



HAL
open science

La place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des couples vers la procréation

Mélanie Dumaz

► **To cite this version:**

Mélanie Dumaz. La place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des couples vers la procréation. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01169946

HAL Id: dumas-01169946

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01169946>

Submitted on 30 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS
L'ACCOMPAGNEMENT DES COUPLES VERS LA PROCREATION**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Soutenue publiquement le 26 juin 2015 à la Faculté de Pharmacie de Grenoble*

Par Mélanie DUMAZ
Née le 5 août 1990 à Sallanches (74)

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

La présidente du jury : Diane GODIN-RIBUOT, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Les membres du jury :

- Le Directeur de thèse, Sylviane HENNEBICQ, Médecin biologiste de la reproduction au CECOS du CHU de Grenoble
- François MUET, Médecin gynécologue-obstétricien au centre d'AMP de la clinique Belledonne.
- Eugénie DE PEYRECAVE, Pharmacien d'officine

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France

TEL : +33 (0)4 76 63 71 72

FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne –Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IPB : Institut de Biologie et de Pathologies
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens
Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la
Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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 ».

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de cette thèse :

- Mon directeur de thèse, le Docteur Sylvianne HENNEBICQ, pour avoir accepté sans hésitation de diriger ce travail, pour sa patience, sa disponibilité et ses judicieux conseils. Son soutien m'a donné la confiance et la motivation nécessaires pour accomplir ce travail.
- Le Docteur Diane GOBIN-RIBUOT, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Tout au long de mes études, son professionnalisme et sa qualité d'enseignante ont su me donner goût à la Pharmacie et en particulier à l'endocrinologie.
- Madame DE PEYRECAVE Eugénie, Pharmacien d'officine, qui a su me pousser au plus loin dans mes recherches. Son engagement auprès des patients de l'officine constitue pour moi, en tant que futur pharmacien, un vrai exemple à suivre.
- Le Docteur François MUET, Gynécologue-obstétricien, d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je le remercie pour son accueil et le temps qu'il a accepté de consacrer à mon travail.
- Toute l'équipe de la Pharmacie DUMONT à Echirolles, pour leur accueil, leur soutien et le partage de leurs connaissances durant mes 6 mois de stage officinal passés à leur côté.
- Madame Nathalie GHISELLI, déléguée médicale chez Merck Serono, pour les supports d'information qu'elle m'a fournis et pour la formation qu'elle donne concernant les modalités pratiques d'administration des médicaments de l'AMP.
- Ma famille, mes grands-parents, mon père, ma mère et ma petite sœur qui m'ont donné la chance de réaliser mes études et m'ont toujours soutenue. Je sais que je peux compter sur eux en toute circonstance. Je remercie particulièrement ma maman, qui m'a aidé pour la relecture de ma thèse.
- Tous les membres de « la Swag Team » (Robin, Marion, Amandine, Claire, Léa, Maelle, Louis-Clair, Alexandre et Solène) pour tous ces moments d'amitiés partagés durant nos études de Pharmacie. Que ce soit sur la faculté, lors de nos sessions d'intense révision à la bibliothèque universitaire ou ailleurs, autour d'un bon jeu de tarot par exemple, chacun d'entre vous, à sa manière, a su me donner le sourire et me faire éclater de rire : pourvu que ça dure !

Table des matières

Avant-propos.....	14
PARTIE I : Optimiser les chances de conception naturelle.....	18
I. Connaître les éléments indispensables à la conception	19
A. Physiologie de la reproduction.....	19
1. Chez la femme	19
2. Chez l'homme	22
3. De la fécondation à la nidation.....	24
B. Appréhender la date d'ovulation	25
1. Calcul du jour probable de l'ovulation	26
2. Courbe de température basale.....	26
3. Tests d'ovulation	28
II. Diminuer les facteurs de risque d'infertilité et maximiser la fertilité.....	31
A. Facteurs de risques d'infertilité.....	31
1. Age	31
2. Consommation de tabac et de cannabis	32
3. Infections génitales.....	34
4. Poids	35
5. Traitements médicamenteux	36
6. Autres toxiques.....	37
B. Maximiser la fertilité	38
1. Rapports sexuels.....	39
2. Nutrition et supplémentation.....	39
3. Hygiène de vie	45
III. Informer les couples sur l'assistance médicale à la procréation	46
A. Savoir orienter un couple vers une consultation médicale.....	46
B. Cadre légal de l'AMP en France.....	47
PARTIE II : Le recours à l'assistance médicale à la procréation.....	48
I. Techniques d'assistance médicale à la procréation.....	49
A. Rapport programmé (RP)	49
B. Insémination artificielle (IA)	50

C.	Fécondation in vitro (FIV).....	50
D.	Transfert d'embryon congelé (TEC).....	55
II.	Induction et contrôle de l'ovulation	56
A.	Stimulation ovarienne	56
1.	Stimulation paucifolliculaire.....	56
2.	Stimulation multifolliculaire	57
B.	Monitoring et adaptation des posologies	59
1.	Echographie	59
2.	Dosages hormonaux	60
C.	Déclenchement de l'ovulation	60
D.	Soutien de la phase lutéale	61
III.	Inscription de la pratique officinale dans le réseau de prise en charge de l'AMP.....	62
A.	Conditions de délivrance et de remboursement	62
1.	Validité des prescriptions d'AMP	62
2.	Conditions de prises en charge.....	62
3.	Coût de l'AMP.....	63
B.	Médicaments spécifiques à l'AMP	64
1.	Antiœstrogènes.....	64
2.	Gonadotrophines humaines	65
3.	Agonistes de la GnRH.....	69
4.	Antagonistes de la GnRH	70
5.	GnRH Pulsatile	71
6.	Progestatifs.....	73
C.	Modalités d'administration des médicaments par voie injectable.....	74
1.	Stylos pré-remplis ou rechargeables par cartouche.....	75
2.	Seringues pré-remplies, prête à l'emploi	78
3.	Flacons de poudre à reconstituer.....	79
4.	Cas des co-administrations.....	81
D.	Médicaments non spécifiques à l'AMP	81
1.	Œstroprogestatifs	82
2.	Estradiol.....	82
3.	Acide acétylsalicylique ou aspirine	83
4.	Biguanides.....	83
5.	Corticoïdes	84
6.	Héparines.....	84

7. Antibiotiques	84
E. Complications de l'assistance médicale à la procréation.....	84
1. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.....	85
2. Risque thromboembolique veineux et artériel	88
3. Grossesses multiples	90
4. Fausses couches spontanées (FCS).....	92
5. Risque carcinogène.....	92
IV. Réseau de soins.....	94
A. À l'officine.....	95
1. Place du pharmacien	95
2. Stock de l'officine	96
B. Lien patient-pharmacien	96
1. Communiquer avec confiance	97
2. Informer et soutenir le couple.....	97
3. Planifier, gérer son temps.....	98
C. Lien médecin-pharmacien.....	99
1. Communication écrite	99
2. Communication via un outil commun	101
3. Rencontres centre d'AMP - officine	101
Conclusion	103
Références bibliographiques.....	104
Annexes	109

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des différents rôles du pharmacien d'officine dans l'AMP avec les missions du pharmacien d'officine définies par le code de la santé publique.	17
Tableau 2 : Comparaison des différents tests d'ovulation disponibles en France (liste non exhaustive)	30
Tableau 3 : Médicaments responsables d'infertilité chez la femme	36
Tableau 4 : Médicaments responsables d'infertilité chez l'homme	37
Tableau 5 : Recommandations nutritionnelles chez la femme issues de la Nurses'Health Study II pour diminuer le risque d'infertilité par trouble d'ovulation (36).....	40
Tableau 6 : Comparaison des différents compléments alimentaires féminins préconception (liste non exhaustive)	42
Tableau 7 : Antioxydants ayant un rôle dans l'augmentation de la fertilité masculine (36)(40).....	43
Tableau 8 : Comparaison des différents compléments alimentaires masculins visant à augmenter la fertilité (liste non exhaustive)	44
Tableau 9 : Répartition des tentatives et leur taux de réussite en fonction du type d'AMP en 2012..	49
Tableau 10 : Coût brut réel des techniques les plus courantes en AMP (42) (49).....	64
Tableau 11 : Gonadotrophines humaines d'activité FSH	67
Tableau 12 : Gonadotrophines humaines d'activité LH ou mixte	68
Tableau 13 : Gonadotrophines chorioniques (hCG).....	69
Tableau 14 : Agonistes de la GnRH.....	70
Tableau 15 : Antagonistes de la GnRH	71
Tableau 16 : GnRH pulsatile	72
Tableau 17 : Classification des SHO selon l'OMS (64)	86
Tableau 18 : Caractéristiques des thromboses veineuses et artérielles.....	88
Tableau 19 : Facteurs de risque de thrombose veineuse et artérielle (66)	89
Tableau 20 : Facteurs influençant l'apparition d'un cancer de l'ovaire.....	93

