelviennes, antécédents chirurgicaux, pathologies andrologiques connues...) (42).

La consultation médicale initiale comprend un interrogatoire clinique approfondi et un examen physique des deux partenaires (35) (38). Cette étape a pour objectif de confirmer le diagnostic d'infertilité et d'orienter le bilan étiologique en identifiant les facteurs de risque ou anomalies évocatrices. En fonction des données cliniques recueillies, un bilan complémentaire ciblé peut être prescrit. En cas d'anomalie identifiée ou de suspicion d'étiologie complexe, une orientation vers une consultation spécialisée en médecine de la reproduction est recommandée afin de mettre en place une prise en charge adaptée, multidisciplinaire et conforme aux dernières recommandations (42).

- *L'interrogatoire : un pilier du diagnostic*

L'interrogatoire initial constitue une étape clé du bilan d'infertilité. Il vise à instaurer une relation de confiance avec le couple tout en recueillant des données médicales, personnelles et relationnelles susceptibles d'orienter le diagnostic. Il permet de vérifier les conditions nécessaires à une conception naturelle, d'identifier d'éventuels facteurs de risque ou pathologies sous-jacentes et d'évaluer la dimension psychologique du couple, notamment en s'assurant que les deux partenaires partagent un projet parental commun. Dans ce cadre, le respect strict de la confidentialité est fondamental. L'interrogatoire vise également à reconstituer l'historique du couple : date d'arrêt de la contraception, ancienneté du désir d'enfant, fréquence, régularité et nature des rapports sexuels (1) (35) (38) (42) (47).

Du côté féminin, les points abordés incluent :

- L'âge de la patiente, facteur pronostique majeur de la fertilité spontanée et assistée ;
- La durée et la régularité des cycles menstruels ; crucial pour évaluer les problèmes d'ovulation
- Les antécédents gynécologiques (dysménorrhée, infections, pathologies utérines), obstétricaux (fausse couche, grossesse extra-utérine, accouchements...), chirurgicaux (curetage) et iatrogènes (radiothérapie pelvienne ou hypothalamo-hypophysaire, chimiothérapies gonadotoxiques).
- L'hygiène de vie : tabac, alcool, indice de masse corporelle (IMC), activité physique, exposition à des substances toxiques ou perturbateurs endocriniens, stress ;
- Les antécédents familiaux de pathologies de la reproduction : estimation de l'ancienneté de l'infertilité.

Pour le partenaire masculin, l'entretien investigue également :

- L'âge, reconnu comme influant sur la spermatogenèse ;
- Les antécédents médicaux généraux notamment les maladies chroniques (diabète, maladies auto-immunes) et génétiques ainsi que les traitements associés

- Les antécédents urologiques et génitaux (cryptorchidie, torsion testiculaire, varicocèle, infections...), infectieux (IST) et iatrogènes (chirurgie, radiothérapie);
- Les habitudes de vie et facteurs environnementaux potentiellement toxiques (tabac, alcool, chaleur, traitements, drogues) ;
- La fertilité antérieure (conception antérieure, même avec un autre partenaire).

- *L'examen clinique*

À la suite de l'interrogatoire médical, un examen clinique des deux partenaires est réalisé. Il inclut une évaluation générale : mesure du poids, de la taille, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), observation de la morphologie, de la pilosité et mesure de la pression artérielle (35) (38) (42).

Chez la femme, un examen gynécologique est systématiquement effectué dans le cadre du bilan d'infertilité. Il peut inclure, si nécessaire, la réalisation d'un frottis cervico-utérin (notamment dans une optique de dépistage ou en présence de facteurs de risque préalablement identifiés). Toutefois, cet examen apporte généralement peu d'éléments directement informatifs sur la cause de l'infertilité.

Chez l'homme, un examen des organes génitaux externes peut être réalisé (38). En l'absence de signes cliniques évocateurs à l'interrogatoire, il n'est toutefois pas systématique en première intention. Il peut être envisagé secondairement, notamment en cas d'anomalie détectée au spermogramme. Dans la majorité des cas, l'examen clinique seul ne permet pas d'identifier la cause de l'infertilité, ce qui justifie le recours à des examens paracliniques complémentaires dans le cadre d'un bilan étiologique approfondi.

La première consultation médicale vise à établir une anamnèse complète, incluant les antécédents médicaux, chirurgicaux, gynécologiques, obstétricaux et familiaux. Elle évalue également l'hygiène de vie du couple, la fréquence des rapports sexuels, ainsi que la présence éventuelle de pathologies chroniques ou de facteurs de stress. L'examen clinique général et gynécologique est indispensable afin de rechercher des anomalies morphologiques ou fonctionnelles.

b. Les examens de première intention

À l'issue de la première consultation spécialisée, en l'absence de signes cliniques orientant vers une étiologie précise, un ensemble d'examens dits de première intention est systématiquement proposé (42). La première étape du bilan d'infertilité féminine vise à évaluer trois axes fondamentaux : l'ovulation, la perméabilité tubaire et la cavité utérine. L'objectif de ces investigations est d'analyser les fonctions physiologiques majeures impliquées dans la fertilité du couple, en tenant compte de leurs spécificités respectives.

- *Évaluation de l'ovulation*

Dans l'évaluation initiale de la fertilité féminine, la courbe de température constitue un outil d'observation physiologique simple, non invasif et peu coûteux, visant à apprécier la régularité des cycles menstruels et à détecter la survenue de l'ovulation. Cette méthode repose sur la mesure quotidienne de la température corporelle au repos, idéalement chaque matin à heure fixe, avant tout lever, à l'aide d'un thermomètre médical, dès le premier jour du cycle. Les valeurs recueillies sont consignées sur un graphique pendant deux à trois mois, permettant l'analyse rétrospective fiable. L'interprétation repose sur l'apparition d'un plateau thermique en seconde phase du cycle, avec une élévation d'environ 0,5°C, marqueur biologique indirect de l'ovulation, corrélée à la sécrétion de progestérone par le corps jaune en phase lutéale. Bien que son interprétation puisse présenter certaines limites en raison de la variabilité individuelle et de facteurs confondants (stress, troubles du sommeil, pathologies intercurrentes), cette méthode demeure utile pour orienter la stratégie diagnostique et adapter la chronologie des examens complémentaires ou des rapports sexuels dirigés. Par ailleurs, elle constitue également une première étape d'éducation thérapeutique, impliquant la patiente dans la compréhension de sa physiologie reproductive et renforçant l'alliance thérapeutique au sein du couple infertile (35) (48).

- *Exploration morphologique*

L'échographie pelvienne par voie endovaginale est l'examen de première ligne pour l'exploration morphologique de l'appareil génital féminin. Elle permet l'évaluation de la réserve ovarienne (par comptage des follicules antraux), le dépistage de pathologies ovariennes (SOPK, kystes fonctionnels), utérines (myomes, polypes, malformations) ainsi que la détection indirecte de l'endométriose. Sa nature non invasive et sa disponibilité en font un outil central du bilan initial (42) (49).

- *Test post-coïtal ou test de Hühner*

Le test post-coïtal vise à évaluer la qualité de la glaire cervicale et sa compatibilité avec les spermatozoïdes. En effet, le prélèvement de la glaire cervicale au cours d'un examen gynécologique est réalisé entre 6 à 12 heures après un rapport sexuel non protégé, planifié en période (péri)-ovulatoire. Il analyse la filance, la viscosité, le pH (potentiel hydrogène) et la quantité de glaire, ainsi que la présence, la densité, la mobilité et la progression des spermatozoïdes *in vivo*. Ce test permet de suspecter une altération mécanique ou immunologique de la fécondation (malgré des paramètres normaux obtenus précédemment).

Toutefois, sa faible reproductibilité, son interprétation subjective et sa valeur prédictive limitée ont conduit certaines instances professionnelles - telles que le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) (42) - à ne plus recommander son utilisation systématique. Il demeure réservé à certaines situations exploratoires, dans des centres spécialisés, lorsque l'étiologie de l'infertilité du couple demeure indéterminée après les examens initiaux (38) (49).

- *Bilan hormonal*

Des dosages hormonaux sériques ciblés sont réalisés à des moments précis du cycle menstruel, afin d'apprécier la fonctionnalité de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. La FSH, la LH et l'œstradiol sont généralement dosés entre les jours 2 et 5 du cycle. La progestérone quant à elle est quantifiée en phase lutéale, environ au 21^e jour d'un cycle de 28 jours, afin de confirmer l'ovulation. La TSH et la prolactine complètent généralement ce bilan, notamment en présence de signes cliniques évocateurs de troubles endocriniens, afin de rechercher respectivement une dysthyroïdie ou une hyperprolactinémie, pouvant compromettre la fertilité (38) (49) en perturbant la sécrétion pulsatile de GnRH, et donc la production de FSH et LH.

- *Évaluation de la fertilité masculine*

Du côté masculin, le spermogramme, couplé à un spermocytogramme, constitue l'examen de référence (1) (38) (49). Réalisé après 3 à 5 jours d'abstinence sexuelle, il permet l'analyse des paramètres macroscopiques (volume, pH) et microscopiques (numération, mobilité, vitalité, morphologie) du sperme, selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison de la variabilité inter- et intra-individuelle des paramètres spermatiques, ainsi que des facteurs pouvant les influencer (infections, fièvre, traitements médicamenteux). Un examen anormal justifie une nouvelle analyse après un délai de trois mois, tenant compte de la durée moyenne du cycle de la spermatogenèse (environ 74 jours (50)) afin d'en confirmer la persistance et d'éviter les faux positifs liés à des facteurs transitoires.

- *Sérologies infectieuses*

Dans le cadre du bilan initial de fertilité, un bilan sérologique systématique est réalisé en première intention, conformément aux recommandations des autorités sanitaires (1) (38) (47) (50). Il a pour objectif de dépister d'éventuelles infections virales ou bactériennes susceptibles de compromettre la fertilité ou de représenter un risque de transmission en vue des procédures de PMA. Ce dépistage inclut les sérologies du VIH 1 et 2, des hépatites B et C, ainsi que de la syphilis (TPHA-VDRL).

En complément, une évaluation du statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole et de la toxoplasmose est systématiquement proposée chez la femme, dans le but d'assurer une protection optimale en cas de grossesse. Selon les expositions professionnelles ou les antécédents médicaux, la sérologie cytomégalovirus (CMV) peut également être indiquée.

Ce bilan sérologique constitue un pré-requis indispensable à toute démarche de PMA, en permettant de garantir la sécurité des protocoles thérapeutiques et de prévenir la transmission verticale ou horizontale d'agents infectieux. Il peut également conditionner l'accès à certaines techniques, telles que la conservation du sperme, la ponction ovocytaire ou l'insémination intra-utérine.

Ces examens de première intention permettent de poser les premières hypothèses diagnostiques et d'orienter, si nécessaire, vers des explorations plus ciblées en fonction des résultats obtenus et de l'histoire clinique du couple.

c. Examens de seconde intention

À l'issue de l'analyse des examens cliniques et biologiques de première intention, le gynécologue évalue la nécessité de poursuivre les investigations en fonction des résultats obtenus. Des examens complémentaires peuvent ainsi être envisagés, parmi lesquels figurent : l'hystérosalpingographie, l'hystéroscopie, l'hystérosonographie, l'IRM pelvienne, la coelioscopie diagnostique ainsi qu'un bilan hormonal approfondi (38) (42) (47) (49). Ces examens visent à affiner l'étiologie de l'infertilité féminine ou masculine en cas de doute persistant.

- *Hystérosalpingographie (HSG)*

Réalisée en début de cycle, en phase folliculaire, cette radiographie de l'utérus et des trompes permet d'évaluer leur intégrité et leur perméabilité, en particulier lorsque des anomalies ont été suspectées lors des examens initiaux. Elle est cependant non indiquée lorsque le recours à une fécondation *in vitro* avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (FIV/ICSI) est d'emblée envisagé, notamment en présence d'un facteur masculin sévère, car cette technique ne dépend pas de la fonctionnalité tubaire.

- *Hystéroscopie diagnostique*

L'HSG peut être remplacée ou complétée par une hystéroscopie, examen visuel direct de la forme et de la muqueuse de la cavité utérine. En effet, elle est indiquée en cas de suspicion clinique ou échographique de pathologie endocavitaire (polype, synéchie ...).

- *Hystérosonographie*

Technique d'imagerie médicale qui utilise les propriétés des ultrasons émis par la sonde de l'échographe pour obtenir des images de la zone examinée. Elle est indiquée uniquement si une anomalie est suspectée à l'échographie trois dimensions (3D).

- *IRM pelvienne*

Non recommandée en première intention, l'IRM pelvienne peut toutefois être proposée dans des situations complexes ou en cas de suspicion d'adénomyose ou d'endométriose profonde.

- *Cœlioscopie exploratrice*

Examen de dernier recours, en raison de son caractère invasif et de la nécessité d'une anesthésie générale, la cœlioscopie exploratrice est réservée aux situations cliniques spécifiques. Elle est indiquée en cas de suspicion d'endométriose, de pathologie pelvienne ou lorsque la perméabilité tubaire demeure incertaine malgré une hystérosalpingographie (HSG). Cet examen permet une visualisation directe de la cavité pelvienne (utérus, trompes, ovaires) et la réalisation d'un test de perméabilité tubaire.

- *Bilan hormonal complémentaire féminin*

En cas d'anomalies détectées au bilan initial ou si une PMA est envisagée, un bilan hormonal plus complet est prescrit. Le dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH), reflet de la réserve ovarienne, est particulièrement utile pour anticiper la réponse à la stimulation ovarienne. D'autres dosages peuvent être associés selon le contexte : inhibine B, androgènes (en cas de signes d'hyperandrogénie).

Il est à noter que, hors contexte de PMA, les recommandations actuelles, notamment celles de la CNGOF (42), ne préconisent pas le dosage systématique de l'AMH.

- *Bilan complémentaire masculin*

Chez l'homme, un approfondissement peut être nécessaire en cas d'anomalies au spermogramme. Celui-ci inclut : un spermocytogramme, des dosages hormonaux (FSH, LH, testostérone, inhibine B), un caryotype (en cas d'oligospermie sévère ou d'azoospermie), ainsi qu'une échographie testiculaire, voire une IRM scrotale selon les résultats.

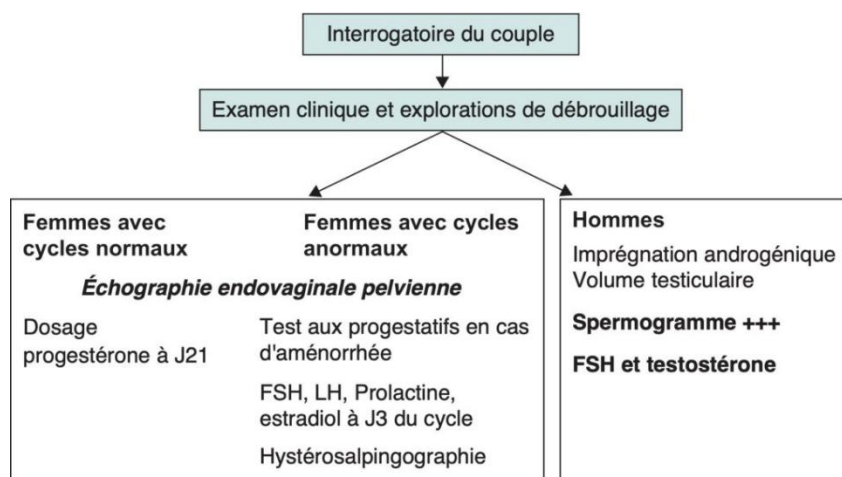
Un bilan hormonal est systématiquement indiqué en cas d'oligospermie sévère (<10 millions/ml) ou d'azoospermie. Il permet d'orienter le diagnostic vers une cause centrale (hypothalamo-hypophysaire) ou périphérique (insuffisance testiculaire). Les dosages incluent la testostérone totale, la LH, la FSH et, si nécessaire, la prolactine (en cas de gynécomastie, troubles de la libido ou dysfonctions sexuelles) ainsi que la TSH.

Conclusion et orientation thérapeutique

L'infertilité concerne environ un couple sur sept, avec des causes identifiables dans la majorité des cas : féminines (40 à 45 %), masculines (30 à 40 %) ou mixtes (environ 20 %, avec une fréquence croissante avec l'âge). L'évaluation étiologique oriente la stratégie thérapeutique, adaptée à chaque situation selon l'origine du trouble, l'âge de la patiente, la durée d'infertilité et le projet parental. La prise en charge peut aller de la simple surveillance à des techniques plus spécialisées telles que la stimulation ovarienne, l'insémination intra-utérine ou la fécondation *in vitro* (FIV/ICSI). En cas d'anomalie génétique, un conseil génétique est recommandé (1) .

Lorsque les examens de première intention s'avèrent insuffisants ou qu'une approche plus ciblée est nécessaire, les techniques de procréation médicalement assistée (PMA) constituent une alternative thérapeutique majeure pour pallier l'infertilité. Le choix de la méthode repose sur le profil clinique du couple et les indications spécifiques à chaque situation.

Figure 8 : Conduite à tenir lors de la première consultation
(38)



3. PMA : Une démarche partagée entre implication personnelle de la patiente et expertise pharmaceutique du pharmacien

La PMA regroupe l'ensemble des techniques médicales visant à permettre ou faciliter la conception d'un enfant en cas d'infertilité, d'infécondité de couples hétérosexuels, ou d'absence de partenaire (51). Conformément à la loi de bioéthique révisée en août 2021, la prise en charge s'adresse également aux femmes seules ou en couple avec une autre femme sans exigence d'infertilité médicale. Ces patientes bénéficient des mêmes protocoles thérapeutiques, notamment hormonaux, que ceux utilisés dans les parcours d'infertilité féminine, justifiant un accompagnement officinal équivalent (52) (53). Entre août 2021 et juin 2023, près de 30 000 premières demandes de PMA avec don de spermatozoïdes ont été enregistrées chez ces patientes, avec une hausse de 25 % observée début 2023 (52).

Dans le cadre de cette thèse, bien que l'infertilité féminine reste le sujet principal, il est pertinent de noter que les protocoles médicamenteux utilisés dans les parcours de PMA pour les couples de femmes sont similaires à ceux employés dans le traitement de l'infertilité.

L'infertilité est définie par l'OMS comme l'incapacité d'obtenir une grossesse après 12 à 24 mois de rapports sexuels réguliers non protégés. En France, environ 15 % des couples consultent pour un problème de fertilité, et près de 3 % des naissances chaque année sont issues d'un parcours de PMA (1) (39).

A. Rôle de la patiente : Un rôle actif et central dans son parcours de PMA

La patiente occupe une position fondamentale bien avant son inclusion formelle dans un protocole thérapeutique de PMA. En amont de l'inclusion, lors du bilan de fertilité, elle est amenée à remplir de nombreux documents administratifs indispensables à la constitution de son dossier, tout en réalisant - si besoin - une série d'examens médicaux examens approfondis, parfois invasifs, visant à établir un diagnostic précis de son état de fertilité (34) (38) (47) (51).

Dans son parcours, elle occupe un rôle central et actif dans sa prise en charge à la fois sur le plan physique, organisationnel et décisionnel. En effet, elle assure elle-même, dans la majorité des cas, l'administration rigoureuse des médicaments prescrits — injections hormonales, prises orales ou vaginales — selon des schémas souvent complexes et évolutifs. Cette autonomie thérapeutique nécessite une organisation minutieuse, un suivi médical étroit (gestion rendez-vous médicaux : prises de sang, échographies) et une coordination continue avec les professionnels de santé impliqués (gynécologue, médecin, sage-femme, biologiste, pharmacien, infirmier).

Ce rôle s'inscrit dans un parcours exigeant, tant physiquement qu'émotionnellement, et suppose un accompagnement renforcé pour favoriser l'observance, limiter les risques iatrogènes et améliorer la qualité de vie sous traitement (53).

Les données récemment recueillies dans ce cadre mettent en évidence une attente forte des patientes concernant un accompagnement officinal structuré tout au long de leur parcours de PMA (54). Celles-ci expriment notamment le besoin d'un soutien concernant les modalités d'administration, la gestion des effets indésirables, ainsi que l'élimination des dispositifs médicaux utilisés. Par ailleurs, 79,6 % des patientes interrogées se déclarent favorables à un accompagnement officinal élargi, incluant des explications sur le mécanisme d'action des traitements et leurs impacts sur le cycle menstruel. Elles expriment également un besoin d'aide dans les démarches administratives liées au dispositif de prise en charge à 100 %, ainsi qu'une attente d'une plus grande disponibilité et écoute de la part des pharmaciens tout au long du parcours de PMA.

Pour répondre à ces attentes, il apparaît essentiel de renforcer la formation des équipes officinales, initialement en cursus universitaire puis via la formation continue, afin de sécuriser les soins et d'améliorer la qualité de la prise en charge officinale.

B. Rôle du pharmacien : Suivi personnalisé et coordination pluridisciplinaire et interprofessionnelle

Au-delà des aspects médicaux, la PMA soulève des enjeux éthiques, psychologiques, sociaux et économiques importants. Dans ce contexte, reconnu comme professionnel de santé de premier recours, le pharmacien joue un rôle clé dans l'accompagnement des patientes, non seulement par la dispensation des traitements, mais aussi grâce à un conseil personnalisé et une écoute attentive.

Selon l'Assurance Maladie, la prise en charge en PMA repose sur une équipe pluridisciplinaire composée de médecins spécialisés (gynécologue-obstétricien, endocrinologue, urologue), d'un biologiste médical, d'un technicien de laboratoire, ainsi que, si nécessaire, d'un psychologue, d'un psychiatre ou d'un assistant social. Les sages-femmes complètent parfois cette équipe. Le rôle des professionnels médicaux, en particulier des pharmaciens, mérite une reconnaissance accrue en raison de leur contribution technique, pédagogique et relationnelle tout au long du parcours.

De par sa proximité avec les patientes, le pharmacien occupe une place stratégique au sein du parcours de soins, en collaborant étroitement avec les prescripteurs, les infirmiers, les biologistes, les sages-femmes et les psychologues, assurant ainsi un accompagnement individualisé et sécurisé.

Malgré une formation initiale souvent limitée dans ce domaine, l'implication du pharmacien doit être valorisée et renforcée au regard des enjeux actuels de santé publique liés à la PMA (1). Le pharmacien contribue à la sécurisation du traitement en vérifiant la conformité des prescriptions, en assurant une délivrance rigoureuse des médicaments, en anticipant les ruptures d'approvisionnement, en informant sur les modalités d'administration et en orientant les patientes en cas d'effets indésirables.

La réussite de la prise en charge repose ainsi autant sur la collaboration active des professionnels que sur l'engagement de la patiente, soutenue par son entourage familial et social.

Chapitre 2 : L'accompagnement du pharmacien d'officine lors des protocoles de PMA (Procréation Médicalement Assistée)

Lors de la dispensation, le pharmacien évalue chaque demande en s'appuyant sur les informations recueillies, afin d'assurer le bon usage et l'observance du traitement (55). Le conseil est adapté à chaque situation : mode de vie, compréhension de la patiente, âge, polymédication, risques d'effets indésirables. Il veille à la clarté des explications données, propose si besoin un plan de posologie, mentionne les noms commerciaux des spécialités sur l'ordonnance, et utilise des supports éducatifs neutres (sans visée promotionnelle). Enfin, il peut proposer un bilan partagé de médication ou orienter la patiente vers un programme structuré d'éducation thérapeutique.

1. Optimisation de la délivrance des spécialités thérapeutiques associées à un protocole de PMA

Le processus de délivrance optimale en officine pour les patientes suivant un protocole de PMA repose sur plusieurs étapes essentielles (54). Il commence par l'analyse réglementaire de l'ordonnance, afin de vérifier sa conformité et les mentions spécifiques (contre-indication formelle CIF par exemple). La gestion des spécialités associées à la PMA, telles que les gonadotrophines, les agonistes et antagonistes de la GnRH, ainsi que les progestatifs, exige une attention particulière en matière de disponibilité et de conservation. Ensuite, la délivrance est accompagnée de conseils concernant l'administration des médicaments (principalement réalisée en auto-injection) et la gestion des effets indésirables. Un suivi régulier est mis en place pour assurer l'observance du traitement et soutenir les patientes tout au long de leur parcours.

2. Analyse de l'ordonnance

A. Analyse réglementaire : Réception de l'ordonnance

La première étape de la délivrance d'un traitement repose sur une vérification rigoureuse de l'ordonnance afin d'en vérifier la légalité et la conformité réglementaire. Elle débute par l'identification du prescripteur habilité à exercer dans le champ de la PMA (51) et la confirmation des données administratives de la patiente, notamment son identité, son âge et sa situation, éléments essentiels pour évaluer l'éligibilité au protocole de prise en charge par l'Assurance Maladie.

a. Cadre légal

En France, la PMA est encadrée par la loi de bioéthique du 2 août 2021 et le guide des bonnes pratiques cliniques et biologiques. Cette législation définit strictement les conditions d'accès, désormais ouverte à toutes les femmes, qu'elles soient en couple (justifiant d'une vie commune) ou célibataires, indépendamment de leur orientation sexuelle (34) (56). Par ailleurs, l'autoconservation ovocytaire n'est plus réservée aux seules indications médicales : il est désormais possible de préserver ses gamètes pour des raisons sociétales, sans nécessité de justification pathologique.

Les actes de PMA ne peuvent être réalisés que dans des centres agréés par l'Agence de la biomédecine, soumis à une évaluation régulière pour assurer le respect des normes en vigueur. Enfin, la traçabilité des tentatives de PMA et de leurs résultats est obligatoire. Les données sont transmises à l'Agence de la biomédecine à des fins de suivi épidémiologique, de façon nominative sauf opposition (57).

b. Prise en charge de la PMA en France

- *Prise en charge des actes de procréation médicalement assistée (PMA)*

En France, l'Assurance Maladie couvre intégralement (à 100%) les actes de procréation médicalement assistée (PMA) jusqu'au 43^e anniversaire de la femme. Au-delà de cet âge, la prise en charge devient limitée, bien que certains actes puissent encore être réalisés dans des conditions spécifiques. Aucune limite d'âge n'est fixée pour l'homme, bien que certains centres refusent les prélèvements de spermatozoïdes au-delà de 60 ans. Les actes couverts incluent jusqu'à six inséminations artificielles (avec une tentative par cycle) et jusqu'à quatre fécondations *in vitro* (FIV) (51). Les tentatives supplémentaires, si aucune grossesse n'a été obtenue, sont à la charge de la patiente. En cas de grossesse, le décompte des tentatives est réinitialisé. Ces quotas sont régulièrement mis à jour, et il est essentiel de consulter les sources officielles pour suivre les évolutions des pratiques et de la réglementation.

De plus, depuis la révision de la loi de bioéthique du 2 août 2021, toute femme âgée de 29 à 37 ans peut accéder à la préservation ovocytaire dite "sociétale", sans indication médicale. L'objectif est d'anticiper le déclin naturel de la fertilité, en conservant idéalement une quinzaine d'ovocytes. Ces ovocytes peuvent être utilisés jusqu'à l'âge de 45 ans, avec un bon taux de survie après décongélation. Le coût du stockage, non pris en charge par l'assurance maladie, est d'environ 50 euros par an. L'éligibilité est évaluée au cas par cas par une équipe pluridisciplinaire, notamment en cas de faible réserve ovarienne ou de contre-indication à la ponction (58).

- *Prise en charge des médicaments et dispositifs associés à la PMA*

Dans le cadre de la PMA, la prise en charge des traitements par l'Assurance Maladie requiert une prescription émise par un professionnel de santé habilité. Il peut s'agir dans la majorité des cas, d'un médecin spécialiste (en gynécologie, endocrinologie, maladies métaboliques ou nutrition, ou urologie) ou d'un médecin exerçant dans un centre de PMA agréé (59). Cette exigence est particulièrement stricte pour les traitements inducteurs de l'ovulation ou de stimulation ovarienne. L'Assurance Maladie couvre donc intégralement plusieurs classes thérapeutiques (sauf exceptions) utilisées dans les protocoles de PMA, notamment : les gonadotrophines (FSH, LH, hCG) et les analogues de la GnRH (agonistes et antagonistes), certains progestatifs utilisés en phase lutéale ou en début de grossesse. Pour certaines spécialités, non soumises à une surveillance étroite ou à prescription initiale hospitalière, on peut également retrouver des médecins généralistes.

Cependant, des limitations subsistent. Certains médicaments fréquemment utilisés en PMA ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique dans cette indication, comme le Létrozole® (hors AMM) (60), qui est pourtant utilisé en induction de l'ovulation dans certaines situations cliniques. De même, comme le notifie le Vidal, certaines spécialités comme Crinone® ou Progiron®, bien qu'utilisées en PMA, ne sont pas remboursées, tandis que d'autres médicaments sans indication officielle en PMA peuvent l'être. Ces particularités doivent être connues des pharmaciens pour un accompagnement éclairé.

Par ailleurs, les dispositifs médicaux associés (aiguilles, seringues de prélèvement, stylos injecteurs) ne sont pas systématiquement remboursés, car ils ne sont pas toujours inclus dans le conditionnement. Des frais peuvent ainsi rester à la charge des patientes, notamment pour le matériel d'auto-injection. Le rôle officinal implique ici une vigilance accrue, une information claire sur les modalités de remboursement sans exclure une orientation vers les ressources réglementaires à jour. Les informations sur la prise en charge peuvent être consultées, sur le site de l'Assurance Maladie (Ameli), où sont disponibles les notices de remboursement, ou encore sur celui de l'Agence de la biomédecine.

B. Analyse médico-pharmaceutique

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans l'identification de la stratégie thérapeutique instaurée. Pour cela, il s'appuie sur les données administratives disponibles (ordonnance, historique médicamenteux) et sur un échange éclairé avec la patiente, visant à recueillir les informations qu'elle possède sur son parcours de soins et les indications fournies par son médecin.

En PMA, la coordination entre le médecin prescripteur et le pharmacien d'officine constitue un maillon essentiel du parcours de soin. Cette collaboration garantit une délivrance à la fois sécurisée, individualisée et conforme aux exigences réglementaires, tout en assurant la continuité du suivi thérapeutique. En tant que professionnel de proximité, le pharmacien joue un rôle central dans l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la prévention et la surveillance des effets indésirables, ainsi que dans l'accompagnement de la patiente pour la compréhension et l'application du traitement prescrit. Il doit être en mesure d'identifier, dès la première lecture de l'ordonnance, le protocole en cours et, le cas échéant, d'interroger la patiente afin de délivrer les médicaments appropriés avec les conseils associés.

Les critères cliniques et biologiques justifiant le recours à la PMA sont réévalués régulièrement par l'équipe pluridisciplinaire, conformément aux données scientifiques et aux recommandations actualisées (61). L'âge de la patiente, la réserve ovarienne et les résultats du bilan initial sont des paramètres déterminants dans cette évaluation.

Chaque tentative fait l'objet d'une analyse bénéfice-risque intégrant notamment la durée de l'infertilité, les risques associés à la stimulation ovarienne et les complications potentielles de la grossesse. Si ce rapport est jugé défavorable, l'équipe peut différer ou refuser la prise en charge, dans le respect du cadre légal et déontologique (communiquées par écrit à la demande des patientes). Un délai de réflexion peut être proposé, notamment pour les femmes non mariées, dans l'intérêt de l'enfant à naître. La décision est toujours issue d'une concertation entre cliniciens, biologistes et, le cas échéant, d'autres spécialistes.

Le biologiste occupe une place prépondérante tout au long du protocole de PMA (59) (62), en assurant l'interprétation des dosages hormonaux ainsi que la coordination des examens biologiques et échographiques indispensables au suivi de la stimulation ovarienne. Cette surveillance intégrée, réalisée en lien étroit avec le clinicien, permet d'optimiser le timing des interventions et de prévenir les complications iatrogènes liées à la stimulation.

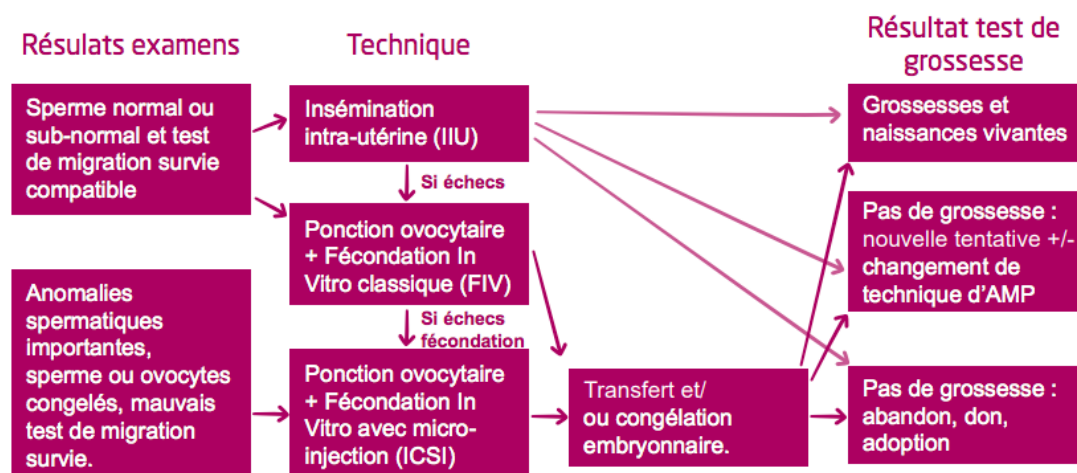
- Avant le protocole : certains éléments sont essentiels avant de débiter un protocole, comme évoqué précédemment, la prise en charge de la stimulation ovarienne simple débute par un bilan initial complet destiné à évaluer la réserve ovarienne et la fonction hormonale. Ce bilan comprend notamment des dosages hormonaux de gonadotrophines (FSH et LH), de l'œstradiol et pour l'évaluation de la réserve folliculaire ovarienne, de l'hormone anti-müllérienne (AMH) et l'inhibine B.
- Pendant le traitement : une surveillance régulière, appelée monitoring ovulatoire (31), est systématiquement mise en place au cours des protocoles de PMA. L'ovulation, paramètre central de la fertilité, fait l'objet d'un contrôle rigoureux afin d'optimiser les chances de succès. Ce suivi repose sur une double évaluation :
 - Clinique, par échographie pelvienne, pour observer le nombre et la croissance folliculaire (un follicule est considéré comme mature lorsqu'il atteint 18 à 20 mm de diamètre), et l'aspect de l'endomètre (épaisseur).
 - Biologique, par dosage hormonal (FSH, LH, œstradiol, progestérone), permettant d'estimer le moment optimal de l'ovulation et d'adapter les posologies, notamment en cas de réponse ovarienne insuffisante ou de pic prématuré de LH.

Ce monitoring contribue également à la prévention des complications induites par la stimulation, telles que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (œstradiol > 4000 pg/ml) ou les grossesses multiples de haut rang — en particulier si plus de trois follicules mesurent plus de 14 mm (risque de grossesse triple ou plus). En pratique, deux à trois contrôles sont généralement réalisés par cycle, à partir du 6^e au 12^e jour.

Les posologies sont ajustées en fonction de plusieurs paramètres : taux d'AMH, nombre de follicules, âge, poids, antécédents médicaux ou nombre de tentatives antérieures. Tous ces éléments sont interprétés à la lumière du contexte clinique propre à chaque patiente.

- Adaptation et soutien hormonal : dans certains cas, un traitement œstrogénique préalable peut être prescrit en phase folliculaire pour améliorer la réceptivité endométriale, notamment lorsque son épaisseur est jugée insuffisante (l'implantation, en particulier dans les cycles de substitution). Une supplémentation en progestérone est généralement prescrite en phase lutéale (obligatoire lors de certains protocoles comme les FIV) afin de soutenir l'endomètre et favoriser l'implantation embryonnaire.

Figure 9 : Inventaire des techniques principalement utilisées en PMA
(63)



a. Compréhension et connaissance du protocole associé à la technique de PMA

La PMA regroupe un ensemble de techniques destinées à pallier les difficultés de conception, dont le recours est en constante progression en France. En 2022, d'après les données épidémiologiques de l'Agence de Biomédecine, l'insémination intra-utérine représentait 27 % des tentatives de PMA, contre 73 % pour les procédures de fécondation *in vitro* (FIV), incluant la FIV classique (17,3 %), la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou ICSI (35,9 %), ainsi que la décongélation d'embryons (46,8 %). Dans la majorité des cas, les gamètes utilisés étaient d'origine intra-conjugale (94,98 %). Le recours au don d'ovocytes (2,43 %) ou de spermatozoïdes (2,40 %) restait limité, tandis que l'accueil d'embryons représentait 0,15 % des tentatives. Les situations non renseignées étaient estimées à 0,03 % (64).

Tableau 1 : Evolution de l'activité globale de PMA entre 2019 et 2022 selon l'Agence de la
(64)

	2019	2020	2021	2022
Nombre de centres	-	-	-	-
Nombre de laboratoires d'AMP*	80	72	70	71
Nombre de centres clinico-biologiques et cliniques	105	102	104	104
Nombre total d'inséminations intra-utérines	47140	35852	46939	42930
Inséminations intra-utérines intraconjugales	44145	33638	44465	38165
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	2995	2214	2474	4765
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, décongelations)	110975	83288	115675	115896
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)	-	-	-	-
Intraconjugal	106890	80228	111087	110081
Don de spermatozoïdes	1821	1326	1770	2787
Don d'ovocytes	2099	1572	2677	2818
Accueil d'embryons	151	162	141	172
Non renseignée	14	-	-	38
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)	-	-	-	-
FIV hors ICSI	20961	14921	21307	20057
ICSI	43737	30494	42729	41624
Décongelation d'embryons	46277	37873	51639	54215
Nombre total de tentatives**	158115	119140	162614	158826

* On entend par « laboratoire d'Assistance Médicale à la Procréation » les laboratoires de biologie médicale pratiquant uniquement en AMP des inséminations intra-utérines et par « centre clinico-biologique » les centres où sont également pratiqués les FIV et les autres techniques d'AMP autorisées. Parmi les centres clinico-biologiques et cliniques certains n'ont pas d'activité de fécondation in vitro : un centre clinico-biologique a pour seule activité, le prélèvement, la préparation, et la conservation d'ovocytes dans le cadre du don, ainsi que le recueil et la préparation de spermatozoïdes dans le cadre du don ; seuls les centres ayant rendu un rapport d'activité dans les délais imposés ont été comptabilisés ;

**Tentatives : inséminations intra-utérines, ou ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), ou décongelations d'embryons en vue de TEC (TEC), ou mises en fécondation (don d'ovocytes) et ou décongelations d'ovocytes (ICSI).

Le choix de la technique repose sur une évaluation individualisée des besoins et des caractéristiques cliniques de la patiente : âge, poids, origine de l'infertilité (si tel est le cas), qualité ovocytaire / réserve ovarienne et antécédents médicaux. Cette approche personnalisée s'inscrit dans le cadre d'un protocole rigoureux, impliquant une prise en charge pluridisciplinaire.

- La stimulation ovarienne simple

La stimulation ovarienne, y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique de PMA, est soumise à des règles de bonnes pratiques spécifiques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé (65). En France, la stimulation ovarienne simple, n'est pas reconnue comme une technique de PMA au sens strict, par l'Agence de la biomédecine. Elle représente une approche thérapeutique préparatoire isolée, généralement réalisée en amont d'une insémination artificielle (IA) ou d'une fécondation *in vitro* (FIV). Son utilisation tend toutefois à diminuer, au profit de protocoles combinés à ces techniques d'assistance plus élaborées.

Il est essentiel de distinguer les deux types de stimulations auxquels le pharmacien peut être confronté: la stimulation paucifolliculaire (1 à 3 follicules), utilisée chez des femmes qui présentent une dysfonction ovulatoire, leur permettant d'avoir des cycles ovulatoires avec des rapports sexuels programmés ou dans le cadre d'une insémination intra-utérine (IIU), et la stimulation plurifolliculaire

(3 à 4 follicules) qui est notamment utilisée dans le cadre de FIV ou d'ICSI, puisqu'elle requiert un nombre d'ovocyte plus important que lors d'une stimulation simple ou pour l'IIU (50).

Elle vise donc à induire, réguler ou normaliser l'ovulation chez les femmes présentant des troubles ovulatoires (notamment syndrome des ovaires polykystiques, aménorrhée fonctionnelle), d'infertilité hormonale féminine, d'infertilité inexpliquée, en dehors de toute assistance à la fécondation. Ce traitement repose sur l'administration de médicaments stimulant la croissance folliculaire dans le but d'obtenir un ou deux follicules matures par cycle, tout en limitant le risque de grossesses multiples.

Déroulement et traitements associés

Le traitement est généralement initié entre le 2^e et 3^e jour du cycle menstruel. Selon le profil de la patiente, en cas d'anovulation, le traitement de première intention est le citrate de clomifène (Clomid®) à raison de 1 à 2 comprimés par jour par voie orale, de J2 (2^e jour du cycle) à J6 selon la prescription.

Alternativement, des injections sous-cutanées de gonadotrophines recombinantes ou urinaires (FSH ou LH, seules ou associées) peuvent être utilisées quotidiennement ou dans certains cas (66), on peut avoir recours à une pompe à GnRH (Lutrelle®). Lorsque les follicules atteignent une taille optimale évaluée lors du monitoring ovulatoire, l'ovulation est déclenchée par l'injection d'hCG (gonadotrophine chorionique humaine). Les rapports sexuels sont recommandés dans les 24 à 36 heures suivant l'injection, correspondant au pic de fertilité (67).

Un test de grossesse est réalisé environ 14 jours après le déclenchement de l'ovulation pour confirmer la grossesse.

L'objectif est de restaurer une ovulation mono-folliculaire de qualité afin de permettre une fécondation naturelle. En cas de réussite, le rapport sexuel est conseillé dans la période fertile. Les taux de grossesse par cycle sont d'environ 15 % (68), et dépendent de plusieurs facteurs : âge, réserve ovarienne, réponse au traitement. Toutefois, la stimulation ovarienne simple n'étant pas considérée comme une technique de PMA au sens réglementaire, aucune donnée épidémiologique nationale consolidée n'est disponible à ce jour.

- L'insémination artificielle : une approche de première intention en PMA

L'insémination artificielle (IA) est une technique de PMA de première intention, la plus ancienne et la moins invasive. Elle est réalisée *in vivo*, reproduisant les conditions d'un rapport sexuel naturel, mais sous contrôle médical visant à favoriser la rencontre des gamètes, optimisant ainsi le moment de la conception. Cette technique permet de contourner certains obstacles, tels que les obstacles mécaniques (glaires cervicales inadéquates) ou qualitatifs (altération modérée du sperme). En effet, elle nécessite la présence d'au moins une trompe utérine perméable, en étant indiquée en cas de troubles ovulatoires (notamment dans le SOPK après échec d'une stimulation simple) ou d'anomalies de la glaire cervicale entravant la migration des spermatozoïdes. Elle est également recommandée en présence d'anomalies modérées du sperme (oligoasthénospermie légère à

modérée), en cas de troubles de l'éjaculation ou en présence de certains facteurs immunologiques (présence d'anticorps anti-spermatozoïdes). Enfin, elle est recommandée en cas d'infertilité inexplicée ou lors de protocoles avec don de sperme (67).

On dénombre deux grands types d'insémination artificielle de par la localisation du dépôt : soit les spermatozoïdes sont introduits directement dans l'utérus, on parle d'insémination intra-utérine (IIU), soit ils sont déposés au niveau du col de l'utérus et on parle d'insémination intra-cervicale (UIC).