Liste des figures

Figure 1 : Appareil génital féminin (6).....	19
Figure 2 : Cycle menstruel.....	21
Figure 3 : Contrôle endocrinien de la spermatogénèse (8).....	23
Figure 4 : Migration des gamètes dans le tractus génital féminin.....	24
Figure 5 : Courbe de température basale (10).....	27
Figure 6 : Moment recommandé pour débiter le test d'ovulation.....	28
Figure 7 : Interprétation du résultat d'un test d'ovulation classique.....	29
Figure 8 : Etapes de la fécondation in vitro (46).....	51
Figure 9 : Ponction folliculaire (47).....	52
Figure 10 : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde.....	54
Figure 11 : Protocole long lutéinique-agoniste.....	58
Figure 12 : Protocole long folliculaire-agoniste.....	58
Figure 13 : Protocole court folliculaire-agoniste.....	58
Figure 14 : Protocole antagoniste.....	59
Figure 15 : Dispositif auto-injecteur Lutre Pulse permettant l'administration pulsatile de GnRH.....	71
Figure 16 : Composition du stylo rechargeable PUREGON PEN®.....	75
Figure 17 : Alignement des marques sur le chargeur et sur le corps du stylo.....	76
Figure 18 : Protections de l'aiguille.....	76
Figure 19 : Auto-administration sous-cutanée.....	77
Figure 20 : Seringue pré-remplie nécessitant la fixation de l'aiguille.....	78
Figure 21 : Seringue pré-remplie déjà pourvue d'une aiguille.....	78
Figure 22 : Matériel à disposition lorsque le solvant est contenu dans une ampoule.....	79
Figure 23 : Matériel à disposition lorsque le solvant est contenu dans une seringue pré-remplie.....	80
Figure 24 : Relations entre les différents acteurs du parcours de soin.....	94
Figure 25 : Relations entre le patient et les professionnels de santé de l'AMP.....	97
Figure 26 : Communication médecin-pharmacien par l'intermédiaire du patient.....	100

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (remplacée aujourd'hui par l'ANSM)

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMP : assistance médicale à la procréation

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AVC : accident vasculaire cérébral

CECOS : centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme

CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes

DASRI : déchets d'activités de soins à risques infectieux

DMC : délai moyen à concevoir

DPC : développement professionnel continu

ENP : enquête nationale périnatale

EDEV : évènement thromboembolique veineux

FCS : fausse couche spontanée

FIV: fécondation in vitro

FSH: hormone folliculostimulante

GnRH: hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

HAS : haute autorité de santé

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

hCG : gonadotrophine chorionique humaine

hMG : gonadotrophine humaine postménopausique

HNF : héparine non fractionné

IA : insémination artificielle

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes

IFFS : fédération internationale des sociétés de fertilité

IIA : insémination intra-utérine

IIC : insémination intra-cervicale

IM : intramusculaire

IMC : indice de masse corporelle

Inserm : institut national de la santé et de la recherche médicale

IST : infections sexuellement transmissibles

IV : intraveineuse

LH : hormone lutéinisante

Obseff : observatoire épidémiologique de la fertilité en France

OMS : organisation mondiale de la santé

PCO : pilule contraceptive orale

PE : perturbateur endocrinien

RP : rapport programmé

SC : sous cutanée

SHO: syndrome d'hyperstimulation ovarienne

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

TEC : transfert d'embryons congelés

THC: tétrahydrocannabinol

UTIP : union technique intersyndicale pharmaceutique

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

ml : millilitre	j : jour
pg : picogramme	/ : par
µg : microgramme	> : supérieur
UI : unité internationale	< : inférieur
°C : degré Celsius	

Avant-propos

Histoire de l'assistance médicale à la procréation

En 1789, un chirurgien écossais, John Hunter, conseille à un homme souffrant d'une déformation du pénis, d'introduire son sperme dans le vagin de sa femme à l'aide d'une seringue chauffée. C'est la première insémination artificielle sur l'Homme. A la fin du XIX^{ème} siècle, la première insémination artificielle avec don de spermatozoïdes est réalisée aux Etats-Unis. Par la suite, les banques de sperme congelé voient le jour (1968). Puis, l'année suivante, c'est en Israël que la première grossesse avec stimulation ovarienne est obtenue.

Grâce à Georges DAVID, les banques de spermes arrivent en France avec la création du premier CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des œufs et du Sperme humain) en 1973. Il y en a vingt-quatre aujourd'hui. Cinq ans plus tard, en 1978, le premier être humain au monde naît grâce à la fécondation In vitro : il s'agit d'une anglaise, Louise Brown. Le transfert d'embryon congelé réussit pour la première fois en 1984 en Australie avec la naissance de Zoé. Ensuite, l'injection directe du spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte (ICSI) a lieu en 1992 à Bruxelles et révolutionne la prise en charge de l'infertilité masculine.

Les premières lois de bioéthique en France sont votées en 1994, elles précisent dans quels cas les couples français sont autorisés à avoir recours aux actes d'AMP et les modalités de leur réalisation. La partie « III. B. Cadre légal de l'AMP en France » (page 47) abordera ces aspects. Ces lois seront révisées en 2004 pour permettre la création de l'Agence de la biomédecine. La révision de la loi bioéthique de 2004 intervient en 2011, elle implique les professionnels de santé dans le processus d'information des patients. Elle autorise désormais les donneurs majeurs n'ayant pas eu d'enfant à faire un don. Ils se voient également proposer la conservation d'une partie de leurs ovocytes ou de leurs spermatozoïdes, en vue d'une AMP ultérieure à leur bénéfice. Cependant, le décret d'application de cette loi n'est pas encore paru, il n'y a donc aucune mise en pratique pour le moment.

Définitions

- **La Fécondité** exprime le fait d'avoir conçu. En démographie, c'est le nombre moyen d'enfants nés vivants rapporté à la population féminine en âge de procréer. La fécondabilité est de l'ordre de 25 % en moyenne pour un couple. La variabilité est grande d'un couple à l'autre, étant donné les nombreux facteurs féminins et masculins dont elle dépend.
- **La Fertilité** indique la capacité biologique à concevoir, tant chez l'homme que chez la femme. Elle se mesure par trois indices (1) :

- **Le délai moyen à concevoir (DMC)**, c'est-à-dire le nombre de cycles nécessaires à l'obtention d'une grossesse.
 - **Les chances de concevoir dans un temps donné**, un an par exemple.
 - **La fécondabilité**, c'est-à-dire la probabilité de conception au cours d'un cycle menstruel.
- **L'Infécondité** représente l'incapacité pour un couple, à concevoir un enfant. On distingue trois types d'infécondité (2) :
 - **L'infécondité volontaire**, c'est l'état d'un couple qui ne souhaite pas procréer, bien qu'il soit capable de le faire (et éventuellement l'a déjà prouvé), utilisant pour cela divers moyens de contraception.
 - **L'infécondité involontaire**, c'est l'état d'un couple qui ne peut pas procréer, malgré le désir qu'il en a et les moyens qu'il prend pour ce faire.
 - **Infécondité secondaire** : cette notion est relative par rapport à une période donnée; un couple peut avoir été fécond et ne plus l'être.
 - **L'infertilité** est caractérisée par la difficulté d'un couple à concevoir un enfant. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'infertilité par l'absence de grossesse chez les couples en âge de procréer (femme âgée de 18 à 45 ans) au bout de vingt-quatre mois de rapports sexuels réguliers non protégés.
 - **L'infertilité est primaire** lorsqu'aucune grossesse ne s'est encore déclarée dans le couple.
 - **L'infertilité est secondaire** lorsqu'une ou plusieurs grossesses se sont déjà déclarées dans le couple (que celles-ci aient ou non abouties).
 - **La Stérilité** est l'incapacité absolue et définitive pour un couple d'avoir un enfant. L'infécondité et l'infertilité n'ont pas le caractère irréversible de la stérilité.

Epidémiologie : état des lieux en France

Le facteur épidémiologique qui ne cesse de prendre de l'importance dans les causes d'infertilité est l'âge des couples désirant un enfant. En effet, l'âge moyen de la première grossesse en France ne cesse de reculer : il était de 24,2 ans en 1968, il est actuellement d'environ 29 ans (3). Ce recul est responsable d'une diminution relative de la fertilité et d'une forte augmentation du nombre de couples ayant recours aux techniques d'AMP.

L'incidence de l'infécondité (pourcentage de nouveaux couples inféconds apparus dans une unité de temps) est difficile à connaître. On estime à 60 000 le nombre de nouveaux couples qui consultent chaque année, soit environ un couple sur six, pour des difficultés à concevoir (4).

En France, selon l'enquête nationale périnatale (ENP) de 2003, 18 % des couples restent sans enfant après un an de tentatives sans contraception, et 24 % selon l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (Obseff) de 2007-2008. Après deux ans, les couples toujours en attente d'une grossesse sont respectivement de 8 % et 11 %. Ainsi, un couple sur cinq environ, soit 20 % des couples en France, sont concernés par une infécondité d'un an.