Déroulement et traitements associés

Quelle qu'en soit la localisation, le protocole est identique. Cette technique simple et indolore, est réalisée sans anesthésie en ambulatoire. En fonction du profil de la patiente, une stimulation ovarienne légère est initiée dès le 2^e ou 3^e jour du cycle afin de favoriser la maturation contrôlée de un à deux follicules. Cette stimulation repose sur l'administration des traitements hormonaux quotidiennement à heures fixes et régulières (dont la durée est en moyenne de 10 à 12 jours), tel que des gonadotrophines (FSH ou LH recombinantes), administrées majoritairement par voie sous-cutanée pour stimuler le développement folliculaire. Dans certains cas, on peut également utiliser des antagonistes des récepteurs oestrogéniques hypothalamiques (Clomid®) afin de lever le rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire par les œstrogènes. Une surveillance étroite et régulière est mise en place au travers du monitoring ovulatoire afin de synchroniser précisément l'ovulation avec le moment de l'insémination, qui est programmée 36 heures après déclenchement par hCG ou équivalent. De plus, dans certains cas, pour contrôler l'ovulation, notamment la prévention d'un pic prématuré de LH, des analogues de la GnRH peuvent être utilisés.

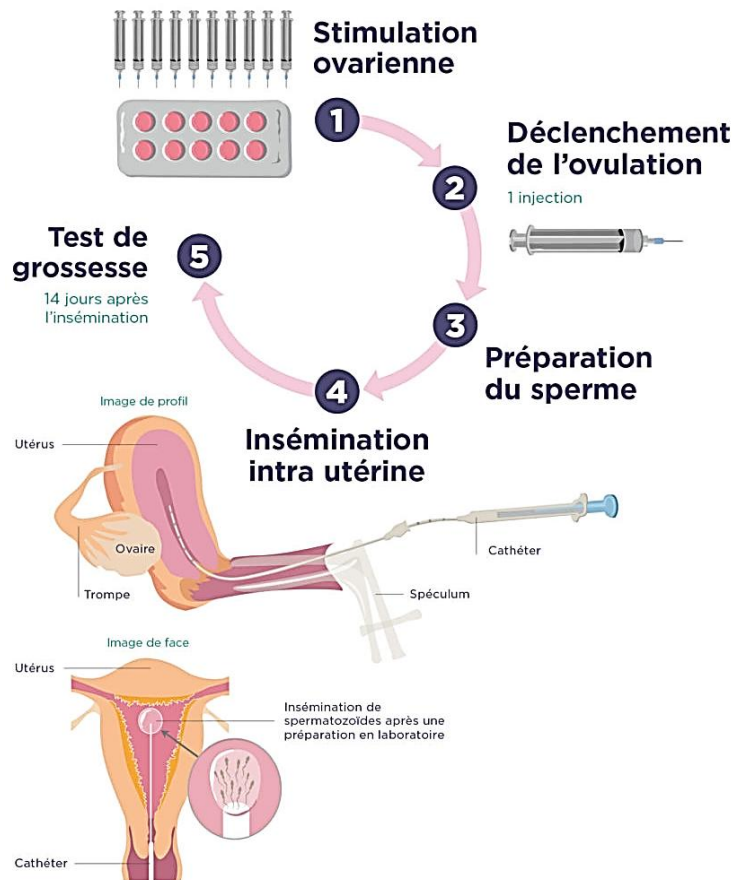
Suite à cette stimulation, le jour de l'insémination, à l'aide d'un fin cathéter, des spermatozoïdes sont injectés dans l'utérus au moment optimal de l'ovulation, afin de favoriser la rencontre avec l'ovocyte. Ces gamètes masculins peuvent provenir du conjoint (IAC dans 94% des cas) ou d'un donneur (IAD : dans 6% des cas) (61) (67), avec une préparation préalable visant à sélectionner et traiter une fraction contenant au moins un million de spermatozoïdes mobiles, augmentant ainsi les chances de fécondation. Une supplémentation en progestérone est généralement prescrite en phase lutéale afin de soutenir l'endomètre et favoriser l'implantation embryonnaire.

Un test de grossesse, basé sur la mesure sanguine des β -hCG, est réalisé environ 14 jours après l'insémination. En cas de succès, une échographie de confirmation est prévue au premier trimestre. En cas d'échec, une nouvelle tentative peut être envisagée en accord avec l'équipe médicale, jusqu'à six tentatives en moyenne, avant réévaluation de la stratégie thérapeutique.

L'efficacité de l'IIU dépend de nombreux facteurs : âge de la patiente, état de la réserve ovarienne, cause de l'infertilité, qualité spermatique, nombre de tentatives. Un cycle de repos est recommandé entre chaque essai. Le taux de grossesse par cycle est estimé entre 12 et 15 % pour l'IAC, légèrement supérieur pour l'IAD (69). Selon les données 2022 de l'Agence de la biomédecine, l'IIU représente environ 27 % des actes de procréation médicalement assistée (PMA) réalisés en France, soit plus de 40 000 inséminations intra-utérines chaque année (61).

Figure 10 : Protocole insémination artificielle

(70)



Recours au donneur :

Le recours à un don de spermatozoïdes peut être proposé dans différentes situations, notamment en cas de risque avéré de transmission d'une maladie grave à l'enfant ou à l'un des membres du couple ou lorsque l'utilisation des gamètes du conjoint n'offre aucune perspective de succès. Il constitue également une solution indispensable pour les couples de femmes et les femmes seules souhaitant accéder à la PMA. Le don de sperme repose sur trois principes fondamentaux : le volontariat, la gratuité et l'anonymat, conformément au cadre légal français. Pour être éligible, le donneur doit être âgé de 18 à 44 ans, être en bonne santé, et accepter de se soumettre aux examens médicaux. Cependant, depuis le 1er septembre 2022, le donneur doit donner son accord écrit, pour chaque don, à la transmission de ses données non identifiantes (exemples : âge, caractère physique) et son identité (71) comme le mentionne également l'ABM. Ces données pourront uniquement être communiquées aux personnes nées de ce don à leur majorité, si elles en font la demande. L'Assurance Maladie prend en charge l'ensemble des frais liés au don, garantissant ainsi un accès équitable et sécurisé à cette procédure.

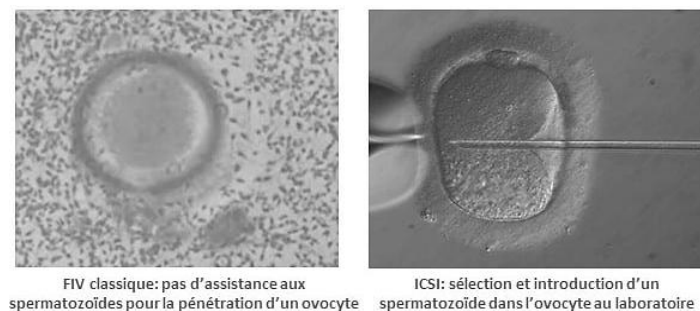
- Fécondation in vitro et ICSI

La fécondation *in vitro* (FIV) est une technique de PMA consistant à réaliser la rencontre entre un ovocyte et un spermatozoïde en dehors du corps de la femme. Le protocole débute par une stimulation ovarienne contrôlée visant à obtenir plusieurs ovocytes. Ces derniers sont ensuite prélevés au cours d'une intervention chirurgicale (nécessitant d'être à jeun la veille à minuit pour l'anesthésie) par ponction échoguidée. En laboratoire, la fécondation peut alors avoir lieu selon deux modalités : la FIV conventionnelle ou l'ICSI, avant de procéder au transfert embryonnaire.

Dans le cas d'une FIV classique ou conventionnelle, les spermatozoïdes capotés sont simplement déposés au contact des ovocytes dans une boîte de culture contenant un milieu liquide nutritif et placée dans un incubateur à 37°C. Les spermatozoïdes mobiles viennent spontanément, sans aide extérieure, au contact de l'ovocyte afin qu'un seul le féconde. Cette technique est indiquée en cas d'infertilité tubaire (obstruction, absence de trompes, hydrosalpinx) ou ovulatoire, d'endométriose modérée à sévère, d'infertilité inexpliquée ou après échec de traitements moins invasifs. Elle peut également être proposée dans les parcours nécessitant un don de gamètes ou une vitrification ovocytaire.

Cependant, en cas d'altérations spermatiques majeures (oligoasthénotératospermie, azoospermie), de recours au don, ou après échec d'une fécondation classique, une variante peut être proposée, il s'agit de l'ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde). Elle consiste à injecter un unique spermatozoïde pré-sélectionné (selon sa mobilité et sa morphologie) directement dans le cytoplasme d'un ovocyte mature à l'aide d'une micropipette sous microscope extrêmement puissant équipé de micromanipulateurs. Cette procédure nécessite une préparation spécifique des ovocytes, consistant à les débarrasser des cellules de la corona radiata qui les entourent (décoronisation), afin de visualiser le site d'injection. Chaque ovocyte fécondable est ensuite placé en incubateur à 37 °C pour permettre le développement embryonnaire.

Figure 11 : Comparatif fécondation in vitro classique (à gauche) ou avec ICSI (à droite)
(72)



Déroulement et traitements associés

Le protocole débute par une stimulation ovarienne contrôlée, reposant sur l'administration quotidienne à heure fixe de gonadotrophines, qu'il s'agisse de FSH et/ou de LH recombinantes, ou de gonadotrophines urinaires d'origine postménopausique humaine (hMG ou ménotropine). Selon les protocoles, ces traitements peuvent être associés à des analogues de la GnRH, afin de prévenir une ovulation prématurée.

Le choix du protocole est personnalisé. Trois types de protocoles sont utilisés dont chacun est coordonné par une équipe (73) (74) (75) :

1. Protocole antagoniste : effet immédiat et de courte durée

- Principe : ce protocole repose sur l'administration de gonadotrophines exogènes dès le début du cycle, suivie de l'ajout d'antagonistes de la GnRH par voie injectable (par exemple, Orgalutran® ou Cetrotide®) pour prévenir l'ovulation prématurée. Il est le protocole le plus couramment utilisé.
- Indications : il convient aux patientes ayant une bonne réserve ovarienne et une réponse ovarienne prévisible, ainsi qu'à celles présentant un risque élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).

Bien que ce protocole offre un contrôle hormonal précis et réduise le risque de SHSO, son coût plus élevé peut constituer un inconvénient.

2. Protocole agoniste (long) : effet retardé et prolongé

- Principe : ce protocole implique un blocage prolongé de l'axe hypothalamo-hypophysaire par désensibilisation des récepteurs à la GnRH à l'aide d'agonistes de la GnRH (l'effet « flare-up » n'est pas recherché). Ces agonistes peuvent être administrés par voie injectable (par exemple, Décapeptyl®) ou par voie nasale (Synarel®) qui est facile d'utilisation. Ils sont généralement administrés en phase lutéale du cycle précédent ou au début du cycle en cours.
- Indications : il est recommandé pour les patientes ayant une bonne réserve ovarienne et une réponse ovarienne prévisible, ainsi que pour celles souffrant d'endométriose sévère, d'adénomyose ou d'infertilité tubaire.

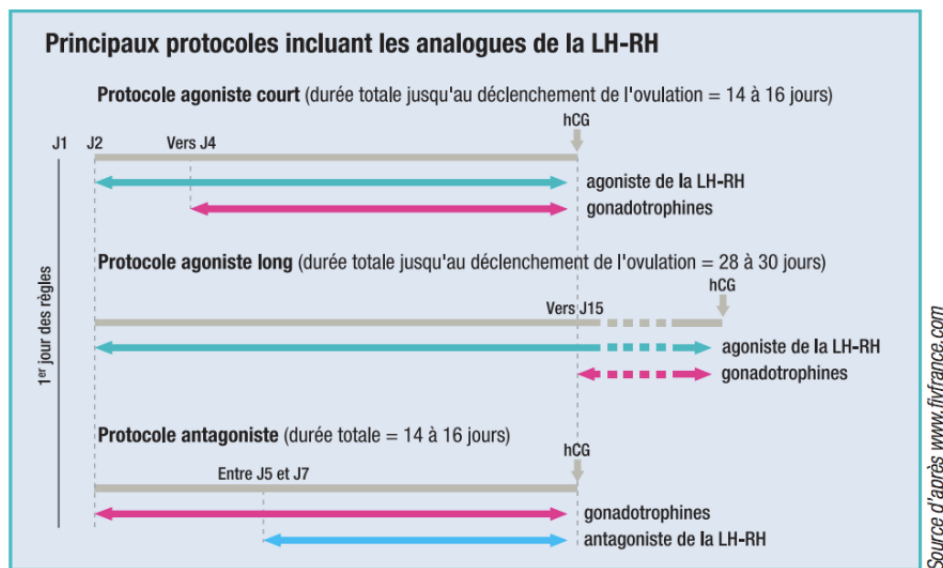
Ce protocole offre un contrôle optimal de la stimulation ovarienne, mais il nécessite un traitement plus long, ce qui peut entraîner un inconfort accru (nécessite parfois une double injection) et un risque plus élevé de SHSO.

3. Protocole agoniste (court) :

- Principe : ce protocole utilise l'effet "flare-up" des agonistes de la GnRH, administrés dès le début du cycle pour stimuler la production endogène de gonadotrophines, suivi de l'administration de gonadotrophines exogènes.
- Indications : il est particulièrement adapté aux patientes présentant une réponse ovarienne insuffisante ou une mauvaise qualité ovocytaire, telles que celles atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou d'insuffisance ovarienne prématurée.

Ce protocole offre une stimulation rapide et une durée de traitement plus courte, mais il présente un risque de contrôle hormonal moins précis, ce qui peut entraîner une réponse ovarienne moins prévisible et une possibilité d'annulation du cycle.

Figure 12 : Principaux protocoles utilisés en FIV
(76)

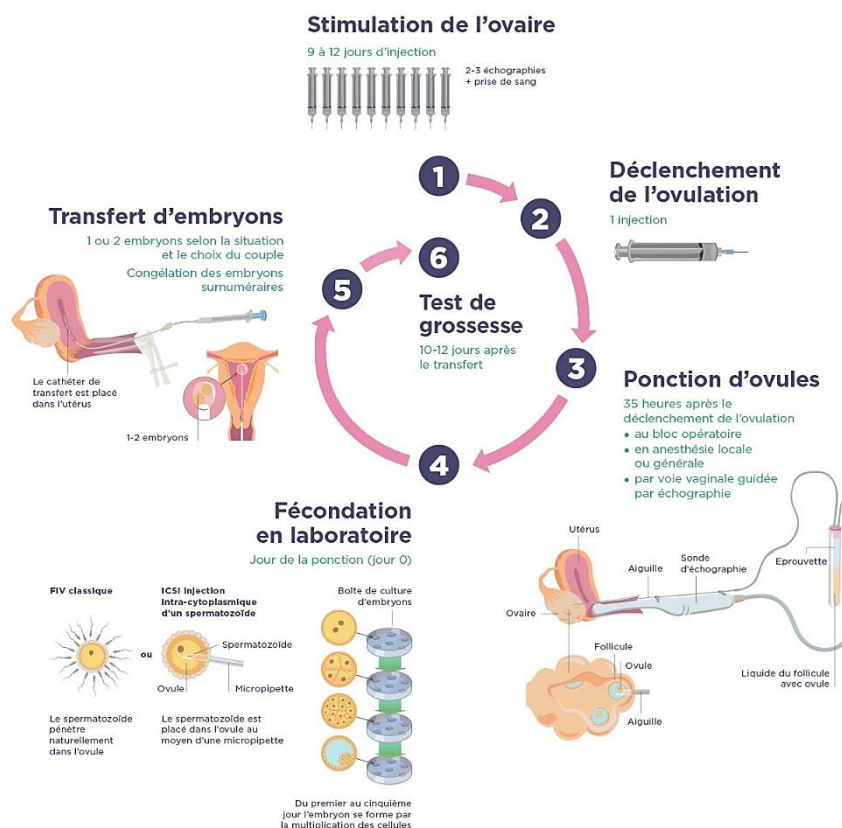


La croissance folliculaire est surveillée par monitoring ovulatoire (31). Lorsque les follicules atteignent une taille suffisante, l'ovulation est déclenchée par une injection (selon les protocoles). Environ 36 heures plus tard, les ovocytes sont prélevés. L'objectif de la stimulation ovarienne est d'obtenir le développement et la maturation d'un nombre suffisant de follicules au niveau des ovaires. Les follicules recueillis sont analysés puisque tous ne contiennent pas forcément d'ovocyte, de surcroît tous les ovocytes ne sont pas fécondables.

En parallèle, les spermatozoïdes (quelle que soit leur origine, intra-conjugale ou issu d'un don) frais ou congelés sont préparés afin d'être mis au contact de l'ovocyte. Pour se faire, le prélèvement de sperme est placé dans une étuve à température contrôlée afin de permettre sa liquéfaction, processus qui dure environ 30 minutes. Cette étape est nécessaire pour rendre les spermatozoïdes observables au microscope, car ils se trouvent alors en suspension dans le liquide séminal. Afin de reproduire la sélection naturelle exercée par l'appareil génital féminin, notamment au niveau de la glaire cervicale, les spermatozoïdes sont préparés pour la fécondation par la technique du gradient de densité. Cette méthode consiste à réaliser plusieurs lavages suivis de centrifugations successives, permettant ainsi d'éliminer le plasma séminal et de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles et morphologiquement normaux.

Le lendemain, si la fécondation a eu lieu, on identifie les ovocytes fécondés (ou zygotes) par la présence de 2 noyaux (pronuclei). Ils se développent et deviennent embryon au bout de 24 heures (2 à 4 cellules).

Figure 13 : Schéma protocole de FIV
(77)



Avant toute implantation, une évaluation de l'endomètre est systématiquement réalisée afin d'optimiser les chances de succès. Bien qu'ils soient une phase essentielle de la FIV, les transferts d'embryons frais (TEF) ou congelés (TEC) ne sont pas des techniques à part entière, mais des modalités du transfert après FIV (67).

Le transfert d'embryon frais (TEF) est effectué dans le même cycle que la stimulation ovarienne. Après la ponction folliculaire et la fécondation des ovocytes, les embryons sont transférés trois à cinq jours plus tard dans l'utérus. Cette méthode est privilégiée en cas d'insuffisance ovarienne, car elle permet de réduire les risques d'hyperstimulation ovarienne. Les embryons surnuméraires de bonne qualité peuvent, quant à eux, être cryoconservés pour un transfert ultérieur, appelé transfert d'embryon congelé (TEC) ou être donnés. En effet, le TEC est réalisé suite à une fécondation lors d'un cycle précédent. Ce type de transfert est souvent proposé lorsque les embryons congelés sont jugés plus propices à la réussite qu'un transfert immédiat notamment reporté pour des raisons médicales (qualité endométriale insuffisante comme en cas d'endométriose, adénomyose ; SOPK, risque de SHSO, taux œstrogène élevé). Cela permet d'optimiser les chances de grossesse en utilisant des embryons déjà disponibles et de réduire ainsi le nombre de stimulations ovariennes nécessaires.

Avant le transfert, une préparation hormonale de l'endomètre est effectuée pour maximiser les chances d'implantation.

En cas de TEC, la préparation de l'endomètre varie selon le type de cycle choisi par le gynécologue : cycle spontané, stimulé ou substitué (75).

- Dans le cadre d'un cycle spontané/naturel : lorsque la patiente présente des cycles naturels réguliers et de bonne qualité, aucun traitement hormonal n'est requis initialement. Le suivi se fait par échographies et dosages hormonaux afin de détecter l'ovulation naturelle.
 - Un soutien lutéal par de la progestérone est généralement instauré après l'ovulation pour favoriser l'implantation embryonnaire.
- Dans le cadre d'un cycle stimulé : une stimulation légère de l'ovulation est effectuée pour favoriser la croissance folliculaire. Les traitements peuvent inclure :
 - Des gonadotrophines (par exemple FSH recombinante : Gonal-f®, Bemfol® ; ou FSH urinaire : Menopur®), administrées quotidiennement sous forme d'injection afin de stimuler une ovulation contrôlée.
 - L'ovulation est ensuite déclenchée par une injection d'hCG (ex. Ovitrelle®).
 - En phase lutéale, un traitement progestatif est généralement instauré.
- Dans le cadre d'un cycle substitué (artificiel) : en l'absence d'ovulation naturelle, une hormonothérapie de substitution est instaurée pilotant entièrement le cycle.
 - La prolifération endométriale est induite par un traitement œstrogénique
 - Après obtention d'une épaisseur endométriale suffisante (>7 mm), une supplémentation par progestérone est débutée (voie orale : Utrogestan® ; voie vaginale : Progestan®, Crinone® gel ; voie sous-cutanée : Progiron®). Aucun déclenchement d'ovulation n'est nécessaire, car le développement folliculaire est bloqué.

Dans tous les cas, un suivi échographique et biologique permet d'ajuster le traitement et de déterminer le moment optimal du transfert, en vérifiant notamment l'adéquation de la muqueuse utérine (épaisseur, aspect trilaminaire). L'objectif est de garantir une parfaite synchronisation entre le stade de développement embryonnaire et la réceptivité endométriale, afin de maximiser les chances d'implantation. Un ou deux embryons sont transférés dans l'utérus de la patiente après culture en laboratoire, à partir du stade de segmentation, soit vers le 2^e ou 3^e jour (morula), soit vers le 4^e ou 5^e jour (blastocyste) après la fécondation. Quel que soit leur provenance, lors d'un geste indolore à l'aide d'un cathéter fin et souple par voie vaginale. Un dosage de la chaîne β de l'hCG (β -hCG) est prescrit afin de confirmer la survenue d'une grossesse, généralement entre 12 et 14 jours après le transfert embryonnaire. Ce délai est ajusté en fonction du stade de développement de l'embryon transféré : par exemple, le test est réalisé environ 12 jours après un transfert au stade J2, et 9 jours après un transfert au stade J5. En cas de protocole avec transfert d'embryon congelé, ces délais restent valables, bien que le test soit parfois planifié à J14 post-ponction pour plus de standardisation.

L'objectif principal de la FIV/ICSI est de surmonter les obstacles à la fécondation, qui sera donc réalisée en laboratoire, avec un taux de réussite par cycle variant de 20 à 25 %, selon l'âge de la patiente et la qualité du sperme. D'après l'Agence de la Biomédecine (61), la FIV représente 73 % des tentatives de PMA, avec des taux de grossesse influencés par l'âge maternel : avant 35 ans, 20 % de grossesse et 15 % de naissance ; à 42 ans, 9 % de grossesse et 6 % de naissance. Après trois cycles, le taux de succès cumulé atteint environ 60 % chez les femmes de moins de 35 ans."

- Accueil d'embryon : Pour la receveuse

Chez les couples hétérosexuels, les protocoles de PMA reposent généralement sur l'utilisation des ovocytes de la patiente et des spermatozoïdes de son partenaire. Pour les couples de femmes ou les femmes seules, un don de spermatozoïdes est nécessaire. En cas d'infertilité définitive, qu'elle soit d'origine masculine ou féminine, un recours au don de gamètes — spermatozoïdes, ovocytes — ou à l'accueil d'embryons peut être envisagé (40).

L'accueil d'embryons constitue une option en cas d'échec répété de FIV avec les propres gamètes, d'anomalies génétiques graves, d'insuffisance ovarienne majeure ou d'absence de production ovocytaire. La liste des centres agréés pour le don d'ovocytes et l'accueil d'embryons est disponible sur FIV France ou sur le site de l'Agence de la biomédecine.

Le don d'embryons représente une technique de PMA consistant à transférer à une femme receveuse un embryon conçu à partir des gamètes d'un couple tiers. En France, cette pratique repose sur trois principes fondamentaux : le consentement éclairé des donneurs, la gratuité intégrale de la démarche et l'anonymat entre donneurs et receveurs, conformément au cadre législatif en vigueur. Comme évoqué dans la technique de FIV précédemment, les embryons sont créés par FIV à partir des gamètes d'un couple, puis congelés et conservés selon des protocoles rigoureusement encadrés afin de préserver leur viabilité biologique.

Déroulement et traitements associés :

La préparation hormonale dans le cadre d'un don d'embryons repose sur un traitement substitutif visant à optimiser l'environnement endométrial en vue de favoriser l'implantation embryonnaire. Ce traitement débute par une supplémentation en œstrogènes, afin de favoriser l'épaississement de l'endomètre, étape cruciale pour assurer une réceptivité optimale. L'administration de 17- β œstradiol, peut se faire par différentes voies, toutes considérées comme équivalentes en termes d'efficacité. La voie orale est fréquemment utilisée, avec des spécialités telles que Provames® (1 ou 2 mg). Une administration transdermique est également possible grâce à des patchs comme Dermestril® assurant une libération continue d'œstradiol.

Une fois l'endomètre préparé, une supplémentation en progestérone est mise en place pour soutenir et stabiliser la phase lutéale, facilitant ainsi l'implantation de l'embryon. La progestérone peut être administrée par différentes voies en fonction des préférences de la patiente : par voie vaginale (avec des formes telles que Utrogestan® ou Crinone®), par voie sous-cutanée avec des injections quotidiennes de Progiron®, que la patiente peut réaliser elle-même, ou par voie intramusculaire de cette même spécialité, réalisée par un médecin. Une administration par voie orale est également possible (Utrogestan® en capsule molle). Le suivi clinique et biologique permet d'ajuster les dosages en fonction de l'évolution de la patiente. Un test de grossesse est effectué entre le 12^e et le 14^e jour après le transfert embryonnaire, en fonction du stade de développement de l'embryon transféré.

En France, l'âge limite pour bénéficier d'un don d'embryons est fixé à 45 ans révolus pour les femmes receveuses, tandis que les couples donneurs doivent respecter un critère d'âge inférieur à 43 ans pour la femme et à 60 ans pour l'homme au moment du don. L'Assurance Maladie assure la prise en charge intégrale de la procédure, incluant la préparation hormonale, les actes médicaux et le transfert embryonnaire, dans le respect des conditions d'éligibilité définies par la loi. Bien que le recours reste faible en France, en moyenne, le taux de grossesse par transfert d'embryon congelé est estimé entre 15 et 25 % par tentative, selon les protocoles utilisés et le profil clinique de la patiente.

- Don d'ovocytes (pour la donneuse) : (78)

Le don d'ovocytes est un acte médical réglementé, réalisé exclusivement dans des centres de PMA agréés. Il permet à une femme de mettre ses ovocytes à disposition d'un couple ou d'une femme seule dans le cadre d'un projet parental. Depuis la révision de la loi de bioéthique de 2021, ce don est accessible à toutes les femmes, sans condition d'infertilité, de situation conjugale ou d'orientation sexuelle. Il est volontaire, anonyme, gratuit et entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie.

Avant tout prélèvement, un bilan médical, biologique et psychologique complet est requis. Une information exhaustive est délivrée concernant les implications du don, les étapes du protocole (stimulation ovarienne, ponction ovocytaire) et les risques. Des autorisations d'absence peuvent être accordées aux donneuses dans le cadre de leur activité professionnelle.

Les donneuses doivent être âgées de 18 à 37 ans et ne présenter aucune contre-indication médicale, infectieuse ou génétique. Depuis 2021, la présence d'un enfant vivant n'est plus une obligation légale, bien qu'elle reste souvent recommandée par les centres de PMA.

Déroulement et traitements associés

Le protocole de don commence généralement par une stimulation ovarienne contrôlée, par l'intermédiaire de la suppression de l'axe gonadotrope à l'aide d'un agoniste, ou pour prévenir une ovulation prématurée à l'aide d'un antagoniste de la GnRH. Puis des gonadotrophines (FSH, LH et parfois les deux) sont administrées quotidiennement pendant 10 à 12 jours, permettant le développement simultané pluri-folliculaire. Suivi par un monitoring étroit, lorsque les follicules sont considérés matures, une injection d'hCG ou d'agoniste de la GnRH (selon le protocole envisagé) permet de déclencher l'ovulation. Leur ponction est réalisée environ 36 heures après ce déclenchement, sous contrôle échographique. Les ovocytes recueillis sont utilisés pour une FIV immédiate ou conservés par vitrification en vue d'une utilisation différée, selon le projet parental.

L'objectif principal est de permettre l'accès à la parentalité pour des femmes ne pouvant utiliser leurs propres ovocytes. Bien que peu utilisée, le taux de grossesse par transfert d'embryon issu d'un don est estimé à environ 20 % par tentative, et peut atteindre 60 à 65 % après trois cycles, en particulier lorsque les ovocytes proviennent de donneuses jeunes (61). Le don d'ovocytes contribue ainsi chaque année à plusieurs milliers de naissances en France.

Le don d'ovocytes sera indiqué pour les patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée, une altération sévère de la réserve ovarienne, des antécédents de traitements gonadotoxiques (chimiothérapie, radiothérapie) ou porteuses d'une pathologie génétique grave.

- Préservation de la fertilité : Congélation d'ovocytes et de tissu ovarien

La préservation de la fertilité féminine, en intégrant les techniques de PMA, vise à conserver le potentiel reproductif des patientes exposées à un risque d'altération ovarienne. Elle est indiquée sur critère médical pour les patientes devant recevoir des traitements susceptibles de compromettre leur fertilité, tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou une chirurgie pelvienne (79) (80). Elle peut également être envisagée pour des raisons sociétales, permettant aux femmes de différer leur maternité sans pathologie sous-jacente (58).

Selon les situations, différentes stratégies de préservation sont proposées : vitrification ovocytaire, cryopréservation embryonnaire, maturation *in vitro* (MIV) des ovocytes ou cryoconservation de tissu ovarien. Lorsque des traitements hormonaux sont nécessaires, l'accompagnement officinal joue un rôle clé, en garantissant une délivrance sécurisée des médicaments, un conseil thérapeutique adapté et un suivi de l'observance. En revanche, pour les techniques ne nécessitant pas de stimulation hormonale préalable, réalisées exclusivement dans des établissements spécialisés (CHU), l'intervention du pharmacien n'est pas systématique (81).

La technique de référence repose sur une stimulation ovarienne suivie d'une ponction trans-vaginale d'ovocytes matures immédiatement congelés par vitrification. Cette méthode de congélation ultra-rapide associée à un cryoprotecteur, permet une conservation à long terme sans altérer leur potentiel fécondant. Les ovocytes sont conditionnés par paillettes (généralement 2 par paillette) et stockés dans l'azote liquide à -196 °C.

Déroulement et traitements associés

Dans la majorité des cas, la procédure de préservation débute par une stimulation ovarienne contrôlée, suivie de la ponction ovocytaire et de la vitrification des ovocytes. La stimulation est réalisée grâce à l'administration de gonadotrophines exogènes (recombinantes ou urinaires), ajustées en fonction de la réponse ovarienne et du contexte clinique de la patiente. Cette phase de stimulation est suivie par monitoring. Lorsque la croissance folliculaire est jugée satisfaisante, la maturation des ovocytes est déclenchée par l'administration d'hCG ou d'un agoniste de la GnRH. La ponction trans-vaginale des ovocytes est réalisée sous anesthésie locale ou générale, sous guidage échographique, dans les 36 heures suivant le déclenchement. Les ovocytes sont ensuite immédiatement vitrifiés, une technique de congélation ultra-rapide garantissant une excellente survie cellulaire après décongélation.

Dans les situations d'urgence, telles que l'exposition à des traitements gonadotoxiques, il est possible de collecter des ovocytes immatures sans stimulation préalable, et de procéder à leur maturation *in vitro* (MIV) avant vitrification. Cependant, cette technique reste pratiquée dans un nombre restreint de centres spécialisés.

Enfin, pour les patientes à très haut risque d'insuffisance ovarienne, notamment les jeunes filles ou les femmes confrontées à une urgence oncologique, la cryoconservation de tissu ovarien peut être envisagée. Cette technique implique une coelioscopie réalisée dans des centres autorisés de PMA, conformément à la législation française sur la bioéthique, mise à jour en 2021. Chaque étape de la procédure respecte les normes légales françaises en matière d'information, de consentement éclairé et d'encadrement hospitalier.

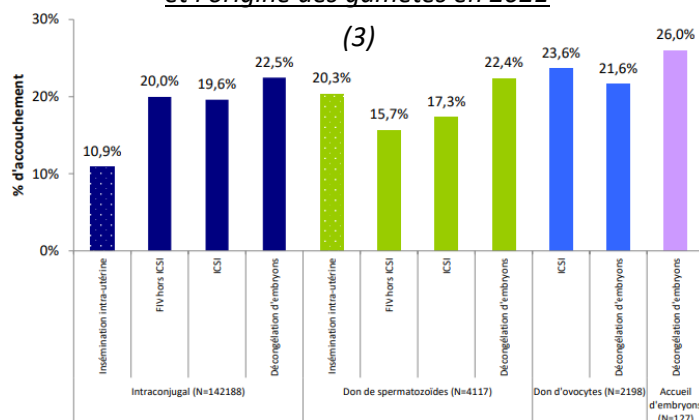
L'objectif principal de la préservation de la fertilité est de garantir la conservation d'ovocytes de qualité optimale afin de maximiser les chances de grossesse différée. Les taux de succès sont étroitement corrélés à l'âge de la patiente au moment du prélèvement, les meilleures performances étant observées avant 35 ans. En 2021, 3 075 nouvelles conservations d'ovocytes ont été réalisées dans 52 centres en France. Ce chiffre est en augmentation constante, hors période de crise sanitaire. Ces autoconservations concernent très majoritairement des patientes âgées de plus de 18 ans. Parallèlement, 341 conservations de tissu ovarien ont été initiées dans 31 centres. Enfin, la greffe de tissu ovarien a permis quelques naissances depuis son introduction en 2004.

Ces pratiques sont strictement encadrées, nécessitant une information claire et un consentement écrit. En cas d'indication médicale, les frais sont pris en charge par l'Assurance Maladie. Hors indication, la conservation est financée par la patiente pour une durée initiale de 5 ans, renouvelable une fois. Les ovocytes vitrifiés peuvent ensuite être utilisés dans un protocole de FIV.

Remarque : Trois plans d'actions ont été adoptés par le ministre de la Santé et des Solidarités pour les années 2022-2026 dans les domaines « du prélèvement et la greffe d'organes et de tissus », « du prélèvement et la greffe de cellules souches hématopoïétiques » et « de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines » en lien avec l'ABM. Ces plans, élaborés en partenariat avec toutes les parties prenantes concernées (partenaires institutionnels, sociétés savantes, associations d'utilisateurs et professionnels de santé, etc.), fixent les trajectoires à suivre pour accompagner les évolutions médicales et scientifiques dans les domaines concernés pour les cinq années à venir (82).

En conclusion, à l'exception de l'accueil d'embryon (et selon le degré d'urgence de la préservation de la fertilité), l'ensemble des techniques de PMA repose sur une stimulation ovarienne, nécessitant une prise en charge rigoureuse et individualisée. L'efficacité de ces techniques est illustrée par le graphique ci-dessous, mettant en évidence les taux de réussite observés (taux d'accouchement) après tentative de PMA.

Figure 14 : Taux d'accouchement après tentative de PMA selon la technique et l'origine des gamètes en 2021



Le pharmacien d'officine y joue un rôle central, notamment lors de la dispensation des traitements hormonaux, en assurant un accompagnement thérapeutique de qualité, une information claire aux patientes et la sécurisation du circuit du médicament.

b. Compréhension et connaissance des spécialités associées aux protocoles de PMA

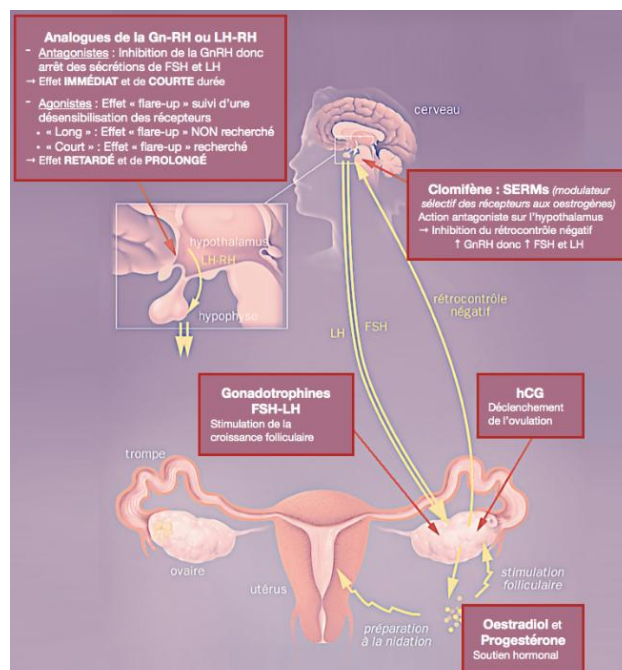
Suite à l'analyse règlementaire et à l'identification du protocole, l'analyse pharmaceutique repose sur la vérification rigoureuse de l'ordonnance de stimulation ovarienne, étape centrale dans les protocoles de PMA. Son accompagnement nécessite une bonne connaissance des spécialités disponibles, incluant dénomination, indications, posologies, conditionnement, modalités d'administration et de conservation, contre-indications ainsi que la prévention des effets indésirables.

Le pharmacien doit calculer la quantité totale nécessaire sur la durée du traitement, en tenant compte de la posologie journalière (praticité administration), de la durée de stimulation, de la forme et du conditionnement (stylos, cartouches, ampoules à usage unique ou non) afin de garantir une dispensation complète. Pour cela, il devra adapter le nombre de dispositifs nécessaires (matériel fourni ou non) tout en sensibilisant la patiente à l'importance de ne pas constituer de stock, même en cas de renouvellement d'ordonnance. Il jouera également un rôle clé dans l'accompagnement à domicile en expliquant les repères chronologiques figurant sur l'ordonnance, comme « J0 » ou « J1 » (souvent le premier jour des règles donc du cycle), ou encore « J1S », désignant le premier jour de la stimulation.

En pratique, cinq grandes classes de médicaments sont couramment prescrites dans le cadre du protocole, le choix thérapeutique relevant de l'appréciation du médecin et étant ajusté en fonction des données cliniques et biologiques recueillies au fil du traitement.

La présentation des différentes spécialités suivra l'ordre chronologique des étapes de la stimulation (stimulation ovarienne, déclenchement, soutien hormonal surtout en phase lutéale), tout en respectant leur classification pharmacologique.

Figure 15 : Principaux sites d'action des médicaments utilisés en PMA (modifié)
(83)



Chaque classe fera l'objet d'une description synthétique incluant : le mécanisme d'action, les spécialités disponibles (noms commerciaux), les formes galéniques, les posologies, les conditionnements, ainsi que les modalités d'administration et de conservation. Les précautions d'emploi seront également abordées, avec une attention particulière portée aux effets indésirables principaux et à leur gestion officinale, qui sera détaillée dans la section dédiée aux conseils pharmaceutiques.

Toutes ces informations sont issues de bases de données de référence, dont seules varient le nom et le dosage des molécules : Vidal (84) ; Base de données des médicaments (85), Meddispar (86), Logiciel LGPI officinal (avec Base de Claude Bernard (87)), ainsi que pour certaines molécules spécifiques, une source détaillant les modalités d'injection (88). De plus, les tableaux récapitulatifs des classes de médicaments indiquent le taux de remboursement ainsi que la liste des médicaments référencés, disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) (89) .

I. Médicaments de stimulation ovarienne

L'accompagnement des patientes sous protocole de PMA nécessite une connaissance approfondie des médicaments utilisés tout au long des différentes étapes du traitement. Les inducteurs de l'ovulation occupent une place centrale, lorsqu'ils sont prescrits en première intention pour corriger une anovulation ou optimiser la réponse ovarienne dans les protocoles de stimulation.

A. Inducteur de l'ovulation : Citrate de clomifène (Clomid®)

- Description et mécanisme d'action général :

Le citrate de clomifène (Clomid®) est un agoniste partiel faible des récepteurs aux œstrogènes, non stéroïdien, appartenant à la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs) (90). Il a une action d'inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes au niveau hypothalamique qui entraîne une élévation de la sécrétion pulsatile de la GnRH. Cette inhibition stimule la production de FSH par l'hypophyse antérieure, induisant la maturation folliculaire. Puis, cette dernière s'accompagnera d'une augmentation de la sécrétion d'oestradiol favorisant la survenue du rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus, induisant le pic de LH et déclenchant ainsi l'ovulation puis la formation d'un corps jaune sécrétant.

Le clomifène est administré par voie orale, ce qui constitue un avantage pratique par rapport aux traitements injectables. Toutefois, la stimulation ovarienne, reste moins contrôlée et plus aléatoire, bien qu'elle demeure le traitement de première intention dans les cas d'anovulation ou de dysovulation, chez des patientes normo-prolactinémiques avec une réserve ovarienne conservée.

- Spécialité disponible :

- Le citrate de clomifène (Clomid®) est un stimulant synthétique de l'ovulation, utilisé en tant qu'inducteur de l'ovulation.

En France, le Clomid® est classé sur liste I et soumis à prescription médicale obligatoire, généralement établie (pas obligatoirement) par un médecin spécialiste en gynécologie ou en médecine de la reproduction puisqu'il nécessite une surveillance médicale spécialisée.

- Posologie recommandée, conditionnement et durée de traitement :

Le Clomid® se présente sous forme de comprimés enrobés dosés à 50 mg, conditionnés en boîte de 5 unités. La posologie habituelle est de un comprimé de 50 mg par jour pendant 5 jours, débutant entre le 2^e et le 6^e jour du cycle menstruel. En l'absence de réponse ovulatoire, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 100 mg/jour (2 comprimés en une prise quotidienne), tout en respectant une limite de 6 cycles de traitement consécutifs, en raison du risque accru d'effets indésirables, notamment visuels (91). Une réévaluation thérapeutique est recommandée au-delà de 3 cycles en cas d'échec.

- Modalités d'administration : le Clomid® est administré par voie orale, généralement le matin avec un verre d'eau, et doit être pris au début du cycle menstruel sous surveillance médicale.

- Modalités de conservation : le médicament doit être conservé à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température inférieure à 25 °C.

- Précautions d'emploi :

- Contre-indications :

- Hypersensibilité au Clomid® ou à l'un des excipients
- Antécédents de troubles visuels associés à l'utilisation du clomifène (cycle de traitement précédent ou actuel) et médicalement confirmés
- Insuffisance hépatique sévère ou récente
- Tumeurs hormono-dépendantes (sein, utérus)
- Hémorragie gynécologique d'étiologie non déterminée
- Kyste ovarien
- Grossesse et allaitement : un test de grossesse doit être effectué systématiquement avant de débuter la prise de Clomid®

- Effets indésirables : A titre exhaustif

- Affections ophtalmiques (visuelles) : phosphènes, trouble de l'accommodation, vision floue, scotomes scintillants (**nécessitant l'arrêt immédiat du traitement et une consultation médicale**)
- Affections des organes de reproduction et du sein :
 - Effets généraux : risques de grossesse multiple, insuffisance de glaire cervicale, apparition ou aggravation endométriose, sensibilité mammaire, gêne pelvienne, réduction de l'épaisseur de l'endomètre
 - Complications ovariennes : syndrome de l'hyperstimulation ovarienne apparaît généralement quelques jours après la fin du traitement et formation de kystes

- Affections cardiaques : tachycardie, palpitations
- Affections cutanées et du système immunitaire : urticaire, dermatite allergique, alopécie ou réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique et angio-œdème)
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges, étourdissements, sensations ébrieuses
- Affections endocrinologiques : bouffées de chaleur, maux de tête, saignements utérins
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, gêne abdominale
- Affections psychiques : troubles de l'humeur, anxiété, fatigue

Tableau 2 : Inducteur de l'ovulation (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)

TABLEAU N°1 : INDUCTEUR DE L'OVULATION (1ère intention)						
DCI	Dosages	Prescription	Formulation et Conditionnement	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation
Citrate de clomifène (CLOMID®) (Liste I Remb. 65%)	50 mg	Généraliste ou spécialiste Endo, Obst Gyn, MM	Comprimés enrobés Boîte x5	1 comprimé / j pendant 5 jours avec verre d'eau	Orale	 < 25°C Abri lumière, chaleur et humidité

B. Gonadotrophines exogènes : Recombinantes ou urinaires

Les gonadotrophines exogènes comprennent la FSH et la LH recombinantes, ainsi que l'association de FSH et LH provenant de l'urine des femme post-ménopausées et correspondant à la gonadotrophine ménopausique humaine (hMG). Ces gonadotrophines sont essentielles à la régulation du cycle ovarien et sont utilisées dans les protocoles de stimulation ovarienne contrôlée en PMA notamment dans les protocoles de FIV.