La fécondabilité, c'est-à-dire la probabilité de concevoir à chaque cycle, est de 25 % pour un couple fécond, avec des rapports réguliers (5). En revanche cette probabilité baisse considérablement avec l'âge : de 25 % par cycle si la femme a 25 ans, on passe à 12 % si elle a 35 ans et seulement 6 % à 42 ans. Le DMC pour un couple fertile est donc de quatre mois.

D'après les données de l'Agence de la Biomédecine, 142 708 tentatives regroupant différents types d'AMP ont été effectuées en 2012. Selon l'INSEE, 819 191 enfants sont nés en France au cours de l'année 2012. Les enfants, conçus après une AMP réalisée en 2012, au nombre de 23 887, représentent donc 2,9 % des enfants nés de la population générale cette année-là. Ainsi, un enfant sur trente-cinq est issu d'AMP en 2012. Le taux de grossesse obtenu par AMP est d'environ 20 % et reste stable.

Contexte : la place du pharmacien dans le parcours de l'AMP

Les patientes se présentant à l'officine avec une prescription contre l'infertilité éprouvent un réel besoin d'information concernant leur traitement. Ce sont souvent des femmes jeunes, sans problème de santé associé, qui sont très soucieuses du bon déroulement de leur protocole d'AMP. Le pharmacien doit donc prendre le temps de répondre aux attentes de ces patientes, notamment en ce qui concerne les modalités d'administration (par voie orale, vaginale et surtout par voie injectable), de conservation, de plan de prise (selon le moment du cycle ou les résultats d'examens).

Le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours d'AMP coïncide tout à fait avec les missions du pharmacien qui sont définies par l'article L. 5125-1-1A du Code de la santé publique (6). Ci-dessous, le tableau 1 confronte les spécificités du rôle du pharmacien dans l'AMP avec la définition des missions du pharmacien par le Code de la santé publique.

Tableau 1 : Comparaison des différents rôles du pharmacien d'officine dans l'AMP avec les missions du pharmacien d'officine définies par le code de la santé publique.

Les missions du pharmacien d'officine définies par le Code de la santé publique Extrait de l'article L. 5125-1-1 A		Les rôles du pharmacien d'officine dans l'AMP. Ils font de lui un acteur clef dans l'accompagnement des couples infertiles
1° Contribuer aux soins de premier recours définis à l'article L.1411-11	La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients	Informé sur les facteurs de risque d'infertilité (cf. « Facteurs de risques d'infertilité » page 31) et sur les moyens d'augmenter sa fertilité (cf. « Maximiser la fertilité » page 38)
	La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique	Respecter les spécificités de délivrance liées à l'AMP (cf. « Conditions de délivrance et de remboursement » page 62) et informer sur les modalités d'administration (cf. « Modalités d'administration des médicaments par voie injectable » page 74)
	L'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social	Diriger le patient vers une consultation médicale lorsque cela est nécessaire (cf. « Savoir orienter un couple vers une consultation médicale » page 46)
	L'éducation pour la santé	Rappeler le bon usage du médicament et la nécessité de suivi thérapeutique. Prévenir les risques de complications liés aux traitements (cf. « Complications de l'assistance médicale à la procréation » page 84)
2° Participer à la coopération entre professionnels de santé		Transmettre aux patients les informations provenant des centres d'AMP. Le pharmacien permet le relai entre le centre d'AMP et le domicile du patient. S'informer auprès des autres professionnels de santé en cas de manque d'information.
3° Participer à la mission de service public de la permanence des soins		S'approvisionner auprès des grossistes-répartiteurs et gérer le stock des médicaments utilisés dans l'AMP. Le pharmacien représente le professionnel de santé de proximité vers qui les patients peuvent facilement se tourner.
4° Concourir aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé		Devoir d'alerte en cas de pharmacovigilance (action ascendante) et de transmission des recommandations (action descendante)
5° Participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5		Accompagner le patient, lui apporter un soutien humain et psychologique dans un cheminement parfois lourd à vivre.

PARTIE I

Optimiser les chances de conception naturelle

I. Connaître les éléments indispensables à la conception

Que l'idée d'avoir un enfant ne soit encore qu'à ses prémices, ou que le couple tente déjà activement de concevoir, mieux comprendre la physiologie de la reproduction est indispensable pour optimiser les chances de grossesse. Face aux questionnements des différents couples, le pharmacien devra toujours, en premier lieu, veiller à ce que le couple ait compris le fonctionnement du cycle menstruel et, le cas échéant, lui réexpliquer brièvement. En réalité, un couple sur deux essaie de concevoir un enfant au cours des jours non fertiles du cycle menstruel de la femme (7).

A. Physiologie de la reproduction

La fécondation naturelle résulte de la rencontre dans le pavillon de la trompe utérine de deux cellules appelées gamètes : l'une issue de l'ovaire féminin, l'ovocyte, ou ovule, et l'autre issue du testicule masculin, le spermatozoïde. Cette rencontre met en jeu plusieurs organes et systèmes complexes que nous allons envisager successivement.

L'ovocyte est la cellule germinale femelle. Chaque cycle engendre la maturation d'un ovocyte, voire de deux ovocytes. Le spermatozoïde est la cellule germinale mâle qui, arrivant à maturité, est capable de féconder l'ovule.

1. Chez la femme

L'appareil génital féminin est le siège de la fécondation et du développement embryonnaire. Il comprend la cavité utérine qui s'ouvre par le col dans la cavité vaginale. Dans le fond de l'utérus s'abouchent les deux trompes utérines, longues de 7 à 8 cm et dont l'extrémité distale se termine par un pavillon bordé de franges au contact des ovaires.

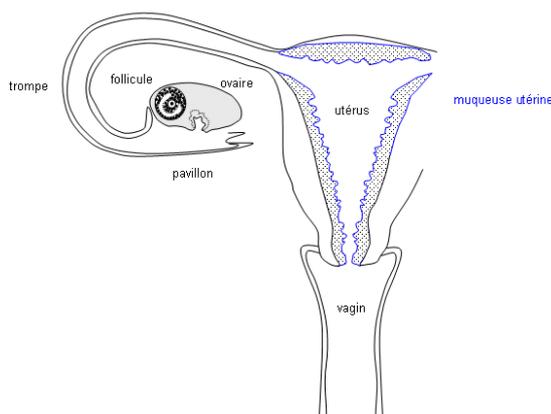


Figure 1 : Appareil génital féminin (6)

A la naissance, les ovaires contiennent un à deux millions d'ovocytes ; à la puberté il n'en reste que 500 000 ; 400 à 500 seulement seront ovulés au cours de la vie génitale, à raison de un par cycle, de l'âge de 13 à 52 ans en moyenne. Tous les autres ovocytes vont s'atrophier après un développement plus ou moins évolué.

De la puberté à la ménopause, les ovaires assurent deux fonctions : une fonction exocrine, qui consiste à la libération d'un ovocyte prêt à être fécondé, et une fonction endocrine, qui produit les hormones sexuelles, principalement les œstrogènes et la progestérone.

a. Fonction endocrine

Le fonctionnement cyclique de l'ovaire est régulé par le système hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus contient des cellules neuroendocrines qui sécrètent de façon cyclique et pulsatile la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires). La GnRH stimule la sécrétion par l'antéhypophyse des hormones gonadotropes ou gonadotrophines : la FSH (hormone folliculostimulante) et la LH (hormone lutéinisante). Ensuite, la FSH stimule la folliculogénèse qui induit la sécrétion d'œstrogènes et la LH stimule la lutéinisation, c'est-à-dire la formation du corps jaune et son développement qui conduit à la sécrétion de progestérone.

Les variations des concentrations des hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone) sont à l'origine d'une alternance de rétrocontrôles négatifs et positifs exercés sur le système hypothalamo-hypophysaire.

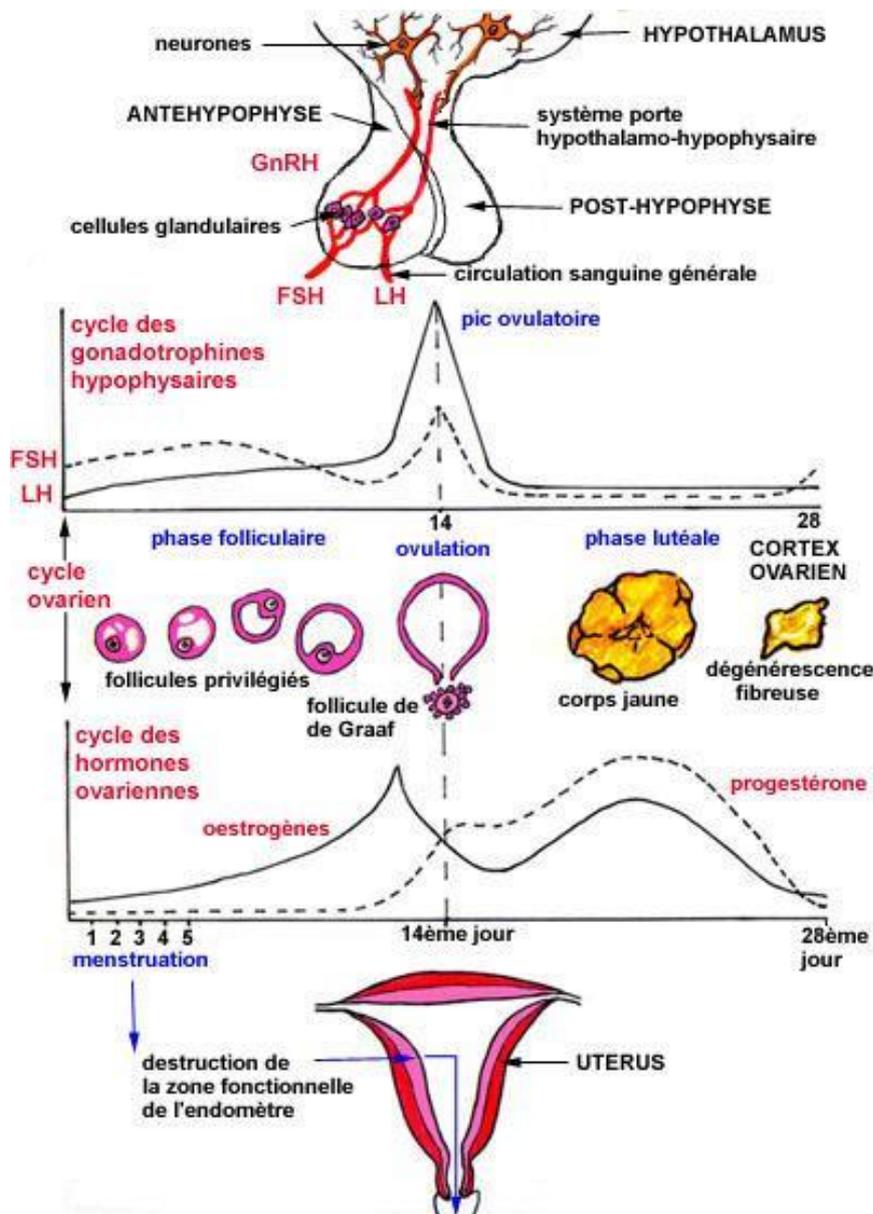


Figure 2 : Cycle menstruel

Source : http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/hennebicq_sylviane/hennebicq_sylviane_p02/index.htm, consultée le 06/12/2014

b. Fonction exocrine

La libération d'un ovocyte mature se produit de façon cyclique. Chaque cycle commence au premier jour des règles et dure environ 28 jours, c'est-à-dire jusqu'au jour précédant les menstruations suivantes. Il est divisé en trois phases : la phase folliculaire, l'ovulation et la phase lutéale. La durée moyenne de 28 jours est retenue ici pour expliquer les différentes phases du cycle, cependant cette durée peut varier d'une femme à l'autre et également d'un cycle à l'autre.

➤ La phase préovulatoire ou phase folliculaire (du premier au quatorzième jour)

La FSH hypophysaire induit la croissance et la maturation des follicules. A chaque cycle menstruel, cinq à dix follicules (jusqu'à vingt chez une femme jeune) sont stimulés et recrutés sous la forme d'une cohorte. Un seul va devenir dominant, c'est-à-dire qu'il va se développer jusqu'à l'ovulation alors que les autres vont s'atrophier.

Dans cette première partie de cycle, les follicules sécrètent les œstrogènes qui ont une action favorable sur la muqueuse endométriale de l'utérus. En effet, ces hormones permettent l'augmentation de la muqueuse utérine, mais aussi la sécrétion de la glaire cervicale et l'ouverture du col utérin qui seront à leur maximum entre le douzième et le quatorzième jour du cycle.

➤ **L'ovulation (autour du quatorzième jour)**

Les œstrogènes, sécrétés en grande quantité lors de la phase folliculaire, vont atteindre une concentration plasmatique de 300 pg/ml. Le dépassement de cette valeur seuil provoque une décharge brutale de l'hormone LH d'origine hypophysaire : ce phénomène est appelé « rétrocontrôle positif ». Cette libération de LH entraîne la rupture du follicule pré-ovulatoire (ou follicule de De Graff) et l'expulsion de l'ovocyte mature dans la trompe. Ce phénomène d'ovulation survient trente-six heures après la décharge de LH.

➤ **La phase post-ovulatoire ou phase lutéale (du quinzième au vingt-huitième jour)**

Après l'expulsion de l'ovocyte mature, le massif folliculaire restant au niveau de l'ovaire se transforme en corps jaune, qui sécrète de la progestérone, tandis que le taux d'œstrogène diminue. Cette imprégnation hormonale provoque une baisse de la quantité de la glaire cervicale et la fermeture du col utérin.

- S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune dégénère et les taux de progestérone et d'œstrogènes chutent à la fin du cycle, ce qui aboutit à la desquamation de l'endomètre sous forme de menstruation. Le cycle pourra alors recommencer.
- S'il y a fécondation, l'hormone hCG (Gonadotrophine Chorionique humaine) sécrétée par l'embryon prend le relais pour assurer la stimulation du corps jaune. Celui-ci continue de produire la progestérone responsable du maintien de l'endomètre qui est nécessaire à la gestation de l'embryon.

2. Chez l'homme

Le testicule assure deux fonctions distinctes : une fonction exocrine appelée spermatogénèse et une fonction endocrine de sécrétion des hormones sexuelles masculines.

a. Fonction endocrine

Le processus de spermatogénèse est régulé par des hormones sexuelles qui sont excrétées via l'axe hypothalamo-hypophysaire. Comme chez la femme, l'hypothalamus sécrète la GnRH qui stimule la sécrétion par l'antéhypophyse des gonadotrophines ou hormones gonadotropes : FSH et LH.

La LH agit sur le compartiment interstitiel du testicule en stimulant la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig. Une partie de la testostérone reste au niveau local et agit sur les cellules de Sertoli en stimulant la spermatogénèse, mais la majorité passe dans la circulation systémique et agit sur les organes et tissus cibles.

La FSH agit en synergie avec la testostérone et stimule la spermatogénèse via les cellules de Sertoli. Cette gonadotrophine stimule également la synthèse de nombreuses protéines dont l'inhibine.

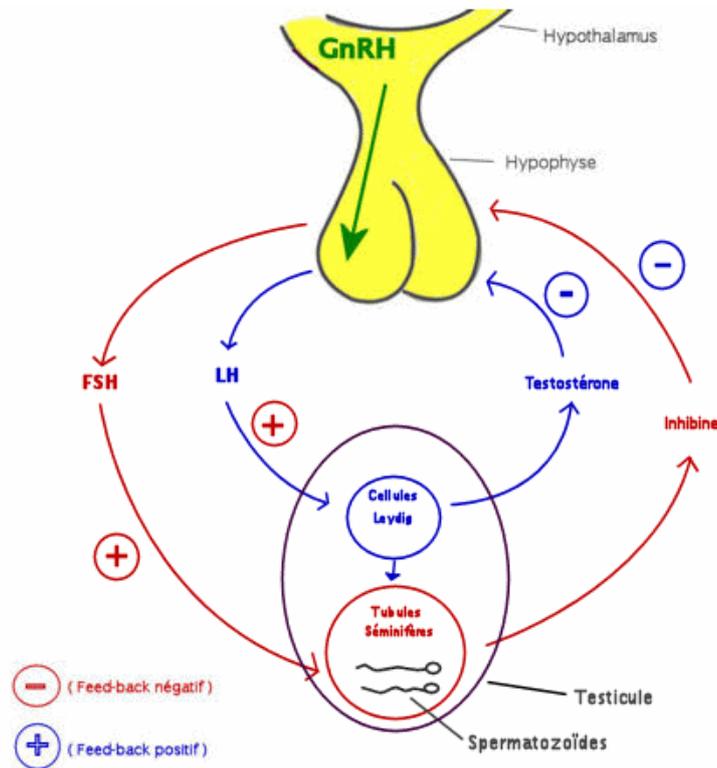


Figure 3 : Contrôle endocrinien de la spermatogénèse (8)

La testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de GnRH par l'hypothalamus et sur la synthèse de LH par l'antéhypophyse. L'inhibine exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH par l'antéhypophyse.

b. Fonction exocrine

La production des gamètes mâles ou spermatogénèse est un processus continu depuis la puberté jusqu'à la fin de la vie, même si elle diminue sensiblement à partir de 45 ans. Elle consiste, à partir de cellules germinales souches, à de nombreuses mitoses et une méiose. Elle a lieu dans la paroi des tubes séminifères et dure environ soixante-quatorze jours. Les spermatozoïdes sont libérés dans la lumière du tube puis rejoignent l'épididyme où ils acquièrent leur mobilité et leur capacité à féconder l'ovule. Ils sont ensuite stockés dans l'ampoule différentielle jusqu'au moment de l'éjaculation, au cours de laquelle ils sont mélangés au liquide séminal, l'ensemble formant le sperme.