- Description et mécanisme d'action général

Bien que provenant de sources différentes, ces gonadotrophines exogènes exercent des effets similaires en mimant l'action des gonadotrophines endogènes produites par l'hypophyse.

- FSH et LH recombinantes : produites par biotechnologie, ces hormones sont obtenues en insérant les gènes humains codant pour la FSH ou la LH dans des cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamsters chinois : CHO (92). Elles sont ensuite extraites, purifiées et formulées pour garantir une pureté supérieure à 95 % et une activité biologique constante. Elles sont indiquées dans les protocoles de stimulation ovarienne contrôlée, notamment en FIV, chez les patientes nécessitant un apport exogène précis et reproductible en FSH, LH ou les deux.

Remarque : Selon la base de données Claude Bernard, les FSH recombinantes sont administrées à des doses totales plus faibles et sur une durée plus courte que les FSH urinaires.

- hMG d'origine urinaire : la gonadotrophine ménopausique humaine (hMG), également appelée ménotropine, contient à parts variables de la FSH et de la LH. L'activité de ces dernières est extraite de l'urine de femmes ménopausées. Après des étapes rigoureuses de purification (précipitation, filtration, chromatographie) et d'inactivation virale, elle est standardisée et sécurisée sur le plan microbiologique.

La FSH et la LH sont sécrétées par l'antéhypophyse en réponse à la GnRH jouant un rôle complémentaire dans le développement folliculaire et l'ovulation. En effet, la FSH stimule le recrutement et le développement des follicules ovariens pendant la phase folliculaire précoce ainsi que la production d'oestrogènes, tandis que la LH intervient dans le développement, la stéroïdogenèse et la maturation finale d'un follicule pré-ovulatoire dominant. Lorsque ces deux hormones sont dites « recombinantes », elles se distinguent par leur précision de dosage et leur profil pharmacocinétique constant, tandis que les formes urinaires, comme l'hMG, elles sont utilisées dans certaines situations spécifiques, telles que les échecs de stimulation ou le besoin d'une synergie FSH/LH d'origine naturelle.

Cette variabilité thérapeutique souligne l'importance du rôle officinal dans l'accompagnement personnalisé des patientes, en accord avec les recommandations du CNGOF, de la HAS, de l'ABM et de l'ANSM. Enfin, ces gonadotrophines sont donc dans la majorité des cas, indiquées dans les cas d'anovulation (y compris SOPK), d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de protocole de PMA ou en cas de déficit sévère en LH et / ou FSH.

- Spécialités disponibles : Diversité des isoformes et optimisation du traitement

La stimulation ovarienne en France bénéficie d'une large gamme de spécialités pharmaceutiques permettant de personnaliser le traitement dont le choix de la molécule, qu'elle soit recombinante ou urinaire, repose sur des critères biologiques (AMH, FSH), cliniques (âge, IMC, antécédents) et thérapeutiques (technique et protocole associé). L'objectif est d'optimiser la croissance de plusieurs follicules tout en minimisant les risques, notamment celui du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), afin d'augmenter les chances de grossesse.

FSH recombinante :

- Follitropine alpha (Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®) : obtenue par génie génétique, utilisée en première intention pour la stimulation ovarienne, offrant un profil pharmacocinétique stable.
- Follitropine beta (Puregon®) : isoforme de la FSH recombinante avec des caractéristiques proches de la follitropine alpha, mais des différences mineures dans son profil de glycosylation.
- Follitropine delta (Rekovel®) : FSH recombinante de nouvelle génération, permettant une personnalisation du traitement en fonction du poids et du taux d'AMH.
- Corifollitropine alpha (Elonva®) : FSH recombinante à action prolongée (demi-vie d'environ 65h), grâce à la fusion avec une chaîne β de l'hCG (du peptide carboxy-terminal à la chaîne bêta de la FSH) permettant une stimulation continue sur 7 jours après une seule injection.

FSH urinaire :

- Urofollitropine (FostimonKit®) : FSH hautement purifiée d'origine urinaire, utilisée de manière moins courante aujourd'hui, mais restant une alternative pour certaines indications cliniques.

LH recombinante :

- Lutropine alpha (Luveris®) : administrée en complément de la FSH pour les patientes présentant un déficit en LH ou une réponse ovarienne insuffisante.

FSH et LH recombinantes :

- Combinaison de follitropine et lutropine alpha (Pergoveris®) : combinaison fixe indiquée pour les femmes ayant une réponse insuffisante à la FSH seule, particulièrement en cas de protocole de stimulation prolongé ou de faible réserve ovarienne.

hMG (FSH et LH urinaires) :

- Association de follitropine et lutropine (FertistartKit®) : association pour initier un traitement nécessitant de la LH dès les premières injections.
- Association de follitropine et lutropine (Menopur®) : utilisée notamment dans les cas de faible réponse ovarienne.

Cette diversité de gonadotrophines, classée selon le type d'hormone et le procédé de fabrication, permet une personnalisation fine des protocoles de stimulation ovarienne. Elle tient compte de la variabilité intra- et inter-individuelle de réponse au traitement, influencée notamment par l'âge, la réserve ovarienne ou les antécédents médicaux. La prescription de ces médicaments, propre à chaque spécialité, doit être réalisée par un médecin spécialiste d'après Meddispar (86) (en gynécologie, et/ou gynécologie-obstétrique, et/ou en endocrinologie et métabolisme) et accompagnée d'une surveillance rigoureuse.

Si toutes nécessitent une ordonnance établie par un spécialiste, certaines spécialités (Gonal-f® flacon, Puregon®, FostimonKit®, Luveris®) sont également soumises à un renouvellement restreint, conformément à la réglementation en vigueur. Les posologies, modalités d'administration et conditions de conservation seront détaillées dans les sections suivantes.

- Posologie recommandée, conditionnement et durée de traitement

Les posologies des gonadotrophines exogènes et leurs ajustements sont individualisés selon l'indication du protocole ainsi que les paramètres cliniques (réponses échographiques) et biologiques (taux AMH, FSH/LH, œstradiol, progestérone) obtenus. Plusieurs spécialités sont disponibles sur le marché français, chacune ayant ses caractéristiques propres :

FSH recombinante :

Les recommandations des autorités (telles que le VIDAL, la base de données de médicaments ou encore le CNGOF) préconisent de débuter le traitement dans les sept premiers jours du cycle ovarien (date de début qui peut être ajustée).

- Follitropine alpha (Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®) : ces spécialités sont disponibles sous forme de stylos (sauf exception, Gonal® 1050 UI). Une dose initiale comprise entre 75 et 150 UI par jour, sur une période de 10 à 14 jours à partir du 2^e ou 3^e jour du cycle est généralement prescrite. L'ajustement des doses, basé sur les résultats et les caractéristiques spécifiques de la patiente, peut être effectué par paliers de 37,5 à 75 UI, tous les 7 à 14 jours comme précisé dans les protocoles, afin de minimiser le risque de sur-stimulation ovarienne (sans dépasser 450 UI/j).
- Bemfola® : disponible en dosages de 75, 150, 225, 300 et 450 UI, chaque stylo prêt à l'emploi à usage unique, délivre une dose fixe, ce qui nécessite une précision dans le choix du dosage adapté à la patiente.
- Gonal-f® : présenté en stylos pré-remplis de 150, 300, 450 et 900 UI ou sous forme de flacon-poudre (1015 UI) à reconstituer pour les doses élevées, permettant une flexibilité dans les ajustements de posologie.
- Ovaleap® (300, 450, 900 UI) : conditionné sous forme de cartouches multidoses à insérer dans un stylo réutilisable (Ovaleap Pen®) à commander (non fourni avec les cartouches), avec des doses de 300, 450 et 900 UI.
- Follitropine beta (Puregon®) : disponible sous forme de cartouches multidoses de 300, 600 et 900 UI, insérées dans un stylo réutilisable (Puregon Pen®) à commander. La posologie initiale varie entre 50 et 225 UI par jour pendant 10 à 12 jours, avec une adaptation possible jusqu'à 375 UI par jour en fonction de la réponse.
- Follitropine delta (Rekouvelle®) : disponible en stylo pré-rempli avec des doses de 12, 36 et 72 µg, la posologie est adaptée en fonction de l'hormone anti-müllérienne (AMH) et du poids de la patiente. Elle peut être augmentée de 25% ou 50% sans dépasser la dose maximale de 24 µg par jour.
 - AMH < 15 pmol/l : 12 µg 1 fois par jour
 - AMH ≥ 15 pmol/l : 0,1 à 0,19 µg/kg 1 fois par jour
- Corifollitropine alpha (Elonva®) : administrée sous forme d'injection unique de 100 à 150 µg, cette spécialité permet une stimulation prolongée pendant 7 jours. Elle est conditionnée en seringue pré-remplie pour une utilisation pratique. La posologie s'adapte au poids et à l'âge de la patiente :
 - Poids < 61 kg (18 - 36 ans) : 100 µg 1 fois ce jour
 - Poids ≥ 61 kg (plus de 37 ans et poids > 50 kg) : 150 µg 1 fois ce jour

FSH urinaire :

- FostimonKit® (150 UI) : ce kit contient un flacon de poudre et un solvant dans une seringue, permettant une reconstitution avant injection. Il est destiné à une injection sous-cutanée (SC),

une posologie initiale entre 75 et 150 UI/jour. L'ajustement des doses, basé sur les résultats et les caractéristiques spécifiques de la patiente (réponse ovarienne), peut être effectué par paliers de 37,5 à 75 UI, tous les 7 à 14 jours comme précisé dans les protocoles (sans dépasser 450 UI/j).

LH recombinante :

- Luveris® (75 UI) : conditionné sous forme de flacon à reconstituer pour une injection sous-cutanée (SC), il est généralement administré en association avec la FSH (75 à 150 UI). La posologie initiale est de 75 UI de lutropine alpha, ajustée en fonction des besoins de stimulation ovarienne, par paliers de 37,5 à 75 UI, tous les 7 à 14 jours comme précisé dans les protocoles.

FSH et LH recombinantes :

- Pergoveris® : ce médicament combine FSH et LH recombinantes dans un stylo pré-rempli. Il est disponible en dosages de 300/150, 450/250, et 900/450 UI. Le traitement initial est de 150 UI de FSH et 75 UI de LH par jour, ajusté en fonction de la réponse ovarienne de la patiente.

hMG (FSH et LH urinaires) :

- FertistartKit® (75 UI et 900 UI) et Menopur® (75 et 600 UI) : ces spécialités combinent FSH et LH et sont administrées par voie sous-cutanée (SC) pour la plupart des dosages. Cependant, le dosage à 75 UI de FertistartKit® ainsi que le dosage de 75 UI de Menopur® peuvent être administrés par voie intramusculaire (IM). La posologie initiale varie entre 75 et 150 UI par jour pendant 10 à 14 jours, avec des ajustements possibles par paliers de 37,5 UI tous les 7 jours, sans dépasser la dose maximale de 450 UI par jour.

Les gonadotrophines exogènes sont majoritairement conditionnées en boîtes unitaires. Toutefois, certaines spécialités présentent des formats multiples : FostimonKit® se décline en kit de cinq flacons accompagnés de seringues contrairement au Menopur® 75 UI qui est également disponible en boîtes contenant cinq flacons mais sans le matériel nécessaire à la reconstitution et à l'injection. De plus, Luveris® est proposé en conditionnement de un ou trois flacons, tout comme FertistartKit® 900 UI.

Avant toute injection, une formation à la technique d'auto-injection est indispensable. Dispensée par un professionnel de santé (médecin, infirmier ou pharmacien), elle garantit une administration correcte, favorise l'observance et limite les risques d'erreur ou d'effets indésirables. Cette éducation thérapeutique couvre les gestes techniques, les règles d'hygiène, la manipulation des dispositifs d'injection, ainsi que la gestion sécurisée des déchets (avec remise d'une boîte à aiguilles).

Le pharmacien joue un rôle central dans cette démarche, notamment lors de la dispensation des traitements. Il s'assure de la bonne compréhension des consignes d'administration, répond aux interrogations des patientes, et peut ré-expliquer la procédure en cas de doute, contribuant ainsi à la continuité et à la sécurité du parcours de soins.

- Modalités d'administration : La majorité des gonadotrophines s'administrent par voie sous-cutanée, quotidiennement (sauf exception : Elonva® présentant une libération prolongée nécessitant une injection unique par cycle), à heure fixe, généralement le soir. Deux exceptions notables, le FertistartKit® et le Menopur® 75UI, qui peuvent également être injectées par voie intramusculaire, sous supervision médicale.

Dispositifs d'injection disponibles : Les formes galéniques varient en fonction des spécialités :

- Stylos ou seringues pré-remplis : Bemfola®, Gonal-f® (150, 300, 450 et 600 UI), Rekovelle®, Elonva®, Pergoveris®.
- Cartouches à insérer dans un stylo réutilisable : Ovaleap®, Puregon®.
- Flacons de poudre à reconstituer : Gonal-f® (1050 UI), Luveris®, FostimonKit®, FertistartKit® et Menopur®.

Chaque spécialité de gonadotrophine exogène présente des caractéristiques techniques propres, notamment en termes de volume injecté, de type d'aiguille et de vitesse de libération du principe actif. Ces particularités justifient une consultation attentive des notices et fiches techniques. Par ailleurs, de nombreux laboratoires mettent à disposition des tutoriels vidéo, désormais accessibles dans la majorité des centres de PMA via des QR codes intégrés aux documents remis aux patientes (88), afin de faciliter l'apprentissage de l'utilisation des stylos injecteurs.

L'administration des gonadotrophines repose sur un protocole en trois étapes : la préparation de l'injection, la réalisation de l'administration, puis l'élimination du matériel utilisé. Si les étapes d'injection et d'élimination présentent des similitudes entre les différentes spécialités (avec quelques variations techniques), la phase de préparation varie selon la forme galénique et le dispositif utilisé. Dans cette thèse, les modalités de préparation spécifiques à chaque spécialité seront détaillées afin d'optimiser l'accompagnement officinal et sécuriser l'utilisation.

Préparation du dispositif :

- Bemfola® : La première étape consiste à purger l'air du dispositif. Pour ce faire, vissez l'aiguille sous-cutanée (la plus fine disponible sur le marché) au stylo, puis retirez successivement les capuchons de protection externe et interne. En maintenant le stylo vertical, aiguille orientée vers le haut, tapotez délicatement la base du stylo avec l'index afin de faire remonter d'éventuelles bulles d'air. Pressez ensuite le bouton d'injection jusqu'à l'apparition d'une goutte de solution, indiquant l'amorçage du stylo. Sélectionnez la dose prescrite en tournant la molette située sur la partie supérieure du stylo, dans le sens des aiguilles d'une montre puis procédez à l'injection.

Spécificités :

- Sélection de doses : molette à tourner dans le sens des aiguilles d'une montre avec possibilité de retour en arrière
- Réalisation de l'injection entre 45 et 90°
- Élimination du matériel : le stylo étant à usage unique, l'ensemble du dispositif (stylo et aiguille) doit être éliminé dans une boîte DASTRI®.

- Gonal-f® (stylo) : Retirez le capuchon protecteur du stylo. Vissez ensuite fermement une aiguille à usage unique sur l'embout fileté. Si nécessaire, purger le stylo : tournez la molette de dosage jusqu'à la dose de purge indiquée dans la notice, puis retirez successivement les capuchons externe et interne de l'aiguille. Appuyez sur le bouton poussoir pour faire apparaître une goutte de solution en bout d'aiguille, confirmant le bon remplissage du système. Vérifiez que l'indicateur de dose est bien à « 0 » avant l'administration avant de régler la dose prescrite à l'aide du bouton de sélection situé à l'arrière du stylo : tournez jusqu'à ce que la valeur souhaitée s'affiche dans la fenêtre dédiée puis procédez à l'injection.

Spécificités :

- Sélection de doses : molette à tourner dans le sens des aiguilles d'une montre avec possibilité de retour en arrière
- Réalisation de l'injection entre 45 et 90°, à la fin de l'injection le « 0 » doit apparaître dans la fenêtre de dose
- Elimination du matériel : replacer précautionneusement l'aiguille dans son capuchon externe, la dévisser dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, puis la jeter dans une boîte DASTRI®. Remplacez le capuchon protecteur sur le stylo pour une conservation ultérieure si nécessaire.
- Gonal-f® (flacon : forme lyophilisée à reconstituer) : Retirez le capuchon de la seringue pré-remplie de solvant, ainsi que l'opercule plastique coloré du flacon de poudre. Désinfectez la membrane du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'antiseptique. Insérez lentement et perpendiculairement l'aiguille de la seringue au centre du bouchon en caoutchouc du flacon, en injectant doucement la totalité du solvant afin d'éviter la formation de mousse. La seringue vidée est jetée immédiatement dans une boîte DASTRI®. Faites rouler délicatement le flacon entre les doigts pour dissoudre complètement la poudre. Laissez reposer quelques secondes pour homogénéisation. Prélevez ensuite la solution reconstituée à l'aide d'une nouvelle seringue stérile en retournant le flacon ; aspirez la dose prescrite en prévoyant un léger excédent de solution. Tapotez la seringue verticale pour éliminer les bulles d'air, puis appuyez sur le piston jusqu'à ce qu'une goutte apparaisse au bout de l'aiguille. Procédez à l'injection.

Spécificités :

- Réalisation de l'injection à 90°
- Elimination du matériel : les seringues utilisées sont à éliminer directement dans une boîte DASTRI® selon les règles de sécurité en vigueur.
- Ovaleap® : Retirez le capuchon protecteur du stylo, puis dévissez délicatement le corps de l'injecteur. Faites ensuite sortir le piston noir situé à l'intérieur du stylo en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Cette extension complète du piston est indispensable pour les dosages 300 UI et 450 UI. En revanche, pour le dosage 900 UI, le piston doit impérativement être rentré. Prenez ensuite la cartouche de solution injectable, préalablement désinfectée, et insérez-la dans l'emplacement prévu, en orientant la partie grise vers le haut (côté opposé au piston). Revissez ensuite le porte-cartouche transparent sur le corps du stylo.

Fixez une aiguille stérile à usage unique à l'extrémité du stylo. Avant la première injection avec une nouvelle cartouche, réalisez une purge : tournez le sélecteur de dose jusqu'à entendre deux « clics » successifs. Tenez le stylo à la verticale, aiguille dirigée vers le haut, et tapotez légèrement le chargeur pour faire remonter les bulles d'air. Si nécessaire, répétez l'opération une seconde fois. Sélectionnez ensuite la dose prescrite à l'aide de la molette. Retirez les deux capuchons de protection de l'aiguille, puis réalisez l'injection en appuyant fermement sur le bouton central du stylo.

Spécificités :

- Sélection de doses : en cas d'erreur de dosage, vous pouvez corriger à l'aide du bouton de correction situé à l'extrémité du stylo qui permet le retour en arrière.
- Réalisation de l'injection à 45°, à la fin de l'injection le « 0 » doit apparaître dans l'écran.
- Elimination du matériel : replacez précautionneusement l'aiguille dans son capuchon externe, dévissez-la dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, puis jetez-la dans une boîte DASTRI®. Le capuchon protecteur du stylo est ensuite remis en place pour une conservation ultérieure si nécessaire. De plus, la cartouche peut être réutilisée sur plusieurs jours, sous réserve qu'il reste une quantité suffisante pour l'injection suivante.
- Puregon® : Retirez le capuchon protecteur du stylo, puis dévissez le corps bleu du chargeur jaune. Insérez une cartouche neuve, codée par couleur en fonction du dosage, en introduisant en premier l'extrémité comportant la capsule métallique. Revissez ensuite fermement le chargeur au corps du stylo, en vous assurant que les repères soient correctement alignés (flèche bleue en face de la ligne jaune). Vissez une aiguille stérile à usage unique sur l'embout prévu, puis retirez successivement les protections externe et interne de l'aiguille. Si vous utilisez la cartouche pour la première fois, purgez l'appareil en tournant le sélecteur de doses jusqu'à entendre un « clic ». Maintenez le stylo à la verticale, aiguille vers le haut, et tapotez doucement le chargeur afin de faire remonter les bulles d'air. Appuyez ensuite sur le bouton d'injection jusqu'à l'apparition d'une goutte de solution à l'extrémité de l'aiguille. Si aucun clic n'est perçu, répétez l'opération. Sélectionnez ensuite la dose prescrite à l'aide de la molette qui est à vérifier dans l'écran puis procédez à l'injection.

Spécificités :

- Sélection de doses : en cas d'erreur de réglage, ne tournez pas la molette en sens inverse : poursuivez jusqu'à atteindre 450 UI, puis réinitialisez à zéro avant de recommencer.
- Réalisation de l'injection à 45 ou 90°, à la fin de l'injection le « 0 » doit apparaître dans l'écran.
- Elimination du matériel : replacez précautionneusement l'aiguille dans son capuchon externe, dévissez-la dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, puis jetez-la immédiatement dans une boîte DASTRI®. Enfin, remettez le capuchon sur le stylo. Ce dernier est réutilisable. La cartouche peut être utilisée plusieurs jours, à condition que la quantité de solution restante soit suffisante pour les doses suivantes.
- Rekovelle® : Retirez le capuchon du stylo. Vissez une aiguille stérile à usage unique après avoir retiré la languette de protection, puis ôtez successivement les capuchons externe et interne de

l'aiguille. Avant la première injection, amorcez le stylo en sélectionnant le symbole « goutte » à l'aide du sélecteur de dose. Tenez le stylo verticalement, aiguille vers le haut, puis tapotez légèrement le dispositif afin de faire remonter les bulles d'air. Appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à l'apparition d'une goutte de solution et l'affichage du chiffre « 0 ». Tournez ensuite le bouton de sélection pour ajuster la dose prescrite puis procédez à l'injection.

Spécificités :

- Sélection de doses : en cas d'erreur, vous avez la possibilité de corriger la dose en tournant la molette dans un sens ou dans l'autre.
- Réalisation de l'injection à 45° ou 90° selon la zone choisie, à la fin de l'injection le « 0 » doit apparaître dans l'écran.
- Elimination du matériel : remplacez précautionneusement l'aiguille dans son capuchon externe, dévissez-la avant de la jeter immédiatement dans une boîte DASTRI®. Remplacez ensuite le capuchon du stylo.
- **Elonva®** : Retirez le bouchon en caoutchouc de la seringue pré-remplie à l'aide d'une compresse. Ouvrez ensuite l'emballage de l'aiguille fournie, vissez celle-ci fermement sur la seringue, puis ôtez les capuchons de protection externe et interne. Pour amorcer le dispositif, pressez doucement le piston jusqu'à l'apparition d'une goutte de solution à l'extrémité de l'aiguille. Vous pouvez alors procéder à l'injection.

Spécificités :

- Réalisation de l'injection à 45° ou 90°, selon la zone choisie.
- Elimination du matériel : l'aiguille se rétracte automatiquement à l'intérieur de la seringue dès le relâchement complet du piston, ce qui assure une sécurité optimale et évite tout risque de piqûre accidentelle. La seringue usagée doit être éliminée dans un collecteur DASTRI®.
- **FostimonKit®** : Commencez par reconstituer le médicament selon la posologie prescrite. Désinfectez le(s) flacon(s) de poudre après avoir retiré l'opercule. Retirez ensuite le bouchon en caoutchouc de la seringue pré-remplie de solvant, puis fixez l'aiguille de reconstitution (généralement une longue aiguille verte), en veillant à ne pas la toucher. Injectez lentement et verticalement le solvant dans le flacon afin de limiter la formation de mousse. Faites ensuite rouler délicatement le flacon entre vos doigts pour dissoudre complètement la poudre, sans agiter. Une fois la solution homogène, aspirez-la dans la seringue en maintenant l'aiguille inclinée vers le fond du flacon. Si la préparation nécessite deux flacons de poudre, répétez l'opération avec le second flacon. Remplacez ensuite l'aiguille de reconstitution par une aiguille fine adaptée à l'injection sous-cutanée (courte et grise), en utilisant les capuchons externes pour garantir une manipulation sécurisée. Purgez l'air en tapotant la seringue, puis faites sortir une goutte de solution avant l'injection puis procédez à l'injection.

Spécificités :

- Réalisation de l'injection à 90°, à la fin de l'injection le « 0 » doit apparaître dans l'écran.
- Elimination du matériel : éliminez la seringue et les aiguilles dans un collecteur DASTRI®.

- **Luveris®** : Retirez les capuchons des flacons de poudre et de solvant, puis désinfectez les bouchons à l'aide d'une compresse imprégnée d'alcool. Ouvrez la seringue et l'aiguille de reconstitution (longue, de couleur verte), puis fixez-les fermement sans toucher l'aiguille. Prélevez la totalité du solvant en maintenant le flacon tête en bas, chassez l'air de la seringue si nécessaire, puis injectez lentement le solvant dans le flacon contenant la poudre. Mélangez délicatement sans agiter, jusqu'à obtention d'une solution limpide, sans particules visibles (temps d'attente recommandé : environ deux minutes). Aspirez ensuite l'intégralité de la solution reconstituée dans la seringue, en maintenant le piston. Recapuchonnez l'aiguille de reconstitution, puis remplacez-la par l'aiguille adaptée à l'injection sous-cutanée (plus courte). Introduisez cette dernière jusqu'à la butée, abaissez le capuchon de sécurité rose, puis retirez le capuchon protecteur de l'aiguille. Chassez les éventuelles bulles d'air en tapotant doucement la seringue, puis expulsez une goutte de solution afin de s'assurer du bon fonctionnement du dispositif. Procédez ensuite à l'injection.

Spécificités :

- Réalisation de l'injection à 90°.
- Elimination du matériel : jetez l'ensemble (seringue et aiguille) dans un collecteur DASTRI®.
- **Fertistartkit®** : Commencez par désinfecter la surface du ou des flacons de poudre. Vissez ensuite l'aiguille longue de reconstitution (verte) sur la seringue pré-remplie de solvant, sans toucher l'aiguille. Injectez lentement et verticalement le solvant dans le flacon, en veillant à limiter la formation de mousse. Mélangez délicatement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Si plusieurs flacons de poudre sont nécessaires (jusqu'à trois maximum selon la posologie prescrite), répétez l'opération en utilisant la même seringue. Une fois une solution claire et homogène obtenue, aspirez-en l'intégralité en retournant le flacon, puis en tirant lentement sur le piston. Remplacez l'aiguille de reconstitution par une aiguille fine adaptée à l'injection sous-cutanée (grise), en utilisant les capuchons externes pour éviter toute contamination. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille, éliminez les bulles d'air éventuelles en tapotant la seringue, expulsez une goutte afin de vérifier le bon amorçage. Procédez à l'injection.

Spécificités :

- Réalisation de l'injection à 90°.
- Elimination du matériel : éliminez l'ensemble seringue-aiguille dans un collecteur DASTRI® puisque chaque kit est à usage unique.
- **Menopur®** (attention pour le dosage de 75 UI, le matériel d'injection n'est pas fourni dans le conditionnement) : Retirez les capuchons, et désinfectez soigneusement le flacon de poudre à l'aide d'une compresse imprégnée d'alcool. Munissez-vous de la seringue pré-remplie de solvant et retirez son capuchon gris. Fixez-y l'aiguille de reconstitution, puis injectez lentement et perpendiculairement le solvant dans le flacon, en évitant la formation de mousse. Mélangez la solution obtenue en faisant doucement rouler le flacon entre les doigts jusqu'à ce qu'elle devienne limpide. Appuyez ensuite légèrement sur le piston pour retirer la seringue du flacon.

Déposez cette première seringue dans le collecteur sécurisé DASTRI®. Prenez ensuite une seconde seringue, équipée d'une aiguille adaptée à l'injection sous-cutanée (ou intramusculaire pour le dosage 75 UI). Retirez le capuchon de l'aiguille, éliminez l'air en tapotant, puis aspirez la dose prescrite (en tenant le flacon tête en bas). Expulsez une goutte pour vérifier le bon amorçage. Si le volume reconstitué est compris entre 0,8 et 1 mL vous pouvez procéder à l'injection.

Spécificités :

- Réalisation de l'injection à 90°.
- Elimination du matériel : jetez l'ensemble seringue-aiguille dans un collecteur DASTRI®. Les seringues sont strictement à usage unique. Sous avis médical, le flacon de Menopur® reconstitué peut être conservé pour les jours suivants, à condition de respecter rigoureusement les conditions d'asepsie.
- Pergoveris® : Retirez le capuchon du stylo pré-rempli, fixez l'aiguille sous-cutanée fournie en retirant d'abord l'opercule papier, puis en la vissant fermement à l'extrémité du stylo. Ôtez ensuite les deux protections de l'aiguille (externe puis interne). Sélectionnez la dose prescrite en tournant le bouton du stylo, en vous assurant que la fenêtre d'affichage indique la valeur correcte. Une fois la dose réglée, procédez à l'injection.

Spécificités :

- Sélection de doses : la dose peut être corrigée en tournant l'embout dans le sens inverse.
- Réalisation de l'injection à 45° ou 90°, à la fin de l'injection le « 0 » doit apparaître dans l'écran.
- Elimination du matériel : replacez précautionneusement l'aiguille dans son capuchon externe, dévissez-la dans le sens inverse des aiguilles d'une montre avant de la jeter dans une boîte DASTRI®. Replacez le capuchon protecteur du stylo pour une conservation ultérieure si nécessaire.

Réalisation de l'injection :

Il est recommandé de varier quotidiennement le site d'injection afin de limiter les effets indésirables locaux (douleurs, rougeurs, indurations) et d'optimiser le confort et l'efficacité du traitement. Les zones les plus utilisées sont la paroi abdominale – en évitant un rayon de 4 cm autour de l'ombilic – et la face externe de la cuisse, bien que cette dernière présente une absorption plus variable. Les spécialités Fertistartkit® et Menopur® 75 UI, peuvent également être administrées par voie intramusculaire, mais cette voie est strictement réservée aux professionnels de santé en raison de sa technicité et des risques associés.

Avant l'administration, la désinfection cutanée doit être réalisée avec soin à l'aide d'un mouvement circulaire allant de l'intérieur vers l'extérieur (technique de « l'escargot »). La peau est ensuite pincée entre le pouce et l'index, tandis que l'aiguille est introduite entièrement, selon un angle de 45° à 90°, en fonction des recommandations de la spécialité (ex. : 45° pour Ovaleap® ou 90° pour Luvris®). L'injection doit être lente et continue afin de réduire l'inconfort. Après administration, maintenir

l'aiguille en place environ 10 secondes avant de la retirer délicatement. Une légère pression avec une compresse alcoolisée est ensuite appliquée pour favoriser la diffusion du produit.

Elimination du matériel :

Tous les dispositifs injectables, piquants ou tranchants, utilisés en PMA (aiguilles, seringues, stylos, flacons) doivent être éliminés dans un collecteur DASTRI®, même s'ils sont partiellement pleins ou vides.

- Les stylos à usage unique, et seringues pré-remplies doivent être jetés en entier, sans tentative de réutilisation.
- En cas de stylo réutilisable, l'aiguille doit être retirée avec précaution à l'aide du capuchon externe, puis jetée dans la boîte DASTRI®.
- Les flacons contenant du médicament injectable, qu'ils soient entamés ou non, sont également à placer dans la boîte DASTRI®.

Les déchets non perforants (compresses, sachets, emballages) doivent être éliminés avec les ordures ménagères. Enfin, un lavage soigneux des mains est recommandé après toute manipulation du matériel, afin de garantir une hygiène optimale.

- Modalités de conservation : La conservation des gonadotrophines exogènes est essentielle pour garantir leur stabilité, leur efficacité et leur sécurité d'administration. Ces spécialités présentent des modalités de conservation variables selon leur formulation (stylo pré-rempli, flacon poudre/solvant ou seringue), leur composition (FSH, LH, hMG) et leurs conditions spécifiques de stockage. On distingue ainsi plusieurs catégories selon la température requise avant et après reconstitution ou ouverture.

Spécialités nécessitant une conservation au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)

Certaines spécialités doivent impérativement être conservées au réfrigérateur, avec parfois une tolérance temporaire à température ambiante (≤ 25 °C) avant utilisation :

- Gonal-f® (150, 300, 450 et 900 UI), Bemfola®, Ovaleap®, Puregon®, Revokelle®, Pergoveris® : ces spécialités doivent être stockées au réfrigérateur. Elles peuvent toutefois être conservées à température ambiante (≤ 25 °C) pour une durée maximale de trois mois avant utilisation. Après la première utilisation, les stylos multidoses se conservent à température ambiante pendant un maximum de 28 jours, sauf pour Bemfola®, qui ne peut pas être conservé après ouverture.
- Menopur® (600 UI) et FertistartKit® (900 UI) : ces spécialités sont à conserver au réfrigérateur avant utilisation (jusqu'à la date de péremption si besoin). Après ouverture, elles peuvent être stockées soit au réfrigérateur, soit à température ambiante pendant un maximum de 28 jours.

- Elonva® (corifollitropine alfa) : cette spécialité monodose doit être conservée au réfrigérateur, mais peut être stockée à température ambiante (15 - 25 °C) pendant un maximum de 28 jours tout comme Pergoveris®. Seule la spécialité Pergoveris®, nécessite des conditions de conservation à savoir entre 2 et 25°C pendant 28 jours, puisqu'Elonva® est à usage unique et ne nécessite donc pas de conservation post-ouverture.

Spécialités à conserver à température ambiante (≤25 °C)

Certaines formulations sont stables à température ambiante et ne nécessitent pas de chaîne du froid, ce qui facilite leur délivrance et leur utilisation :

- FostimonKit®, Luveris®, FertistartKit® (75 UI), Menopur® (75 UI), Gonal-f® (1050 UI) : ces spécialités en poudre doivent être conservées à température ambiante, à l'abri de la chaleur, lumière et de l'humidité. Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement ou conservée au réfrigérateur pendant moins de 24 heures, sauf pour Gonal-f® (1050 UI), qui peut être conservé à température ambiante pendant un maximum de 28 jours.

Recommandations générales

Pour les stylos multidoses (Gonal-f®, Bemfola®, Ovaleap®, Puregon®, Pergoveris®), il est recommandé de noter la date de la première utilisation afin de respecter la période de 28 jours de conservation à température ambiante à l'abri de la lumière. Les solutions reconstituées à partir de poudre (Menopur®, FostimonKit®, Luveris®, FertistartKit®) doivent être administrées immédiatement ou conservées au réfrigérateur pendant moins de 24 heures.

- Précautions d'emploi :

L'utilisation des gonadotrophines exogènes requiert une vigilance particulière en raison de certaines contre-indications absolues et effets indésirables potentiels, parfois graves. Une surveillance médicale étroite est donc indispensable pour garantir la sécurité du traitement.

- Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active (FSH, LH, hMG) ou à l'un des excipients.
- Présence de kystes ovariens non liés à un syndrome des ovaires polykystiques.
- Tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires.
- Carcinomes ovariens, utérins ou mammaires
- Antécédents gynécologiques : SHSO, ou saignements vaginaux d'étiologie inconnue.
- Insuffisance ovarienne primitive
- Malformation des organes génitaux et fibromes utérins incompatibles avec une grossesse
- Grossesse et allaitement : en raison de l'absence d'indication et du risque potentiel pour l'embryon ou le nourrisson.

Ces médicaments sont pris en charge par l'Assurance Maladie en raison de leur Service Médical Rendu important (SMR).

- Effets indésirables : A titre exhaustif
- Affections des organes reproducteurs et endocrinologiques : kystes ovariens et syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, distension abdominale, troubles gastro-intestinaux, diarrhées, et douleurs abdominales
- Affections dermatologiques : réactions au site d'injection bénignes et locales (douleurs, rougeur, œdème, irritation ou formation d'hématome)
- Affections du système nerveux : céphalées
- Affections générales : sensation de fatigue
- Affections immunitaires et infectieuses : infections locales (rares : si les conditions d'hygiène strictes ne sont pas respectées lors de l'injection).
- Affections vasculaires : complications thrombo-emboliques telles qu'une thrombose ou thromboembolie.

Ces effets indésirables sont généralement transitoires et modérés. Cependant, une surveillance régulière est primordiale pour permettre une gestion rapide des complications et garantir l'innocuité et l'efficacité du traitement.

Tableau 3 : Gonadotrophines (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)

TABLEAU N°2 : GONADOTROPHINES							
DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation Avant ouverture	Après
F S H β δ α U R O	BEMFOLA® (Biosimilaire GONAL-F) (Liste I Remb. 100%) 75 UI 150 UI 225 UI 300 UI 450 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, Uro MM, Prescription initiale	Stylo prêt rempli à usage unique + Aiguille Boîte x1	AUCUN Commander le <u>nombre</u> adéquat de stylos	SC	2-8°C < 25°C 3 mois	X Utilisation immédiate
	GONAL-F® (Liste I Remb. 100%) 1050 UI	SPE SUR RR Endo, Obst Gyn, Uro MM, Prescription initiale	Flacon A RECONSTITUER + Seringues (x15 pré-remplies) Boîte x1	AUCUN - flacon réutilisable	SC	< 25°C Date de péremption	< 25°C 28 jours
	150 UI 300 UI 450 UI 900 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, Uro Nut,	Stylo prêt rempli + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boîte x1	AUCUN	SC	2-8°C < 25°C 3 mois	2 - 25°C 28 jours
	OVALEAP® (Biosimilaire GONAL-F) (Liste I Remb. 100%) 300 UI 450 UI 900 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, Uro MM,	Cartouche pour Stylo réutilisable + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boîte x1	Commander Stylo OVALEAP®Pen (non fourni)	SC	2-8°C < 25°C 3 mois	2 - 25°C 28 jours
	PUREGON® (Liste I Remb. 100%) 300 UI 600 UI 900 UI	SPE SUR RR Endo, Obst Gyn, Uro MM, Prescription initiale	Cartouche pour Stylo réutilisable + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boîte x1	Commander Stylo PUREGON®Pen (non fourni)	SC	2-8°C < 25°C 3 mois	2 - 25°C 28 jours
	REKOVELLE® (Liste I Remb. 100%) 12 µg 36 µg 72 µg	SPE SUR Endo, Obst Gyn, Nut Diab,	Stylo pré-rempli + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boîte x1	AUCUN	SC	2-8°C < 25°C 3 mois	2 - 25°C 28 jours
	ELONVA® (Analogue) (Liste I Remb. 100%) 100 µg 150 µg	SPE SUR Endo, Obst, Gyn,	Seringue pré- remplie à usage unique Boîte x1 (Forme LP)	AUCUN LP : Action sur 7 jours, 1 injection / cycle	SC	2-8°C < 25°C 4 sem	X Utilisation immédiate
	FOSTIMON KIT® (Liste I Remb. 100%) 150 UI	SPE SUR RR Endo, Obst Gyn, MM, Prescription initiale	Flacons A RECONSTITUER + Seringues à usage unique Boîte x5	AUCUN Kit complet fourni (avec aiguilles)	SC	< 25°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
TABLEAU N°2 (SUITE) : GONADOTROPHINES							
DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation Avant ouverture	Après
L H U R O F S H / L H	LUVERIS® (Liste I Remb. 100%) 75 UI	SPE SUR RR Endo, Obst Gyn, MM Prescription initiale	Flacon(s) A RECONSTITUER Boîte x1 ou x3	+1 à 3 seringues* 1 ou 2mL +Aiguille(s) pour reconstitution et inj	SC	< 25°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
	FERTISTART KIT® (Liste I Remb. 100%) 75 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, MM	Flacon A RECONSTITUER + Seringues Boîte x1	AUCUN Kit complet fourni (avec aiguilles)	SC IM	< 25°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
	900 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, MM	Flacon(s) A RECONSTITUER + Seringues Boîte x1 ou x3	AUCUN Kit complet fourni (avec aiguilles)	SC	2 - 8°C Date de péremption	2 - 25°C 28 jours
	MENOPUR® (Liste I Remb. 100%) 75 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, Uro,	Flacons A RECONSTITUER + Ampoules à usage unique Boîte x5	+1 à 5 seringues* 1 ou 2mL +Aiguille(s) pour reconstitution et inj	SC IM	< 25°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
	600 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, Uro,	Flacon A RECONSTITUER + Seringues à usage unique Boîte x1	AUCUN	SC	2 - 8°C Date de péremption	2 - 25°C 28 jours
	PERGOVERIS® (Liste I Remb. 100%) 300/150 UI 450/250 UI 900/450 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, Nut, Diab Prescription initiale	Stylo pré-rempli + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boîte x1	AUCUN	SC	2-8°C < 25°C 28 jours	2 - 25°C 28 jours

C. Autre : Analogue de la GnRH

- Description et mécanisme d'action général

La pompe à GnRH (gonadoréline) est le traitement de référence indiqué en cas d'anovulation d'origine hypothalamique. Cette dernière résulte d'un défaut de sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus, empêchant la libération de FSH et LH par l'hypophyse, et donc l'ovulation.

Pour reproduire cette pulsatilité physiologique, la pompe administre automatiquement des micro-doses de GnRH toutes les 60 à 90 minutes, généralement par voie sous-cutanée. Ce mode d'administration permet une restauration efficace de l'ovulation. Un monitoring régulier est indispensable, incluant échographies pelviennes et dosages hormonaux (œstradiol, LH, progestérone). Selon une étude française (93), le taux de grossesse par cycle atteint 25 %, avec une moyenne de 2,8 cycles nécessaires pour concevoir.

- Spécialité disponible :

- Lutrelaf® : Analogue de la GnRH (acétate de gonadoréline), utilisé de manière pulsatile afin de mimer la sécrétion pulsatile physiologique de GnRH afin d'induire la production endogène de FSH et LH, nécessaires à l'induction de l'ovulation.

Le traitement avec Lutrelaf® s'effectue à l'aide du dispositif Lutrelaf-Pulse®, un auto-injecteur programmable qui permet une administration pulsatile du médicament. Ce système, associé à une télécommande fournie par le laboratoire Ferring (94), permettant de configurer et de contrôler les injections.

La prescription de Lutrelaf® et de son dispositif ne présente pas de recommandations, mais d'après leur fonctionnement et leurs exigences d'administration, il est préférable que l'ordonnance émane de médecins spécialistes en médecine de la reproduction, gynécologie ou endocrinologie. La gestion du traitement, nécessitant un suivi précis de l'induction de l'ovulation, doit être effectuée par un professionnel qualifié.

Le dispositif Lutrelaf-Pulse® doit être prescrit avec le médicament Lutrelaf® et son utilisation requiert une formation spécifique pour la patiente, afin d'assurer une administration correcte.

- Posologie recommandée, conditionnement et durée de traitement :

Lutrepulse® (gonadoréline) est un dispositif médical automatisé qui se compose d'une pompe programmable associée à un pod (auto-injecteur) contenant la spécialité Lutrelaf® 3,2 mg, à reconstituer à partir d'un flacon-poudre et de son solvant. Ce système est appliqué sur la peau et délivre la gonadoréline par voie sous-cutanée toutes les 90 à 120 minutes, selon la prescription médicale. Chaque dispositif est à remplacer toutes les 72 heures. Le schéma posologique initial est généralement de 10 µg toutes les 90 à 120 minutes, ajustable par paliers de 5 µg par semaine, en fonction du monitoring échographique et biologique. Ce suivi débute en général vers J7 (7^e jour du

cycle), afin d'optimiser la réponse ovarienne (follicule dominant >17 mm, endomètre trilaminaire >7 mm, taux d'œstradiol adéquat).

Ce mode d'administration favorise une mono-ovulation, limitant ainsi le risque de recrutement folliculaire excessif et de grossesses multiples. Le déclenchement de l'ovulation par hCG n'est pas systématique : une élévation endogène de la LH peut suffire dans certains cas, bien que certaines équipes médicales préfèrent y associer une injection d'hCG.

- Modalités d'administration :

Le dispositif Lutrepulse®, disponible en kit complet ou en éléments séparés (Lutreléf®), est paramétré par un professionnel de santé, qui configure le profil de la patiente et assure sa formation à l'utilisation du système (fonctionnement, gestion des alarmes, entretien). La télécommande doit être restituée à la fin du traitement.

La spécialité Lutreléf® se présente sous la forme d'un flacon de poudre (3,2 mg) accompagné d'un solvant. La reconstitution est réalisée par la patiente après explication préalable. Elle consiste à désinfecter les opercules des flacons, prélever l'ensemble du solvant avec une seringue munie d'une aiguille longue, puis l'injecter lentement dans le flacon de poudre sans agiter. Une fois la dissolution complète obtenue, 2 mL de solution sont prélevés. Purgez l'air de la seringue en tapotant avec l'index sur la seringue. Appuyez sur le piston afin de libérer une goutte de solution puis injectez directement dans l'orifice de remplissage situé sous l'auto-injecteur. Deux « bips » sonores signalent la fin du remplissage indiquant le retrait de l'aiguille. Le système est sécurisé par un obturateur automatique empêchant les fuites. Les aiguilles utilisées sont éliminées immédiatement dans un collecteur adapté (boîte DASTRI®).

Avant l'application du nouvel auto-injecteur, la zone d'injection (abdomen, haut des cuisses, bras, hanches ou bas du dos) doit être désinfectée et laissée sèche. L'auto-injecteur, une fois rempli, doit être posé dans les 60 minutes. Il est appliqué fermement sur la peau à l'aide d'un adhésif intégré qui permet un maintien optimal durant 72 heures. L'injection sous-cutanée est automatisée : la canule souple s'insère elle-même après activation via la télécommande (touche « démarrer »). Ce dispositif, bien que simple d'utilisation après formation, requiert un suivi rigoureux pour garantir la bonne administration des doses de gonadoréline à intervalles réguliers (toutes les 90 à 120 minutes) selon la prescription médicale.

Attention : Le dispositif LutrePulse® est étanche mais pas la télécommande.

- Modalités de conservation :

- Avant reconstitution, la solution de Lutreléf® doit être conservée à température ambiante, sans dépasser 25°C, jusqu'à la date de péremption indiquée par le fabricant.
- Après reconstitution et remplissage du réservoir du dispositif Lutrepulse®, la solution reste stable pendant 72 heures. Passé ce délai, ou en cas de non-utilisation, les dispositifs doivent être rapportés à un professionnel de santé pour évaluation ou élimination selon les protocoles en vigueur.

- Précautions d'emploi
 - Contre-indications :
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - Présence de tumeurs hormono-dépendantes (sein, ovaire, utérus)
 - Adénomes hypothalamiques ou hypophysaires
 - Kystes de l'ovaire ou hypertrophie des ovaires non due à un SOPK
 - Anovulation d'origine non hypothalamique, notamment en cas d'insuffisance ovarienne primitive
- Effets indésirables : A titre exhaustif
 - Affections des organes de reproduction :
 - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO)
 - Ménorragies
 - Affections vasculaires : complications thrombo-emboliques notamment thrombo-phlébite superficielle
 - Affections dermatologiques et immunologiques :
 - Réactions au site d'injection notamment douleur, induration, prurit, urticaire, inflammation, infection, ou hématome.
 - Réactions allergiques (peu fréquentes) : peuvent se manifester par un collapsus cardiovasculaire, de l'hypotension, de la tachycardie, une perte de conscience, un œdème de Quincke, un bronchospasme, une dyspnée, un urticaire ou des rougeurs.
 - Affections gastro-intestinales : nausées, douleurs abdominales
 - Affections du système nerveux : maux de tête

Tableau 4 : Analogue de la GnRH (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)

ANALOGUE DE LA GnRH								
G n R H	LUTRELEF® (Liste I Remb. 100%)	3,2 mg	Aucune mention	Flacon A RECONSTITUER 1 auto-injecteur + 1 flacon / 3j Boîte x1	AUCUN Adm dans auto- injecteur (fourni par les centres ou en Set LutrePulse Boîte x3)		 < 25°C Date de péremption	 < 25°C 3 jours

II. Médicaments de contrôle de l'ovulation

A. Déclenchement de l'ovulation : gonadotrophines chorioniques humaines (hCG)

Chacune des parties évoquera successivement les deux spécialités disponibles sur le marché français, allant de la description du mécanisme général aux précautions d'emploi.

1. hCG recombinante : Ovitrelle®
2. hCG urinaire : HCG IBSA®

- Description et mécanisme d'action général

La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est une hormone glycoprotéique naturellement sécrétée par le syncytiotrophoblaste dès les premiers jours de la grossesse. En raison de sa forte homologie structurale avec la LH, elle mime les effets physiologiques : elle induit la reprise de la méiose ovocytaire, provoque la rupture folliculaire et permet la libération de l'ovocyte II. Elle soutient ensuite la formation du corps jaune, garantissant la sécrétion de progestérone. La chorio-gonadotrophine agit donc comme substitut de libération de la LH et déclenche l'ovulation.

Ces propriétés font de la hCG, un agent pharmacologique clé en PMA où elle est indiquée chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires afin de déclencher l'ovulation après une stimulation ovarienne contrôlée. Elle est également utilisée dans le cadre des protocoles de FIV pour induire la maturation ovocytaire finale avant la ponction folliculaire.

- Spécialités disponibles :

En France, deux formes pharmaceutiques d'hCG sont utilisées en PMA pour déclencher l'ovulation ou la maturation ovocytaire finale :

- hCG urinaire (Gonadotrophine chorionique humaine IBSA®) : extraite de l'urine de femmes enceintes, elle subit des étapes rigoureuses de purification et d'inactivation virale, garantissant un produit standardisé et microbiologiquement sûr. Elle est administrée par voie sous-cutanée à des doses de 5 000 à 10 000 UI, généralement 24 à 48 heures après confirmation d'une stimulation folliculaire efficace, suivie de rapports sexuels programmés ou d'une ponction en vue d'une FIV.
- hCG recombinante (Ovitrelle®) : obtenue par génie génétique à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), elle présente une pureté >95 % et une activité biologique constante. Elle est également administrée en injection sous-cutanée à dose fixe (250 µg), avec un protocole similaire.

Ces spécialités sont soumises à prescription médicale obligatoire et doivent être prescrites par un médecin spécialiste impliqué dans la prise en charge de l'infertilité (gynécologue-obstétricien, endocrinologue, ou spécialiste en maladie métabolique et/ou nutrition). Leur utilisation requiert une

surveillance médicale étroite, notamment par échographie et dosage hormonal, afin d'évaluer la réponse ovarienne avant administration. Les conditions de prescription et de suivi peuvent varier selon la spécialité prescrite.

Selon l'avis de la Commission de la Transparence (HAS, 6 juillet 2022), la spécialité Gonadotrophine chorionique humaine IBSA® a démontré une non-infériorité clinique par rapport à Ovitrelle®, notamment sur le nombre d'ovocytes recueillis en FIV, bien qu'aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V) n'ait été retenue (95).

- Posologie recommandée, conditionnement et durée de traitement

En PMA, l'administration d'hCG intervient généralement 36 heures avant la ponction ovocytaire ou l'insémination intra-utérine, réalisées en milieu spécialisé, dans le but de déclencher la maturation ovocytaire finale. Cette étape fait suite à une stimulation ovarienne contrôlée (environ 24 à 48 heures après la dernière administration de FSH / LH ou hMG), suivie par un monitoring rigoureux de la réponse ovarienne, via échographies pelviennes et dosages hormonaux (principalement de l'œstradiol). Lorsque plusieurs follicules atteignent un diamètre compris entre 16 et 18 mm et que le taux hormonal est jugé satisfaisant, une injection unique d'hCG est prescrite par le spécialiste, à un horaire précisément déterminé.

- Gonadotrophine chorionique IBSA® : se présente sous forme d'un flacon de poudre à reconstituer avec son solvant, accompagné d'une seringue et de deux aiguilles permettant une injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Elle est disponible sous un unique dosage à 5 000 UI, correspondant à la posologie habituellement utilisée en PMA. L'injection est réalisée sous supervision médicale, après confirmation d'une réponse folliculaire adéquate. La posologie peut être adaptée en fonction du risque de SHSO.
 - Ovitrelle® 250 µg (équivalente à environ 6 500 UI) : se présente en stylo pré-rempli de 0,5 ml prêt à l'emploi, fourni avec deux aiguilles (dont une de rechange). Ce dispositif est conçu pour une administration précise et facilitée, notamment en auto-injection exclusivement sous-cutanée. Son utilisation est planifiée environ 24 à 48 heures après la dernière injection de FSH ou d'hMG, en fonction de la réponse ovarienne évaluée et contrôlée. Il s'agit du seul conditionnement disponible actuellement pour cette spécialité.
- Modalités d'administration : À l'instar des gonadotrophines exogènes, ces deux spécialités suivent un protocole en trois temps : préparation de l'injection, administration, puis élimination du matériel. Si les étapes d'injection et d'élimination présentent des constantes, des différences techniques peuvent subsister. En revanche, la phase de préparation varie significativement selon la forme galénique et le dispositif utilisé.

Préparation de l'injection :

- Gonadotrophine chorionique IBSA® : Commencez par retirer le capuchon du solvant, puis vissez l'aiguille longue (verte) sur la seringue en conservant sa protection. Désinfectez le bouchon du flacon de poudre après en avoir retiré l'opercule. Retirez le capuchon de l'aiguille,

injectez lentement le solvant dans le flacon en évitant la formation de mousse, puis faites rouler doucement le flacon entre vos doigts jusqu'à dissolution complète. Prélevez ensuite la solution reconstituée dans la seringue. Remplacez le capuchon de l'aiguille avant de la jeter (dans le collecteur prévu à cet effet) et changez-la selon la voie d'administration : aiguille grise (courte) pour voie sous-cutanée, ou aiguille verte (longue) pour voie intramusculaire. Éliminez les bulles d'air en maintenant la seringue verticalement et en appuyant jusqu'à l'apparition d'une goutte à l'extrémité. Une fois la purge effectuée, procédez à l'injection sur la zone préalablement désinfectée.

Remarque : En cas de dose prescrite à 10 000 UI, reconstituez un second flacon de poudre en y injectant la solution obtenue du premier, selon les mêmes modalités.

Spécificités :

- Réalisation de l'injection à 45 ou 90°.
- Élimination du matériel : jetez l'ensemble seringue-aiguille (à usage unique), ainsi que les aiguilles ayant servies lors de la reconstitution dans un collecteur spécifique DASTRI®.
- Ovitrelle® : Retirez le capuchon protecteur du stylo, puis fixez une aiguille neuve en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage. Tournez ensuite le bouton de sélection de dose dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour afficher la dose prescrite dans la fenêtre (250 µg en général). En cas de prescription en clics, comptez chaque déclic sonore sans vous référer à une valeur numérique affichée. Retirez les capuchons protecteurs de l'aiguille, puis désinfectez la zone choisie avant de procéder à l'injection sous-cutanée.

Spécificités :

- Sélection de doses : la dose peut être corrigée en tournant l'embout dans le sens inverse.
- Réalisation de l'injection à 45° ou 90°, à la fin de l'injection le « 0 » doit apparaître dans l'écran.
- Élimination du matériel : l'injection étant unique, jetez le stylo dans une boîte DASTRI®.

Réalisation de l'injection :

Il est recommandé de varier quotidiennement le site d'injection afin de limiter les effets indésirables locaux (douleurs, rougeurs, indurations) et d'optimiser le confort et l'efficacité du traitement. Les zones les plus utilisées sont la paroi abdominale – en évitant un rayon de 4 cm autour de l'ombilic – et la face externe de la cuisse, bien que cette dernière présente une absorption plus variable. La gonadotrophine chorionique IBSA® peut également être administrée par voie intramusculaire, mais cette voie est strictement réservée aux professionnels de santé en raison de sa technicité et des risques associés.

Avant l'injection, une antisepsie rigoureuse est réalisée. La peau est pincée entre le pouce et l'index, puis l'aiguille est entièrement introduite sous un angle de 45° à 90°. L'injection doit être lente et continue pour limiter l'inconfort. Une fois le produit injecté, il est conseillé de maintenir l'aiguille en place une dizaine de secondes, puis d'appliquer une légère pression avec une compresse alcoolisée pour favoriser la diffusion.

Elimination du matériel : Cf. *Elimination des gonadotrophines exogènes (page 81)*

- Modalités de conservation :

- Gonadotrophine chorionique ISBA® : Avant son utilisation, le flacon de poudre doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C. Une fois reconstituée, la solution doit être utilisée immédiatement, afin de garantir son efficacité.
- Ovitrelle® : Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Toutefois, il peut être conservé à température ambiante, jusqu'à 25°C, pendant une durée maximale de 30 jours, tant que le stylo reste non ouvert et à l'abri de la lumière. Cette stabilité à température ambiante constitue un avantage important pour un usage ambulatoire, tout en veillant à ce que l'administration, étant unique, se fasse immédiatement après ouverture.

- Précautions d'emploi

Les deux spécialités présentent des profils d'effets indésirables et de contre-indications comparables, conformément aux données issues des autorisations de mise sur le marché (AMM), du Vidal et de la BDM. Ces traitements, indiqués pour déclencher l'ovulation en PMA, nécessitent une prescription rigoureuse et un suivi médical spécialisé, en particulier dans le cadre de la stimulation ovarienne contrôlée.

La contre-indication majeure à l'administration d'Ovitrelle® est la suspicion de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) en cours. Dans ce contexte, l'administration concomitante avec d'autres gonadotrophines le même jour est contre-indiquée. L'ovulation ne doit pas être déclenchée, ou, si nécessaire, peut être réalisée à l'aide d'une spécialité alternative telle que le Décapeptyl® 0,1 mg, conformément aux recommandations du spécialiste.

- Contre-indications

- Hypersensibilité à la gonadotrophine chorionique ou à l'un des excipients.
- Endocrinopathie non gonadique non contrôlée
- Carcinomes ovariens, utérins ou mammaires
- Saignements gynécologiques d'étiologie indéterminée.
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Malformations des organes génitaux ou fibromes incompatibles avec une grossesse.
- Tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus (Ovitrelle®)
- Kystes ovariens non liés au syndrome des ovaires polykystiques (Ovitrelle®)
- Accidents thrombo-emboliques évolutifs (Ovitrelle®)

- Effets indésirables

- Affections du système reproducteur / endocrinologique :
 - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) et kystes ovariens
 - Douleurs mammaires, tension pelvienne.
- Affections gastro-intestinales :
 - Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs et distensions abdominales.
- Affections du système nerveux et psychologique :
 - Céphalées, changements d'humeur (irritabilité, nervosité).
- Affections du système vasculaire :
 - Dans de rares cas : événements thromboemboliques (TVP, embolie pulmonaire), notamment chez les patientes prédisposées.
- Affections dermatologiques et immunologiques :
 - Réactions au site d'injection : hypersensibilité locale, douleur, rougeur, gonflement, érythème, induration, prurit, urticaire, œdème, hématome, infection locale (rare).

Tableau 5 : Gonadotrophines chorioniques humaines (hCG) (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)

TABLEAU N°3 : GONADOTROPHINES CHORIONIQUES HUMAINES (hCG)								
	DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation	
							Avant ouverture	Après
h C G	GONADO TROPHINE CHORIONIQUE® (Liste I Remb. 100%)	5 000 UI	SPE SUR Endo, Obst Gyn, MM	Flacon + Seringues A RECONSTITUER Boîte x1	AUCUN - 2 tailles fournies d'aiguilles (IM ou SC)	SC IM	 < 25°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
	OVITRELLE® (Liste I Remb. 100%)	250 µg	SPE SUR Endo, Obst Gyn, MM	Stylo pré-rempli + Aiguilles Boîte x1	AUCUN	SC	 2-8°C < 25°C 30 jours	X Utilisation immédiate

B. Prévention du pic prématuré de LH : Analogues de la GnRH ou LH-RH

a. Antagoniste de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH sont largement utilisés dans les protocoles de stimulation ovarienne contrôlée afin de prévenir un pic prématuré de LH, responsable d'une ovulation précoce pouvant compromettre le recueil ovocytaire. Leur action est rapide, directe et réversible, ce qui permet un contrôle précis du cycle ovarien.

1. Cétrorélix : Cetrotide®
2. Ganirélix : Ganirelix®, Orgalutran® et Fyremadel®

- Description et mécanisme d'action

Les antagonistes de la GnRH se distinguent des agonistes par leur action immédiate et compétitive sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH, sans phase initiale de stimulation (flare-up). Ces antagonistes se fixent aux récepteurs membranaires des cellules hypophysaires afin d'entrer en compétition avec la GnRH endogène. Cette inhibition directe induit une suppression rapide, réversible et dose-dépendante de la sécrétion des gonadotrophines, principalement de la **LH**, sans effet rebond. Leur administration permet un contrôle précis de la phase **folliculaire**, en limitant le risque de pic prématuré de LH et en optimisant le moment du déclenchement ovocytaire.

Dans le cadre des protocoles de fécondation *in vitro* (FIV) ou d'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), les antagonistes sont ainsi utilisés pour prévenir l'ovulation précoce et favoriser une synchronisation optimale du recueil ovocytaire.

- Spécialités disponibles

En France, seuls deux principes actifs antagonistes de la GnRH sont disponibles : le cétrorélix, un décapeptide synthétique obtenu par synthèse chimique en phase solide, et le ganirélix, de structure proche mais modifié pour améliorer sa biodisponibilité et renforcer son efficacité. Ces peptides sont entièrement fabriqués en laboratoire par synthèse chimique peptidique, sans recours à des sources biologiques humaines. Ce procédé garantit une pureté élevée (>95 %), une stabilité renforcée, ainsi qu'un profil de sécurité et de standardisation adapté aux protocoles de PMA. Leur structure modifiée leur permet de bloquer de manière rapide et réversible les récepteurs hypophysaires de la GnRH. Ces molécules sont formulées pour une administration sous-cutanée quotidienne. Ainsi, en France, ces deux principes actifs sont commercialisés sous différentes dénominations selon les laboratoires.

- Cétrorélix :
 - Cérotide®
- Ganirelix
 - Ganirelix®
 - Orgalutran®
 - Fyremadel®

La prescription de ces spécialités et leur renouvellement si nécessaire sont soumis à une surveillance particulière et réservés aux spécialistes en gynécologie, et/ou gynécologie-obstétrique, et/ou en endocrinologie et métabolisme.

- Posologie recommandée, conditionnement et durée de traitement

Bien que leurs principes actifs diffèrent, les quatre spécialités disponibles présentent des indications, mécanismes d'action et efficacités cliniques équivalents, en particulier dans la prévention du pic prématuré de LH au cours des protocoles de stimulation ovarienne contrôlée. Toutes sont formulées à posologie unique de 0,25 mg, administrer une fois par jour par voie sous-cutanée, à heure fixe, soit le matin, soit le soir, sans changement d'horaire au cours du cycle.

- Lorsque l'administration est prévue le matin, la dernière injection est effectuée le jour même du déclenchement de l'ovulation.
- En cas d'administration le soir, la dernière injection aura lieu la veille de l'injection déclenchante.

Cette posologie standardisée ne nécessite aucune adaptation individuelle dans la majorité des cas. Le traitement débute généralement à partir du 5^e ou 6^e jour de stimulation par FSH, ou dès que les follicules atteignent un diamètre supérieur à 14 mm, selon l'appréciation du médecin prescripteur. La durée d'administration est variable selon la réponse ovarienne, avec une moyenne de 4 à 6 jours consécutifs, et se poursuit jusqu'à l'administration de l'hCG, destinée à déclencher l'ovulation. La date et l'heure précises du déclenchement sont déterminées par le médecin, sur la base des données échographiques et biologiques (dosages hormonaux).

- Cétrotide® : Présentée sous forme d'un unique flacon-poudre contenant (0,25 mg de Cétrorélix) avec une seringue pré-remplie de solvant et deux aiguilles (20 G et 27 G).
- Ganirelix Mylan® (Mylan), Orgalutran® (MSD) et Fyremadel® (Ferring) : Présentées sous forme de seringues pré-remplies contenant 0,25 mg de ganirélix prêtes à l'emploi munie(s) d'une aiguille (27 G). Chaque spécialité est disponible en boîte unitaire (1 seringue) ou en boîte de 5 seringues, dont la délivrance est à adapter selon le schéma thérapeutique prescrit.

- Modalités d'administration : Pour ces 4 spécialités, la voie d'administration est la même soit une injection en sous-cutanée (SC), au niveau de l'abdomen (cétrotide) ou de la cuisse (ganerelix).

Préparation du dispositif :

- Cétrotide® : Chaque flacon contient 0,25 mg de cétrorélix, mais en raison des pertes lors de la reconstitution et de l'injection, environ 0,21 mg sont effectivement administrés. Débutez la préparation en retirant le capuchon extérieur de la seringue pré-remplie de solvant. Fixez-y l'aiguille longue en évitant tout contact avec l'aiguille, puis ôtez le bouchon coloré du flacon de poudre. Après désinfection et séchage de la surface du flacon, injectez-y lentement le solvant en évitant la formation de mousse, puis faites rouler doucement entre les doigts jusqu'à dissolution complète. Sans retirer la seringue, retournez le flacon tête en bas et aspirez doucement toute la solution reconstituée. Retirez la seringue en maintenant le piston puis replacez le capuchon protecteur afin de remplacer l'aiguille de reconstitution (longue) par l'aiguille courte d'administration. Avant injection, dirigez la seringue vers le haut, chassez les bulles d'air, et appuyez sur le piston jusqu'à l'apparition d'une goutte à l'extrémité de l'aiguille puis après désinfection, procédez à l'injection.
- Ganirelix Mylan® (Mylan), Orgalutran® (MSD) et Fyremadel® (Ferring) : Munissez-vous de la seringue pré-remplie et retirez le capuchon de protection de l'aiguille. Maintenez la seringue en position verticale, aiguille vers le haut, tapotez légèrement pour faire remonter les bulles d'air, puis appuyez doucement sur le piston jusqu'à l'apparition d'une goutte de solution. Désinfectez ensuite le site d'injection, avant de procéder à l'administration.

Le choix entre le cétrorélix et le ganirélix dépend principalement des préférences du praticien et de la patiente, notamment en ce qui concerne la présentation du médicament (poudre à reconstituer ou solution prête à l'emploi). Les deux options offrent une efficacité et une tolérance comparables.

Réalisation de l'injection : Suivre les modalités de l'injection des gonadotrophines exogènes qui sont identiques à celles des antagonistes, qui sont eux injectables uniquement à 90° (cf page 81).

Élimination du matériel :

Tous les dispositifs injectables, piquants ou tranchants, utilisés en PMA (aiguilles, seringues, stylos, flacons) doivent être éliminés dans un collecteur DASTRI®, même s'ils sont partiellement pleins ou vides.

- Les seringues (pré-remplies ou non) et flacons doivent être jetés en entier, sans tentative de réutilisation ni de re-capuchonnage.

Les déchets non perforants (compresses, sachets, emballages) doivent être éliminés avec les ordures ménagères. Enfin, un lavage soigneux des mains est recommandé après toute manipulation du matériel, afin de garantir une hygiène optimale.

- Modalités de conservation :

- Cétrotide® : Présenté sous forme de poudre à reconstituer, ce médicament était initialement stable à température ambiante (< 25°C) pendant un maximum de 3 mois avant ouverture. Cependant, selon les dernières recommandations, il doit désormais être conservé au réfrigérateur, entre +2 °C et +8 °C, afin de garantir sa stabilité et surtout à l'abri de la lumière.
- Ganirelix Mylan® (Mylan), Orgalutran® (MSD) et Fyremadel® (Ferring) : Ces seringues pré-remplies peuvent être conservées à température ambiante (< à 25°C) à l'abri de la lumière, jusqu'à leur date de péremption, sans nécessiter de réfrigération. Étant administrées en dose unique, elles ne requièrent pas de conservation après usage.

- Précautions d'emploi :

- Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'une des substances actives ou à l'un des excipients,
- Troubles hépatiques (sauf Cétrotide®) ou rénaux modérés à sévères,
- Grossesse et allaitement.

- Effets indésirables

- Affections des organes de reproduction et du sein : SHSO
- Affection du système nerveux : céphalées

- Affections dermatologiques et immunologiques (légères et transitoires) : réactions au site d'injection (douleur, induration, prurit, urticaire, inflammation, infection, œdème, ou hématome) et hypersensibilité
- Affections gastro-intestinales (peu fréquentes) : nausées
- Affections cardio-vasculaires (peu fréquentes) : malaises

Tableau 6 : Antagonistes GnRH (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)

TABLEAU N°4 : ANTAGONISTES GnRH						
DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation Avant ouverture Après
CETROTIDE® (Liste I Remb. 100%)	0,25 mg	  Endo, Obst Gyn, MM	Flacon + Seringues A RECONSTITUER Boîte x1	AUCUN	 2-8°C < 25°C 3 mois	 Utilisation immédiate
ORGALUTRAN® (Liste I Remb. 100%)	0,25 mg	   Endo, Obst Gyn, MM	Seringue pré-remplie prête à l'emploi Boîte x1 ou x5	AUCUN	 < 25°C Date de péremption	 Utilisation immédiate
FYREMADEL® (Générique d'ORGALUTRAN) (Liste I Remb. 100%)	0,25 mg	  Endo, Obst Gyn, MM	Seringue pré-remplie prête à l'emploi Boîte x1 ou x5	AUCUN	 < 25°C Date de péremption	 Utilisation immédiate
GANIRELIX® (Liste I Remb. 100%)	0,25 mg	  Endo, Obst Gyn, MM	Seringue pré-remplie + Aig. Boîte x1 ou x5	AUCUN	 < 25°C Date de péremption	 Utilisation immédiate

b. Agonistes de la GnRH

En France, les agonistes de la GnRH occupent une place spécifique dans les protocoles de PMA, notamment dans les schémas dits « longs » ou en déclenchement ovulatoire, en raison de leur capacité à moduler efficacement l'axe hypothalamo-hypophysaire.

1. Triptoreline : Decapeptyl® (blocage long ou déclenchement court)
2. Nafaréline : Synarel®

- Description et mécanisme d'action

Les agonistes de la GnRH sont des analogues synthétiques, produits par synthèse chimique peptidique. Entièrement fabriqués en laboratoire, ils présentent une pureté élevée (> 95 %) et une stabilité renforcée. Leurs modifications structurales leur confèrent une affinité supérieure et une demi-vie prolongée par rapport à la GnRH naturelle. Deux principales indications se dégagent dans le cadre de la PMA (notamment pour le Décapeptyl®) :

- Administrés de façon continue, dans les protocoles dits « longs » de FIV ou d'ICSI, initiés en phase lutéale ou folliculaire, ils provoquent initialement une élévation transitoire des taux de LH et FSH (effet « flare-up »), suivie d'une désensibilisation des récepteurs hypophysaires, conduisant à une inhibition réversible de la sécrétion des gonadotrophines. Cette suppression permet un contrôle précis de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et prévient les pics prématurés de LH pouvant compromettre la stimulation ovarienne tout en favorisant une croissance folliculaire homogène sous gonadotrophines exogène.

- Dans le protocole « court » agoniste, l'agoniste de la GnRH (par exemple Décapeptyl®) est introduit dès le début du cycle, généralement les jours 2 à 4, provoquant un effet "flare-up" : un pic initial de LH/FSH pendant environ 48 h. La stimulation ovarienne se fait simultanément avec des gonadotrophines à doses élevées (FSH et/ou LH, 300-450 UI/j), puis le déclenchement se fait 36 h après constat de la maturité folliculaire (3 follicules $\geq$ 17 mm, E2 > 1000 pg/mL), grâce au Décapeptyl® à 0,05–0,1 mg SC ou à l'hCG. Ce protocole est apprécié pour sa rapidité et son intensité, ce qui en fait un choix adapté aux mauvaises répondeuses.
- En fin de stimulation ovarienne, certains protocoles associent un agoniste de la GnRH à l'hCG pour induire la maturation ovocytaire finale, stratégie connue sous le nom de « dual trigger ». Ce schéma est particulièrement indiqué chez les patientes à risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), celles présentant un taux élevé d'ovocytes immatures (>15 – 20 %) ou une réponse suboptimale aux protocoles standards, ainsi que dans le cadre de certaines stratégies cliniques systématisées. Des études cliniques ont démontré que cette approche permet une amélioration significative des résultats reproductifs. En effet, une méta-analyse de huit essais randomisés incluant 1 048 participantes a révélé que le protocole dual trigger est associé à une augmentation du nombre d'ovocytes matures recueillis, du nombre d'embryons utilisables ainsi que du taux de naissances vivantes, comparativement au déclenchement par hCG seule. Ces résultats suggèrent que le dual trigger pourrait optimiser les chances de succès en PMA, tout en réduisant le risque d'SHSO (96).

Donc ces spécialités, utilisées dans le cadre de l'infertilité féminine sont à l'origine de la suppression du pic intercurrent de LH endogène et permettent une optimisation qualitative et quantitative de la folliculogénèse (75).

- Spécialités disponibles

Les analogues de la GnRH, issus de modifications structurales de la GnRH naturelle par substitution d'acides aminés, sont conçus pour renforcer leur affinité au récepteur hypophysaire et prolonger leur durée d'action. Le choix de la molécule, de la posologie et de la voie d'administration dépend du protocole retenu, du profil de la patiente et des préférences du centre de PMA. En France, seuls deux agonistes sont actuellement autorisés dans ce cadre :

- Décapeptyl® (triptoréline, laboratoire Ipsen) :
 - 0,1 mg : solution injectable sous-cutanée
 - 3 mg LP : suspension injectable intramusculaire à libération prolongée (28 jours)
- Synarel® (nafaréline, laboratoire Pfizer) : solution nasale dosée à 200 µg par pulvérisation

Quant au Synarel, il présente une action similaire avec l'avantage d'une administration nasale non invasive facilitant l'observance. Après plusieurs doses, il induit une désensibilisation des récepteurs hypophysaire, inhibant la sécrétion de FSH et de LH, et favorisant ainsi une maîtrise efficace du cycle ovarien et une maturation folliculaire de qualité.

La prescription de ces spécialités et leur renouvellement (si nécessaire), sont soumis à une surveillance particulière et réservés aux spécialistes en gynécologie, et/ou gynécologie-obstétrique, et/ou en endocrinologie et métabolisme.

- Posologie recommandée, conditionnement et durée de traitement

La posologie des agonistes de la GnRH dépend du protocole de PMA choisi (court, long, ou déclenchement ovulatoire) et de la réponse clinique de la patiente.

- Décapeptyl® 0,1 mg (triptoréline) : se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable, par voie sous-cutanée. Chaque boîte contient un flacon de poudre et une ampoule de solvant de 1 ml, conditionnée en boîte de 7 unités. En PMA, cette spécialité possède deux indications principales :
 - Dans le protocole court (« agoniste quotidien »), il est administré quotidiennement à partir du 2^e jour du cycle menstruel en association avec les gonadotrophines jusqu'à la veille du déclenchement ovulatoire, soit une durée moyenne de 10 à 12 jours.
 - Dans le cadre du protocole de double déclenchement (« dual trigger »), il est administré en une à deux injections sous-cutanées simultanément à une injection d'hCG (Ovitrelle® 250 µg ou gonadotrophines chorioniques 5 000 UI), afin de mimer le pic physiologique de LH. La date et l'heure exactes de l'administration sont déterminées par le médecin, en fin de stimulation ovarienne, dans un protocole associant un antagoniste de la GnRH (type Cétrotide® ou Orgalutran®). Cette double injection induira l'ovulation entre 36 et 42 heures après, planifiant ainsi la ponction ovocytaire.
- Décapeptyl® LP 3 mg (triptoréline à libération prolongée) se présente sous forme de poudre et solvant pour suspension injectable en intramusculaire, conditionnée en flacon unidose (3 mg), accompagné d'une ampoule de 2 ml de solvant, d'une seringue et de deux aiguilles. Il est utilisé dans les protocoles dits « longs », visant une désensibilisation hypophysaire préalable à la stimulation. L'injection unique est réalisée au 2^e jour du cycle ou en phase lutéale, selon les centres en association avec les gonadotrophines au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une FIV. Cependant le traitement par gonadotrophines est instauré lorsque la suppression hypophysaire est confirmée biologiquement, généralement 10 à 15 jours après l'injection (œstradiol < 50 pg/ml). Ce protocole vise une suppression complète de l'axe hypothalamo-hypophysaire, permettant un meilleur contrôle du cycle.
- Synarel® (nafaréline) est le seul agoniste de la GnRH disponible sous forme de flacon multidose nasal, dosée à 200 µg par pulvérisation (60 doses au total par flacon) en France. Il peut être initié en phase folliculaire (2^e jour du cycle) ou en phase lutéale (21^e jour du cycle), selon le protocole adopté. En fonction du protocole, la posologie diffère : en protocole « court », on administre 400 µg par jour (soit une pulvérisation matin et soir en changeant de narine) tout comme en protocole « long » en première intention. Seulement dans le protocole long, la posologie peut être augmentée à 800 µg par jour à raison de 2 pulvérisations (une dans chaque

narine) matin et soir. La réponse au traitement est généralement évaluée au bout de 3 semaines. En cas d'absence de suppression ovarienne, le traitement doit être interrompu au-delà de 12 semaines. La durée totale de traitement est adaptée en fonction de la réponse clinique et biologique (évaluation hormonale et échographique), dans le cadre d'un protocole long de stimulation.

- Modalités d'administration

Préparation du dispositif :

- Décapeptyl® (0,1 et 3 mg) : Prenez le flacon de poudre et retirez le capuchon protecteur. Saisissez une ampoule de solvant, tapotez son extrémité pour faire descendre tout le liquide, puis cassez-la avec précaution, idéalement à l'aide d'une compresse pour éviter les coupures. Fixez la grande aiguille sur la seringue, insérez-la dans l'ampoule tenue inclinée à 45°, puis aspirez l'intégralité du solvant. Injectez-le ensuite lentement dans le flacon de poudre en transperçant l'opercule central, tout en veillant à éviter la formation de mousse. Sans retirer l'aiguille, agitez doucement le flacon pour homogénéiser la solution. Retournez le flacon tête en bas, puis prélevez l'ensemble du liquide reconstitué sans relâcher le piston. Éliminez l'air résiduel de la seringue : tirez le piston pour faire descendre tout le liquide, puis poussez-le doucement. Remplacez le capuchon de la grande aiguille avant de la retirer et jetez-la dans la boîte DASTRI®. Fixez l'aiguille sous-cutanée, retirez sa protection, puis vérifiez son bon maintien. Expulsez une goutte de solution pour purger la seringue. Si vous obtenez un volume final compris entre 0,9 et 1 mL vous pouvez après désinfection, procédez à l'injection.

Réalisation de l'injection :

La réalisation de ces injections suit les mêmes modalités que les gonadotrophines exogènes qu'il s'agisse d'une administration uniquement à 90° en sous-cutanée ou en intra-musculaire (cf page 81).

La forme LP 3 mg de Décapeptyl®, à libération prolongée sur 28 jours, est réservée à l'administration intramusculaire (muscle fessier) par un professionnel de santé, en raison de son volume (2 mL), de sa technicité et des risques associés (douleur, hématome, inefficacité). L'auto-injection est contre-indiquée.

Élimination du matériel :

Tous les dispositifs injectables, piquants ou tranchants, utilisés en PMA (aiguilles, seringues, stylos, flacons) doivent être éliminés dans un DASTRI®, qu'ils soient partiellement pleins ou vides.

- Les flacons, ampoules et seringues doivent être jetés en entier, sans tentative de réutilisation ou de re-capuchonnage.

Les déchets non perforants (compresses, sachets, emballages) doivent être éliminés avec les ordures ménagères. Enfin, un lavage soigneux des mains est recommandé après toute manipulation du matériel, afin de garantir une hygiène optimale.

- Synarel® : Le spray nasal s'administre par une pulvérisation dans une narine, lors d'une brève inspiration, même en cas de rhume. Avant usage, retirez le capuchon protecteur et le clip de sécurité (à conserver et à remettre après chaque utilisation). Amorcez la pompe en effectuant plusieurs pressions rapides jusqu'à apparition d'une pulvérisation. Un lavage nasal préalable est recommandé pour optimiser l'absorption. Après avoir rincé et séché l'embout, placez le flacon en position verticale, inclinez légèrement la tête en avant et introduire l'embout dans la narine. Fermez l'autre narine, inspirez doucement et exercez une pression ferme et rapide. Penchez ensuite la tête légèrement en arrière pour favoriser la diffusion. Nettoyez l'embout (à l'horizontal) à l'eau chaude, le sécher, puis replacez le clip de sécurité et le capuchon. Alternez les narines à chaque prise pour limiter les irritations locales et respectez les horaires réguliers d'administration.

Important : respectez un délai d'au moins 30 minutes entre l'utilisation d'un décongestionnant nasal et l'administration de Synarel®, afin de ne pas altérer son absorption.

- Modalités de conservation

- Décapeptyl® : Quel que soit le dosage, il est à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Après reconstitution, il est recommandé d'utiliser immédiatement la solution.
- Synarel® : À conserver à température ambiante, ne devant pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière, dans son emballage d'origine. Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant un mois dans les mêmes conditions.

- Précautions d'emploi :

- Contre-indications :

- Hypersensibilité à la GnRH ou à ses analogues, ou à l'un des composants.
- Grossesse et allaitement.
- Traitement du cancer du sein chez la femme non ménopausée : l'initiation du traitement par inhibiteur de l'aromatase ne doit être réalisée qu'après obtention d'une suppression suffisante de la fonction ovarienne par la triptoréline (uniquement pour le Décapeptyl® 3 mg)
- Hémorragie gynécologique idiopathique (uniquement pour le Synarel®)

- Effets indésirables :

Les effets indésirables associés à l'utilisation des agonistes de la GnRH (tels que Décapeptyl® et Synarel®) sont principalement liés à la suppression de l'activité ovarienne et aux effets hormonaux induits par le traitement. Bien que les deux médicaments présentent des profils similaires, certains effets peuvent varier en fonction de la voie d'administration.

- Affections psychiatriques : troubles du sommeil (insomnie), de l'humeur, diminution de la libido, nervosité, dépression, labilité émotionnelle (Synarel®).
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges, paresthésies.

- Affections vasculaires : bouffées de chaleur, hypotension ou hypertension (Synarel®).
- Affections gastro-intestinales : nausées, douleurs, gêne et distension abdominales.
- Affections musculo-squelettiques : arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, douleurs dans les membres, diminution de la densité osseuse (Synarel®).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné, hyperhidrose, séborrhée, peau grasse, apparition anormale de poils. De plus, on note des irritations de la muqueuse nasale, spécifique à la voie intra-nasale (Synarel®).
- Affection respiratoire (spécifique au Synarel®) : rhinite
- Affections des organes de reproduction et du sein : dyspareunie, saignements génitaux (vaginaux, hémorragie de privation), SHSO, hypertrophie ovarienne, sécheresse vulvo-vaginale, douleur pelvienne et mammaire, modification du volume des seins.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : appétit diminué, rétention liquidienne, changement de poids (Synarel®)
- Affections immunitaires : hypersensibilité, réactions au site d'injection (pour Décapeptyl®) notamment douleur, gonflement, érythème, inflammation, œdèmes périphériques.
- Affections endocriniennes : déficit en œstrogènes

Attention : il peut y avoir une diminution de la masse osseuse et risque accru d'ostéoporose, particulièrement avec l'utilisation prolongée de ces traitements.

Tableau 7 : Agonistes de la GnRH (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)

TABLEAU N°5 : AGONISTES GnRH							
DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation Avant ouverture Après	
DECAPEPTYL® <i>0,1 mg : (Liste I Remb. 100%)</i>	0,1 mg	SUR	Flacons + ampoules A RECONSTITUER Boite x7	Agoniste : 7 seringues (2 mL) + aiguilles pour reconstitution et injections quotidiennes Déclenchement : 1 ou 2 seringues (2 mL) + aiguilles pour reconstitution et injection unique	SC	 < 25°C Date de péremption	 Utilisation immédiate
	3 mg	SUR	Flacon + ampoule A RECONSTITUER Boite x1	AUCUN Injection mensuelle (Par infirmière ou médecin)	IM	 < 25°C Date de péremption	 Utilisation immédiate
SYNAREL® <i>(Liste I Remb. 65%)</i>	0,2 mg	SUR	Spray nasal (Alterner les narines) Boite x1 = 60 pulvérisations	AUCUN Nécessite un amorçage pour la 1ère utilisation	Nasale	 < 25°C Date de péremption	 < 25°C 1 mois

III. Médicaments de soutien hormonal

A. Soutien de la phase folliculaire : les œstrogènes

Pour les deux premières étapes (stimulation et ovulation), des spécialités injectables sont utilisées.

Cette section est susceptible d'évoluer, compte tenu des récentes modifications de l'offre pharmaceutique. Plusieurs dispositifs transdermiques à base d'œstrogènes ont été progressivement retirés du marché français pour des motifs principalement économiques et industriels, sans lien avec leur sécurité ou leur efficacité (ex. : Estrapatch® et Oesclim® en 2022, VivelleDot® en 2021). Actuellement, seules quelques spécialités à base d'oestradiol ou d'oestriol restent disponibles. Certaines formes alternatives, telles que les gels (Estreva® 0,1 %), les crèmes vaginales (Physiogine® 0,1 %) ou les ovules (Physiogine®, non remboursé), peuvent également être prescrites.

Toutefois, dans le cadre de la PMA, seules certaines spécialités sont couramment utilisées, notamment les patchs à base d'oestradiol ou les comprimés oraux contenant du 17 bêta-oestradiol hémihydraté. Il est à noter que, bien que fréquemment présents dans les ordonnances liées aux protocoles de PMA, ces médicaments ne disposent pas d'une autorisation spécifique pour cette indication.

- Description et mécanisme d'action général

Comme vu dans la section précédente, les œstrogènes sont des hormones sexuelles stéroïdiennes essentielles à la régulation du cycle menstruel, au développement des caractères sexuels secondaires et à la préparation de l'endomètre. On distingue trois formes principales chez la femme :

- Œstradiol (E2) : forme prédominante, la plus active sur le plan biologique, essentielle chez la femme en âge de procréer ;
- Œstrone (E1) : hormone moins active, prédominante après la ménopause ;
- Œstriol (E3) : faiblement actif, majoritairement produit pendant la grossesse (retrouvé dans la spécialité Physiogine® en comprimé, en crème vaginale ou en ovule).

En PMA, l'oestradiol représente la forme oestrogénique la plus couramment utilisée. Il est administré de façon exogène sous deux formes, l'oestradiol ou le 17 β-oestradiol dans le but de favoriser une croissance endométriale optimale. Bien que les monographies mentionnent uniquement une indication dans le traitement des symptômes de la ménopause liés à un déficit en œstrogènes, son usage en PMA est justifié en cas d'activité ovarienne absente, insuffisante ou médicalement suspendue. Son utilisation s'inscrit donc dans les protocoles de préparation endométriale artificielle, notamment lors des cycles substitués de fécondation *in vitro* (FIV), des transferts d'embryons congelés (TEC) ou encore dans le cadre d'un don d'ovocytes.