Plusieurs centaines de millions de spermatozoïdes sont produits par jour. Ce sont des cellules spécialisées, qui comprennent essentiellement trois parties :

- Une tête formée de l'acrosome qui renferme les enzymes indispensables à la fécondation et d'un noyau contenant l'information génétique.
- Un col, pièce intermédiaire.
- Un flagelle contenant les mitochondries, source d'énergie, qui permet la mobilité du spermatozoïde.

3. De la fécondation à la nidation

a. Trajet des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin

La durée de vie des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin peut atteindre quarante-huit heures et même des délais plus longs (alors qu'elle n'est que de quelques heures dans le liquide séminal). Les spermatozoïdes migrent dans la glaire cervicale où ils sont isolés du liquide séminal dans lequel ils baignaient. La glaire sélectionne les spermatozoïdes les plus mobiles et les plus « normaux ». Au cours de leur trajet, ils acquièrent leur pouvoir fécondant final grâce à un phénomène complexe dit de « capacitation » qui correspond à des modifications biochimiques de la membrane plasmique qui les entoure. La migration concerne autant les spermatozoïdes que l'ovule. Ce dernier se dirigera lentement dans la trompe, en direction des gamètes mâle, pour favoriser leur rencontre (cf. figure 4).

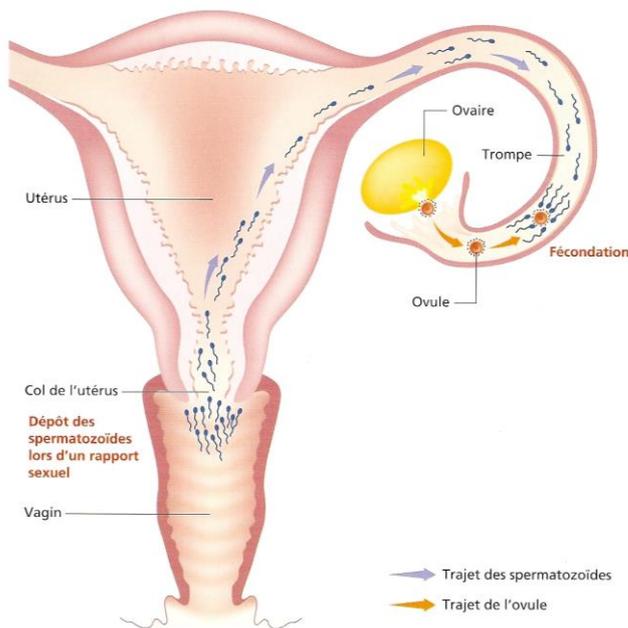


Figure 4 : Migration des gamètes dans le tractus génital féminin

Source : http://jeanvilarsciences.free.fr/?page_id=467, consultée le 05/01/2015

b. Fécondation

La fécondation correspond à la fusion des deux gamètes (mâle et femelle) en une cellule unique nommée zygote. Cette rencontre a lieu dans le tiers externe de la trompe. Seuls quelques dizaines de spermatozoïdes y parviennent.

Les spermatozoïdes reconnaissent la zone pellucide entourant l'ovocyte grâce à des récepteurs spécifiques d'espèce. L'adhésion d'un spermatozoïde à cette zone provoque la libération des enzymes acrosomiales : c'est la réaction acrosomique. Elle rend la zone pellucide perméable aux gamètes mâles ; un unique spermatozoïde peut ainsi pénétrer. Quand il a traversé toutes les membranes de l'ovocyte, il y a fusion, c'est-à-dire accolement des deux noyaux. Le développement embryonnaire est alors déclenché.

c. Segmentation

La segmentation est la toute première phase du développement embryonnaire. Elle se compose d'une série de divisions qui segmentent le zygote en cellules de plus en plus petites appelées blastomères. Puis les cellules se différencient : certaines seront à l'origine du trophoblaste (futur placenta), d'autres constitueront le bouton embryonnaire proprement dit (futur embryon). Les deux groupes cellulaires seront séparés d'une cavité. L'ensemble s'appelle un embryon au stade blastocyste.

La segmentation commence immédiatement dans la trompe ; et c'est au stade de blastocyste que l'embryon se trouve dans la cavité utérine et qu'il y reste libre encore deux ou trois jours avant de s'implanter vers le sixième ou septième jour post-ovulatoire. Un chiffre à retenir : sur cent ovocytes exposés à la rencontre d'un spermatozoïde, seuls vingt-cinq ovocytes seront fécondés et aboutiront à un enfant ; quant aux soixante-quinze restants, certains ne seront pas fécondés ou le seront, mais leur développement embryonnaire, pour la majorité d'entre eux, s'arrêtera très vite ou un peu plus tard, donnant lieu à une fausse couche.

d. Nidation

Le blastocyste adhère à l'endomètre qui est la paroi interne de l'utérus, peu avant le vingt-troisième jour d'un cycle classique de vingt-huit jours. Le trophoblaste (ébauche du placenta) sécrète alors de l'hCG dont la détection est à la base de tous les tests de grossesse, qu'ils soient urinaires ou sanguins. Cette hormone va stimuler le corps jaune ovarien : les sécrétions œstroprogestatives du corps jaune vont ensuite progressivement assurer en retour la bonne trophicité de l'endomètre et maintenir les conditions adéquates à la poursuite de la nidation. Il existe un synchronisme entre le développement de l'embryon et l'évolution de la muqueuse utérine. La nidation de l'embryon dépend donc autant de la qualité de l'embryon que de la qualité de l'endomètre.

B. Appréhender la date d'ovulation

Afin d'optimiser ses chances de concevoir, le couple doit apprendre à reconnaître la période où un rapport sexuel est fécondant. Cette période est appelée « fenêtre de fécondabilité », elle correspond aux quelques jours par cycle menstruel où le couple a des chances de concevoir. Elle dure en moyenne six jours mais varie grandement selon les couples (9).

Cette fenêtre de fécondabilité se calcule en tenant compte de la durée de vie des spermatozoïdes dans la glaire cervicale, soit au maximum six jours, et la durée de vie de l'ovule, soit douze à vingt-quatre heures. La période de fertilité d'un couple comprend donc les quelques jours précédant l'ovulation et le jour de l'ovulation.

Les différentes méthodes décrites ci-dessous ont pour objectif de cerner la date d'ovulation et donc de déterminer la période fertile. Avant de les entreprendre, il est préférable d'attendre au moins deux cycles menstruels après l'arrêt d'un contraceptif hormonal, un avortement ou une grossesse afin de s'assurer du retour à un cycle normal.

1. Calcul du jour probable de l'ovulation

La durée du cycle menstruel varie d'une femme à l'autre, s'échelonnant en moyenne sur 24 à 35 jours. La durée des diverses phases est, elle aussi variable. La phase lutéale présente toutefois une certaine constance : elle dure généralement quatorze jours +/- deux jours. Chez une patiente présentant des cycles réguliers, cette information permet d'estimer le jour probable de l'ovulation, avec un écart possible de +/- deux jours. Cette méthode reste peu précise mais peut s'avérer utile chez les femmes présentant des cycles irréguliers.

2. Courbe de température basale

Au cours du cycle menstruel, la sécrétion de progestérone provoque une augmentation de la température basale qui devient supérieur ou égale à 37 °C. Cette élévation thermique succède de quelques heures au phénomène d'ovulation. La courbe de température permet donc de mettre en évidence un décalage thermique lui-même témoin de l'existence d'une ovulation.

Cette méthode requiert une certaine rigueur de la part de la patiente, pendant toute la durée du cycle. En effet, elle consiste à prendre la température corporelle tous les matins au réveil, avant d'avoir posé le pied par terre sur au moins deux cycles menstruels. Pour être interprétable, la température basale doit être prise dans des conditions précises : toujours à la même heure, toujours par la même voie (rectale, auriculaire, axillaire, buccale...), toujours avec le même thermomètre, après un nombre minimal de quatre à six heures de sommeil, dont trois consécutives.

Les mesures obtenues doivent par la suite être rapportées sur un graphique (tel que sur la figure 5). Théoriquement, pendant les jours qui suivent les règles, la température oscille autour de 36,5 °C. Puis, brusquement la température monte pour atteindre un plateau thermique qui dépasse les 37 °C jusqu'à la fin du cycle. Le jour de l'ovulation est repéré comme correspondant au point le plus bas de la courbe, juste avant le décalage thermique, ce point est appelé « le point de nadir ». Une augmentation minimale de 0,3 °C à 0,5 °C est nécessaire pour que l'on considère que l'ovulation a eu lieu.

Attention certains facteurs peuvent perturber la température basale corporelle, comme la consommation d'alcool, les réveils nocturnes, les décalages horaires, les maladies infectieuses, le stress, les régimes amaigrissants ainsi que certains médicaments (le citrate de clomifène, la progestérone, les corticostéroïdes...).

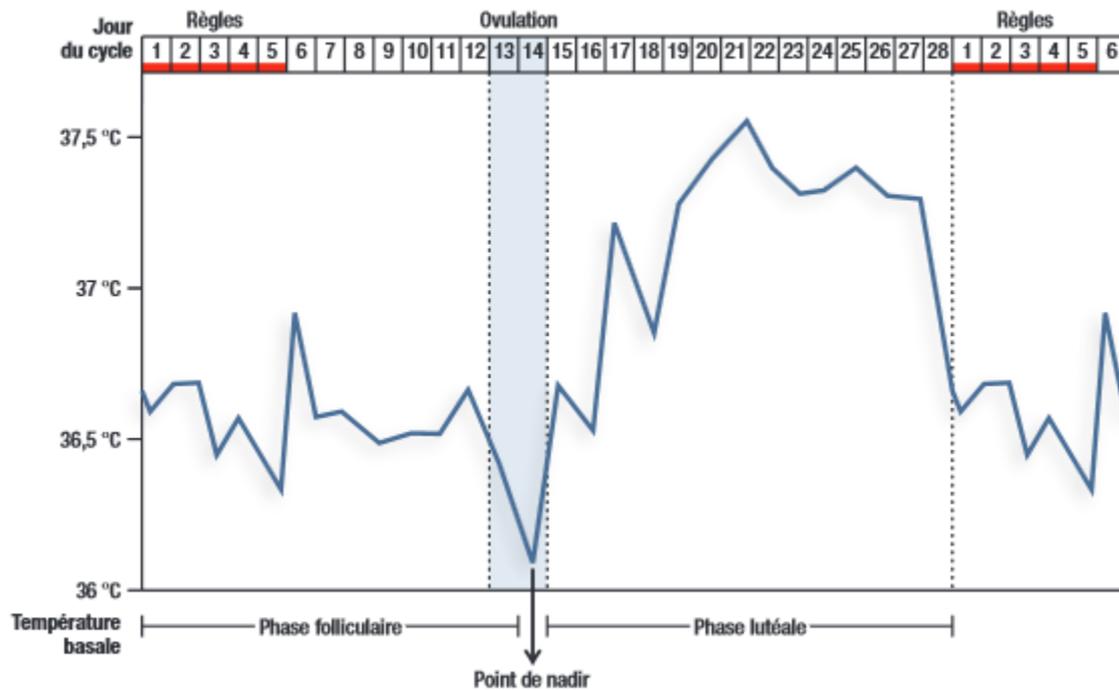


Figure 5 : Courbe de température basale (10)

Toutefois, la fiabilité de cette méthode est contestée. La précision du moment de l'ovulation avec la courbe de température basale peut varier de quelques jours (11) (12). Une corrélation effectuée avec l'échographie transvaginale a révélé des résultats similaires dans 30,4 % des cas seulement (11). Selon une autre étude, le point de nadir correspond à l'ovulation chez 34 % à 81 % des femmes fertiles et chez seulement 25 % des femmes ayant un problème d'infertilité. Par ailleurs, Une proportion de 20 % des femmes qui ovulent ne présente pas de variations de température notables en cours de cycle ; cette méthode n'est donc pas valable pour elles, pas plus que pour les patientes présentant des cycles irréguliers.

Si cette méthode n'est pas la plus efficace, elle donne tout de même un aperçu global du cycle de la patiente. Elle permet aussi de détecter certains problèmes de fertilité, notamment une insuffisance de la phase lutéale, qui doit être suspectée en présence d'un plateau élevé qui dure moins de douze jours.

L'établissement de la courbe de température est conseillé en première intention chez les femmes jeunes, sans problème de fertilité apparent. Elle permet de déterminer la présence ou l'absence d'ovulation et se révèle utile pour connaître la date d'ovulation dans le cas où les cycles menstruels sont réguliers. En revanche, cette utilisation ne doit pas excéder trois mois et doit être modulée en fonction de l'âge de la femme. En effet, elle ne doit pas faire perdre de temps (et donc des chances de concevoir) à une femme de plus de 32 ans.

3. Tests d'ovulation

Les tests d'ovulation, qui reposent sur la détection de la LH urinaire en phase pré-ovulatoire, sont à ce jour la méthode d'autodiagnostic la plus fiable. Ces tests sont basés sur le principe de la réaction Antigène-Anticorps avec l'utilisation d'un anticorps anti-LH ; ce sont des tests immunologiques de chromatographie rapide. Le pic de sécrétion de l'hormone LH se situe vingt-quatre à trente-six heures avant l'ovulation. Les tests d'ovulation ont donc l'avantage de détecter l'ovulation *a priori*, contrairement à la méthode de la courbe de température basale. Le principe est de tester les urines, au moyen de bandelettes réactives, plusieurs jours consécutifs jusqu'à obtenir une réaction positive.

En fonction de la durée du cycle, le premier test doit être commencé un certain nombre de jours suivant le premier jour du cycle. La figure 6 indique le jour idéal du cycle pour commencer. Par exemple pour un cycle de 28 jours, il faut commencer autour du onzième jour du cycle. Si la durée des cycles varie de plus de trois jours, le cycle le plus court des six derniers mois doit être pris comme référence. En revanche, les divers fabricants ne peuvent assurer la validité des résultats obtenus chez les patientes présentant des cycles de moins de 21 jours ou de plus de 42 jours. Dans ce cas, la patiente doit être directement orientée vers une consultation médicale afin d'éviter une perte de temps.

Longueur de votre cycle en jour																		
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Jour de début des tests après le premier jour de saignements menstruels																		

Figure 6 : Moment recommandé pour débuter le test d'ovulation

Les tests d'ovulation doivent toujours être faits au même moment de la journée durant tout le cycle. On recommande souvent de procéder au test avec la première urine du matin ; non seulement elle est généralement plus concentrée, mais la montée de LH débute ordinairement le matin (13). De plus, il faut s'abstenir de boire abondamment durant les quatre à six heures précédant la réalisation du test pour éviter une dilution des urines.

Le mode d'emploi peut varier d'une marque à l'autre. Le principe est de mettre en contact la mèche absorbante avec l'urine pendant un certain nombre de secondes : soit directement sous le jet d'urine, soit en ayant recueilli préalablement l'urine dans un récipient. Pour les appareils numériques, la mèche absorbante doit absolument être insérée dans le moniteur avant d'être exposée à l'échantillon d'urine. Le dispositif doit ensuite être déposé à plat jusqu'à lecture du résultat. Selon le test utilisé, la lecture se fera au bout de trois à cinq minutes en comparant une fenêtre de résultat avec la fenêtre témoin. La patiente verra alors ses aptitudes d'interprétation sollicitées.

L'interprétation du résultat du test d'ovulation est illustrée ci-dessous, sur la figure 7 :

- **Le test est positif** lorsqu'il y a présence de deux traits d'intensité égale dans les deux fenêtres ou d'un trait plus foncé dans la fenêtre de résultat.
- **Le test est négatif**, en l'absence de trait ou en présence d'un trait plus pâle dans la fenêtre de résultat.
- **Le test est considéré comme invalide** si le trait de la fenêtre témoin n'apparaît pas.

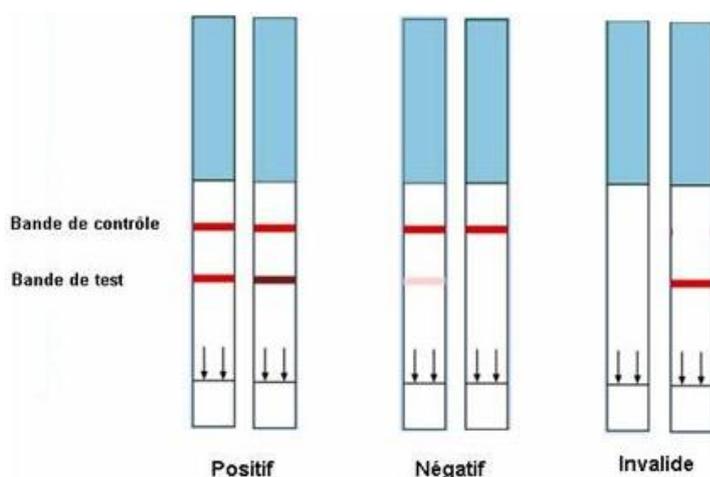


Figure 7 : Interprétation du résultat d'un test d'ovulation classique

Source : <http://www.test-ovulation.com/>, consultée le 15/02/2015

Les tests numériques ont l'avantage d'afficher le résultat sous forme de symboles distincts (décrit dans le tableau 2) évitant ainsi une erreur d'interprétation du résultat par la patiente.

Si le test est négatif, le refaire le lendemain et continuer jusqu'à ce que le résultat soit positif. S'il est positif, cela signifie que les deux jours de fertilité maximale du cycle sont le jour même et le lendemain. Les chances de conception seront donc maximales s'il y a relation non protégée durant cette période. Dans le cas où la patiente n'obtient aucun résultat positif au cours du mois, il se peut que les tests aient été commencés trop tard (après la période d'ovulation) ; ce risque est plus élevé chez les femmes présentant des cycles irréguliers. Il est également possible qu'il s'agisse d'un cycle anovulatoire. Cependant, il ne faut pas non plus négliger le fait que les résultats d'une série de tests peuvent être faussement négatifs.