- Spécialités disponibles

Cette partie traitera uniquement des spécialités pharmaceutiques à base d'œstradiol disponibles en France utilisées en PMA (97). Leur choix dépend de la voie d'administration, de la tolérance, du contexte clinique et des préférences du prescripteur.

Voie orale :

- Provames® : spécialité la plus fréquemment prescrite, il s'agit de comprimés pelliculés dosés à 1 mg ou 2 mg de 17 bêta-œstradiol hémihydraté (de synthèse)
- Oromone® : comprimés dosés à 1 mg ou 2 mg de 17 bêta-œstradiol hémihydraté (de synthèse)

Voie transdermique (patches) :

- Dermestril® : patches délivrant 25, 50 ou 100 µg/j d'œstradiol
- Thaïs® : patches dosés à 25 ou 50 µg/j d'œstradiol

En France, les œstrogènes utilisés dans le cadre de la PMA peuvent être prescrits par tout médecin, mais leur utilisation relève principalement des spécialistes en gynécologie ou en médecine de la reproduction. Si les médecins généralistes peuvent participer au suivi des patientes, la prescription initiale et l'ajustement posologique sont le plus souvent réalisés par les spécialistes. Le pharmacien occupe un rôle clé dans la sécurisation des délivrances hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM), bien que ces spécialités soient inscrites sur la liste II et remboursées à 65 % dans le cadre de leur indication initiale. Il veille également à la bonne observance du traitement et à la délivrance d'une information thérapeutique adaptée à chaque (80).

- Posologie recommandée, conditionnement et durée de traitement

La posologie des œstrogènes varie en fonction du protocole de stimulation et de la réponse individuelle de la patiente ainsi que de la voie d'administration.

Voie orale

En France, deux spécialités orales à base d'œstradiol sont couramment utilisées dans les protocoles de PMA : Provames® et Oromone®, disponibles chacune en deux dosages (1 mg ou 2 mg). Le Provames® se présente sous forme de comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes de 28 ou 30 comprimés. L'Oromone® est également formulé en comprimé pelliculé, disponible exclusivement en plaquettes de 28 comprimés, quel que soit le dosage (1 mg ou 2 mg).

Le traitement est généralement initié en début de cycle menstruel (entre J1 et J3), mais peut également débuter en fin de cycle précédent (à partir du 21^e jour) ou après blocage ovarien par agoniste ou antagoniste de la GnRH, en fonction du protocole établi par le centre de PMA.

La posologie est variable, mais suit des schémas standards validés par les centres spécialisés. L'œstradiol est administré par voie orale à une dose quotidienne de 2 à 6 mg, répartie en 1 à 3 prises par jour, selon l'épaisseur endométriale évaluée par échographie trans-vaginale. Une posologie fréquente consiste à prescrire 1 comprimé de 2 mg matin et soir (soit 4 mg/j), avec une adaptation possible au cours du traitement. La durée du traitement est habituellement de 10 à 14 jours, jusqu'à l'obtention d'un endomètre d'aspect trilaminaire d'épaisseur suffisante (souvent > 7 mm), moment auquel peut être programmé le transfert embryonnaire.

D'un point de vue officinal, une attention particulière doit être portée à la posologie cumulative et à la durée du traitement, qui peut nécessiter plusieurs boîtes successives.

Voie transdermique (patches)

Les patches transdermiques à base d'œstradiol sont disponibles sous boîtes de 8 unités (Dermestril® et Thais®). Il est important de noter que les doses d'œstrogènes sont prescrites en fonctions des bilans biologiques (dosages hormonaux) et cliniques (épaisseur endomètre), les patches étant disponibles sous les dosages de 25, 50, et 100 µg/24 h (uniquement pour le Dermestril®). Cependant, en PMA, la prescription standard prévoit généralement une dose (adaptée en fonction du protocole) à changer tous les 2 à 3 jours.

- Modalités d'administration

- Voie orale : En France, l'œstradiol hémihydraté est uniquement disponible, dans le cadre de la PMA, sous forme de comprimés pelliculés administrés par voie orale, via les spécialités Provames® et Oromone®. Cette voie d'administration est privilégiée pour sa simplicité, sa bonne observance et son efficacité cliniquement démontrée. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau, à heures fixes, afin d'assurer une imprégnation hormonale stable.
- Voie transdermique (patches) : Les patches transdermiques doivent être appliqués sur une peau propre et sèche, en évitant les zones de peau formant des plis (en mouvements), ni les zones soumises à des pressions fréquentes (ceinture), présentant des coupures, des boutons, des taches ou des crèmes. Ils ne doivent pas être appliqués sur les seins. Les zones recommandées pour l'application sont les hanches, les fesses ou le ventre en variant de site à chaque nouvelle application. Pour cela, le patch doit être retiré de son sachet sans utiliser de ciseaux. Il est conseillé de manipuler le patch par les bords pour éviter de toucher la surface adhésive. Après avoir enlevé la première partie du film protecteur, le patch doit être appliqué fermement sur la peau et maintenu en place pendant environ 10 secondes pour garantir une bonne adhésion. Il est possible de se doucher sans retirer le patch.
Si le patch se décolle prématurément, il doit être repositionné sur une peau sèche. Si cela n'est pas possible, un patch neuf doit être appliqué et retiré à la date initialement prévue. Le rythme des changements doit être respecté. En cas d'oubli, le patch doit être appliqué immédiatement et le schéma thérapeutique repris comme prévu. Les patches ne doivent pas être exposés directement au soleil. La posologie peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient (généralement laisser en place durant 48h). Pour enlever un patch, il vous suffit de détacher un bord et de tirer doucement.

- Modalités de conservation

- Voie orale : Les comprimés d'œstrogènes doivent être conservés à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité, conformément aux recommandations du fabricant jusqu'à la date de péremption.
- Voie transdermique : Les patchs transdermiques doivent être conservés à température ambiante, inférieure à 25°C, jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage.

- Précautions d'emploi :

Dans cette dernière section dédiée aux œstrogènes, en raison de leurs similarités concernant les contre-indications et les effets indésirables, les deux voies d'administration seront abordées ensemble.

- Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'oestradiol ou à l'un des composants du médicament.
- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein.
- Tumeurs malignes oestrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre).
- Hémorragie gynécologique idiopathique.
- Hyperplasie endométriale non traitée.
- Antécédent ancien ou récent d'accident thromboembolique, qu'il soit artériel (angor, infarctus du myocarde) ou veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), ou d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- Affection ou antécédents hépatique (aiguë), jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrie
- Troubles thrombophiliques connus (par exemple déficit en protéine C, S ou antithrombine).

- Effets indésirables :

Ces traitements sont en général bien tolérés. Ils peuvent provoquer des effets indésirables liés à l'imprégnation oestrogénique :

- Affection du système immunitaire : hypersensibilité
- Affection du métabolisme et de la nutrition : prise ou perte de poids
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges
- Affections cardiaques et vasculaires : palpitations, hypertension, thrombo-embolie veineuse
- Affections oculaires : troubles visuels (excepté Provames®)
- Affections des organes de reproduction et du sein : saignements vaginaux / utérins (spotting), troubles menstruels / métrorragies, dysménorrhée, hyperplasie endométriale, tension/douleur mammaire (voire hypertrophie mammaire pour Provames®)

- Affections dermatologiques : rash, prurit, sècheresse cutanée, décoloration cutanée, urticaire
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction au site d'administration (notamment pour les patchs transdermiques), œdème, fatigue, rétention hydrique (avec Provames®)
- Affections psychiatriques : nervosité, insomnies, humeur dépressive
- Affections gastro-intestinales : nausées / vomissements, douleurs et distension abdominales, diarrhées, dyspepsie
- Affections hépato-biliaires : fonction hépatique anormale (patchs), troubles de la vésicule biliaire pour Oromone®.
- Affections neuro-musculaires (dispositifs transdermiques) : dorsalgie
- Affections infectieuses d'origine fongique : vaginite, candidose vaginale

Tableau 8 : Œstrogènes (oestradiol) (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)

TABLEAU N°6 : OESTROGENES (Oestradiol)						
DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation Avant ouverture Après
OROMONE® (Liste II Remb. 65%)	1 mg 2 mg		Comprimés pelliculés	AUCUN	Orale	
			Boîte x28			
PROVAMES® (Liste II Remb. 65%)	1 mg 2 mg		Comprimés pelliculés	AUCUN	Orale	
			Boîte x28 ou x 30			
DERMESTRIL® (Liste II Remb. 65%)	25 µg 50 µg 100 µg		Patchs trans-dermiques	AUCUN	Cut	 < 25°C Date de péremption  Utilisation immédiate
			Boîte x8			
THAIS® (Liste II Remb. 65%)	25 µg 50 µg		Patchs trans-dermiques	AUCUN	Cut	 < 25°C Date de péremption  Utilisation immédiate
			Boîte x8			

B. Soutien de la phase lutéale : les progestatifs en PMA

Dans le cadre du soutien hormonal de la phase lutéale, la progestérone peut être administrée par voie orale, vaginale ou injectable. Une étude comparative française publiée en 2022 (98) a mis en évidence une efficacité clinique équivalente entre la voie orale et vaginale en termes de taux de grossesse. Toutefois, la voie orale semble offrir une meilleure tolérance et une observance accrue, étant souvent perçue comme plus confortable et pratique par les patientes. Par ailleurs, les données disponibles sur l'innocuité de la dydrogesterone (voie orale) sont globalement rassurantes, bien qu'un suivi à long terme reste nécessaire.

- Description et mécanisme d'action général

Les progestatifs imitent l'action de la progestérone naturelle, hormone clé de la phase lutéale, et sont essentiels pour compenser une insuffisance lutéale fréquente après stimulation ovarienne en PMA (FIV, ICSI) (47).

Les progestatifs selon leurs indications, ont pour objectif le soutien de phase lutéale dans les protocoles de stimulation ovarienne en vue d'une insémination intra-utérine (IIU), ou d'une fécondation *in vitro* (FIV) avec ou sans don d'ovocytes, ou encore lors des transferts d'embryons congelés (TEC).

- Spécialités disponibles

Les spécialités à base de progestérone ou de dérivés synthétiques sont utilisées pour pallier l'insuffisance lutéale induite par la stimulation ovarienne, favoriser l'implantation embryonnaire et soutenir précocement la gestation. Selon leur forme galénique, elles peuvent être administrées par injectable, orale ou vaginale. De plus, toutes les spécialités possèdent une indication dans le cadre de la PMA.

Voie vaginale : Liste I, remboursé à 65% excepté Crinone® qui n'est pas remboursé

La progestérone naturelle micronisée d'origine végétale est disponible sous forme de capsules vaginales (Utrogestan®, EstimaGé®, Progestan®). Bien qu'administrée localement, elle induit une absorption systémique rapide et exerce une action directe sur l'endomètre.

On retrouve une autre spécialité, qui elle possède une indication dans le domaine de la PMA mais qui n'est cependant pas remboursée, sous forme de gel vaginal, Crinone® assurant une libération prolongée de progestérone naturelle au niveau local, avec une bonne tolérance et une efficacité ciblée sur la muqueuse utérine.

Voie orale : Liste I, remboursé à 65%

La dydrogestérone, progestatif de synthèse, est représentée par la spécialité Duphaston®. Administrée oralement, elle mime l'effet de la progestérone sur l'endomètre bien qu'elle diffère structuellement. Son utilisation reste fréquente dans certains protocoles de PMA, notamment pour sa facilité d'administration.

Voie injectable : Liste I, non remboursé

La forme injectable de progestérone, Progiron®, permet une administration sous-cutanée, avec une biodisponibilité élevée. Elle est indiquée pour la supplémentation lutéale au cours des cycles de FIV, chez des patientes ne pouvant pas utiliser ou tolérer les préparations vaginales. Cette forme permet une libération prolongée, bien que son utilisation soit parfois contraignante en raison des modalités d'injection.

Dans le cadre de la PMA, l'ensemble des spécialités citées, à base de progestérone utilisées possède une indication spécifique en PMA. Toutes sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses, avec un taux de remboursement fixé à 65 %, à l'exception de Crinone® et Progiron®, qui ne bénéficient d'aucune prise en charge par l'Assurance Maladie.

La prescription peut être réalisée par un médecin généraliste ou un spécialiste (gynécologue, endocrinologue, praticien en médecine de la reproduction), notamment en cas de relais ou de renouvellement. Néanmoins, l'instauration du traitement progestatif, en particulier dans les protocoles spécialisés (évoqués précédemment), est le plus souvent assurée par un spécialiste en fertilité, en lien avec le centre de prise en charge.

- Posologie recommandée, conditionnement et durée de traitement :

Dans les protocoles de PMA, le début du traitement par progestatifs varie selon la technique utilisée.

- Utrogestan®, Estima® et Progestan® disponibles sous forme de gélules ou capsules à usage vaginal ou oral, ces spécialités sont proposées en dosages de 100 mg (boîtes de 30 ou 90 unités) ou 200 mg (boîtes de 15 ou 45 unités). Seule la spécialité Utrogestan®, ne possède pas de conditionnement par 90 capsules. Pour la FIV, ils sont initiés le jour de la ponction ovocytaire ou le lendemain, tandis qu'en cas de transfert d'embryons congelés ou de don d'ovocytes, ils débutent généralement le jour du transfert. En insémination intra-utérine (IIU), leur prescription est moins systématique, mais recommandée en cas de stimulation ovarienne. Dans ce contexte, les progestatifs sont introduits environ 2 à 3 jours après l'insémination, afin de soutenir une phase lutéale souvent fragilisée par l'induction de l'ovulation.
 - Pour le don d'ovocyte : 100 mg par jour le 13^e et 14^e jour du cycle de transfert puis 200 mg par jour du 15^e au 25^e jour (en une ou deux prises par jour). A partir du 26^e jour du cycle, en cas de confirmation de grossesse, la posologie peut être adaptée et ajustée jusqu'à 600 mg par jour en trois prises.
 - En cas de FIV : à partir du déclenchement de l'ovulation, il peut être prescrit de 400 à 600 mg par jour.
 - En cas de dysovulation : la posologie recommandée est entre 200 et 300 mg par jour en deux prises à partir du 17^e jour du cycle et ceux pendant 10 jours.
- Crinone® (80 mg/g), gel vaginal à base de progestérone (90 mg/dose), est administré à raison d'une application par jour à partir du jour du transfert et peut être utilisé pendant au maximum 30 jours. Ce traitement localisé, non remboursé, est proposé en boîtes de 15 unidoses (tubes de 15 g).
- Duphaston® (10 mg), contenant 10 mg de dydrogestérone sous forme de comprimés pelliculés, est administré par voie orale à raison d'un comprimé deux fois par jour du 16^e au 25^e jour du cycle. Ils sont présentés dans un conditionnement de 10 comprimés par boîte.
- Progiron® (25 mg), forme injectable de progestérone, est indiqué en soutien lutéal notamment en FIV, avec don d'ovocytes ou en TEC. Il est administré en sous-cutanée à raison de 25 mg par jour (chaque flacon de 1 ml contient 25 mg de progestérone). Le conditionnement de cette spécialité se présente par boîtes de 7 flacons.

Quel que soit le médicament prescrit, le traitement progestatif est habituellement poursuivi jusqu'à la confirmation biologique de la grossesse, puis peut être prolongé jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée si

nécessaire. Toutefois, certaines spécialités présentent des limites d'utilisation spécifiques : la durée d'utilisation du Crinone® ne doit pas excéder 30 jours consécutifs, tandis que celle du Duphaston® est limitée jusqu'au 25^e jour du cycle.

- Modalités d'administration

- Utrogestan® / Estima / Progestan® : ces progestatifs peuvent être administrés par voie vaginale ou orale. La voie vaginale est généralement recommandée et privilégiée pour une meilleure absorption et une action plus ciblée.
 - Voie orale : les capsules doivent être avalées à distance des repas, de préférence le soir au coucher à heure fixe avec un verre d'eau sans être croquées.
 - Voie vaginale : quelques précautions sont nécessaires pour garantir une utilisation correcte, hygiénique et efficace. Commencez par un lavage soigné des mains à l'eau et au savon avant chaque administration. Veillez à ce que vos ongles soient courts et propres afin d'éviter toute lésion de la muqueuse vaginale. Il est recommandé d'être en position allongée ou semi-allongée (sur le dos, genoux repliés) pour faciliter l'insertion. Introduisez la capsule profondément dans le vagin à l'aide du doigt, idéalement le soir au coucher pour limiter les pertes vaginales. Une fois insérée, la capsule fond grâce à la chaleur corporelle: un écoulement blanc ou jaunâtre est normal et ne signifie pas une mauvaise absorption. Portez un protège-slip si nécessaire.
- Crinone® : le gel est appliqué une fois par jour, de préférence le matin, à l'aide d'un applicateur à usage unique. Détachez un applicateur de la barrette, retirez le capuchon et insérez doucement l'embout profondément dans le vagin en position allongée, les genoux légèrement pliés. Pressez le piston pour délivrer tout le gel, puis retirez l'applicateur en le jetant immédiatement.

Remarque : Il est conseillé d'éviter les rapports sexuels dans les heures suivant l'application pour ne pas altérer la diffusion du produit.

- Duphaston® : ce médicament est administré par voie orale sous forme de comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, sans les croquer ni les mâcher. En cas de prises multiples, il faut veiller à les répartir régulièrement sur la journée.
- Progiron® : il est administré par voie injectable, en sous-cutanée. Débutez par un lavage des mains soigneux à l'eau et au savon puis les sécher. Rassemblez le matériel nécessaire (seringue pré-remplie de Progiron®) mais attention, tout matériel n'est pas fourni dans le contenant de la spécialité notamment les compresses, un désinfectant, et conteneur DASTRI® qui doivent être fournis par le pharmacien. Procédez à la désinfection à l'aide d'une compresse alcoolisée de la zone d'injection choisie (ventre ou partie haute de la cuisse) et laissez-la sécher. Retirez le capuchon de la seringue puis pincer avec l'autre main fermement la peau au point d'injection entre le pouce et l'index. Puis injectez lentement la totalité de la solution perpendiculairement à la peau, en laissant la seringue en place 10 secondes. Retirez l'aiguille et jetez la seringue dans la boîte DASTRI®. Enfin appliquez une légère pression au point d'injection à l'aide d'une compresse propre avant de vous laver de nouveau les mains.

- Modalités de conservation

Les six spécialités détaillées précédemment, se conservent à température ambiante (inférieure à 25°C), avec quelques spécificités :

- Utrogestan® / Estima® / Progestan® : à conserver à température ambiante (inférieure à 25°C).
- Crinone® : à conserver à température ambiante ne dépassant pas 25°C, à l'abri de l'humidité et de la chaleur excessive.
- Duphaston® : à conserver à température ambiante, dans son emballage d'origine.
- Progiron® : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Si une injection est ouverte, étant à usage unique, elle doit être jetée.

- Précautions d'emploi :

L'administration par voie vaginale permet une diffusion directe de la progestérone au niveau de la muqueuse utérine, optimisant son efficacité tout en limitant les effets indésirables systémiques.

- Utrogestan® / EstimaGé® / Progestan® :
 - Contre-indications
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants dont le soja contenu dans les capsules (attention huile d'arachide dans EstimaGé® et huile de tournesol dans Utrogestan® et Progestan®).
 - Altérations graves de la fonction hépatique.
 - Effets indésirables : Uniquement pour la voie orale
 - Affections psychiatriques : somnolence (qui peut induire une adaptation de posologie ou le changement de voie d'administration) ou sensations vertigineuses fugaces, survenant 1 à 3 heures après ingestion du produit.
 - Affections gynécologiques et endocrinologiques : raccourcissement du cycle menstruel ou saignements intercurrents.
- Crinone® :
 - Contre-indications
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - Saignements vaginaux n'ayant pas fait l'objet d'un diagnostic.
 - Cancer du sein ou des organes génitaux, connu ou suspecté.
 - Porphyrie
 - Thrombophlébite, troubles thromboemboliques, accident vasculaire cérébral ou antécédents de ces pathologies.
 - Fausse couche précoce incomplète ou grossesse arrêtée.

- Effets indésirables :
 - Affection psychiatrique : somnolence
 - Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales / crampes
 - Affections des organes de reproduction et des seins : sensibilité mammaire, saignements inter-menstruels
 - Affections générales et anomalies au site d'administration : céphalées, irritations vaginales et autres réactions légères au site d'application
 - Affections du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité avec éruption cutanée généralisée et démangeaisons, gonflement vulvo-vaginal, gonflement des seins et du visage
- Duphaston® :
 - Contre-indications
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - Hémorragie gynécologique d'étiologie inconnue
 - Tumeur hormono-dépendante
 - Effets indésirables :
 - Affections dermatologiques : prurit, éruption cutanée et urticaire
 - Affections hépatobiliaires : altérations de la fonction hépatique (ictère, asthénie ou malaise)
 - Affections gynécologiques : dysménorrhée, aménorrhée, ménorragie, irrégularité menstruelle, métrorragie, oligoménorrhée, mastodynies
 - Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements et douleurs abdominales
 - Affections du système nerveux : céphalées, migraines, vertiges voire somnolence
 - Affection psychiatrique : humeur dépressive
- Progiron® :
 - Contre-indications
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - Antécédent ancien ou récent d'accident thromboembolique, thrombophlébite, AVC, d'embolie pulmonaire (EP)
 - Antécédent de cancer : organes génitaux féminins, du sein
 - Hémorragie gynécologique idiopathique
 - Avortement incomplet ou grossesse extra-utérine
 - Antécédent de cholestase, prurit sévère ou pemphigoïde gravidique

- Hépatopathie sévère
- Porphyrisme
- Effets indésirables :
 - Affections dermatologiques : prurit et éruptions cutanées
 - Affections des organes de reproduction et du sein : prurit/gêne vulvo-vaginale, pertes vaginales, sensibilité et douleur mammaires, SHSO, hémorragie vaginale, inflammation vaginale, contraction utérine.
 - Affections liées à l'administration : réaction, induration, hématome au site d'injection
 - Affection psychiatrique : trouble de l'humeur
 - Affections gastro-intestinales : distension et douleur abdominale, nausées, vomissements et constipation
 - Affections du système nerveux : céphalées, vertiges, somnolence
 - Affections générales : douleur, sensation de chaleur, fatigue, malaise

Remarque : Base de données Claude Bernard (87)

Concernant le soutien hormonal, qu'il s'agisse des œstrogènes ou des progestatifs, leur métabolisme peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anti-convulsifs (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine). Paradoxalement, le ritonavir et le nelfinavir en tant que puissants inducteurs enzymatiques, ont des propriétés inductrices sur les progestatifs.

De plus, les préparations à base de plante contenant du millepertuis pourraient modifier leur métabolisme.

Tableau 9 : Progestatifs (progestérone) (résumé pour le livret « Guide d'aide à la dispensation »)

TABLEAU N°7 : PROGESTATIFS (Progestérone)							
DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation Avant ouverture Après	
ESTIMA® Gé (Générique de l'UTROGESTAN) UTROGESTAN® PROGESTAN® <i>(Liste I Remb. 65%)</i>	100 mg		Capsules orale et vaginale Boîte x30 ou 90*	AUCUN	Orale Vag	< 30°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
	200 mg		Capsules orale et vaginale Boîte x15 ou 45	AUCUN	Orale Vag	< 30°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
CRINONE® <i>(Liste I, NON remboursé)</i>	80 mg/g		Gel vaginal unidose Boîte x15	AUCUN	Vag	< 25°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
DUPHASTON® <i>(Liste I Remb. 65%)</i>	10 mg		Comprimés pelliculés Boîte x10	AUCUN	Orale	< 30°C Date de péremption	X Utilisation immédiate
PROGIRON® <i>(Liste I, NON remboursé)</i>	25 mg		Seringues pré-remplies prêtes à l'emploi Boîte x7	AUCUN	SC	< 25°C Date de péremption	X Utilisation immédiate

3. Gestion officinale des traitements de PMA : enjeux logistiques et rôles du pharmacien

La prise en charge médicamenteuse requiert une rigueur absolue organisationnelle et une compétence pharmaceutique accrue, en raison de la complexité des protocoles, des délais restreints de dispensation et du coût élevé des spécialités impliquées.

Le pharmacien d'officine occupe ainsi une position stratégique dans la sécurisation de l'accès aux traitements.

A. Anticipation logistique et gestion des posologies spécifiques

Les protocoles de stimulation ovarienne reposent sur une coordination étroite avec le cycle menstruel et les données biologiques de la patiente, impliquant une rigueur temporelle absolue dans l'administration des traitements. Une attention particulière doit être portée à la présence éventuelle de mentions réglementaires spécifiques, telles que la désignation de médicament d'exception ou l'exigence d'une prescription sécurisée, qui conditionnent la conformité de la dispensation dans le cadre de la procréation médicalement assistée.

Dans la majorité des officines, l'absence en stock de ces traitements s'explique par leur coût élevé, leur faible fréquence de prescription en dehors des centres spécialisés, ainsi que par la diversité des principes actifs et dispositifs disponibles (99). Le pharmacien doit alors s'assurer de la disponibilité immédiate des spécialités prescrites ou, le cas échéant, organiser sans délai leur commande selon les délais d'approvisionnement des grossistes-répartiteurs. Cette démarche suppose une parfaite maîtrise des posologies exprimées en unités internationales (UI), des présentations disponibles – telles que stylos pré-remplis, flacons-poudres ou seringues – ainsi que de la durée prévue du traitement, afin de déterminer avec précision le nombre total d'unités nécessaires. Le calcul du nombre de stylos ou d'unités à délivrer doit également tenir compte du confort d'utilisation pour la patiente, en privilégiant des modalités d'administration simples, ergonomiques et cohérentes avec la durée du traitement prescrit, afin de favoriser l'observance thérapeutique et de limiter les manipulations sources d'erreurs ou d'anxiété.

Ce travail d'anticipation et de coordination, alliant expertise thérapeutique et efficacité logistique, participe pleinement à la sécurisation du parcours de soins. Il permet non seulement de prévenir les erreurs d'administration et les ruptures de délivrance, mais également de garantir une observance optimale et un accompagnement pharmaceutique individualisé.

B. Disponibilité des traitements en contexte de pénurie : enjeux logistiques et éducation thérapeutique de la patiente

En raison des récurrentes tensions d'approvisionnement de certaines spécialités utilisées en PMA — notamment les gonadotrophines, agonistes ou antagonistes de la GnRH — le pharmacien doit faire preuve d'une anticipation rigoureuse et proactive. Cette démarche implique d'informer la patiente, dès la remise de l'ordonnance, des éventuels délais de commande ainsi que des conditions spécifiques de conservation des traitements. Dans la majorité des situations, une seconde venue à l'officine est nécessaire pour le retrait des médicaments commandés. Ce moment doit être envisagé comme un temps d'échange pharmaceutique dédié, permettant de détailler les modalités d'injection, le rythme posologique, les règles de conservation et les conduites à tenir en cas d'effet indésirable.

Il est impératif d'éviter toute dispensation précipitée, qui pourrait compromettre la compréhension du protocole ou altérer l'observance. À ce titre, le pharmacien officinal endosse un rôle central d'éducateur thérapeutique (100), assurant la transmission claire, personnalisée et sécurisée des informations nécessaires à la réussite du protocole thérapeutique.

C. Substitutions médicamenteuses et spécificités en PMA : cadre légal et limites spécifiques

Le cadre réglementaire français autorise la substitution par un médicament générique (101) en l'absence de mention manuscrite de non-substituabilité, justifiée par un motif reconnu (marge thérapeutique étroite : MET ou contre-indication formelle : CIF), conformément à l'arrêté du 12 novembre 2019 (102). Le pharmacien peut enregistrer dans le logiciel d'aide à la dispensation, sa décision de ne pas procéder à la substitution et les éventuels refus de substitution du patient. Toutefois, l'application de ce droit dans le contexte de la PMA soulève plusieurs réserves cliniques et pharmaco-techniques.

Il est également du devoir du pharmacien, lors de cas particuliers de pénuries, de substituer une spécialité par une autre. Cependant, la substitution - notamment des biosimilaires - nécessite un accord médical explicite, afin de garantir la reproductibilité du protocole et la continuité clinique. En effet, depuis l'arrêté du 20 février 2025 (103), neuf groupes de médicaments biologiques sont désormais éligibles à la substitution par le pharmacien, conformément à l'article L5125-23-2 du Code de la santé publique (CSP). Cela inclut les spécialités utilisées dans la procréation médicalement assistée (PMA), comme la follitropine alpha (ex. Gonal-f®), substituable par Bemfola® ou Ovaleap®.

Le pharmacien peut ainsi effectuer une substitution au sein d'un même groupe biologique similaire, à condition que :

- Le médecin ait informé la patiente de cette possibilité,
- Aucune mention manuscrite explicite et justifiée de non-substituabilité n'ait été portée sur l'ordonnance,
- Et que la substitution respecte les conditions générales et spécifiques définies par les textes.

Dans le cas particulier de la PMA, certaines spécificités cliniques et techniques doivent être prises en compte :

- Médicaments injectables sensibles à la manipulation (laboratoires peuvent fournir des dispositifs factices pour les pharmaciens),
- Réponse biologique variable entre patientes,
- Dispositifs d'administration spécifiques (stylos, cartouches, etc.).

Ainsi, en cas de substitution d'une forme multidoses vers une unidose (ou inversement), le pharmacien doit s'assurer que la posologie exacte peut être administrée, vérifier la compatibilité du dispositif avec le traitement, expliquer le schéma posologique, et accompagner la patiente à l'utilisation correcte du produit. La substitution doit aussi être tracée dans le dossier pharmaceutique, notamment pour des raisons de pharmacovigilance (104), en raison de la variabilité entre lots. Sur demande de l'ANSM, un retour à la spécialité initiale peut être envisagé en cas de difficulté rapportée.

En cas de pénurie, la substitution d'un médicament en PMA ne peut être envisagée qu'avec l'accord préalable du médecin, afin de garantir la sécurité du protocole et la continuité du traitement, sans quoi l'Assurance Maladie peut refuser la prise en charge. Le pharmacien doit informer clairement la patiente, avertir le prescripteur de toute substitution, et mentionner sur l'ordonnance la spécialité effectivement délivrée, la moindre non-conformité pouvant compromettre le remboursement.

Par ailleurs, en contexte de rupture d'approvisionnement, certaines substitutions doivent être réalisées avec une vigilance accrue. C'est notamment le cas des stylos de Bemfol®[®], disponibles en cinq dosages distincts (105). Les concentrations élevées, comme le stylo de 400 UI, ne permettent pas l'administration de faibles posologies : ce dispositif ne peut délivrer une dose inférieure à 300 UI, avec un réglage par paliers de 25 ou 12,5 UI. À l'inverse, le stylo de 150 UI ne permet pas de descendre en dessous de 75 UI. Une substitution non adaptée peut ainsi entraîner une erreur posologique ou un échec thérapeutique. Ce point technique doit impérativement être maîtrisé par le pharmacien, en particulier lors de pénuries nationales.

4. Accompagnement officinal

Dans le cadre de la PMA, le pharmacien occupe une position clé dans l'éducation thérapeutique de la patiente (100). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), celle-ci vise à permettre au patient d'acquérir les compétences nécessaires pour gérer de manière autonome, efficace et sécurisée son traitement.

À l'officine, cette mission se traduit par une information claire, rigoureuse et personnalisée sur les traitements prescrits. Elle inclut également la prévention et la détection d'éventuels effets indésirables, en orientant si nécessaire vers une consultation médicale. Le pharmacien informe en premier lieu sur les modalités de conservation (respect de la chaîne du froid, conditions de stockage) et d'administration, en détaillant les techniques de reconstitution, les règles d'asepsie, ainsi que l'apprentissage de l'auto-injection puis d'élimination. Il veille à sensibiliser sur le respect strict des posologies, des horaires d'administration et du protocole établi.

Conformément aux bonnes pratiques officinales (54), le conseil pharmaceutique suit un ordre structuré. Après avoir fourni les informations essentielles sur le traitement, le pharmacien aborde les modalités d'utilisation. Dans un second temps, il informe sur les risques potentiels en apportant des recommandations claires en matière de prévention et de gestion des effets indésirables. Enfin, il accompagne la patiente sur les plans psychologique, hygiéno-diététique et motivationnel, favorisant ainsi l'observance, la tolérance, la sécurisation du parcours de soins et, in fine, l'optimisation des chances de réussite du projet parental.

A. Information thérapeutique personnalisée

Dans le cadre de la PMA, le pharmacien joue un rôle clé dans l'accompagnement éducatif des patientes. Après dispensation, il s'assure que la patiente comprend le rôle global de chaque médicament au sein du protocole, en reformulant les informations de manière claire, rigoureuse et adaptée à son niveau de compréhension. Il présente de façon synthétique le déroulement du traitement, en expliquant l'enchaînement des différentes phases thérapeutiques (stimulation ovarienne, prévention de l'ovulation prématurée, déclenchement de l'ovulation, soutien hormonal) et l'objectif de chaque spécialité délivrée (en s'appuyant sur la partie des spécialités thérapeutiques évoquée précédemment).

Cette étape permet également de vérifier la bonne compréhension du schéma thérapeutique, de répondre aux éventuelles interrogations et de lever les freins à l'observance. Le pharmacien peut proposer des outils d'aide au suivi tels qu'un plan de posologie personnalisé, un carnet de traitement ou une application validée (sans visée promotionnelle), facilitant la gestion quotidienne du traitement par la patiente. Cet échange constitue un temps d'information essentiel pour sécuriser l'usage des traitements et renforcer l'adhésion thérapeutique.

B. Apprentissage des modalités de conservation et d'administration

a. Respect de la chaîne du froid (si nécessaire) et conditions de stockage

Comme détaillé dans la section consacrée aux spécialités pharmaceutiques, la majorité des gonadotrophines et analogues de la GnRH utilisés en PMA nécessitent une conservation au réfrigérateur entre +2 °C et +8 °C, avec des tolérances variables selon les spécialités. En fonction du conditionnement (stylo pré-rempli, flacon multidose) et de la formulation, l'utilisation peut être unique et immédiate, ou autoriser une nouvelle conservation après ouverture, généralement dans la limite de 28 jours. Dans tous les cas, ces médicaments doivent être protégés de la lumière afin de préserver leur stabilité et leur efficacité.

b. Respect strict des posologies et horaires d'administration du protocole

Lors de sa mission d'accompagnement thérapeutique, le pharmacien doit veiller à dispenser une explication claire du protocole d'administration, vérifier avec la patiente la compréhension de la posologie quotidienne et rappeler les horaires fixes.

En effet, le respect strict des horaires est essentiel pour optimiser l'efficacité du traitement. Les gonadotrophines sont généralement administrés en soirée, entre 18h et 21h, tandis que les analogues et les analogues de la GnRH sont plutôt administrés le matin, afin de permettre un ajustement des doses selon les résultats du monitoring quotidien. L'injection de déclenchement de l'ovulation doit impérativement être réalisée à l'heure précise définie par le médecin car elle conditionne la programmation de la ponction ovocytaire, généralement 36 heures plus tard. Par ailleurs, le respect des doses prescrites est tout aussi crucial afin d'assurer une réponse ovarienne maîtrisée et de limiter les risques de complications notamment le SHSO.

Remarque : Le principe fondamental à rappeler à la patiente est **1er jour des règles = 1er jour du cycle**.

c. Reconstitution, règles d'asepsie et apprentissage de l'auto-administration et de l'élimination

L'accompagnement officinal inclut l'éducation à l'auto-administration (intra-musculaire par un professionnel de santé, sous-cutanée, transdermique, intra-vaginale ou orale), avec ou sans reconstitution, en insistant sur l'asepsie (si nécessaire), la manipulation sécurisée du matériel ainsi que l'élimination et le tri des déchets. En effet, le pharmacien a également pour mission d'informer la patiente sur la gestion appropriée des déchets issus de son traitement. Le respect rigoureux des consignes de tri et d'élimination conditionne non seulement l'efficacité thérapeutique mais garantit également sa sécurité. Une observance stricte des procédures d'administration permet de prévenir les erreurs de manipulation et de réduire le risque d'effets indésirables.

Le pharmacien vérifie l'équipement (cf tableau 10), l'aptitude de la patiente et peut orienter vers un professionnel si nécessaire (notamment pour une injection en intra-musculaire). Une aide infirmière peut être proposée pour les premières injections mais la majorité des patientes optent pour l'auto-injection ou une aide par un tiers formé. Cette éducation thérapeutique est essentielle pour garantir sécurité et observance.

Tableau 10 : Codes aiguilles et seringues à titre indicatif (reconstitution et injection) pour le livret
« Guide d'aide à la dispensation »)

Matériels	Usages	Longueur (mm)	Gauge (G) et couleur	Code ALC	ACL13
Aiguilles	- Trocard - Perce bouchon - Reconstitution	40 mm	18 G (rose)	6179299	Ancienne réf : 3401061792991 Nouvelle réf : 0382903032624
	- IM	40 mm	21 G (verte)	6610490	3401066104904
	- IM - Reconstitution	50 mm	21 G (verte)	6610515	3401066105154
	- IM (enfant) - IV - Reconstitution	25 mm	23 G (bleue)	6610478	3401066104782
	- SC - IV	16 mm	25 G (orange)	6610633	3401066106335
	- SC - Phlébologie	13 mm	30 G (jaune)	6063131	3401060631314
Seringues	Montée : 1 mL (x10)		27 G	7004225	3401070042254
	Sans aiguille : 1 mL			6012332	3401060123321

Quelle que soit la voie d'administration la première étape est commune aux quatre voies d'administration. Il s'agit de la préparation du matériel nécessaire et des conditions d'asepsie (excepté pour la voie orale).

Avant toute administration médicamenteuse, la rigueur dans la préparation et l'hygiène est essentielle pour garantir la sécurité de la patiente. La première étape consiste à se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon pendant au moins 20 secondes, puis à les sécher avec un linge propre ou un essuie-mains à usage unique. Une surface propre et désinfectée doit être préparée pour y déposer l'ensemble du matériel.

Quel que soit le mode d'administration, il convient de vérifier systématiquement la date de péremption des médicaments, l'intégrité de l'emballage et l'aspect de la solution ou du dispositif, qui doit être conforme (solution limpide, sans particules ni changement de couleur, patch intact, ovule non altéré...).

Voie injectable : sous cutanée ou intra-musculaire

Bien que les étapes générales soient similaires entre les différentes spécialités injectables, certaines spécificités diffèrent notamment en ce qui concerne les phases de purge (permettant de faire perler le dispositif), de reconstitution ou d'insertion de cartouche selon le type de dispositif utilisé. Cette voie étant la plus utilisée dans le cadre de la PMA, elle sera détaillée en cinq étapes.

a) Conditions d'administration :

Figure 16 : Les 5 étapes clés de l'auto-injection

(99)



Etape N°1 : Préparation du matériel et des conditions d'asepsie

Le matériel nécessaire doit être rassemblé à l'avance : compresses stériles, aiguilles, désinfectant (type alcool modifié), flacons, stylos injecteurs, seringues, collecteur DASTRI® (fourni à l'officine). Il est conseillé de sortir les médicaments du réfrigérateur 5 à 10 minutes avant l'injection pour limiter la douleur liée à un produit trop froid.

La préparation de la dose à administrer doit suivre scrupuleusement les instructions figurant sur la notice ou accessibles via un QR code fourni par le centre de prise en charge.

Etape N°2 : Désinfection du site d'injection

Voie sous-cutanée :

Avant toute injection, une hygiène rigoureuse est indispensable. La patiente doit désinfecter la zone d'injection à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'alcool ou de désinfectant, en effectuant un mouvement circulaire du centre vers la périphérie (« technique de l'escargot »). Les sites privilégiés sont :

- La région abdominale, en évitant un périmètre de 4 à 5 cm autour de l'ombilic,
- Ou la face externe de la cuisse, en excluant toute zone présentant hématome, lésion ou rougeur.

Voie intra-musculaire :

Certaines spécialités telles que la gonadotrophine ISBA®, nécessitent une injection intramusculaire profonde, généralement au niveau du muscle fessier. Cette voie d'administration doit impérativement être réalisée par un professionnel de santé formé.

Les principes d'asepsie restent identiques : lavage des mains avant et après le geste, désinfection soigneuse du site d'injection à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'antiseptique. La différence principale réside dans le choix du matériel (aiguille plus longue et plus épaisse) et dans la profondeur d'injection, qui doit atteindre le tissu musculaire.

Peu importe la voie choisie, il est essentiel de laisser sécher la peau quelques secondes avant injection pour limiter les sensations de brûlure.

Etape N°3 : Formation du pli cutané (uniquement pour la voie sous-cutanée)

Une fois la zone désinfectée, la patiente forme un pli cutané en pinçant la peau entre le pouce et l'index. Ce geste est important pour favoriser une administration correcte par voie sous-cutanée. Il est recommandé de varier les sites d'injection chaque jour afin de prévenir l'apparition d'indurations ou de réactions locales, sauf indication contraire (par exemple Lutrelef®, injecté préférentiellement à un site fixe pour une durée de 3 jours).

b) Précautions à rappeler :

Etape N°4 : Injection du produit

L'aiguille doit être introduite à un angle adapté selon la spécialité (généralement entre 45° et 90°). L'injection se fait de manière continue et lente, sans précipitation afin de limiter les douleurs locales. Une fois la dose administrée, l'aiguille doit rester en place environ 10 secondes avant d'être retirée. Une compresse stérile peut ensuite être appliquée avec une légère pression pendant une dizaine de secondes, sans masser, pour faciliter la diffusion du médicament et éviter un saignement.

c) Elimination :

Etape N°5 : Élimination et gestion des déchets

Dans le cadre de la PMA, la gestion des déchets issus des traitements injectables est strictement encadrée. Tous les dispositifs piquants, tranchants ou perforants (aiguilles, stylos pré-remplis, seringues, flacons) qu'ils soient pleins, partiellement pleins ou vides, doivent être éliminés dans un collecteur DASTRI® prévu à cet effet. La patiente doit :

- Retirer (si nécessaire) l'aiguille en toute sécurité, souvent à l'aide du capuchon externe et la jeter immédiatement dans la boîte jaune et verte DASTRI®.
- Ne jamais démonter ni réutiliser un dispositif à usage unique,
- Jeter le dispositif complet (seringue ou stylo) directement dans la boîte DASTRI® si il est à usage unique,
- Rapporter la boîte pleine et fermée définitivement en pharmacie, où une nouvelle lui sera remise gratuitement.

Cette procédure est validée par l'ANSM, le Ministère de la Santé et l'éco-organisme DASTRI®. Les déchets non perforants (compresses, emballages, blisters) peuvent être éliminés avec les ordures ménagères. Les médicaments non injectables, non utilisés doivent être rapportés à la pharmacie via le circuit Cyclamed®.

Enfin, un nouveau lavage des mains est recommandé après chaque manipulation pour assurer une hygiène optimale.

Figure 17 : Contenants disponibles à l'officine
(106)

Quels sont les contenants disponibles ?

LA GRANDE BOITE		La « grande boîte » à aiguilles permet aux patients de stocker à leur domicile des quantités importantes de déchets de soins et ainsi de limiter leurs déplacements pour rapporter ces déchets dans un point de collecte du réseau. Elle répond à tous les besoins des patients : • Volume important pour les traitements de longue durée • Hauteur adaptée à tout type de stylo injecteur • Ouverture du couvercle adaptée aux applicateurs des capteurs de glycémie en continu et autres dispositifs volumineux
LA PETITE BOITE		La « petite boîte » à aiguilles DASTRI est proposée en priorité : • Aux utilisateurs d'autotests VIH • Aux personnes en situation de mobilité (ex. vacances) • Aux personnes auxquelles a été prescrit un traitement de courte durée • Aux enfants
LA BOITE VIOLETTE		La « boîte violette » permet aux patients équipés de dispositifs médicaux avec électronique (capteur de glucose en continu, pompe patch de glucose, ...) de les orienter, après utilisation, vers un circuit de recyclage. • On appelle ces déchets les e-DASRI. • Les boîtes violettes sont disponibles dans toutes les pharmacies, qui peuvent les recevoir en 5 jours ouvrés, avec les boîtes jaunes.