Le seuil de détection de l'hormone LH n'est pas le même d'une marque à l'autre. Le pic de LH qui précède l'ovulation atteint des concentrations sériques et urinaires situées entre 20 et 100 mUi/ml (14). Les tests d'ovulation possédant un seuil de détection de la LH supérieur à 20 mUi/ml peuvent donc générer des résultats faussement négatifs. Cela constitue une limite importante à ces tests.

Les résultats obtenus peuvent également être affectés par certains problèmes de santé : le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, l'état de périménopause et de ménopause. La prise de certains médicaments peut aussi modifier les résultats : le clomifène et plusieurs autres médicaments indiqués dans le cadre de protocoles de fertilité risquent d'engendrer de faux positifs. Il est recommandé d'attendre trois jours après la prise de clomifène avant de commencer les tests d'ovulation. Enfin, la prise de tétracycline ou de corticostéroïdes oraux peut affecter le résultat des différents tests.

Tableau 2 : Comparaison des différents tests d'ovulation disponibles en France (liste non exhaustive)

Nom du test <i>Laboratoire</i>	Sensibilité	Temps de réaction	Interprétation des résultats	Prix indicatif
Clearblue Digital ovulation <i>Procter & Gamble Pharmaceuticals France</i> Boîte de 10 tests	40 mUI/ml	3 minutes	Le résultat s'affiche sous forme de symbole ☹️ : pas de détection du pic de LH 😊 : détection du pic de LH	24,99 €
Clearblue Digital ovulation avec lecture de 2 hormones <i>Procter & Gamble Pharmaceuticals France</i> Boîte de 10	40 mUI/ml	5 minutes	Le résultat s'affiche sous forme de symbole ☹️ : fertilité faible 😊 clignotant : fertilité élevée 😊 non clignotant : fertilité maximale	29,99 €
Exacto Test Stylo <i>Dectrapharm</i> Boîte de 5 tests	40 mUI/ml	3 minutes	Interprétation du résultat par la patiente : la bande test (T) est à comparer avec la bande de contrôle (C)	14,99 €
L-Check Strips <i>Zambon</i> Boîte de 5 tests	30 mUI/ml	5 minutes		23,00 €
Pharimea test d'ovulation <i>OCP Répartition</i> Boîte de 5 tests	35 mUI/ml	5 minutes		14,99 €
Polidis Test <i>Polidis</i> Boîte de 9 tests	25 mUI/ml	5 minutes		12,00 €
Predictor Fertility <i>Omega Teknika</i> Boîte de 7 tests	Non renseigné	5 minutes		28,70 €

Le test d'ovulation Clearblue Digital avec lecture de deux hormones, a une particularité : en plus de détecter le pic de LH, ce moniteur détecte l'E3G, un métabolite de l'estrogène. Ce dernier est présent en grande quantité dans les urines juste avant la montée de LH. Ce test renseigne alors une période supplémentaire de un à cinq jours de fertilité. Ainsi il permet de révéler trois niveaux différents de fertilité :

- Fertilité faible s'il n'y a aucune détection d'hormones : le symbole ☹️ s'affiche.
- Fertilité élevée s'il y a détection de l'E3G mais pas de la LH : le symbole 😊 est clignotant.
- Fertilité maximale s'il y a détection des deux hormones : le symbole 😊 apparaît fixe.

II. Diminuer les facteurs de risque d'infertilité et maximiser la fertilité

A. Facteurs de risques d'infertilité

La fertilité féminine comme masculine, peut être affectée par de multiples facteurs : l'âge, l'exposition au tabac et à d'autres toxiques, les infections génitales, l'excès de poids... La plupart de ces facteurs sont évitables. Le pharmacien devra donc promouvoir la prévention et l'éducation à la santé en proposant par exemple une aide au sevrage tabagique ou une perte de poids. Il conseillera également une consultation tabacologique ou diététique lorsque cela est nécessaire.

1. Age

La baisse de la fertilité est directement liée à l'âge. Si les femmes sont les premières concernées par ce phénomène, il ne faut pas oublier la part des hommes dans la fertilité du couple.

a. Age maternel

Chez la femme, le facteur limitant est bien sûr la ménopause. Pourtant, les femmes deviennent stériles bien avant (environ une dizaine d'années avant) aux alentours de la quarantaine. La stérilité, avant d'être atteinte est précédée d'une période plus ou moins longue d'hypofertilité. Celle-ci s'exprime de deux manières :

- D'une part les chances de conception diminuent, le délai moyen pour concevoir, qui est de l'ordre de trois à cinq mois chez un jeune couple, augmente considérablement. Ainsi une femme cherchant à avoir un enfant vers 30 ans a 75 % de chances d'y parvenir en une année, 66 % de chances si elle commence à 35 ans, et 44 % si elle commence à 40 ans (15). Les risques de ne pas y parvenir du tout ne sont pas négligeables.
- D'autre part, le risque de fausse-couche augmente : il est de l'ordre de 12 % vers 25 ans, il atteint 20 % à 37 ans et 30 % à 43 ans (16). C'est un obstacle majeur à l'obtention d'un enfant à un âge tardif.

Cette infertilité semble être principalement liée au vieillissement ovarien et au déclin de la réserve folliculaire ovarienne. Le raccourcissement et l'irrégularité des cycles menstruels constituent les premiers signes cliniques du vieillissement ovarien. Mais au moment où les femmes remarquent ces modifications, leur fertilité peut se trouver déjà grandement diminuée. L'endomètre utérin est lui, capable de maintenir une grossesse tout au long des années génésiques d'une femme et même au-delà (17), à condition tout de même de suivre un traitement hormonal substitutif.

Aujourd'hui, pour tout un ensemble de raisons, les femmes retardent la constitution de leur famille. Parallèlement, les avancées dans le domaine de l'AMP mènent à la hausse les choix en matière de traitement contre l'infertilité. Malheureusement, cela pourrait donner aux femmes le faux espoir de pouvoir reporter leur grossesse, de façon à poursuivre leur études et carrière, tout en comptant avoir recours ultérieurement à ces traitements. Les techniques d'AMP ne parviennent pas actuellement à compenser la perte de fertilité liée à l'âge, il convient donc d'informer les patientes des effets de l'âge sur leur fertilité.

b. Age paternel

Les chances de procréer pour les hommes s'amenuisent elles aussi au fil des années. Le vieillissement de l'appareil reproducteur masculin s'exprime en trois aspects (18) :

- Une réduction progressive du volume du sperme se manifeste dans le spermogramme.
- La mobilité optimale des spermatozoïdes diminue approximativement de 0,7 % par an (19).
- Des altérations du matériel génétique présent dans les spermatozoïdes peuvent entraîner des séquelles sur la progéniture (maladie congénitale).

D'après les urologues, la baisse de la fertilité débute dès l'âge de 25 ans par une baisse relativement légère et stable des hormones reproductrices. Ainsi, à partir de 25 ans, les probabilités de conception dans les six mois décroissent de 2 % chaque année.

2. Consommation de tabac et de cannabis

Si la communication sur la nocivité du tabac pendant la grossesse a été largement diffusée ces dernières années, il n'en est pas de même concernant son retentissement sur la fécondité. Dans la cigarette, plus de quarante composants sont des agents mutagènes altérant la qualité des cellules reproductrices aussi bien de l'ovocyte que du sperme (20). Il est donc indispensable d'informer les couples désirant avoir un enfant, qu'ils aient recours ou non à l'AMP.

a. Chez la femme

Dès 1988, une étude prospective française montrait une baisse de 15 % du pourcentage cumulatif de grossesses à un an chez les femmes fumeuses (21). Depuis, plusieurs faits ont été observés chez ces patientes :

- Les chances de concevoir un enfant diminuent de 10 à 40 % par cycle.
- Le DMC est plus long et il s'accroît avec le degré de tabagisme.
- Le risque d'avortement spontané est 2,5 fois supérieur, cela s'explique en partie par une altération de la fonction lutéale.
- Le taux de grossesses extra-utérines est 15 fois supérieur.
- En moyenne, la ménopause survient 2 à 4 ans plus tôt.
- Le tabagisme passif est aussi néfaste que le tabagisme actif.

Cette baisse notable de la fertilité féminine serait attribuable à une diminution de la synthèse d'œstradiol au cours des cycles spontanés chez les fumeuses. La piste de l'induction d'un stress oxydatif au sein du follicule de De Graaf a été évoquée plus récemment. En revanche, les effets nocifs sur la fertilité sont réversibles à l'arrêt du tabac. Pour les femmes qui ont arrêté de fumer, les chances de tomber enceinte redeviennent donc égales à celles des femmes non fumeuses.