En revanche, le dispositif injecteur électronique Lutrepulse® (également appelé « pod ») qui contient des composants électroniques et une pile, relève de la filière des déchets d'équipements électriques et électroniques. Il doit donc être éliminé via la boîte violette e-DASTRI®, spécifique aux dispositifs médicaux électroniques utilisés en auto-traitement. Cette distinction garantit une gestion des déchets conforme à la réglementation française, sécuritaire pour le patient et respectueuse de l'environnement.

Voie cutanée : patchs transdermiques

Les patchs transdermiques utilisés dans le cadre de la PMA contiennent uniquement des œstrogènes. Mais il convient de souligner que leur utilisation dans ce contexte repose sur une prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM).

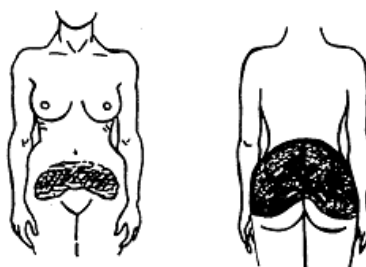
a) Conditions d'administration

Avant chaque administration, il est impératif que la patiente procède à un lavage soigneux des mains à l'eau et au savon. Ces dispositifs doivent être appliqués sur une peau propre, sèche et intacte, en évitant les zones présentant des plis (zones de mobilisation), soumises à des pressions répétées (ceinture), ou altérées (lésions, boutons, taches, présence de crème). L'application sur les seins est formellement déconseillée. Les sites privilégiés sont les hanches, les fesses ou le bas-ventre, en alternant les zones à chaque nouvelle pose.

Le patch doit être retiré de son emballage sans l'usage de ciseaux, manipulé par les bords afin d'éviter tout contact avec la surface adhésive, puis appliqué fermement après retrait partiel du film protecteur. Une pression d'environ 10 secondes est recommandée pour garantir une adhérence optimale. La posologie peut être adaptée selon la tolérance et la réponse clinique, avec un rythme d'application généralement fixé à 48 heures. Le retrait s'effectue en décollant un bord, puis en tirant doucement jusqu'à détachement complet.

Figure 18 : Zones d'application des patches transdermiques

(107)



b) Précautions à rappeler :

- Il est possible de prendre une douche ou un bain avec le patch.
- En cas de décollement prématuré, celui-ci peut être repositionné sur une autre zone sèche. Si cela n'est pas possible, un nouveau patch doit être appliqué, tout en respectant la date de retrait initiale.
- En cas d'oubli, il convient de poser un nouveau patch dès que possible et de poursuivre le traitement selon le schéma prévu.
- Les patches ne doivent jamais être exposés directement à la lumière solaire.

c) Elimination

Une fois utilisé, le patch doit être rapporté à la pharmacie pour être éliminé via le circuit Cyclamed, sans les sur-emballages en carton. Les blisters vides peuvent être jetés dans la poubelle des ordures ménagères.

Voie vaginale : capsules / ovules ou gel

La voie vaginale est fréquemment privilégiée dans les protocoles de PMA . En effet, elle permet une diffusion directe notamment de la progestérone vers l'endomètre, optimisant ainsi son efficacité tout en réduisant les effets indésirables systémiques. Pour garantir une administration efficace et sécurisée, certaines précautions d'hygiène et de technique doivent être respectées.

a) Conditions d'administration : préparation et posture recommandée

Avant chaque administration, il est impératif que la patiente procède à un lavage soigneux des mains à l'eau et au savon. Les ongles doivent être courts et propres afin de prévenir tout risque de microtraumatismes au niveau de la muqueuse vaginale. L'introduction du dispositif ou du médicament doit être réalisée profondément dans le vagin, de préférence en position allongée ou semi-allongée, dos au sol et genoux fléchis, afin d'en faciliter l'application.

Modalités selon la forme galénique :

- Les capsules ou ovules vaginaux (Utrogestan®, Estima®, Progestan®) : à insérer profondément dans le vagin à l'aide du doigt, de préférence le soir au coucher afin de limiter les pertes. Une fonte de la capsule accompagnée d'écoulements blancs ou jaunâtres est normale et n'altère pas l'absorption. Le port d'un protège-slip peut être conseillé.
- Le gel vaginal (Crinone®) : généralement fourni avec un applicateur à usage unique. Après avoir retiré la barrette de sécurité et le capuchon, l'applicateur est introduit délicatement dans le vagin de préférence le matin en position allongée, les genoux légèrement pliés. Le gel est libéré en pressant le piston puis l'applicateur est retiré et jeté.

b) Précautions à rappeler : règles d'hygiène complémentaires

- Ne pas utiliser de produits vaginaux simultanément (ovules antiseptiques, tampons, lavages), car ils peuvent interférer avec l'absorption.
- Éviter les douches vaginales.
- Il est préférable de ne pas avoir de rapports sexuels dans les heures suivant l'administration pour ne pas perturber la diffusion du médicament
- En cas de sensations anormales (brûlures, démangeaisons, pertes inhabituelles ou saignements), un avis médical est requis.

c) Elimination

Pour les spécialités administrées par voie vaginale dans le cadre de la PMA, aucune modalité spécifique d'élimination n'est requise selon les sources officielles (Vidal, Base de données publique du médicament). En cas de traitement non entièrement utilisé, les ovules / capsules et gels restants doivent être rapportés à l'officine afin d'être pris en charge par le dispositif Cyclamed, qui assure la

collecte et la valorisation des médicaments non utilisés (hors emballages cartons). Les blisters vides, quant à eux, peuvent être jetés avec les ordures ménagères.

Voie orale : capsules ou comprimés

Certains traitements hormonaux utilisés en PMA peuvent être administrés par voie orale, notamment le citrate de clomifène (Clomid®), les oestrogènes (Provames® ou Oromone®) ou les progestatifs (Utrogestan® ou Duphaston®). Cette voie d'administration, souvent mieux acceptée par les patientes, présente l'avantage d'une prise simple sans nécessiter d'auto-injection ni de manipulation complexe. Toutefois, son efficacité et son profil pharmacocinétique peuvent être influencés par plusieurs facteurs que le pharmacien doit expliquer clairement lors de la dispensation.

a) Conditions d'administration

La voie orale requiert un strict respect de la posologie, des horaires et des modalités de prise. Certains médicaments doivent être pris à distance des repas (notamment les progestatifs) avec un grand verre d'eau pour éviter une altération de l'absorption. Le pharmacien, lors de la dispensation peut se référer à la Base de données publique des médicaments (85), pour récolter ces informations, par exemple, le Clomid® (citrate de clomifène) doit être administré à heure fixe pendant une durée définie en début de cycle, généralement du 2^e au 5^e jour, selon les recommandations du prescripteur.

Pour les estrogènes oraux, comme Provames® (œstradiol hémihydraté), la prise peut être faite avec ou sans nourriture, mais à heure régulière pour maintenir une concentration plasmatique stable.

b) Précautions à rappeler

- Ne pas interrompre le traitement sans avis médical, même en cas d'effets secondaires modérés (céphalées, nausées, douleurs abdominales).
- En cas d'oubli, ne jamais doubler la dose : prendre la dose oubliée si le délai est court, sinon attendre la prise suivante.
- Certains effets indésirables doivent alerter la patiente : troubles visuels (pour le Clomid®), douleurs pelviennes aiguës, signes de thrombose veineuse ou embolique. Le pharmacien doit sensibiliser à ces signes et recommander de consulter sans délai en cas d'apparition.

c) Elimination

Pour les spécialités administrées par voie orale dans le cadre de la PMA, aucune modalité spécifique d'élimination n'est requise selon les sources officielles (Vidal, Base de données publique du médicament). En cas de traitement non entièrement utilisé, les comprimés restants doivent être rapportés à l'officine afin d'être pris en charge par le dispositif Cyclamed, qui assure la collecte et la valorisation des médicaments non utilisés (hors emballages cartons). Les blisters vides, quant à eux, peuvent être jetés avec les ordures ménagères.

C. Prévention et gestion des effets indésirables

a. *Complications induites par les techniques médicales de PMA (uniquement les plus recensées)*

Le pharmacien a pour mission de détecter, prévenir et signaler les effets indésirables des traitements de PMA, contribuant ainsi à la sécurité du parcours thérapeutique. Depuis 2016, seules les réactions inattendues ou d'intensité inhabituelle doivent être déclarées à l'Agence de la biomédecine, les effets attendus tels que le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) faisant l'objet d'un suivi spécifique via les bases médico-administratives nationales (PMSI, SNDS) (64).

Définition des effets indésirables :

Un effet indésirable en « AMP vigilance » correspond à une réaction nocive liée à la manipulation ou à l'utilisation de gamètes, tissus germinaux ou embryons dans le cadre d'une activité de PMA. Ces effets peuvent concerner les patientes, les donneurs ou les enfants issus des traitements. Ils sont qualifiés de graves lorsqu'ils entraînent le décès, une menace vitale, une invalidité ou une hospitalisation prolongée et inattendus lorsqu'ils ne correspondent pas aux réactions connues ou attendues.

Epidémiologie :

En 2023, 65 % des 360 signalements adressés à l'Agence de la biomédecine concernaient des effets indésirables, un chiffre en diminution par rapport aux années antérieures. Cette baisse s'explique par la réorientation des pratiques de déclaration, focalisées désormais sur les événements inattendus ou statistiquement inhabituels. Une étude pilote sur les infections post-ponction a notamment permis d'optimiser et d'harmoniser ce suivi au niveau national.

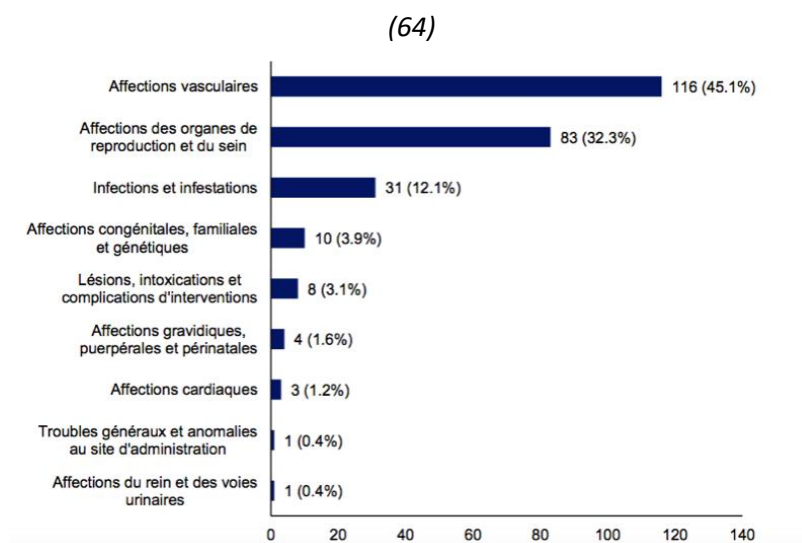
Classification des effets indésirables :

Les effets indésirables sont codifiés selon la terminologie MedDRA (Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées), qui permet une analyse standardisée des données. En 2023, parmi les 236 déclarations d'effets indésirables, 257 typologies ont été recensées. Les trois catégories les plus fréquentes étaient classées par discipline médicale sont :

- Affections vasculaires (45,1 %), incluant hémopéritoines et thromboses
- Affections des organes reproducteurs et du sein (32,3 %), principalement liées au SHSO
- Infections (12,1 %), telles que abcès, pyosalpinx et pelvipéritonites

La répartition détaillée des effets indésirables selon les disciplines médicales est présentée ci-après.

Figure 19 : Répartition des effets indésirables en 2023 par system organ class (SOC) selon MedDRA

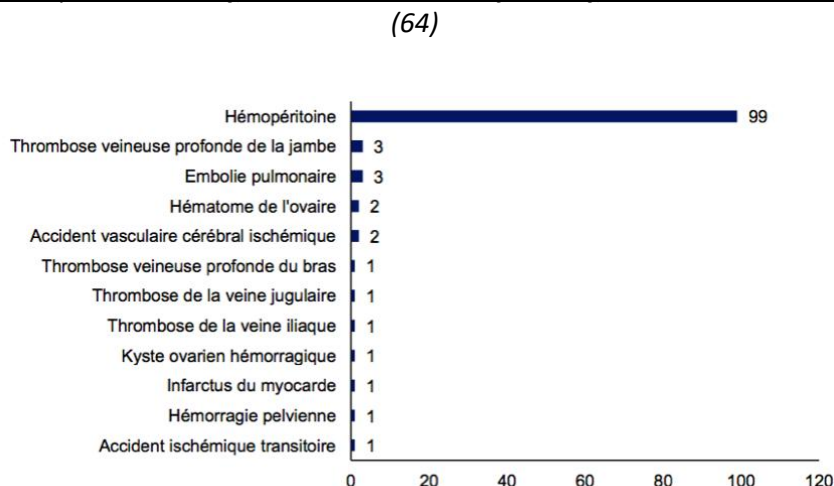


Il est important d'informer les familles en parcours de PMA des risques de complications, oralement ou par la remise de fascicules et/ou de brochures. Cette démarche doit être rassurante et claire pour la patiente (ou le couple). Le but est de les sensibiliser afin qu'ils puissent détecter un de ces effets indésirables dès qu'il se présente. Ainsi, afin de permettre au pharmacien d'assurer pleinement ses missions en matière de vigilance, il est essentiel d'analyser les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le cadre de la PMA.

Les affections vasculaires : Hémopéritoine et événements thromboemboliques (TVP et EP)

Parmi les affections vasculaires observées en PMA, les plus fréquemment déclarées sont l'hémopéritoine, la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Elles nécessitent une vigilance particulière en raison de leur gravité potentielle.

Figure 20 : Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2023



Hémopéritoine (108)

Définition :

Dans le contexte de la PMA, l'hémopéritoine désigne un épanchement sanguin dans la cavité péritonéale, généralement consécutif à une ponction ovarienne.

Signes cliniques :

Il s'agit d'un saignement ovarien persistant (> 350 mL) nécessitant parfois une chirurgie en urgence. Les symptômes incluent douleurs pelviennes intenses, ballonnements, tachycardie, pâleur, hypotension, soif, agitation et oligurie.

Epidémiologie :

En 2023, les hémopéritoinies représentaient 85,3 % des affections vasculaires déclarées en PMA, soit 38,5 % de l'ensemble des effets indésirables. En moyenne, elles surviennent dans 0,17 % des ponctions d'ovocytes et constituent environ 27 % des effets indésirables sur 5 ans.

Du fait de cette importante représentativité et compte tenu de leur criticité potentielle, ils ont fait l'objet d'une étude cas / témoin sur plusieurs années et sont tout particulièrement suivis en PMA vigilance (enquête « Hémopéritoinies » (108)).

Rôle du pharmacien : Prévention de l'hémopéritoine en PMA

L'hémopéritoine, complication rare mais potentiellement grave de la ponction ovocytaire, relève d'une surveillance renforcée. À l'officine, le pharmacien contribue à la prévention secondaire par :

- L'information de la patiente sur les signes d'alerte justifiant une consultation urgente.
- La vérification des traitements à risque hémorragique (AINS, anticoagulants) et la coordination avec le centre de PMA si besoin.
- Le rappel des précautions post-ponction : repos et évitement des efforts physiques.

Ce rôle éducatif s'inscrit dans un suivi officinal global et sécuritaire.

Événements thrombo-emboliques : Thromboses et embolies pulmonaires

Définition :

La thrombose correspond à la formation d'un caillot sanguin (thrombus) dans un vaisseau artériel ou veineux. Ce caillot peut migrer notamment des veines des membres inférieurs vers les

poumons, provoquant une embolie pulmonaire (EP). L'ensemble de ce mécanisme est désigné sous le terme de thromboembolie veineuse (TEV), urgence médicale liée à l'obstruction aiguë d'une artère pulmonaire. En PMA, ce risque est favorisé par l'hyper-œstrogénie et majoré en cas d'antécédents personnels, de mutation de la coagulation ou d'hyperstimulation ovarienne.

Signes cliniques : (109)

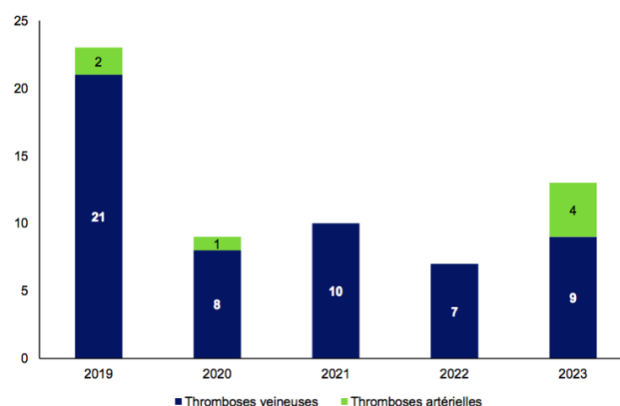
- Thrombose artérielle : variable en fonction de la localisation, mais inclut généralement une douleur brutale, une pâleur et froideur, perte de pulsation, engourdissement et œdème localisé du membre.
- Thrombose veineuse : les signes les plus fréquemment observés sont la rougeur et la chaleur locale, formation d'un œdème (au niveau de la zone affectée), une douleur unilatérale localisée (au niveau du mollet ou de la jambe généralement). Cette triade de symptômes doit alerter les patients et les mener à consulter.
- Embolie pulmonaire : inclut généralement une dyspnée aiguë (difficulté respiratoire soudaine, ressentie comme un essoufflement) associée à une douleur thoracique aiguë. On peut également retrouver des signes moins spécifiques comme une tachypnée, tachycardie, hypoxie, malaise voire hémoptysie.

Epidémiologie :

En 2023, les événements thromboemboliques représentaient 5,1 % des effets indésirables recensés, majoritairement des thromboses veineuses profondes (TVP), accompagnées de quelques cas d'embolie pulmonaire (EP). Une recrudescence avait déjà été signalée en 2019. Les données croisées d'« AMP-vigilance » et du SNDS ont confirmé un risque accru en particulier après stimulation ovarienne et en cas de grossesse. Face à ces constats, l'Agence de la biomédecine prépare des recommandations actualisées, attendues pour 2025, afin d'harmoniser les pratiques de prévention et de prise en charge.

Figure 21 : Evolution des évènements thrombotiques artériels et veineux de 2019 à 2023

(64)



Rôle du pharmacien :

Le pharmacien joue un rôle clé dans la prévention des événements thromboemboliques associés à la PMA. Il identifie les patientes à risque (antécédents personnels ou familiaux de thrombose, obésité, tabagisme, traitements hormonaux) et les informe sur les signes d'alerte (douleur, œdème ou rougeur sur un trajet veineux d'un membre, dyspnée brutale). Il rappelle les mesures préventives : hydratation, mobilisation régulière, port de bas de compression sur avis médical. Il contribue également à la bonne dispensation des anticoagulants prophylactiques, le cas échéant, et assure la coordination avec les prescripteurs. En cas d'insuffisance veineuse connue, il conseille sur l'activité physique adaptée (marche, natation, vélo) et les précautions à adopter (éviter le chauffage au sol, les stations prolongées sans mouvement).

Les affections des organes de reproduction et du sein :

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) est la principale complication iatrogène rencontrée à l'officine dans le cadre de la PMA. Depuis janvier 2023, sa déclaration à « AMP vigilance » n'est requise que dans certaines situations : donneuses, complications graves (ex. torsion, thrombose, infection) ou formes sévères. Ce nouveau cadre vise à favoriser une surveillance épidémiologique globale via le SNDS (Système National des Données de Santé). En cas d'augmentation inhabituelle du nombre de cas, une déclaration ciblée et une analyse des pratiques sont recommandées.

Définition :

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) constitue une complication iatrogène des traitements de stimulation ovarienne supra-physiologique. Il est défini par l'Agence de la biomédecine comme une réponse ovarienne excessive survenant lors de la phase lutéale (forme précoce) ou en début de grossesse (forme tardive) (110). Ce syndrome est principalement observé dans les parcours de PMA, notamment lors de FIV mais peut également survenir après une simple stimulation ovarienne. Il est lié à une réponse exagérée aux gonadotrophines, en particulier à l'hCG, se traduisant par une augmentation du volume ovarien avec formation de multiples corps jaunes et une rétention hydrique importante. Cette dernière est induite par une élévation brutale des œstrogènes et la libération de médiateurs vasoactifs (VEGF, cytokines, angiotensine), responsables d'une hyperperméabilité capillaire. Il en résulte une fuite de liquides vers les cavités séreuses (ascite, épanchements pleuraux), entraînant une hypovolémie et la formation d'un « troisième secteur » (ascite, épanchements) dans les formes les plus sévères.

Signes cliniques :

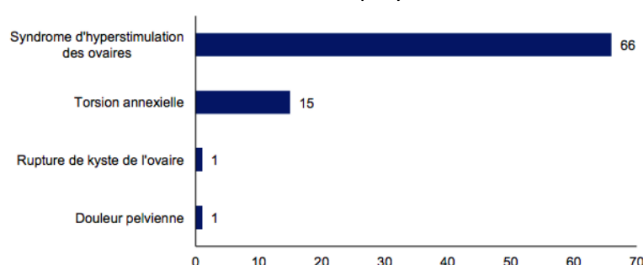
Le pharmacien peut identifier les facteurs de risque du SHSO, qu'ils soient liés au profil physiopathologique de la patiente (jeune âge < 35 ans, SOPK, IMC bas, antécédents, profil hormonal) ou induits par les traitements de PMA (forte réponse ovarienne, hCG, grossesse). Les signes cliniques varient selon la gravité du syndrome, classée en trois degrés selon l'OMS.

- Mineur (degré 1) se traduit par une gêne abdominale, des ballonnements, des troubles digestifs (nausées, vomissements) et une prise de poids modérée, en lien avec une augmentation ovarienne inférieure à 12 cm.
- Modéré (degré 2) survient dans 3 à 8 % des cycles de FIV et associe des douleurs pelviennes, une distension abdominale, une hémococoncentration (hématocrite entre 40 et 55 %) et parfois de petits épanchements avec une augmentation du diamètre ovarien supérieure à 12 cm.
- Sévère (degré 3), rare mais potentiellement vitale (0,5 à 5 % des cas), se caractérise par une ascite massive, un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), une oligurie, une insuffisance rénale (hyponatrémie, hyperkaliémie), une hypotension, des troubles de la coagulation et un hématocrite > 55 %, pouvant même provoquer une cytolysé hépatique. Le principal signe d'alerte est une prise de poids rapide (> 3 kg), souvent associée à une gêne abdominale ou respiratoire.

Epidémiologie :

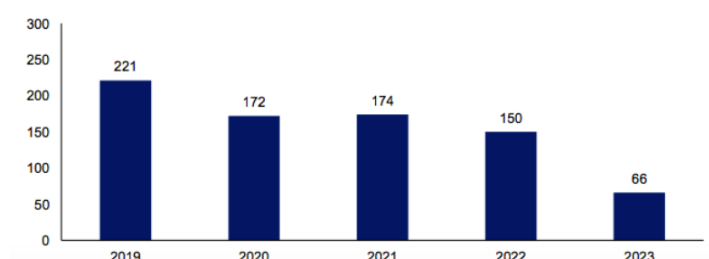
En 2023, les effets indésirables liés aux organes de reproduction représentaient 32,3 % des signalements en PMA (83 cas sur 257). Le SHSO en constituait la majorité (66 cas, soit 79,5 %), devant les torsions annexielles (15 cas, 18,1 %). Cette baisse relative par rapport aux années antérieures illustre l'impact des mesures de prévention, de biosurveillance et du nouveau dispositif de déclaration ciblée mis en place par l'Agence de la biomédecine.

Figure 22 : Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2023
(64)



Depuis janvier 2023, l'ABM a instauré une surveillance progressive des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) via le Système National des Données de Santé (SNDS). Parallèlement, elle a demandé aux centres de PMA de ne déclarer que certaines formes précises de SHSO. Toutefois, la majorité des cas rapportés en 2023 ne répondaient pas aux critères définis dans ce nouveau dispositif de surveillance.

Figure 23 : Evolution des déclarations effets indésirables « syndrome d'hyperstimulation ovarienne » de 2019 à 2023
(64)



Rôle du pharmacien : (111)

En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien joue un rôle clé dans la prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), dont le traitement reste préventif. Il contribue au repérage des patientes à risque (notamment celles atteintes de SOPK ou ayant une forte réponse ovarienne), à l'information sur les signes d'alerte (prise de poids rapide, douleurs abdominales, dyspnée) et à la détection précoce des symptômes. En cas de suspicion, chez une patiente suivant un protocole de PMA, il est impératif de ne pas entreprendre de prise en charge à l'officine et de l'orienter immédiatement vers son gynécologue ou les urgences afin d'adapter la prise en charge. En parallèle, il accompagne les uniquement formes mineures par des conseils (repos, hydratation, anti-spasmodiques, arrêt des rapports, surveillance pondérale) (112). Ce rôle éducatif et d'alerte participe à la sécurisation du parcours de soins en PMA et à la prévention des formes sévères du SHSO.

Les infections et infestations :

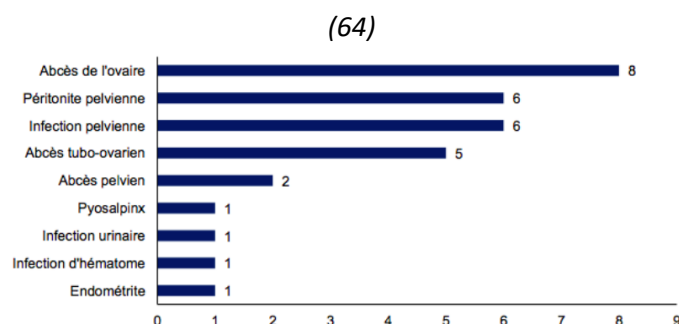
Définition :

Une infection se définit comme la pénétration de micro-organismes pathogènes dans l'organisme, déclenchant une réponse inflammatoire. À l'inverse, une infestation implique la présence de parasites non microbiens. Ces deux phénomènes, bien que distincts, peuvent nuire au bon déroulement de la PMA.

Le risque infectieux concerne surtout les procédures invasives en particulier la ponction ovocytaire. Celle-ci peut entraîner des abcès ovariens, des péritonites ou des infections pelviennes, parfois étendues aux structures voisines (abcès tubo-ovariens ou pelviens). Ces complications peuvent résulter d'une infection pelvienne préexistante (hydrosalpinx, endométriose, antécédents chirurgicaux) ou d'une contamination par voie vaginale malgré les mesures d'asepsie. Les actes intra-cavitaires (insémination, transfert embryonnaire) présentent également un risque infectieux. Un bilan infectieux systématique des deux partenaires est réalisé et des précautions rigoureuses sont appliquées lors des prélèvements (sperme, ovocytes) et durant la culture embryonnaire pour éviter toute contamination du milieu *in vitro*.

Par ailleurs, de nombreuses spécialités utilisées en stimulation ovarienne sont administrées par voie injectable, impliquant une effraction cutanée. Ces injections doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie strictes pour prévenir les infections.

Figure 24 : Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2023



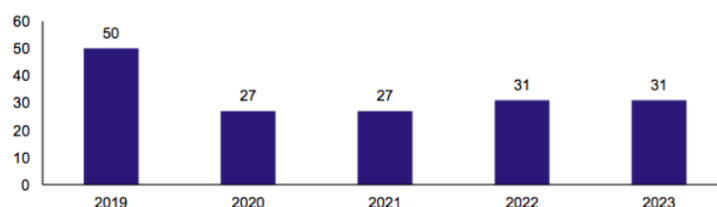
Signes cliniques :

Les infections liées à la PMA, se traduisent par des symptômes tels qu'une fièvre persistante, des douleurs pelviennes, une sensibilité abdominale, des leucorrhées anormales et des signes biologiques inflammatoires (CRP, hyperleucocytose). Dans les formes sévères, un tableau de sepsis peut apparaître. Ces complications — endométrites, salpingites, abcès ovariens ou pelvipéritonites — imposent une prise en charge urgente, incluant antibiothérapie et parfois intervention chirurgicale avec un impact potentiel sur la fertilité future. Le rôle du pharmacien est essentiel dans l'orientation rapide de la patiente dès l'apparition de signes d'alerte post-procédure.

Epidémiologie :

En 2023, les complications infectieuses ont représenté 12,1 % des effets indésirables liés à la PMA, majoritairement survenues après ponction ovocytaire. Les atteintes les plus fréquentes concernaient les organes génitaux internes, en particulier les abcès ovariens, les péritonites pelviennes et les infections pelviennes. D'autres cas plus rares ont été rapportés : abcès tubo-ovariens, endométrites, pyosalpinx ou infections d'hématomes, confirmant l'importance d'une surveillance clinique post-procédure et d'une prévention renforcée. Deux cas graves de sepsis ont mis en évidence l'impact d'une antibioprophylaxie inadaptée. Sur les cinq dernières années, les infections ont représenté en moyenne 8 à 13 % des déclarations annuelles. Ces données soulignent l'importance d'une prévention rigoureuse, incluant le respect strict de l'asepsie et l'adaptation des protocoles antibiotiques selon les recommandations en vigueur.

*Figure 25 : Evolution des évènements infectieux de 2019 à 2023
(64)*



Rôle du pharmacien :

Dans le cadre de la procréation médicalement assistée (PMA), le pharmacien occupe une position clé dans divers domaines :

- Dans le cadre préventif, une des nouvelles missions du pharmacien concerne l'accompagnement vaccinal (113). À ce titre, la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) est fortement recommandée, notamment chez les jeunes femmes avant tout projet de grossesse. Depuis 2023, les pharmaciens peuvent prescrire et administrer ce vaccin, renforçant ainsi leur rôle en santé publique.
- Prévention des infections, éducation thérapeutique et suivi officinal : le pharmacien rappelle systématiquement les règles d'hygiène lors de l'auto-administration des traitements injectables (lavage des mains, désinfection, matériel à usage unique, élimination). Il sensibilise

également les patientes aux risques infectieux liés aux actes médicaux et intègre la prévention dans son accompagnement en particulier en cas de traitements à risque (progestatifs vaginaux, injections). Ce rôle s'inscrit dans un suivi régulier et coordonné avec l'équipe soignante, garantissant une prise en charge sécurisée et globale.

- Vérification des prescriptions et coordination médicale : le pharmacien veille à la cohérence thérapeutique notamment en cas de traitements susceptibles d'accroître le risque infectieux (hormonothérapie, immunosuppresseurs, gestes invasifs). Il s'assure de la bonne dispensation de l'antibioprophylaxie, fréquemment représentée par l'azithromycine prescrite la veille de la ponction ovocytaire. En cas d'omission, il peut alerter le prescripteur, assurant ainsi la continuité et la sécurité du parcours de soins.
- Conseils en cas de signes d'infection : en tant que professionnel de premier recours, le pharmacien joue un rôle d'alerte. Il oriente rapidement la patiente vers un médecin en présence de symptômes évocateurs : fièvre, douleur pelvienne, écoulement anormal, rougeur ou gonflement au point d'injection.

Le respect des protocoles (utilisation de matériel à usage unique, contrôle sérologique systématique, désinfection préalable aux gestes invasifs) a permis de réduire fortement le risque de transmission de virus tels que le VIH, le VHB ou le VHC (38), soulignant l'importance du rôle officinal dans la sécurité des parcours de PMA.

b. Risques associés aux protocoles de procréation médicalement assistée (PMA)

La PMA expose également à des risques obstétricaux et néonataux, nécessitant une vigilance renforcée tout au long du parcours de soins. Les femmes ayant recours à la PMA présentent un sur-risque de complications maternelles, notamment l'hypertension gravidique, la prééclampsie et le diabète gestationnel. Ces pathologies sont favorisées par l'âge maternel généralement plus avancé, l'intensité des traitements hormonaux et la fréquence plus élevée des grossesses multiples (47).

Risques obstétricaux

Les protocoles de PMA peuvent accroître le risque de complications obstétricales, en particulier lorsque la stimulation ovarienne est intense ou qu'un nombre élevé d'embryons est transféré. La grossesse multiple constitue l'un des risques principaux, notamment en FIV ou ICSI, où environ 20 % des grossesses aboutissent à des jumeaux ou triplés. Ce risque est mieux contrôlé dans les protocoles de stimulation douce ou lors des inséminations intra-utérines (IIU), grâce à un suivi échographique étroit permettant d'ajuster le traitement selon la réponse ovarienne. Afin de limiter les complications maternelles, le risque de prématurité et les conséquences psychosociales associées, la stratégie actuelle privilégie le transfert unique d'embryon.

La grossesse extra-utérine est également plus fréquente après une PMA, en particulier chez les patientes ayant des antécédents de chirurgie tubaire, d'endométriose, ou ayant reçu des inducteurs de l'ovulation (ex. : clomifène). Elle concerne environ 2,4 % des grossesses. En l'absence de sac

gestationnel visible deux semaines après un test de grossesse positif, une localisation ectopique doit être suspectée. L'implantation a lieu le plus souvent dans une trompe utérine, plus rarement sur un ovaire, dans la cavité abdominale ou le col utérin. Sa rupture peut entraîner un hémopéritoine mettant en jeu la fertilité et la santé de la patiente. Un diagnostic rapide est donc essentiel.

Risques néonataux

La prématurité constitue l'une des principales complications associées aux traitements de procréation médicalement assistée (PMA), en particulier en cas de grossesse multiple. Elle est favorisée par la stimulation ovarienne et le transfert de plusieurs embryons. Chez la mère, une grossesse multiple entraîne une surcharge physiologique pouvant majorer le risque de diabète gestationnel, d'anémie, d'hypertension gravidique, voire de prééclampsie, dont les conséquences peuvent être graves en l'absence de prise en charge adaptée. Chez le nouveau-né, la prématurité impacte la maturation des systèmes vitaux, avec un risque accru de complications neurologiques, pulmonaires et digestives, justifiant une surveillance néonatale renforcée.

Le pharmacien joue un rôle clé dans l'information, la détection et l'accompagnement des effets indésirables liés à la PMA. En assurant un relais de proximité, il contribue à la sécurité du parcours, oriente si besoin la patiente et favorise l'adhésion au traitement. Certains effets, bien que bénins, peuvent précéder des complications graves (SHSO, infections), renforçant son rôle de vigilance. Dans le cadre de sa mission de contribution aux vigilances (pharmacovigilance) et aux traitements des alertes sanitaires, il recueille les symptômes, et alerte le prescripteur selon les recommandations en vigueur.

c) Prévention et gestion des effets indésirables principaux induits par les traitements

Lors de la dispensation des traitements hormonaux en lien avec un protocole de stimulation ovarienne, le pharmacien doit systématiquement informer la patiente des effets indésirables potentiels. Cette démarche vise à limiter les risques d'interruption du traitement liée à une incompréhension ou une inquiétude non anticipée. Une patiente avertie sur les manifestations possibles sera plus rassurée et mieux préparée, ce qui favorise l'adhésion thérapeutique.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), précédemment abordé, demeure l'effet indésirable le plus redouté en PMA. Bien que rare, sa survenue impose une vigilance accrue à l'officine. Le pharmacien doit y penser en cas de douleurs abdominales intenses, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), métrorragies ou prise de poids rapide rapportés par la patiente. Devant un tel tableau, une orientation immédiate vers le gynécologue ou un service d'urgence est impérative, compte tenu du risque potentiel de complications graves.

Il est néanmoins essentiel de rassurer la patiente : la majorité des effets indésirables observés au cours de la stimulation ovarienne sont fréquents, bénins et transitoires. Indépendamment de la spécialité prescrite, des symptômes généraux tels que céphalées, douleurs pelviennes, nausées ou troubles

digestifs modérés peuvent survenir au cours du protocole. Ces manifestations doivent être anticipées et expliquées par le pharmacien, en tenant compte des médicaments administrés. Leur classification selon la classe pharmacologique permet une information plus claire et adaptée.

- Avec le citrate de clomifène (Clomid®) : bouffées de chaleur, troubles visuels réversibles, fatigue, parfois modification de la glaire cervicale.
- Les injections quotidiennes de gonadotrophines, ainsi que l'administration d'hCG en fin de stimulation, constituent des facteurs déclenchants potentiels du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) et peuvent provoquer des réactions locales au site d'injection.
- La pompe à GnRH quant à elle, peut provoquer des réactions inflammatoires locales (rougeur, induration, prurit) au point de pose du dispositif
- Après injection d'Ovitrelle® (hCG recombinante) : risque de faux positifs aux tests de grossesse jusqu'à 10 jours après l'administration.
- Avec les antagonistes de la GnRH (Orgalutran®, Cetrotide®) : réactions cutanées locales au point d'injection (érythème, induration, prurit).
- Avec les agonistes de la GnRH (ex. : Synarel®, Decapeptyl®) : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, troubles du sommeil, et risque d'ostéoporose en cas de traitement prolongé.

En ce qui concerne le risque allergique, les réactions sont le plus souvent localisées et transitoires, sans nécessité d'arrêt du protocole. Toutefois, en présence de signes évocateurs d'une atteinte systémique (urticaire généralisé, œdème de Quincke), une interruption immédiate du traitement et une prise en charge médicale urgente sont requises.

D. Conseils hygiéno-diététiques adaptés

Le pharmacien est en mesure de délivrer des conseils hygiéno-diététiques adaptés pour optimiser la fertilité et soutenir la tolérance et l'efficacité des traitements : adoption d'une alimentation diversifiée et équilibrée, réduction du stress, éviction des toxiques (tabac, alcool) et de perturbateurs endocriniens, et promotion d'une activité physique modérée. Ces recommandations, simples mais fondamentales, s'intègrent pleinement dans l'éducation thérapeutique globale des patientes en PMA. Elles peuvent également contribuer à atténuer la fréquence ou la sévérité de certains effets indésirables liés aux protocoles hormonaux et actes médicaux.

Le bien-être global, et en particulier psychique, joue un rôle fondamental dans la réussite des protocoles de PMA (23). Une hygiène de vie adaptée peut optimiser les chances de succès en influençant positivement les facteurs endocriniens, métaboliques et émotionnels (1). Les recommandations suivantes, appuyées par la HAS et les sociétés savantes, peuvent être relayées par le pharmacien d'officine auprès des patientes en parcours de PMA :

a. Le sommeil

Le sommeil constitue un facteur clé dans la régulation hormonale et le bien-être émotionnel des patientes suivies en PMA. Plusieurs études ont montré que sa qualité et sa durée influencent directement les résultats des traitements de fertilité. Ainsi, une étude prospective a mis en évidence qu'un sommeil inférieur à 7 heures par nuit était associé à une diminution du nombre d'ovocytes matures et à une moindre qualité embryonnaire, comparé à un sommeil compris entre 7 et 8 heures (114). Par ailleurs, des troubles du sommeil récurrents — notamment des difficultés d'endormissement survenant plus de trois fois par semaine — ont été corrélés à une baisse significative du taux de blastocystes et du rendement ovocytaire (115).

Dans ce contexte, il est recommandé d'adopter une hygiène de sommeil rigoureuse : horaires réguliers, limitation des écrans avant le coucher, repas plus « légers » le soir en limitant les excitants (thé, café, sodas) et durée de sommeil optimale. Un sommeil insuffisant, en plus d'altérer la fertilité, augmente le risque de troubles de l'humeur tels que l'anxiété ou la dépression. Ces conseils simples peuvent contribuer à améliorer les résultats thérapeutiques et à limiter les effets indésirables liés aux protocoles de PMA.

b. L'éviction / limitation des toxiques

Il est fortement conseillé d'éviter les substances reconnues pour leur impact délétère sur la fertilité. Le tabac diminue la réserve ovarienne ; l'alcool peut entraîner des perturbations hormonales et présente un risque tératogène ; la consommation excessive de caféine (≥ 400 mg/j) est également suspectée d'affecter les chances de conception. Il est donc préférable d'opter pour des alternatives plus neutres, telles que les infusions ou les thés faiblement dosés (23).

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans le rappel de ces recommandations et peut orienter les patientes vers des dispositifs de soutien au sevrage, notamment pour le tabac ou l'alcool, en coordination avec les autres professionnels de santé.

c. La limitation d'exposition aux perturbateurs endocriniens et polluants

Les perturbateurs endocriniens sont aujourd'hui identifiés comme un facteur de risque environnemental majeur dans l'infertilité (1). Présents dans certains plastiques, cosmétiques, produits ménagers ou alimentaires, ils peuvent interférer avec l'axe gonadotrope, diminuer la qualité ovocytaire, et réduire l'efficacité des traitements de PMA (116).

Le pharmacien peut recommander des gestes simples validés par les autorités sanitaires tels qu'aérer le logement, limiter l'usage de contenants en plastique chauffés, choisir des produits sans bisphénols ni phtalates, utiliser des cosmétiques labellisés, limiter les parfums d'ambiance ou d'insecticides ainsi que favoriser une alimentation non transformée. Ces conseils s'intègrent dans une démarche de prévention globale, en lien avec les recommandations des autorités sanitaires et les données récentes

en épidémiologie de l'environnement (117). Ils contribuent donc à optimiser les chances de succès des protocoles de PMA tout en renforçant l'éducation thérapeutique.

L'exposition aux polluants atmosphériques, notamment aux particules fines (PM2.5), peut altérer significativement la réussite des techniques de PMA. Une étude récente révèle que les femmes exposées à des niveaux élevés de pollution ont un risque accru d'échec d'implantation embryonnaire, même à des doses inférieures aux seuils européens recommandés (118). Il est donc essentiel d'informer les patientes sur les gestes de prévention, comme limiter les activités extérieures en cas de pic de pollution ou utiliser des purificateurs d'air à domicile.

d. L'alimentation

Le recours à la PMA est associé à un risque accru de troubles métaboliques, tels que le surpoids, le diabète gestationnel et l'hypertension artérielle. Ces complications peuvent être favorisées par les traitements hormonaux utilisés au cours des protocoles, et à leur tour compromettre les chances de succès. Une méta-analyse portant sur plus de deux millions de grossesses a mis en évidence une augmentation de 53 % du risque de diabète gestationnel chez les femmes ayant eu recours à la PMA, comparativement aux conceptions spontanées. Une autre analyse plus approfondie de 17 études, incluant 21 606 femmes appariées selon l'âge, la taille, le statut tabagique et l'origine ethnique, a confirmé une élévation de 42 % du risque de diabète gestationnel dans le groupe PMA par rapport aux grossesses naturelles (119).

Dans ce contexte, la prévention des déséquilibres métaboliques constitue un enjeu majeur. Une alimentation équilibrée, diversifiée, adaptée et non restrictive joue un rôle central dans la réduction de ces risques. Elle doit favoriser les glucides complexes (féculents), les fibres, les protéines et les lipides de qualité (acides gras insaturés), tout en limitant les sucres simples, les graisses saturées et le sel. La répartition des apports alimentaires en trois à quatre repas par jour, avec un dîner léger, contribue à maintenir un bon équilibre métabolique. Le choix d'aliments à faible indice glycémique, tels que les céréales complètes, les légumineuses et les légumes, permet notamment de stabiliser la glycémie et d'optimiser la gestion du métabolisme glucidique.

En officine, le pharmacien a un rôle de sensibilisation essentiel : il informe les patientes sur les enjeux nutritionnels et, dans le cadre de ses compétences (en s'appuyant sur les recommandations actuelles), les oriente vers un accompagnement personnalisé par des professionnels de santé qualifiés.

e. L'activité physique

En complément des mesures nutritionnelles, l'adoption d'une activité physique régulière, douce et adaptée, constitue un levier important dans l'optimisation des chances de réussite d'un parcours de procréation médicalement assistée (PMA). Elle contribue à la régulation du métabolisme glucidique, améliore la sensibilité à l'insuline, participe à l'équilibre tensionnel, et favorise un sommeil de qualité. Elle joue également un rôle bénéfique dans la gestion du stress souvent élevé.

Cependant, l'intensité et la fréquence de l'activité doivent être modulées. Une étude prospective publiée en 2006 dans *Obstetrics & Gynecology*, portant sur plus de 2200 femmes suivies sur neuf ans, a mis en évidence une diminution significative des chances de succès des fécondations *in vitro* (FIV) chez les femmes pratiquant une activité physique intense (> 4 heures par semaine) pendant plusieurs années. Ces patientes présentaient une réduction de 40 % des chances d'aboutir à une naissance vivante, ainsi qu'un risque accru de fausse couche et d'échec d'implantation embryonnaire.

En pratique, il est donc conseillé de limiter les activités cardiovasculaires intenses à moins de 4 heures par semaine au cours des mois précédant et suivant une tentative de FIV. Les activités douces et à faible impact telles que le yoga, la natation, l'aquagym ou le tai-chi sont privilégiées, car elles favorisent la souplesse, la détente et le tonus musculaire sans induire de stress physiologique excessif.

f. La sexualité

Le maintien d'une sexualité épanouie et spontanée constitue un facteur clé du parcours de PMA. Une activité sexuelle régulière (3 à 4 fois par semaine) présente des bienfaits reconnus : au-delà de son implication directe dans certains protocoles (insémination naturelle, rapports programmés, suivi de l'ovulation), elle stimule la sécrétion d'endorphines et renforce les liens affectifs au sein du couple. L'activité sexuelle doit toujours rester guidée par le désir et ne jamais devenir une obligation source de stress.

Selon l'étape du protocole médical, des périodes d'abstinence ou au contraire de rapports sexuels peuvent être spécifiquement recommandées par l'équipe de soins. Le pharmacien, en lien avec les indications du prescripteur, adapte ainsi ses conseils avec bienveillance, en respectant l'intimité du couple, tout en contribuant à la bonne compréhension des recommandations médicales.

En résumé, un sommeil de qualité, une alimentation équilibrée, une activité physique modérée et la limitation des excitants (alcool, tabac, café) sont essentiels pour optimiser les chances de succès de la PMA. Par ailleurs, maintenir une sexualité épanouie et spontanée, tout en pratiquant des méthodes de gestion du stress comme la sophrologie ou l'hypnose, est également bénéfique pour le bien-être global des patientes.

E. Soutien psychologique : de la reconnaissance à l'accompagnement

a. Écoute active et bienveillante

Par ailleurs, certains traitements peuvent induire des effets neuropsychiques non négligeables. Les troubles de l'humeur, l'anxiété, l'irritabilité, voire l'apparition d'un syndrome dépressif ou de troubles du sommeil, sont fréquemment rapportés par les patientes en cours de stimulation ovarienne.

Ces effets nécessitent une vigilance accrue à l'officine, notamment dans le cadre d'un suivi de la santé mentale tout au long du parcours de PMA. En effet, dans ce parcours complexe et souvent éprouvant, le pharmacien d'officine en tant que professionnel de proximité, constitue un interlocuteur privilégié pour offrir un soutien psychologique discret mais constant grâce à son écoute active et à la reconnaissance des émotions, des doutes et des inquiétudes des patientes. Cette disponibilité permet d'instaurer un climat de confiance propice à l'adhésion thérapeutique promouvant ainsi la continuité du dialogue avec l'équipe médicale.

Ce parcours représente donc une épreuve émotionnelle majeure pour de nombreuses patientes. L'infertilité, les effets indésirables des traitements, la répétition des échecs, ou encore le recours au don de gamètes – impliquant un renoncement à la filiation biologique – sont autant de facteurs susceptibles d'induire un stress intense, des troubles anxieux ou dépressifs. Ce vécu douloureux, souvent qualifié de « deuil génétique », est bien documenté par l'Inserm et la Haute Autorité de santé (HAS), qui insistent sur l'importance d'une prise en charge globale du retentissement psychologique.

b. Accompagnement dans un contexte émotionnellement complexe

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans l'orientation vers un soutien psychologique adapté, dans le respect de ses compétences. Le recours à un suivi psychothérapeutique – assuré idéalement par un professionnel formé aux problématiques de fertilité – s'inscrit dans une approche pluridisciplinaire. Il contribue à améliorer la qualité de vie, à favoriser l'adhésion au traitement et à prévenir les ruptures de parcours. Le soutien de l'entourage, souvent sous-estimé, représente également un levier précieux. Une présence bienveillante, respectueuse et discrète de la part des proches favorise l'expression des émotions et participe au maintien de l'équilibre psychologique.

En complément, des ressources extérieures comme les associations de patientes, les groupes de parole ou les forums spécialisés favorisent le partage d'expériences et la réduction du sentiment d'isolement. Toutefois, il convient de rappeler que les informations échangées sur ces plateformes ne bénéficient pas toujours d'une validation médicale.

Par ailleurs, certaines approches complémentaires se révèlent utiles pour la gestion du stress, notamment la sophrologie, l'hypnose, la méditation, le yoga ou encore les thérapies cognitivo-comportementales. Ces outils, sans se substituer au suivi médical, peuvent améliorer significativement le bien-être émotionnel (120).

Enfin, la tenue d'un carnet de suivi personnalisé représente un support simple mais efficace. Il permet à la patiente d'organiser ses rendez-vous, traitements et contacts médicaux, tout en constituant un espace propice à l'expression des ressentis, contribuant ainsi à alléger la charge mentale.

5. Dispensation et facturation des spécialités associées à la PMA

Le pharmacien trace la délivrance des médicaments relevant des listes I et II et des médicaments stupéfiants conformément aux dispositions des articles R. 5132-9, R. 5132-10, R. 5132-35 et R. 5132-36 du CSP (Code de la Santé Publique). Un Dossier Pharmaceutique est créé et alimenté par le pharmacien dans les conditions prévues à l'article L. 1111-23 du CSP. Sont ainsi enregistrés sur le DP, les médicaments délivrés avec ou sans prescription médicale. Le contenu de ce Dossier Pharmaceutique et les droits du patient sur son DP, tant sur sa création, sa clôture que sur le contenu, sont fixés aux articles R. 1111-20-1 à R. 1111-20-11 du CSP.

En France, la prise en charge des actes et traitements liés à la PMA est assurée à 100 % par l'Assurance Maladie, dans le cadre d'un protocole de soins spécifique mentionnant l'affection de longue durée (ALD) « infertilité » (article L.322-3-12 du Code de la sécurité sociale). Cette exonération du ticket modérateur concerne les consultations, examens, traitements médicamenteux et actes techniques nécessaires à la PMA (insémination, FIV, ICSI), à l'exception de certaines techniques non remboursées, comme l'IMSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïdes sélectionnés).

A. Protocole de soins – ALD « infertilité »

Le médecin prescripteur (gynécologue ou spécialiste de l'infertilité) établit un protocole de soins (formulaire S3501), déclarant une affection de longue durée (ALD) au titre de l'infertilité. Ce protocole peut être transmis en version papier ou par téléservice, et est ensuite validé par la CPAM. Une fois accepté, l'assuré reçoit un courrier de confirmation. Il est impératif de mettre à jour la carte Vitale, bien que la mention « 100 % infertilité » ne soit pas visible en pharmacie. Il appartient donc au patient d'informer le pharmacien lors de la délivrance des traitements (121) (122).

Cas particuliers : La Complémentaire Santé Solidaire (CSS) permet une prise en charge intégrale, sans avance de frais. En revanche, l'Aide Médicale de l'État (AME) n'ouvre pas droit au remboursement des actes de PMA.

B. Consentements et ententes préalables (EP)

Le recours à une technique de PMA nécessite la signature obligatoire de consentements éclairés relatifs aux traitements, à la cryoconservation des embryons et au transfert. Ces documents sont recueillis par le centre de PMA, en présence d'un biologiste, et un délai légal de réflexion d'un mois doit être respecté entre la signature initiale et le début du protocole (123).

Par ailleurs, certains actes ou traitements nécessitent une Entente Préalable (EP), formulée par le médecin (122) (124) :

- Formulaire marron : pour la FIV ou l'insémination, présenté au biologiste et transmis à la CPAM.
- Formulaire noir : pour chaque tentative de stimulation ovarienne, permettant la prise en charge des médicaments et examens associés.

Sans accord préalable, le remboursement peut être refusé.

Le pharmacien vérifie donc l'exonération du ticket modérateur, via la carte Vitale ou une attestation papier, dans le respect de la confidentialité. En l'absence d'indication claire, il se réfère au médecin prescripteur ou à l'organisme d'assurance maladie. Cette vérification garantit une facturation conforme et évite tout reste à charge indu pour la patiente (sauf exceptions comme les dispositifs médicaux comme les seringues, aiguilles ...). Les prescriptions médicales peuvent alors être facturées selon les droits ouverts.

Chapitre 3 : Questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine

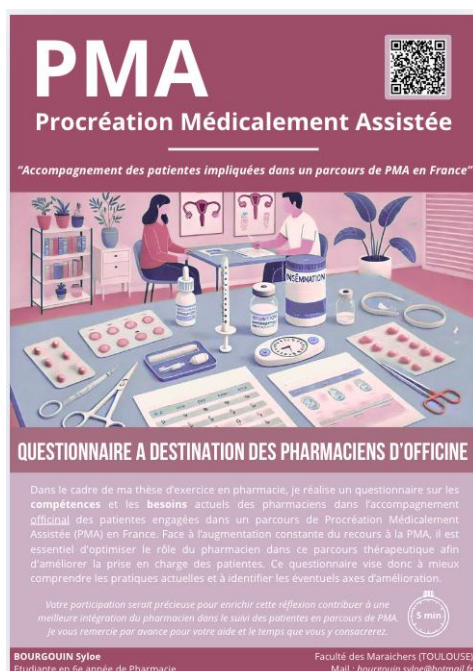
Le recours à la PMA ne cesse de progresser en France, porté par l'évolution des législations, l'élargissement des indications et l'amélioration continue des techniques et protocoles associés. Ce développement soulève de nouveaux enjeux en matière d'accompagnement, notamment au sein des officines. À l'interface entre expertise thérapeutique, accessibilité et relation de confiance, le pharmacien est idéalement positionné, grâce à sa proximité, pour devenir un acteur central de ce parcours, en établissant un lien solide entre les patientes et les équipes médicales. Il contribue ainsi à une prise en charge plus fluide, sécurisée et individualisée.

1. Méthodologie

Dans cette perspective, j'ai élaboré un questionnaire afin de recueillir des données sur les connaissances, les pratiques professionnelles actuelles ainsi que les besoins spécifiques des pharmaciens concernant l'accompagnement officinal des patientes en parcours de PMA. Celui-ci était composé de 10 questions fermées, courtes et à choix multiples, sans champ libre, afin de faciliter et encourager les réponses tout en garantissant une analyse standardisée des données.

Pour en faciliter l'accès, j'ai réalisé un flyer comportant un QR code redirigeant vers le formulaire en ligne. La diffusion a été menée selon deux axes complémentaires : en ligne, via des groupes professionnels rassemblant des pharmaciens officinaux, et directement sur le terrain, par une prospection dans plusieurs officines.

Figure 26 : Flyer pour le questionnaire à destination des pharmaciens d'officine



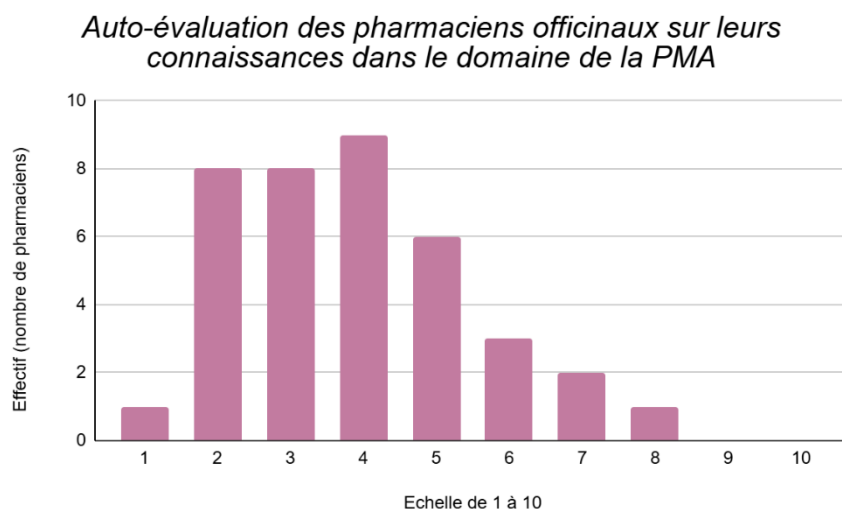
Cette méthodologie visait à obtenir une vision à la fois quantitative et qualitative sur les attentes des pharmaciens et à identifier les potentiels leviers d'amélioration de leur implication face à cette problématique de santé publique.

Au total, 38 réponses ont été recueillies, permettant d'esquisser une base de réflexion sur les actions à mener sur le renforcement et la valorisation de leur rôle ainsi que leur légitimité au sein du parcours de soins des patientes concernées.

2. Analyse des résultats

Afin d'évaluer le niveau de connaissances et de formation des pharmaciens sur la PMA, il leur a été demandé de s'auto-évaluer sur une échelle de 0 à 10, dont les résultats sont présentés dans la figure 27. La moyenne observée s'établit à 3,8/10.

Figure 27 : Auto-évaluation des pharmaciens officinaux sur leurs connaissances dans le domaine de la PMA

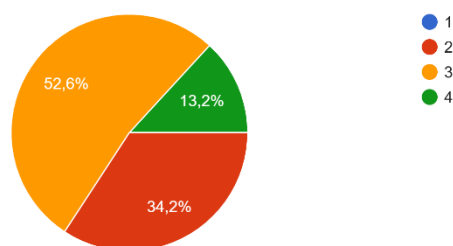


Près de 57,9 % des pharmaciens interrogés, soit plus de la moitié, déclarent ne pas connaître les trois principales techniques de PMA actuellement autorisées en France. En revanche, parmi les 42,1 % ayant indiqué les connaître, tous ont ensuite répondu correctement à la question de vérification portant spécifiquement sur ces trois principales techniques à savoir, l'insémination artificielle, la fécondation *in vitro* ainsi que l'accueil d'embryon, excluant la grossesse pour autrui (GPA).

Par ailleurs, 97,4% des répondants identifient correctement le rôle des hormones (FSH et LH) dans le cycle menstruel et dans la stimulation ovarienne.

Figure 28 : Connaissances des principaux protocoles de PMA

Combien existe-t-il de grands types de protocoles pour les patientes en parcours de PMA ?
38 réponses

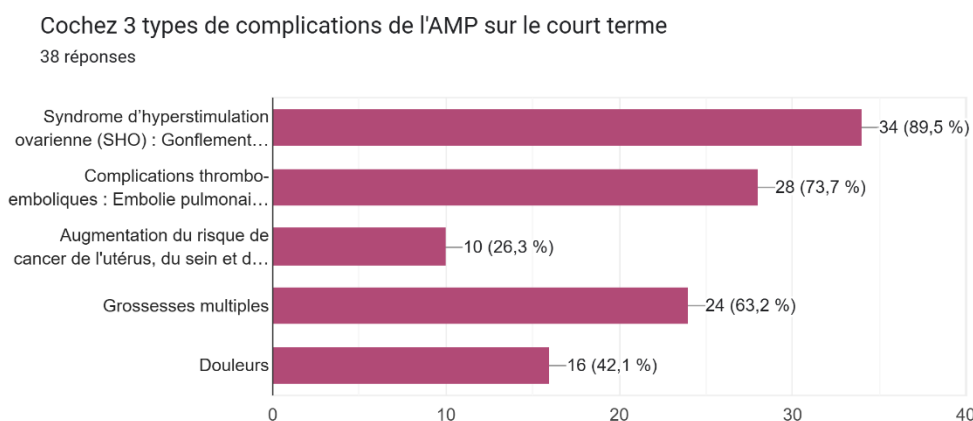


Concernant les protocoles, les réponses apparaissent plus hétérogènes, bien que 52,6 % des pharmaciens aient correctement identifié les principaux types de protocoles utilisés en PMA.

En approfondissant l'évaluation des connaissances spécifiques, 73,7 % ont su reconnaître correctement la spécialité Ovaleap®, tandis que seuls 34,2 % ont identifié Puregon®, pourtant associé à la nécessité de délivrer et commander un stylo non inclus dans leurs conditionnements respectifs.

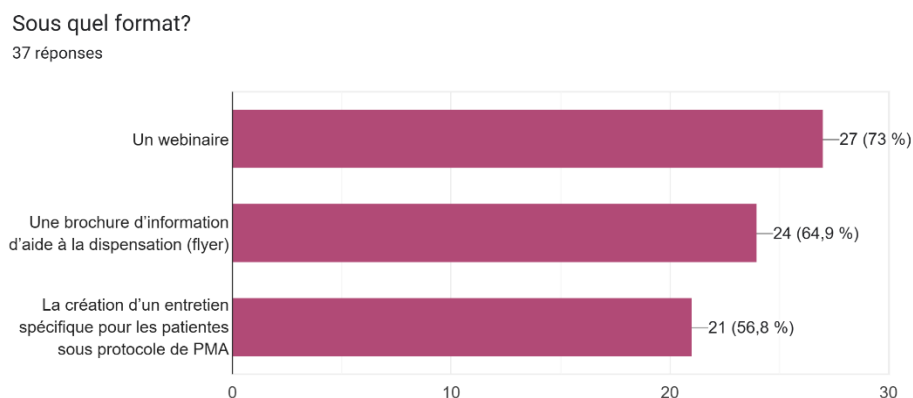
Concernant les effets indésirables, 78,9 % des professionnels interrogés connaissent les principaux risques associés à la stimulation ovarienne. En revanche, les résultats sont plus dispersés lorsqu'il s'agit d'identifier les complications à court terme.

Figure 29 : Graphique des principales complications de la PMA



Enfin, près de 92,1 % des pharmaciens déclarent ne pas se sentir à l'aise lors de la dispensation d'ordonnances liées à la PMA, en raison de leur complexité perçue. Ces prescriptions nécessiteraient, selon eux, un temps de traitement supplémentaire estimé entre 15 et 20 minutes par rapport à une ordonnance « classique ». En conséquence, 97,4 % des répondants expriment le souhait de renforcer leurs connaissances dans ce domaine, quel que soit le format proposé, qu'il s'agisse d'un webinaire (73 %), d'une brochure d'information (64,9 %) ou de la mise en place d'un entretien dédié (56,8 %).

Figure 30 : Graphique des principaux supports de formation professionnelle proposés concernant la PMA



3. Discussion

Dans un contexte d'essor croissant de la procréation médicalement assistée (PMA), porté par l'évolution du cadre législatif et les avancées thérapeutiques, cette enquête a été menée afin d'évaluer les connaissances et pratiques actuelles des pharmaciens d'officine. Elle vise à mieux cerner les réalités du terrain officinal et à repérer les axes d'amélioration possibles, dans l'optique de renforcer leur rôle dans une prise en charge plus cohérente, personnalisée et coordonnée au sein du parcours de soins des patientes.

Pour débiter, plus de la moitié des pharmaciens interrogés (57,9 %) déclarent ne pas connaître les trois principales techniques de procréation médicalement assistée (PMA) actuellement autorisées en France. À l'inverse, parmi les 42,1 % ayant répondu par l'affirmative, l'ensemble des réponses fournies était exact, témoignant d'une connaissance fiable uniquement chez les professionnels concernés.

S'agissant des protocoles, les réponses apparaissent plus hétérogènes : 52,6 % des répondants ont su identifier correctement les principaux types de protocoles utilisés en PMA, traduisant une familiarité partielle avec les démarches thérapeutiques associées. Il est toutefois possible de relever une confusion persistante entre les notions de techniques et de protocoles, comme en témoigne la diversité des réponses à la question « Combien existe-t-il de grands types de protocoles pour les patientes en parcours de PMA ? », pour laquelle seule la moitié des réponses était correcte.

Par ailleurs, bien que 97,4 % des participants aient correctement identifié le rôle de la FSH et de la LH dans les protocoles de stimulation ovarienne, les connaissances spécifiques portant sur les spécialités disponibles restent inégales. Si 73,7 % des pharmaciens ont su reconnaître correctement la spécialité Ovaleap®, seuls 34,2 % ont identifié Puregon®, pourtant également associé à la nécessité de délivrer un stylo non inclus dans son conditionnement. Cette disparité illustre une hétérogénéité des connaissances concernant les spécialités hormonales utilisées en PMA, en particulier en ce qui concerne leurs modalités de dispensation.

En ce qui concerne les effets indésirables, 78,9 % des professionnels interrogés ont su identifier les principaux risques liés à la stimulation ovarienne. En revanche, les résultats apparaissent plus dispersés dès lors qu'il s'agit de reconnaître les complications précoces ou spécifiques à court terme.

Ainsi, bien que certaines notions clés soient globalement maîtrisées (par exemple, les rôles hormonaux à 97,4 % ou les principaux effets indésirables), une disparité subsiste dès qu'il s'agit de connaissances plus approfondies ou techniques. La reconnaissance inégale des spécialités, telles que Puregon® et Ovaleap® ou la méconnaissance de leurs particularités logistiques (absence de stylo dans le conditionnement de la spécialité, nécessitant une commande séparée indispensable à son administration) révèle un besoin de clarification et de formation ciblée.

Le rôle du pharmacien ne se limite plus à la simple délivrance : face à la complexité croissante des traitements de PMA, l'absence de formation initiale spécifique apparaît comme un obstacle majeur. Cette lacune est d'ailleurs confirmée par l'auto-évaluation des répondants, qui attribuent en moyenne une note de 3,8/10 à leurs connaissances dans ce domaine. Ce déficit de confiance s'accompagne d'un sentiment d'inconfort exprimé par 92,1 % des pharmaciens face à la dispensation d'ordonnances liées à la PMA, perçues comme complexes et chronophages. Le temps moyen estimé pour traiter ce type d'ordonnance est évalué entre 15 et 20 minutes supplémentaires par rapport à une prescription dite « classique ». Enfin, ces résultats traduisent clairement les besoins exprimés sur le terrain. Une très large majorité des professionnels interrogés (97,4 %) déclare souhaiter renforcer ses connaissances dans ce domaine, indépendamment du format proposé : webinaire, brochure d'information ou entretien pharmaceutique.

Limites et biais :

Cependant, plusieurs biais doivent être pris en considération dans l'interprétation de ces résultats. Tout d'abord, la taille restreinte de l'échantillon (38 répondants) limite la représentativité statistique de l'enquête. Ce faible effectif ne permet pas d'extrapoler les données à l'ensemble de la profession, ce qui restreint la portée des conclusions, qui ne seront pas significatives.

Par ailleurs, certaines imprécisions dans la formulation de certaines questions ont pu induire des ambiguïtés terminologiques, susceptibles d'avoir influencé les réponses. Une confusion fréquente a été observée entre les notions de techniques de PMA (telles que la FIV, l'IAC ou l'ICSI) et les protocoles thérapeutiques (agoniste court ou long et antagoniste), comme le reflète la variabilité des réponses à la question portant sur le nombre de grands types de protocoles. Il est pourtant essentiel de rappeler que chaque protocole de stimulation est individualisé, adapté au profil de la patiente et nécessite un suivi rigoureux, distinct des techniques de mise en œuvre.

D'autres biais d'interprétation concernent la question des effets indésirables et des complications. Certaines réponses semblent avoir assimilé des effets secondaires bénins (comme les douleurs) à de véritables complications médicales. De plus, la mention fréquente des grossesses multiples en tant que complications à court terme révèle une confusion temporelle : ces dernières sont en réalité classées parmi les complications à long terme, et ne relèvent pas des effets immédiats de la stimulation ovarienne.

Conclusion :

L'analyse des données issues de ce questionnaire illustre une réalité partagée : de nombreux pharmaciens se déclarent insuffisamment préparés à assurer une dispensation optimale des traitements de PMA et à répondre avec précision aux attentes des patientes. Ce déficit perçu s'accompagne néanmoins d'une volonté manifeste de renforcer leurs compétences, avec une demande explicite de formation continue adaptée à la pratique officinale.

Dans cette optique, les résultats obtenus ouvrent des perspectives concrètes pour structurer des dispositifs de formation pédagogiques, adaptés et accessibles (webinaires, brochures, entretiens pharmaceutiques spécifiques), visant à consolider les connaissances, harmoniser les pratiques et renforcer le rôle du pharmacien au sein du parcours pluriprofessionnel.

Au-delà de ce constat, ce travail contribue donc à identifier les leviers d'amélioration de l'accompagnement officinal en PMA, et à promouvoir une reconnaissance accrue de l'expertise pharmaceutique, à l'interface entre technicité thérapeutique, exigence réglementaire et accompagnement humain.

Livret : (Annexe : « Guide d'aide à la dispensation – Procréation Médicalement Assistée »)

C'est dans cette perspective que j'ai élaboré un outil pratique : le livret « Guide d'aide à la dispensation officinale – Procréation médicalement assistée », qui leur est destiné.

Ce livret s'ouvre sur une partie introductive présentant la définition de la PMA, les principales techniques (FIV et IUI) utilisées ainsi que leurs protocoles associés, les plus fréquemment rencontrés à l'officine en France. Un rappel visuel des mécanismes hormonaux, sous forme de schéma, y est également intégré afin de faciliter la compréhension et d'optimiser la dispensation officinale.

Ce guide regroupe les informations indispensables à une prise en charge structurée et efficiente comprenant :

- Les aspects administratifs, relatifs la prise en charge des spécialités pharmaceutiques et des dispositifs médicaux variant selon l'indication de recours à la PMA, qu'il s'agisse d'une indication médicale ou d'un projet personnel de grossesse différée.
- Les éléments réglementaires, précisant les professionnels habilités à prescrire certaines spécialités.
- Les données médico-pharmaceutiques, organisées par classes thérapeutiques, sont présentées sous forme de tableaux informatifs comprenant les spécialités disponibles sur le marché français. Pour chacune d'elles sont précisées : la DCI, les dosages existants, la formulation, le conditionnement (avec le matériel éventuellement requis ou supplémentaire nécessaire), la voie d'administration (consultable via un QR code) ainsi que les modalités de conservation.

Ce livret contient également des éléments pratiques relatifs au matériel non systématiquement fourni (boîtes DASTRI®, compresses et désinfectants) ainsi que les seringues et les aiguilles avec leurs références codifiées (à titre indicatif). Cela permet une optimisation du temps de délivrance, estimé entre 15 et 20 minutes par ordonnance selon les résultats du questionnaire (témoignant de la complexité de l'acte et du niveau d'expertise requis).

Il propose également des conseils associés concernant les modalités d'administration, ainsi que les mesures de prévention et de gestion des principaux effets indésirables. Enfin on retrouvera, les recommandations hygiéno-diététiques donné par le pharmacien ainsi que le soutien psychologique à adopter à l'officine.

CONCLUSION : L'accompagnement officinal dans le parcours de PMA, un rôle clé en évolution

La procréation médicalement assistée (PMA) connaît une expansion constante, portée par l'amélioration continue des techniques, l'optimisation des protocoles et l'élargissement de son accès. Initialement réservée aux couples hétérosexuels infertiles, elle est aujourd'hui ouverte aux couples de femmes et aux femmes célibataires, traduisant une évolution majeure, levier d'inclusion et d'égalité dans l'accès à la parentalité. Si la majorité des recours à la PMA reste fondée sur une indication médicale, une dimension sociétale émerge, notamment avec la possibilité de différer une grossesse pour raisons personnelles ou professionnelles.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine s'impose comme un acteur central. Au-delà de la simple délivrance des traitements, il assure une dispensation encadrée par un accompagnement global, individualisé et de qualité, intervenant à différents niveaux de la prise en charge.

- Informations et conseils : par une action d'éducation thérapeutique, il informe la patiente sur le protocole prescrit et ses spécialités associées
- Soutien psychologique : il assure une écoute active et bienveillante, face au stress, à l'incertitude et à la charge émotionnelle souvent rencontrés dans le cadre de la PMA.
- Suivi de l'observance : il veille à l'adhésion au traitement, détecte les difficultés éventuelles, et oriente la patiente vers un professionnel compétent en cas d'effets indésirables ou de problématiques spécifiques.
- Coordination interprofessionnelle : il collabore donc avec l'ensemble des acteurs du parcours de soin (médecins, sages-femmes, biologistes, infirmiers) afin d'assurer une continuité de prise en charge, garante de la cohérence et de l'efficacité thérapeutique.

Ce travail m'a permis de mesurer pleinement l'importance du pharmacien dans ce parcours exigeant, et le potentiel de l'officine comme lieu de proximité permettant de soutien et une écoute active, d'information et d'orientation. Les échanges enrichissants avec les patientes et les professionnels de santé ont nourri ma réflexion et renforcé ma volonté, en tant que future pharmacienne, de m'investir dans une prise en charge humaine, compétente et coordonnée.

Une implication que je souhaite porteuse de sens, contribuant à l'intégration légitime et durable de notre profession au sein des parcours de procréation médicalement assistée. Cette thèse ouvre ainsi des perspectives d'amélioration, en posant les prémices d'un accompagnement officinal plus structuré, pertinent et adapté aux besoins spécifiques des patientes impliquées dans un parcours de PMA en France.

Ouverture : Létrozole® en PMA, un usage hors AMM en pleine émergence dans l'induction de l'ovulation

Dans un contexte d'innovation médicale constante, en tant qu'expert du médicament, le pharmacien est tenu à une obligation de formation continue (article L. 4021-1 du CSP) et à un devoir déontologique d'actualisation de ses connaissances (article R. 4235-11 du CSP). Ces exigences prennent tout leur sens dans le domaine de la PMA, marqué par une complexité croissante des traitements et une instabilité du marché (retraits de spécialités, ruptures, réévaluations).

À titre d'illustration, plusieurs études randomisées récentes (125) (126) ont démontré la supériorité du Femara (Létrozole®), initialement indiqué dans le cancer du sein, sur le Clomifène (Clomid®) dans l'induction de l'ovulation, notamment chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Ces deux molécules agissent en réduisant la production d'œstrogènes, levant le rétrocontrôle négatif augmentant ainsi la sécrétion de FSH pour stimuler la croissance folliculaire en vue de l'ovulation. Malgré l'absence d'AMM en PMA, son efficacité clinique (grossesse et naissance vivante), son profil de tolérance amélioré (fréquence d'effets indésirables significativement réduite) et ses modalités de prise simplifiées renforcent son utilisation en pratique. Ce type d'évolution thérapeutique illustre la nécessité pour les pharmaciens de maintenir une veille scientifique active, afin de délivrer une information fiable, actualisée et sécurisée.

Face à ces enjeux, plusieurs axes d'amélioration sont identifiés pour renforcer le rôle du pharmacien : développement de formations spécialisées (webinaires, modules DPC (127)), mise à disposition de supports d'information clairs ou encore l'intégration d'un entretien pharmaceutique dédié à la PMA, favorisant écoute, conseil et personnalisation du suivi.

Ces axes d'amélioration permettraient de renforcer la qualité de l'accompagnement officinal en PMA, en répondant de manière plus adaptée aux besoins thérapeutiques et émotionnels des patientes. Ils contribueraient ainsi à affirmer pleinement la place du pharmacien au sein d'un parcours de soin pluridisciplinaire, où l'expertise médicamenteuse ne suffit plus, et où l'engagement humain, la disponibilité et l'écoute deviennent des attentes essentielles exprimées par les femmes en quête de maternité.

Bibliographie

1. HAMAMAH S, BERLIOUX S. Rapport sur les causes d'infertilité [Internet]. 2022 févr. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_les_causes_d_infertilite.pdf
2. INSERM. Infertilité : Des difficultés à concevoir d'origines multiples. 19 sept 2019; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/#:~:text=D'apr%C3%A8s%20les%20donn%C3%A9es%20de,apr%C3%A8s%20deux%20ans%20de%20tentative.>
3. Agence de la Biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2021. 2021; Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2023-08/ABM_PEGH_RAMS_AMP_2021_0.pdf
4. INSEE. Bilan démographique 2021. 18 janv 2022; Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136?sommaire=6036447>
5. agence de la biomédecine. Le guide de L'assistance médicale à la procréation [Internet]. Disponible sur: https://back.agence-biomedecine.fr/uploads/bd_biom24_5_maj_broch_patients_amp_a5_40p_pap_e9b0f05172.pdf
6. GILLOT C, JAMAIN B, PANIGEL M. GÉNITAL APPAREIL. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/appareil-genital/3-developpement-de-l-appareil-genital-chez-l-embryon-humain/>
7. Rosner J, Samardzic T, Manbeer S. Sarao. Physiologie, reproduction féminine. 20 mars 2024; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>
8. E. McLaughlin J. Organes génitaux féminins internes [Internet]. Medical University of South Carolina; 2022. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l-appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/organes-g%C3%A9nitaux-f%C3%A9minins-internes>
9. BOUSBA. APPAREIL GENITAL DE LA FEMME L'UTERUS [Internet]. Faculté de médecine CHU Constantine; 2023. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2023/01/Luterus-PDF.pdf>
10. BENCHIMOL. Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital féminin. 5 oct 2022; Disponible sur: <https://www.docteur-benchimol.com/anatomie-fonctionnelle-de-l-appareil-genital-feminin.html>
11. GIRAUDET, COLLINET. Troisième partie : Gynéco-pathologie ; ANATOMIE DESCRIPTIVE ET FONCTIONNELLE DE L'ANNEXE [Internet]. CNGOF; 2014. Disponible sur: https://cngof.fr/app/pdf/ANCIENNES%20JOURN%C3%89ES//2014/MAJ%20en%20Gynecologie%20et%20Obstetrique/Partie%20III%20-%20Gyneco-pathologie/Anatomie%20descriptive_fonctionnelle%20de%20l'annexe.pdf?x60010=&utm_
12. CNGOF. LA PUBERTE [Internet]. 2025. Disponible sur: <https://cngof.fr/espace-grand-public/la-puberte/>
13. Bonne, Pouget, Rongieres. Physiologie de la trompe. 18 déc 2014; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/945500/resume/physiologie-de-la-trompe>
14. Société canadienne du cancer. L'utérus. mars 2025; Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/what-is-uterine-cancer/the-uterus>
15. Mise en place des villosités placentaires [Internet]. Embryologie humaine; Disponible sur: <https://embryology.ch/fr/embryogenese/membranes-foetales-placenta/villosites-placentaires/jonction-maternel-foetal/caduques.html>

16. Société canadienne du cancer. Le vagin. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/vaginal/what-is-vaginal-cancer/the-vagina#:~:text=Structure,partie%20externe%20des%20organes%20g%C3%A9nitaux>)
17. BELHOUT S. Cours d'histologie : L'appareil génital féminin [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2024/02/HISTOLOGIE-DE-LUTERUS-ET-DU-VAGIN.pdf>
18. E. McLaughlin J. Organes génitaux féminins externes [Internet]. Medical University of South Carolina; 2022. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l-appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/organes-g%C3%A9nitaux-f%C3%A9minins-externes>
19. Lacroix M. L'Appareil Génital Féminin [Internet]. 2025. Disponible sur: <https://cours-medecine.info/medecine/anatomie/appareil-genital-feminin.html>
20. CNGOF. LE CYCLE MENSTRUEL. Copyright ©CNGOF 2025. 2025; Disponible sur: <https://cngof.fr/espace-grand-public/le-cycle-menstruel/>
21. Beverly G Reed, MD et Bruce R Carr. Le cycle menstruel normal et le contrôle de l'ovulation. 5 août 2018; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
22. Boumerdassi, Grynberg. Physiologie ovarienne. 10 juill 2023; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1600893/physiologie-ovarienne>
23. e Dequiedt Dhalluin-Macke C. Implication du pharmacien d'officine dans l'aide à la procréation médicalement assistée [Internet]. [Lille]; 2016. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2016/2016LIL2E034.pdf
24. SISSOKO SB. APPAREIL GENITAL FEMININ [Internet]. Disponible sur: https://fmos.usttb.edu.ml/cours/pluginfile.php/23755/mod_resource/content/1/3%20APPAREIL%20GENITAL%20FEMININ%20Word.pdf
25. Faculté de médecine. L'OVOGENESE [Internet]. embryologie.Ovogénèse.pdf; 2025. Disponible sur: <https://csricted.univ-setif.dz/2/ProgrammeCours/Embryologie.Ovogénèse.pdf>
26. E. McLaughlin J. Endocrinologie de la reproduction féminine [Internet]. Medical University of South Carolina; 2022. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine>
27. LEROLLE P français. RÈGLES ou MENSTRUATION. In. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/regles-menstruation/>
28. MARTIN L. PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES CHEZ LA FEMME : PLACE DU PHARMACIEN [Internet]. CLERMONT AUVERGNE; 2023. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04425244v1/file/MARTIN%20Laurie.pdf>
29. J. Taieb. La progestérone : caractéristiques immunoanalytiquesProgestérone : Caractéristiques immunoanalytiques. août 2011; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923253211000330>
30. SAOUACHE Y. EMBRYOLOGIE HUMAINE [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2021/10/Polycopi%C3%A9-embryologie.pdf>
31. Geoffroy Robin, Yves Ardaens. Monitoring échographique de la croissance folliculaire. ScienceDirect. nov 2022;21(6):pages 37-41.

32. Jessian L. Muñoz. Stades du développement fœtal. Bayl Coll Med [Internet]. sept 2024; Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/grossesse-normale/stades-du-d%C3%A9veloppement-f%C5%93tal#F%C3%A9condation_v809169_fr
33. Centre de fertilité de Bayonne Belharra. Fécondation [Internet]. Disponible sur: <https://centre-fertilite-bayonne.fr/wp-content/uploads/2019/04/fecondation-humaine.jpg>
34. Agence de la Biomédecine. Le guide de L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION. ABM [Internet]. Disponible sur: https://back.agence-biomedecine.fr/uploads/bd_biom24_5_maj_broch_patients_amp_a5_40p_pap_e9b0f05172.pdf
35. Assurance maladie. Comprendre l'infertilité. Améli.fr [Internet]. 26 mai 2025; Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/devenir-parent/concevoir-un-enfant/sterilite-pma-infertilite/comprendre-sterilite>
36. Assurance maladie. Baisse de la fertilité et de la fécondité. Améli.fr [Internet]. 27 mai 2025; Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/devenir-parent/concevoir-un-enfant/sterilite-pma-infertilite/baisse-de-la-fertilite-et-de-la-fecondite-pourquoi>
37. Jean-Luc Tavernier. BILAN DÉMOGRAPHIQUE 2024. En 2024 Fécondité Contin Diminuer L'espérance Vie Se Stabilise [Internet]. janv 2025; Disponible sur: <file:///C:/Users/phila/Downloads/ip2033.pdf>
38. Société française d'endocrinologie. Infertilité du couple : conduite de la première consultation. SFE [Internet]. août 2022; Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-38-infertilite-du-couple-conduite-de-la-premiere-consultation/#:~:text=Dans%20la%20population%20g%C3%A9n%C3%A9rale%2C%2070,consulte%20pour%20d%C3%A9sir%20d'enfants.>
39. INSERM. Assistance médicale à la procréation. 11 juill 2017; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/assistance-medicale-procreation-amp/>
40. Agence de la biomédecine : Du don à la vie. Analyser les origines de l'infertilité pour une meilleure prise en charge. procréationmédicale.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/causes-infertilite/>
41. Shekufe Akhter, Michele Marcus, Rich A. Kerber, Maiying Kong. L'impact du stress maternel périconceptionnel sur la fécondabilité. oct 2016; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S104727971630240X>
42. Charlotte Sonigo, Geoffroy Robin, Florence Boitrelle. Prise en charge de première intention du couple infertile : mise à jour des RPC 2010 du CNGOF. EM Consulte [Internet]. mai 2024; Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718924000370>
43. Zacharopoulou C. Stratégie nationale DE LUTTE CONTRE L'ENDOMÉTRIOSE [Internet]. 2022 févr. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie-endometriose.pdf>
44. Organisation Mondiale de la Santé. Infections sexuellement transmissibles (IST). OMS [Internet]. 29 mai 2025; Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
45. Audrey Mailliez, Christine Decanter, Jacques Bonnetterre. Chimiothérapie adjuvante du cancer du sein et de la fertilité : estimation de l'impact, options de préservation et place de l'oncologue. Bull Cancer (Paris) [Internet]. 25 mars 2015;98. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115306081>

46. Assurance maladie. Le traitement de l'infertilité. Améli.fr [Internet]. 26 févr 2025; Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/devenir-parent/concevoir-un-enfant/sterilite-pma-infertilite/prise-charge-infertilite>
47. CNGOF. L'INFERTILITÉ. cngof@cngof.fr. 2025;
48. Aly Abbara. Courbe ménothermique ou la courbe de température au cours du cycle menstruel. 3 mai 2023; Disponible sur: https://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/courbe_de_temperature.html
49. Assurance maladie. Le bilan médical de l'infertilité. Améli.fr [Internet]. 26 févr 2025; Disponible sur: [https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/sante/devenir-parent/concevoir-un-enfant/sterilite-pma-infertilite/bilan-medical-infertilite-sterilite#:~:text=L'%C3%A9chographie%20abdomino%2Dpelvienne%2C,..\)%20ou%20une%20endom%C3%A9tri%20ose.](https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/sante/devenir-parent/concevoir-un-enfant/sterilite-pma-infertilite/bilan-medical-infertilite-sterilite#:~:text=L'%C3%A9chographie%20abdomino%2Dpelvienne%2C,..)%20ou%20une%20endom%C3%A9tri%20ose.)
50. Flavien Bessagnet, Valentine Suteau, Alexis Desmoulière. Les testicules. avr 2025; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370025000734>
51. Assurance maladie. Prise en charge de l'assistance médicale à la procréation (AMP). Améli.fr [Internet]. 26 févr 2025; Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/remboursements/rembourse/assistance-medicale-la-procreation-amp/prise-en-charge-de-l-assistance-medicale-la-procreation-amp>
52. Agence de la Biomédecine. Assistance médicale à la procréation (AMP) : Des demandes de prises en charge toujours à la hausse mais des dons insuffisants pour y répondre. Agence de la biomedecin.fr - espace presse [Internet]. 14 déc 2023; Disponible sur: <https://presse.agence-biomedecine.fr/assistance-medicale-a-la-procreation-amp-des-demandes-de-prises-en-charge-toujours-a-la-hausse-mais-des-dons-insuffisants-pour-y-repondre/>
53. Molina C. Développement des soins pharmaceutiques de l'infertilité féminine : enquête sur la perception et les attentes des patientes [Internet]. A FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE; 2023. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03982202v1/file/THESE%20MOLINA%2027-01-2023%20FINALE.pdf>
54. Ordre national des pharmaciens. Bonnes pratiques de dispensation [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/documents-pages/bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments>
55. OMÉDIT Centre-Val de Loire. La mise à disposition des informations nécessaires au bon usage du médicament et des conseils pharmaceutiques. avr 2023; Disponible sur: https://www.omedit-centre.fr/dispensation/co/1-_Definition_2.html
56. Agence de la Biomédecine. Combien de personnes ont recours à l'AMP. procréationmédicale.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.procreation-medical.fr/vos-questions/combien-de-personnes-ont-recours-a-lamp/>
57. Agence de la Biomédecine. AMP Vigilance : Rapport annuel 2023 [Internet]. ABM; 2024. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/abm-2023_rapport_annuel_d_amp_vigilance.pdf
58. Equipe médicale du CHU de Montpellier. Préservation de la fertilité non médicale. CHU Montp [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/pma/preservation-de-la-fertilite-non-medical>
59. Agence de la Biomédecine. Vos interlocuteurs professionnels. procréationmédicale.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.procreation-medical.fr/le-parcours-amp-vos-interlocuteurs-professionnels/>

60. Zhuo Liu 1, Yuli Geng , Yanjing Huang , Runan Hu , Fan Li , Chanson de Yufan , Mingmin Zhang. Comparaison du létrozole et du citrate de clomifène pour le syndrome des ovaires polykystiques. Revue systématique et méta-analyse [Internet]. 1 mars 2023; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735392/>
61. Agence de la Biomédecine. Rapport 2023 AMP [Internet]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rbp_amp2023.pdf
62. Acteurs de votre parcours PMA. Disponible sur: [https://www.fiv.fr/acteurs-parcours-pma-fiv-france/#:~:text=M%C3%A9decin%20ou%20pharmacien%20biologiste&text=de%20la%20sant%C3%A9\),R%C3%B4le%203A,activit%C3%A9s%20de%20f%C3%A9condation%20in%20vitro.](https://www.fiv.fr/acteurs-parcours-pma-fiv-france/#:~:text=M%C3%A9decin%20ou%20pharmacien%20biologiste&text=de%20la%20sant%C3%A9),R%C3%B4le%203A,activit%C3%A9s%20de%20f%C3%A9condation%20in%20vitro.)
63. Fondation de la maison du Diaconat de Mulhouse. Livret-d'accueil-de-PMA [Internet]. Centre FIV de Haute-Alsace; 2025. Disponible sur: <https://www.diaconat-mulhouse.fr/wp-content/uploads/2025/02/Livret-daccueil-de-PMA-2025.pdf>
64. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2023 AMP vigilance [Internet]. ABM; 2024. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/abm-2023_rapport_annuel_d_amp_vigilance.pdf
65. Légifrance. Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'AMP. JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE [Internet]. 3 juill 2015; Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000030830477>
66. La stimulation simple. PMAtlantique [Internet]. Disponible sur: <https://pmatlantique.fr/stimulation-simple/>
67. CHU Angers. Traitements. Disponible sur: <https://www.chu-angers.fr/deroulement-de-la-prise-en-charge-en-amp/traitements/>
68. Institut rhonalpin. Stimulations simples de l'ovulation. Disponible sur: <https://www.pma-lyon.fr/stimulations-simples-de-lovulation>
69. Agence de la Biomédecine. Tout savoir sur l'insémination artificielle (IA). procréationmédicale.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/insemination-artificielle-ia/>
70. FertiGenève. Inséminations avec sperme du conjoint [Internet]. 2025. Disponible sur: <https://www.fertigeneve.ch/traitements/inseminations-avec-sperme-du-conjoint-ou-don-de-sperme/>
71. Catherine Vautrin, Yannick Neuder. Fin des gamètes anonymes. sante.gouv.fr [Internet]. 1 avr 2025; Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/fin-des-gametes-anonymes-les-personnes-nees-par-procreation-medicalement>
72. Tunisie Destination Santé (TDS). ICSI [Internet]. Disponible sur: <https://www.tunisiestinationsante.com/les-differentes-techniques-de-la-pma-ou-fiv/>
73. Institut rhonalpin. FIV. 15 mai 2019; Disponible sur: <https://www.pma-lyon.fr/la-fecondation-vitro>
74. Hôpital de la Croix Saint-Simon. Les différents protocoles en FIV. Disponible sur: <https://hopital-dcss.org/les-differents-protocoles-en-fiv>
75. Chloé Maignien. BASES ELEMENTAIRES DE LA FIV : STIMULATION ET REIMPLANTATION [Internet]. 2020 juin. Disponible sur: <https://idf.des-go.fr/include/docs/pdf/Bases-FIV-Cours-DES-GO-Chole-Maignien-Juin-2020.pdf>

76. Association fivfrance. Principaux protocoles incluant les analogues de la LH-RH [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.fivfrance.com>
77. FertiGenève. Fécondation in vitro ou injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) [Internet]. Disponible sur: <https://www.fertigeneve.ch/traitements/fecondation-in-vitro-ou-injection-intra-cytoplasmique-de-spermatozoide-icsi/>
78. Agence de la Biomédecine. Le don d'ovocytes [Internet]. Disponible sur: https://back.agence-biomedecine.fr/uploads/bd_biom24_2_maj_broch_don_ovo_pds_170x245_8p_ed51e5cd25.pdf
79. Agence de la Biomédecine. Préservation de la fertilité féminine. procréationmédicale.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/preservation-fertilite-feminine/>
80. Les hôpitaux universitaires de Strasbourg. AMP : préservation de la fertilité. 26 sept 2024; Disponible sur: <https://www.chru-strasbourg.fr/amp-preservation-de-la-fertilite/>
81. Inca. PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER [Internet]. Institut national du cancer; 2024. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2024/05/RAPFERTILITE24.pdf>
82. Agence de la Biomédecine. Les plans ministériels. 20 nov 2024; Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/fr/missions/les-plans-ministeriels>
83. Nathalie Belin, Juliette Schenckéry. L'assistance médicale à la procréation [Internet]. Le moniteur des pharmacies; 2007. Disponible sur: https://www.espaceinfirmier.fr/img/Assistance_medicale_procreation.pdf
84. Vincent Bouvier. Vidal [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
85. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2025. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
86. Ordre national des pharmaciens. Meddispar [Internet]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/>
87. Claude Bernard [Internet]. 2025. Disponible sur: <https://www.bcb.fr/v2/app/recherche.jsp>
88. GROUPE HOSPITALIER DIACONESSES CROIX SAINT-SIMON. Guide d'auto-injection à destination des patientes du Centre De Fertilité [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://hopital-dcss.org/sites/default/files/inline-files/Guide%20Auto%20Injections%2020240524.pdf>
89. HAS : Haute autorité de santé [Internet]. 2025. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>
90. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Médicaments inducteurs de l'ovulation [Internet]. pharmacomédicale.org; 2025. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-inducteurs-de-l-ovulation?highlight=WylJbG9taWZcdTAwZThuZSJd>
91. Clomid (citrate de clomifène) : le traitement doit être arrêté en cas d'altération de la vision. ANSM [Internet]. 29 juin 2023; Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/actualites/clomid-citrate-de-clomifene-le-traitement-doit-etre-arrete-en-cas-dalteration-de-la-vision#:~:text=Les%20troubles%20visuels%20sont%20des,flash%20dans%20le%20champ%20visuel\).](https://ansm.sante.fr/actualites/clomid-citrate-de-clomifene-le-traitement-doit-etre-arrete-en-cas-dalteration-de-la-vision#:~:text=Les%20troubles%20visuels%20sont%20des,flash%20dans%20le%20champ%20visuel).)
92. Jee Yon Kim, Yeon-Gu Kim, Gyun Min Lee. Cellules CHO en biotechnologie pour la production de protéines recombinantes : état actuel et potentiel futur [Internet]. Pubmed; 2012. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22159888/>
93. S. Christin-Maître. Grossesses obtenues par administration pulsatile de GnRH : résultats d'une large étude rétrospective multicentrique. févr 2007; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0368231506000184>

94. GUIDE D'UTILISATION LUTREPULSE [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ferring.fr/media/1125/2009056468-03-approved.pdf>
95. Commission de la transparence. AVIS SUR LES MEDICAMENTS : Gonadotrophine chorionique. Haute Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 6 juill 2022; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19807_GONADOTROPHINE%20CHORIONIQUE%20IBSA_PIS_Avisdef_CT19807.pdf
96. Kai-Lun Hu, Siwen Wang, Xiaohang Ye. Agoniste de la GnRH et hCG (double déclencheur) versus déclencheur hCG pour la maturation folliculaire : une revue systématique et une méta-analyse d'essais randomisés. 1 juin 2021; Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8167939/>
97. SIRAUDIN Cendrine. Revue officielle de la « Société de Médecine de la Reproduction » (SMR). Disponible sur: <https://s-m-r.org/>
98. C. Tataru, A.-L. Dessapt, C. Pietin-Vialle, M. Pasquier, H. Bry-Gauillard, N. Massin. Dydrogestérone vs progestérone vaginale micronisée dans le soutien de la phase lutéale après transfert frais d'embryons. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie [Internet]. juin 2022; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468718922000010>
99. GLACHANT E. ACCOMPAGNEMENT A L'OFFICINE DES PATIENTES EN PARCOURS DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE [Internet]. [Marseille]: Faculté de pharmacie Aix-Marseille université; 2023. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04229969/file/The%CC%80se%20GLACHANT%20Elise%20copie-avec%20compression.pdf>
100. Ordre national des pharmaciens. Éducation thérapeutique du patient [Internet]. Ordre national des pharmaciens; 2023. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/education-therapeutique-du-patient2>
101. Assurance maladie. Règles de dispensation et de substitution des médicaments génériques [Internet]. Améli.fr; 2025. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loire-atlantique/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques#:~:text=Depuis%201999%2C%20vous%20%C3%AAtes%20autoris%C3%A9s,%C2%BB%20justifi%C3%A9%20sur%20l'ordonnance.>
102. Légifrance. Arrêté du 12 novembre 2019 : en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique. CSP [Internet]. 29 juill 2022; Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000039393124/2024-09-02>
103. Légifrance. Arrêté du 20 février 2025 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévues au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique. JORF [Internet]. 27 févr 2025; Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000051253918>
104. Ordre national des pharmaciens. Bonnes pratiques de pharmacovigilance, une nouvelle édition. Bonnes pratiques - Vigilances [Internet]. 23 juin 2022; Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-une-nouvelle-edition>
105. Gedeon Richter France. Bemfola_depliant-bon-usage [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.gedeonrichter.fr/wp-content/uploads/2021/10/Bemfola_depliant-bon-usage_maq3.pdf

106. Les contenants disponibles pour les patients [Internet]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/espace-dedie-pharmacie/#~:text=La%20caisse%20carton%20jaune%20est,d%C3%A9pos%C3%A9s%20dans%20des%20f%C3%BBts%20plastiques>.
107. ANSM. DERMESTRIL 50 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique - Notice patient [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=65662980>
108. Agence de la Biomédecine. AMP VIGILANCE'INFOS : ENQUÊTE HÉMOPERITOINE [Internet]. Disponible sur: https://back.agence-biomedecine.fr/uploads/newsletter_enquete_hemoperitoines_9c25fdbb88.pdf
109. Marc RUIVARD. Thromboses artérielles et veineuses GENERALITES [Internet]. Disponible sur: https://moodle.univ-lyon1.fr/pluginfile.php/1041159/mod_folder/content/0/Syst%C3%A8me%20cardiovasculaire/Thromboses%20art%C3%A9rielles%20et%20veineuses-G%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s-Pr%20RUIVARD.pdf
110. GynécoOnline. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : le point de vue du réanimateur. GynécoOnline [Internet]. oct 2011; Disponible sur: <https://www.gyneco-online.com/fertilite%C3%A9/le-syndrome-d039hyperstimulation-ovarienne-le-point-de-vue-du-r%C3%A9animateur>
111. Agence de la Biomédecine. Syndromes d'Hyperstimulation Ovarienne Sévère (SHOS) : Guide d'Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/doc/01_epphso_guide_20120910v2.doc#~:text=Le%20syndrome%20d'hyperstimulation%20ovarienne%20est%20d%C3%A9fini%20comme%20une%20complication,phase%20pr%C3%A9coce%20d'un e%20grossesse.
112. M DOMMERGUES, C BEZU. SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE [Internet]. GROUPE HOSPITALIER PITIE SALPETRIERE; 2017. Disponible sur: <https://pitiealpetriere.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/179/files/2018/04/HYPER-STIMULATION-OVARIENNE-2017.pdf>
113. ARS Ile-de-France. Vaccination contre les papillomavirus (HPV). Agence régionale de santé [Internet]. 8 oct 2024; Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/vaccination-contre-les-papillomavirus-hpv>
114. Qing Yun Yao 1, Xiao-Qiong Yuan 1, Chong Liu 2 3, Yao-Yao Du 1, Yang Cheng Yao 1, Lin-Jing Wu 1, Hua Hua Jiang 1, Tao Ran Deng 1, Na Guo 1, Yan Ling Deng 2 3, Qiang Zeng 2 3, Yu-Feng Li. Associations entre les caractéristiques du sommeil et les résultats du traitement FIV/ICSI : une étude de cohorte prospective. 30 mai 2023; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35259255/>
115. Shrijan Bariya 1, Yun Tao 2, Ruiqing Zhang 1, Ming Zhang 3. Impact des caractéristiques du sommeil sur les résultats de la FIV/ICSI : une étude de cohorte prospective. Pubmed. févr 2025;
116. Agence régionale de santé. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE) [Internet]. ARS nouvelle aquitaine; 2021. Disponible sur: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2021-07/Guide_Info_Perturbateurs_Endocriniens_Medecins_2021.pdf
117. L. Gaspari, F. Paris, M.-O. Soyer-Gobillard, N. Kalfa, C. Sultan a, S. Hamamah. Perturbateurs endocriniens environnementaux et fertilité. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie [Internet]. mai 2022; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468718921002191>
118. PEREZ S. Fécondation in vitro (FIV) et pollution : une étude révèle des chiffres inquiétants. Science et vie [Internet]. 10 juill 2024; Disponible sur: <https://www.science-et-vie.com/non-classe/fecondation-in-vitro-fiv-et-pollution-une-etude-revele-des-chiffres-inquietants-171327.html>

119. Il y a davantage de risques de diabète gestationnel en cas de grossesse avec FIV. FIVFR [Internet]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/davantage-de-risques-de-diabete-gestationnel-grossesse-fiv-pma/>
120. Shekufe Akhter, Shekufe Akhter, Rich A. Kerber. L'impact du stress maternel périconceptionnel sur la fécondabilité. Annales d'épidémiologie [Internet]. oct 2016; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S104727971630240X>
121. Mon Parcours Handicap. Les affections de longue durée (ALD). monparcourshandicap.gouv.fr [Internet]. 6 mars 2025; Disponible sur: <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/aides/les-affections-de-longue-duree-ald>
122. Centre de fertilité de Bayonne. LES DÉMARCHES ADMINISTRATIVES. Cent AMP BAYONNE BELHARRA [Internet]. Disponible sur: <https://centre-fertilite-bayonne.fr/parcours-de-soins/demarches-administratives/>
123. Assurance maladie. CIRCULAIRE CNAMTS [Internet]. 2000. Disponible sur: <https://circulaires.ameli.fr/sites/default/files/directives/cir/2000/000404-A.PDF>
124. Dr Olivivia FIORI. L'entente préalable en AMP. Disponible sur: <https://docteur-olivia-fiori.fr/lentente-prealable-en-amp/#:~:text=La%20prise%20en%20charge%20des,avant%20le%20d%C3%A9but%20des%20traitements>
125. Subashree Ilangovan. Étude comparative du létrozole et du citrate de clomifène pour l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques : un essai contrôlé randomisé. Rev Int Reprod Contracept Obstétrique Gynécologie [Internet]. août 2024;13. Disponible sur: <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/14325>
126. Richard S Legro 1, Robert G Brzyski , Michael P Diamond , Christos Coutifaris , William D Schlaff , Pierre Casson , Grégory M Christman , Hao Huang , Qingshang Yan , Rubén Alvero , Daniel J Haisenleder , Kurt T Barnhart , G. Wright Bates , Rébecca Usadi , Scott Lucidi , Valérie Baker , JC Trussell , Stephen A. Krawetz , Peter Snyder , Dana Ohl , Nanette Santoro , Esther Eisenberg , Heping Zhang ; Létrozole versus clomifène pour l'infertilité dans le syndrome des ovaires polykystiques. Réseau Médecine Reprod NICHD [Internet]. 10 juill 2014; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006718/>
127. Ordre national des pharmaciens. Veiller à la compétence des pharmaciens. Ordre national des pharmaciens [Internet]. 7 juill 2022; Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/l-ordre/les-missions/veiller-a-la-competence-des-pharmaciens>

PRINCIPAUX PROTOCOLES DE PMA (IUT ET FIV) EN FRANCE

Malgré les avancées techniques, la fécondation reste **aléatoire** en raison de la **complexité** des mécanismes reproductifs. Ce livret présente, les **protocoles de stimulation** les plus courants rencontrés à l'officine (dont les dates sont données à titre indicatif), afin de faciliter la dispensation et l'accompagnement pharmacocutif.

ATTENTION : Le **J1** du traitement est souvent différent du **J1 des règles**.

Par exemple : Le **J2** (du cycle) correspond sur ce schéma au **J18** (soit au 1er jour de stimulation)

INSEMINATION INTRA-UTÉRINE (IUT) : PROTOCOLE par voie orale OU injectable

FÉCONDATION IN VITRO : Protocole AGONISTE (long)

FÉCONDATION IN VITRO : Protocoles AGONISTE (court) ou ANTAGONISTE

GUIDE D'AIDE À LA DISPENSATION OFFICINALE

PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

Sylvie BOURGOIN
Étudiante à la Faculté des Maraischers

Thèse officinale 2025
TOULOUSE (31400)

<https://www.doctissimo.com/fr/image-illustration/perm-egg-with-natural-fertilisation-4476953161>

INTRODUCTION

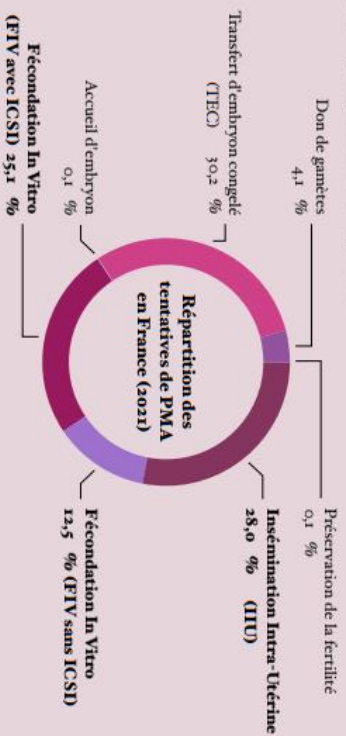
En France, la **procréation médicalement assistée (PMA)** regroupe l'ensemble des techniques visant à pallier les **difficultés de conception**. Ce livre vise à guider le pharmacien lors de la dispensation des traitements associés.

À QUI S'ADRESSE LE PHARMACIEN D'OFFICINE ?

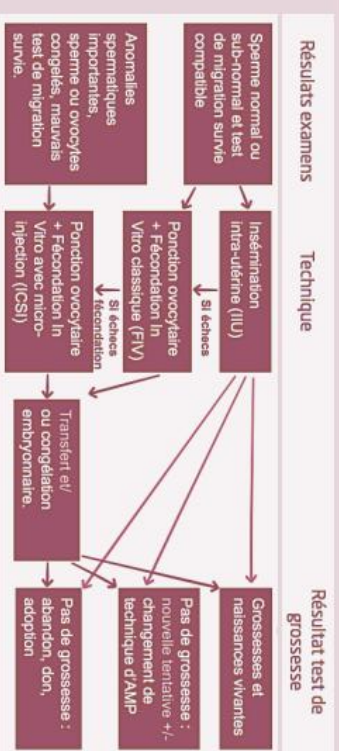
Initialement réservée aux **couples hétérosexuels** confrontés à des troubles de la fertilité, la PMA répond aujourd'hui à une pluralité de situations. Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2021, son accès s'est élargi aux **couples de femmes** ainsi qu'aux **femmes célibataires**, reflétant d'une évolution multifactorielle, tant médicale que sociale (Ministère de la Santé, 2022).

LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES

Le recours à la PMA est en constante augmentation, porté par l'élargissement de son accès, l'amélioration continue des **techniques** et l'optimisation des **protocoles** spécifiques. Encadrées par l'Agence de la biomédecine, ces techniques représentent une fréquence de :



Chaque stratégie thérapeutique est adaptée à la situation clinique et aux résultats médicaux de la patiente nécessitant une coordination rigoureuse entre les professionnels de santé.



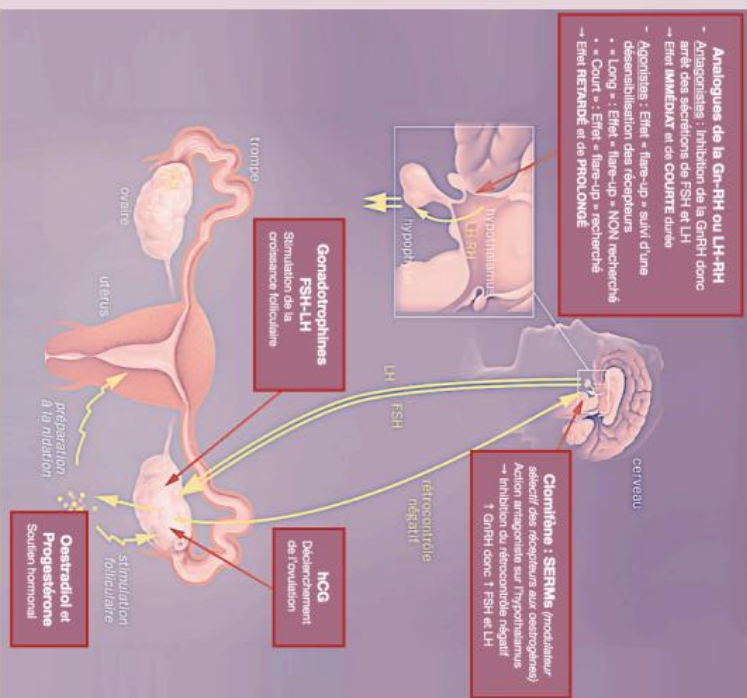
<https://www.datacourt-milleluc.fr/wp-content/uploads/2023/02/Les-resultats-cliniques-de-la-PMA-2023.pdf>

MECANISMES D'ACTION DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES PROTOCOLES DE PMA EN FRANCE

Cette illustration synthétise les **principales cibles pharmacologiques** des traitements utilisés en PMA, en lien avec l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Elle met en évidence le rôle des différentes classes thérapeutiques dans la modulation des sécrétions hormonales (notamment FSH, LH) et dans le contrôle du cycle ovarien.

- Les **SERM**s (type citrate de clomifène) agissent sur le rétrocontrôle négatif, en l'inhibant, stimulant indirectement la production de gonadotrophines endogènes.
- Les **gonadotrophines exogènes** (FSH/LH) induisent directement la croissance folliculaire.
- Les **analogues de la GnRH** (agonistes et antagonistes) inhibent l'axe en bloquant la sécrétion endogène de FSH et de LH.
- L'**hCG** mime le pic de LH naturel pour déclencher l'ovulation en phase finale du protocole.

Schéma des régulations hormonales et actions des traitements en PMA



https://www.upisatimiclinic.fr/astuces_medicaments_pma.pdf

Ce schéma permet ainsi de visualiser les points de régulation cibles par les médicaments dans le cadre des protocoles de stimulation contrôlée en PMA.

SPECIALITÉS PHARMACEUTIQUES PRESCRITES DANS LE CADRE DE LA PMA SUR LE MARCHÉ OFFICIEL EN FRANCE

SPECIALITÉS PHARMACEUTIQUES PRESCRITES DANS LE CADRE DE LA PMA SUR LE MARCHÉ OFFICIEL EN FRANCE

TABLEAU N°2 : GONADOTROPHINES

DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation
BEMFOLA® (Biosimilaire GONAL-F) (Liste I Remb. 100%)	75 UI 150 UI 225 UI 300 UI 450 UI	   Endo, Obst Gyn, Uno MM.	Stylo prêt rempli à usage unique + Aiguille	AUCUN Commander le nombre adéquat de stylos	SC	 2-8°C < 25°C 3 mois 
GONAL-F® (Liste I Remb. 100%)	1050 UI 150 UI 450 UI 900 UI	   Endo, Obst Gyn, Uno MM. 	Flacon A RECONSTITUER + Seringues (x15 pré-remplies) Boite x1	AUCUN - flacon réutilisable	SC	 < 25°C Date de péremption 2-8°C 2-25°C 28 jours 
OVALEAP® (Biosimilaire GONAL-F) (Liste I Remb. 100%)	300 UI 450 UI 600 UI 900 UI	   Endo, Obst Gyn, Uno MM. 	Cartouche pour Stylo réutilisable + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boite x1	Commander Stylo OVALEAP®Pen (non fourni)	SC	 2-8°C < 25°C 3 mois 
PUREGON® (Liste I Remb. 100%)	300 UI 600 UI 900 UI	   Endo, Obst Gyn, Uno MM. 	Cartouche pour Stylo réutilisable + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boite x1	Commander Stylo PUREGON®Pen (non fourni)	SC	 2-8°C < 25°C 3 mois 
REKOVELLE® (Liste I Remb. 100%)	12 µg 36 µg 72 µg	   Endo, Obst Gyn, Nut Dib.	Stylo pré-rempli + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boite x1	AUCUN	SC	 2-8°C < 25°C 3 mois 
ELONVA® (Analogue) (Liste I Remb. 100%)	100 µg 150 µg	  Endo, Obst. Gyn.	Seringue pré-remplie à usage unique Boite x1 (Forme LP)	AUCUN LP : Action sur 7 jours. 1 injection / cycle	SC	 2-8°C < 25°C 4 sem 
FOSTIMON KIT® (Liste I Remb. 100%)	150 UI	   Endo, Obst Gyn, MM. 	Flacons A RECONSTITUER + Seringues à usage unique Boite x5	AUCUN Kit complet fourni (avec aiguilles)	SC	 2-8°C < 25°C 30 jours 

TABLEAU N°1 : INDUCTEUR DE L'OVULATION (1ère intention)

DCI	Dosages	Prescription	Formulation et Conditionnement	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation
Citrate de clomifène (CLOMID®) (Liste I Remb. 65%)	50 mg	Généraliste ou spécialiste Endo, Obst Gyn, MM	Comprimés erronés	1 comprimé / j pendant 5 jours avec verre d'eau		 < 25°C 30 jours 

TABLEAU N°2 (SUITE) : GONADOTROPHINES

DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation
LUPERIS® (Liste I Remb. 100%)	75 UI	   Endo, Obst Gyn, MM. 	Flacon(s) A RECONSTITUER Boite x1 ou x3	+1 à 3 seringues* 1 ou 2mL +Aiguille(s) pour reconstitution et inj	SC	 2-8°C Date de péremption 2-25°C 28 jours 
FERTISTART KIT® (Liste I Remb. 100%)	75 UI	  Endo, Obst Gyn, MM	Flacon A RECONSTITUER + Seringues Boite x1	AUCUN Kit complet fourni (avec aiguilles)	IM	 2-8°C Date de péremption 2-25°C 28 jours 
U R O	900 UI	  Endo, Obst Gyn, MM	Flacon(s) A RECONSTITUER + Seringues Boite x1 ou x3	AUCUN Kit complet fourni (avec aiguilles)	SC	 2-8°C Date de péremption 2-25°C 28 jours 
F S H L	75 UI	  Endo, Obst Gyn, Uno.	Flacons A RECONSTITUER + Ampoules à usage unique Boite x5	+1 à 5 seringues* 1 ou 2mL +Aiguille(s) pour reconstitution et inj	IM	 2-8°C Date de péremption 2-25°C 28 jours 
MENOPUR® (Liste I Remb. 100%)	600 UI	  Endo, Obst Gyn, Uno.	Flacon A RECONSTITUER + Seringues à usage unique Boite x1	AUCUN	SC	 2-8°C Date de péremption 2-25°C 28 jours 
PERGOVERIS® (Liste I Remb. 100%)	300/150 UI 450/250 UI 900/450 UI	  Endo, Obst Gyn, Nut. Dib. 	Stylo pré-rempli + Aiguilles (Nb adapté au dosage) Boite x1	AUCUN	SC	 2-8°C < 25°C 28 jours 

ANALOGUE DE LA GnRH

G n R H	LUTRELEF® (Liste I Remb. 100%)	3,2 mg	Aucune mention	Flacon A RECONSTITUER 1 auto-injecteur + 1 flacon / 3j Boite x1	AUCUN Adm dans auto- injecteur (fourni par les centres ou en Sel Lutéral®) Boite x3)	SC	 2-8°C Date de péremption 2-25°C 30 jours 
--	--	--------	-------------------	---	---	----	--

TABLEAU N°3 : HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPE (hCG)

DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation
GONADO TROPHINE CHORIONIQUE® (Liste I Remb. 100%)	5 000 UI	  Endo, Obst Gyn, MM	Flacon + Seringues A RECONSTITUER Boite x1	AUCUN - 2 tailles fournies (IM ou SC)	SC	 2-8°C Date de péremption 2-25°C 30 jours 
OVITRELLE® (Liste I Remb. 100%)	250 µg	  Endo, Obst Gyn, MM	Stylo pré-rempli + Aiguilles Boite x1	AUCUN	SC	 2-8°C < 25°C 30 jours 

SPECIALITÉS PHARMACEUTIQUES PRESCRITES DANS LE CADRE DE LA PMA SUR LE MARCHE OFFICIEL EN FRANCE

TABEAU N°4 : ANTAGONISTES GnRH

DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation	Utilisation
CETROTIDE® (Liste I Remb. 100%)	0,25 mg	 SRP 360 Endo, Obst Gyn, MM	Flacon + Seringues A RECONSTITUER	AUCUN	 SC	 2-8°C < 25°C  3 mois	 Utilisation immédiate
ORGALUTRAN® (Liste I Remb. 100%)	0,25 mg	 SRP 360  MM Endo, Obst Gyn, MM	Seringue pré-remplie prête à l'emploi	AUCUN	 SC	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate
FYREMADEL® (Générique d'ORGALUTRAN) (Liste I Remb. 100%)	0,25 mg	 SRP 360 Endo, Obst Gyn, MM	Seringue pré-remplie prête à l'emploi	AUCUN	 SC	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate
GANIRELIX® (Liste I Remb. 100%)	0,25 mg	 SRP 360 Endo, Obst Gyn, MM	Seringue pré-remplie + Alg.	AUCUN	 SC	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate

TABEAU N°5 : AGONISTES GnRH

DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation	Utilisation
0,1 mg : (Liste I Remb. 100%)	0,1 mg	 SRP 360	Flacons + ampoules A RECONSTITUER	Agoniste : 7 seringues (2 mL) + aiguilles pour reconstitution et injections quotidiennes Déclenchement : 1 ou 2 seringues (2 mL) + aiguilles pour reconstitution et injection unique	 SC	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate
DECAPEPTYL®			Boite x7	AUCUN			
3 mg : (Liste I Remb. 65%)	3 mg	 SRP 360	Flacon + ampoule A RECONSTITUER	AUCUN Injection mensuelle (Par infirmière ou médecin)	 IM	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate
SYNAREL® (Liste I Remb. 65%)	0,2 mg	 SRP 360	Spray nasal (Alterner les narines)	AUCUN Nécessite un 1 ^{ère} utilisation	 SC	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate

LISTES DES ABBREVIATIONS ET SYMBOLES

 SRP	Prescription par un spécialiste	 A	Conserver au frigo entre 2 - 8°C	MM	Maladies métaboliques	Endo	Endocrinologie	Nut	Nutritionniste
 SUR	Traitement nécessitant une surveillance	 A	Conserver à température ambiante < 25°C	Gyn	Gynécologie	Obst	Obstétricien	Diab	Diabétologue

SPECIALITÉS PHARMACEUTIQUES PRESCRITES DANS LE CADRE DE LA PMA SUR LE MARCHE OFFICIEL EN FRANCE

TABEAU N°6 : OESTROGENES (Oestradiol)

DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation	Utilisation
OROMONE® (Liste II Remb. 65%)	1 mg 2 mg		Comprimés pelliculés	AUCUN	 Orale		
PROVAMES® (Liste II Remb. 65%)	1 mg 2 mg		Comprimés pelliculés	AUCUN	 Orale		
DERMESTRIL® (Liste II Remb. 65%)	25 µg 50 µg 100 µg		Patchs trans-dermiques	AUCUN	 Cut	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate
THAIS® (Liste II Remb. 65%)	25 µg 50 µg		Patchs trans-dermiques	AUCUN	 Cut	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate

TABEAU N°7 : PROGESTATIFS (Progestérone)

DCI	Dosages	Prescription	Conditionnements	Matériels supplémentaires	Adm	Conservation	Utilisation
ESTIMA® Gé (Générique de L'UTROGESTAN) UTROGESTAN® PROGESTAN® (Liste I Remb. 65%)	100 mg		Capsules orale et vaginale	AUCUN	 Orale  Vag	 < 30°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate
CRINONE® (Liste I, NON remboursé)	80 mg/g		Gel vaginal unidose	AUCUN	 Vag	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate
DUPHASTON® (Liste I Remb. 65%)	10 mg		Comprimés pelliculés	AUCUN	 Orale	 < 30°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate
PROGIRON® (Liste I, NON remboursé)	25 mg		Seringues pré-remplies prêtes à l'emploi	AUCUN	 SC	 < 25°C  Date de péremption	 Utilisation immédiate

LISTES DES ABBREVIATIONS ET SYMBOLES

 RR	Renouvellement Rasant	 Cut	Voie trans-cutanée	 SC	Voie sous-cutanée	 Vag	Voie vaginale
 X	Ne pas utiliser	 Orale	Voie orale	 Cut	Voie nasale	 IM	Voie intra-musculaire

CONSEILS POUR LE PHARMACIEN : Rôle officinal dans la PMA

Objectif: Assurer un **accompagnement** personnalisé des patientes tout au long d'un parcours de soins complexe et exigeant, en veillant à une **dispensation sécurisée** des traitements, à un **conseil pharmaceutique** pertinent et à une **coordination** optimale avec les professionnels de santé.

1. Dispensation sécurisée

- **Vérification** de la **conformité** des prescriptions : prescripteurs habilités, identification de la patiente, posologies cohérentes avec le protocole, respect des formes galéniques et des délais
- **Dispensation** et matériel :
 - Calcul de la **DOSE TOTALE** en UI à adapter en fonction du conditionnement
 - Fourniture du matériel nécessaire **non inclus** (seringues, aiguilles (tableau donné à titre indicatif), compresse, boîte DASTRI)

Matériels	Usages	Longueur (mm)	Gauge (G) et contour	Code ALC	ACL13
Aiguilles	- Inoculard - Perce bouchon - <i>Recombinaison</i>	40 mm	18 G (rouge)	6679299	Ancienne réf. 340106079299x Nouvelle réf. 035390303424
	- IM	40 mm	21 G (verte)	6614990	340106061499x4
	- IM - <i>Recombinaison</i>	50 mm	21 G (verte)	6610115	340106061491x4
	- IM (enfant) - <i>Recombinaison</i>	35 mm	33 G (bleue)	6610478	3401060610478x2
	- SC - IV	16 mm	35 G (orange)	6610563	3401060610563x5
Seringues	- SC - Phlébologie	13 mm	30 G (jaune)	6606192	3401060606191x4
	Montée : 1 mL (auto) Sans aiguille : 1 mL		27 G	7504235	340107004235x4 340106012332x1

- Contrôle des interactions et contre-indications (logiciels informatiques RCP Vidal, ou BDM).
- Gestion des médicaments : rappel des modalités **d'administration** et de **conservation** (chaîne du froid, reconstitution).
- **Substitution** et/ou anticipation des **ruptures** d'approvisionnement (arrêté du 20/02/2025)

2. Conseil pharmaceutique personnalisé et éducation thérapeutique

- **Explication** du protocole : modalités d'administration (SC/IM, voie vaginale ou orale), planning
- **Prévention** et surveillance des EI (SHSO, douleurs, fatigue : cf. tableau conseil à la patiente)
- **Vaccinations** éventuelles (préfabrics) : rubéole, varicelle, hépatite B, papillomavirus
- **Accompagnement** officinal :
 - Écoute active et bienveillante en vue d'un soutien psychologique, avec orientation si besoin vers un professionnel de santé adapté (psychologue, psychiatre, sage-femme ...).
 - Outils d'adhésion : schéma d'injection, rappels, carnet de suivi

3. Traçabilité et vigilance / Suivi et coordination

- **Traçabilité** des médicaments biologiques (ex : hormones recombinantes)
- Déclaration des EI graves via le portail de **pharmacovigilance** de l'ANSM
- Dialogue avec centres de fertilité ou CHU (en cas d'ajustement posologique, de rupture ou d'erreur).
- Participation à la **continuité** des soins (pharmacien référent, Dossier Pharmaceutique)

CONSEILS POUR LA PATIENTE : Actrice centrale de son parcours

Objectif: Dès son arrivée à l'officine, la patiente en PMA est confrontée à un parcours exigeant, mêlant examens médicaux, démarches administratives et gestion anticipée de son traitement. Elle doit bénéficier d'un **accompagnement officinal structuré**, adapté à ses **besoins** et garant de la **sécurité** de son parcours.

1. Préparation et administration : mission d'éducation thérapeutique

- Lire attentivement la notice (associée ou non à un QR code) afin d'en déterminer :
 - Modalités d'administration : SC/IM, voie vaginale, orale
 - Aide à l'auto-injection : alternance des sites, hygiène stricte (lavage main, matériel)
 - Reconstitution (selon spécialités) ou préparation selon conditionnement
 - Désinfection (technique de l'escargot) du site d'administration
 - Élimination du matériel (puis de nouveau lavage des mains)
 - Conservation : température ambiante ou chaîne du froid
- Respecter scrupuleusement les **horaires d'administration** ainsi que ceux des rendez-vous médicaux



2. Respect du protocole de PMA

- **Assiduité** aux examens et **suivi strict** du calendrier médical : dosages hormonaux, échographies
- Respect des modalités de **déclenchement oculatoire** (selon consigne médicale) :
 - Si administration le **matin** d'analogues de la GnRH à arrêter le **jour même** du déclenchement
 - Si administration le **soir** d'analogues de la GnRH à arrêter la veille du jour du déclenchement

3. Signes d'alerte à surveiller

Effets indésirables	Traitement associés	Prévention
Bouffées de chaleur, troubles visuels, fatigue	Clomifène (cétane de clomifène)	Informez sur leur caractère transitoire. Surveiller l'impact visuel ++, orienter si persistance.
Réactions au site d'injection (rougeurs, prurit, douleur)	Gonadotrophines (Gonal-F®, Remifol®, Menopur®...), hCG (Ovitrelle®), GnRH antagonistes	Conseiller l'alternance des sites d'injection, hygiène locale stricte, et gestion des douleurs (analgésiques).
Syndrôme d'hyperstimulation ovarienne (SHSO)	Gonadotrophines, hCG (Ovitrelle®), hCG (HSA®...)	Évaluer sur les signes d'alerte : douleurs, nausées, prise de poids rapide (>3 kg en 48h). Orienter en urgence si besoins, mesures diététiques ou pharmacologiques.
Nausées, troubles digestifs, douleurs péritonéales	Toutes classes hormonales	Rassurer sur la fréquence et la brièveté. Suggester des mesures diététiques ou pharmacologiques.
Sécheresse vaginale, troubles du sommeil, ostéoporose	Agonistes de la GnRH (Decapropyl®, Synarel®)	Prévenir les patientes, envisager des mesures de confort. Surveillance prolongée si traitement long.
Risque de faux positif aux tests de grossesse	Ovitrelle® (hCG recombinant) Gonadotrophine ISBA®	Informez : attendre au moins 10 jours après injection avant un test de grossesse (risque de faux positif)
Réactions inflammatoires locales	Dispositifs à GnRH (ex : pompe Lutérelle®)	Vérifier bonne utilisation du dispositif. Conseiller sur la gestion locale des effets secondaires.
Réactions allergiques (urticaire, œdème)	Toutes classes (rare)	Reconnaître signes graves : orienter en urgence. Tranquilliser en cas de réaction légère.

4. Mode de vie et hygiène

- **Sommeil** de qualité : éviter les écrans, respect d'horaire fixe, repas « léger » le soir, limiter les excitants (thé, caféine, soda)
- Adopter une **alimentation** variée et équilibrée : riche en antioxydants, *4/5*, boire environ 2L d'eau/jour
- **Activité physique** modérée quotidienne : éviter les sports à risque de choc
- Sevrage tabagique / alcool / drogue
- Réduction du **stress** : techniques de relaxation, accompagnement si besoin
- Éviter l'exposition aux **perturbateurs endocriniens** : aérer quotidiennement, éviter les diffuseurs

Serment de Galien

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e)
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 couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères
si j'y manque.

TITLE : The pharmaceutical support of female patients involved in an Assisted Reproductive Technology (ART) in France

ABSTRACT :

Assisted Reproductive Technology (ART) encompasses a set of biomedical techniques aimed at supporting parental projects in various contexts, whether medical or societal. In France, the revision of the legislative framework through the 2021 Bioethics Law has expanded access to ART to female couples and unmarried women, reflecting a major societal evolution.

This pharmaceutical thesis offers a thorough and structured analysis of the ART pathway, focusing on the specific pharmaceutical issues it involves. It describes the main techniques implemented, as well as the associated hormonal drug treatments. Special attention is given to the prevention of side effects.

In an increasingly diverse pharmacy context—driven by the expansion of the pharmacist's role as a local healthcare professional—this study highlights the pharmacist's key role in the rigorous dispensing of ART-related treatments. It emphasizes the importance of their contribution to the safe delivery of care, strict adherence to protocols, and both technical and relational support to patients through therapeutic education, psychological support, and interprofessional coordination.

With 3.3 million people directly affected in France, infertility represents a major public health concern. Still scarcely addressed in academic training, it constitutes an emerging area of pharmaceutical practice. This study therefore identifies the first levers and areas for improvement to optimize pharmaceutical management, through the provision of a practical, up-to-date, and accessible tool based on the recommendations of the main national institutions.

KEY WORDS : Assisted Reproductive Technology (ART), Infertility, Pharmaceutical support, Hormonal treatments and Therapeutic education

AUTEUR : Madame BOURGOUIN Syloë

TITRE : L'accompagnement officinal des patientes impliquées dans un parcours de procréation médicalement assistée (PMA) en France

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame DOUIN Victorine

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, le 4 juillet 2025.

RESUME (en français) :

La procréation médicalement assistée (PMA) regroupe un ensemble de techniques biomédicales visant à accompagner les projets parentaux dans des contextes variés, qu'ils soient d'ordre médical ou sociétal. En France, la révision du cadre législatif, à travers la loi de bioéthique de 2021, a élargi l'accès à la PMA aux couples de femmes et aux femmes non mariées, traduisant une évolution sociétale majeure.

Cette thèse officinale propose une analyse approfondie et structurée du parcours de PMA, en s'attachant aux enjeux pharmaceutiques spécifiques qu'il implique. Elle décrit les principales techniques mises en œuvre ainsi que les traitements hormonaux médicamenteux associés. Une attention particulière est portée à la prévention des effets indésirables.

Dans un contexte officinal de plus en plus diversifié, porté par l'élargissement des missions du pharmacien en tant que professionnel de santé de proximité, cette étude met en évidence son rôle clé dans la dispensation rigoureuse des traitements liés à la PMA. Elle souligne l'importance de sa contribution à la sécurisation de la délivrance, au respect strict des protocoles, ainsi qu'à l'accompagnement technique et relationnel des patientes, à travers l'éducation thérapeutique, le soutien psychologique et la coordination pluriprofessionnelle.

Avec 3,3 millions de personnes directement concernées en France, l'infertilité constitue un enjeu majeur de santé publique. Encore peu explorée dans la formation universitaire, elle représente une dimension émergente de l'exercice officinal. Cette étude identifie ainsi les premiers leviers et axes d'amélioration permettant d'optimiser la prise en charge officinale, à travers la mise à disposition d'un outil pratique, actualisé et accessible, reposant sur les recommandations des principales instances nationales.

TITRE ET RESUME (en anglais) : Voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : Procréation médicalement assistée (PMA), Infertilité, Accompagnement officinal, Traitements hormonaux et Education thérapeutique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université de Toulouse – Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 Chemin des Maraichers 31 062 TOULOUSE