Les études concernant le cannabis sont moins nombreuses, mais toutes autant alarmistes. La consommation régulière de cette drogue, provoque des perturbations du cycle et de la qualité d'ovulation. Les phytoestrogènes, présents dans la fumée de cannabis interagissent avec les récepteurs des œstrogènes. Le THC (Tétrahydrocannabinol), molécule active contenue dans cette

drogue, modifie la sécrétion des hormones sexuelles de façon variable selon la période du cycle. Ces phénomènes entraînent une augmentation du risque de kystes de l'ovaire et d'infertilité pour les femmes consommant du cannabis.

b. Chez l'homme

La notion d'un tabagisme masculin allonge également le DMC lorsque la consommation est supérieure à quinze cigarettes par jour (22). L'effet du tabac sur la fonction érectile serait le premier élément à intervenir sur la capacité de reproduction. L'altération des paramètres spermiologiques est également invoquée, avec une atteinte multiple des gamètes mâles :

- Les composants hydrocarbures du tabac inhibent les mouvements ciliaires et altèrent ainsi la mobilité.
- La numération des spermatozoïdes diminue, en association avec une atrophie des testicules.
- La morphologie est modifiée de façon dose-dépendante, avec notamment des anomalies structurales au niveau du flagelle.
- Le stress oxydatif induit la fragmentation de l'ADN, ce qui augmente la prévalence d'anomalies chromosomiques.

L'arrêt du tabac chez l'homme permet d'améliorer la quantité et la qualité des spermatozoïdes (23).

La consommation de cannabis impacte également la fonction reproductive masculine. La qualité du liquide séminal des consommateurs de cette drogue serait altérée avec une présence de spermatozoïdes en quantité moindre et présentant un comportement anormal : ils bougent trop tôt et trop vite, ce qui fait qu'ils ont beaucoup moins de chance d'atteindre l'ovule (24). Cette consommation illicite, souvent associée à celle du tabac pourrait donc rendre infertile des hommes déjà peu fertiles.

Chez l'homme comme chez la femme, le tabac est responsable d'une diminution du taux de succès des actes d'AMP. Par exemple, le taux de réussite d'implantation suite à une FIV est de 16,4 % chez les patientes non fumeuses alors qu'il n'est que de 6,7 % chez les femmes fumeuses (25). Pour les couples souhaitant recourir à ces techniques, il apparaît indispensable d'arrêter toute consommation de tabac au cours du traitement afin d'optimiser les chances de succès. Le tabagisme, actif comme passif, est également connu pour être nocif pendant la grossesse aussi bien pour la mère (accidents thromboemboliques) que pour l'enfant à naître (prématurité, retard de croissance, mort subite du nourrisson, troubles respiratoires...). Le pharmacien d'officine pourra proposer à ces couples une prise en charge en consultation tabacologique et un soutien adapté afin qu'ils puissent trouver ensemble la motivation nécessaire pour arrêter.

3. Infections génitales

Les principaux agents pathogènes responsables des infections génitales dans les pays industrialisés sont *Chlamydia Trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Ces infections se transmettent lors de rapports sexuels et font donc partie des IST (Infections sexuellement transmissibles). Elles touchent principalement les jeunes qui débutent leur vie sexuelle. Or, la majorité d'entre eux ne présentent aucun symptôme lorsqu'ils sont infectés. Ces porteurs asymptomatiques ne se soucient alors pas des risques de contamination. La prévention et l'accès aux tests de dépistage des IST doivent donc être largement favorisés.

La chlamydia, provoquée par *Chlamydia Trachomatis* et la gonorrhée, provoquée par *Neisseria gonorrhoeae*, sont des infections bactériennes qui restent asymptomatiques dans plus de 50 % des cas. Elles infectent les mêmes tissus, provoquant ainsi un spectre de maladies similaires.

▪ Chez la femme

Les symptômes peuvent se manifester par des douleurs pelviennes ou vaginales, un écoulement vaginal ou même, pour la chlamydia, par de l'inconfort au moment d'uriner. Des lésions au niveau des trompes utérines surviennent chez environ 15 % des femmes infectées limitant ainsi la migration des gamètes et de l'embryon (26). Les infections récurrentes non traitées sont associées à des taux plus élevés d'infertilité. Ainsi une première infection par chlamydia mène à un risque de 17 % de stérilité tubaire si elle n'est pas rapidement traitée, une seconde infection entraîne 35 % de risque de stérilité tubaire et une troisième, 75 % de risque. Bien que la chirurgie soit possible, la plupart des femmes devront faire appel aux actes d'AMP.

▪ Chez l'homme

Habituellement les hommes sont asymptomatiques mais peuvent éprouver des douleurs à l'aine ou aux testicules, un écoulement pénien ou des symptômes urinaires. Sans prise en charge médicamenteuse, une infection des testicules et des tissus environnants (épididymite ou orchite) peut se manifester. Cela peut causer une obstruction post-infectieuse du transport des spermatozoïdes et par conséquent, l'infertilité masculine (27).

Les infections virales sont aussi mises en cause dans certains cas d'infertilité, notamment chez l'homme. Un virus, connu depuis longtemps pour causer des infertilités, est celui des oreillons (le virus ourlien). Il provoque des orchites, responsables d'atrophies testiculaires et d'oligospermies. Bien que ces dommages soient décrits comme transitoires, la présence d'anticorps anti-sperme pourrait affecter la fertilité des patients à long terme (28). De nombreux autres virus peuvent être retrouvés au niveau du sperme et même du testicule : par exemple le VHS (*Virus Herpès Simplex*) ou le CMV (*Cytomégalovirus*). Ces virus pourraient attaquer directement les cellules germinales ou altérer indirectement la spermatogénèse via l'infection et l'inflammation. Malheureusement, ces infections virales du tractus génital masculin et leurs conséquences ont été insuffisamment étudiées. Leur implication dans l'infertilité n'a pas encore été prouvée.

La promotion de l'éducation concernant les risques des rapports non protégés et l'accès au dépistage des IST doit être facilitée, notamment chez les moins de 25 ans. Pour toutes IST dépistée, il est indispensable de traiter chacun des partenaires sexuels, et cela sans stigmatisation.

4. Poids

Le poids constitue un élément important influant sur la fertilité aussi bien féminine que masculine. L'indice de masse corporelle (IMC) doit idéalement se situer entre 18 et 25 kg/m² et rester stable afin d'optimiser les chances de procréer.

a. Surpoids

L'obésité, présente chez au moins l'un des membres du couple, est associée à une diminution de la conception naturelle et à une augmentation du risque d'avortement spontané.

▪ Chez la femme

L'excès de poids met en jeu de multiples facteurs affectant la physiologie de la reproduction. Les femmes souffrant de surcharge pondérale développent une résistance à l'insuline. Ce phénomène est également mis en cause dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), première cause d'infertilité féminine, qui est retrouvé chez de nombreuses femmes en surpoids. L'insuline, présente en grande quantité, stimule la production d'androgènes, provoquant ainsi une inhibition de l'ovulation et une atrophie prématurée des follicules. Chez les femmes obèses avec une ovulation normale, la surproduction d'androgènes et d'insuline serait également responsable de l'altération de la qualité des ovocytes et de l'endomètre (29).

De plus, l'obésité pendant la grossesse présente de nombreux risques autant pour la mère que pour le fœtus : hypertension, pré-éclampsie, accouchement prématuré, diabète gestationnel et troubles thromboemboliques. Il a également été constaté que les femmes obèses sont moins réceptives aux traitements de stimulation ovarienne. Une perte de poids de 10 % du poids total pour les patientes obèses est donc un objectif à envisager dès le désir de grossesse.

▪ Chez l'homme

Le surpoids est associé d'une part à une diminution de la spermatogénèse pouvant entraîner une oligospermie, et d'autre part à une augmentation du risque de dysfonction érectile. Une étude réalisée sur des prélèvements de sperme a révélé une réduction de la concentration en spermatozoïdes de 21,6 % en cas de surpoids et de 23,9 % en cas d'obésité pathologique.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques pour perdre ce surpoids est la solution à adopter. Cependant, il faut rester vigilant face aux régimes drastiques. En effet, les pertes de poids fulgurantes obtenues grâce à la chirurgie bariatrique sont responsables d'aggravation des paramètres spermatiques (30). En effet, ces opérations entraîneraient une libération massive de toxiques liposolubles ainsi d'un déficit nutritionnel chronique causant ainsi une infertilité.

b. Maigreur

▪ Chez la femme

Un faible poids ou une maladie de type anorexie peuvent induire une oligoaménorrhée voire même une aménorrhée. Cette interruption de l'ovulation est due à un arrêt de production de l'hormone GnRH (31). La qualité de l'endomètre peut également être altérée dans ce cas. Un retour à un poids normal permet la reprise des cycles menstruels.

▪ **Chez l'homme**

Un faible poids provoque une réduction de la spermatogénèse et de l'activité spermatique. Une étude effectuée grâce à des prélèvements de sperme a mis en évidence une réduction de la concentration en spermatozoïdes de 28,1 % chez les hommes souffrant de maigreur excessive.

5. Traitements médicamenteux

Un bon nombre de médicaments peuvent affecter la physiologie de la reproduction, tant chez l'homme que chez la femme. Les tableaux suivants présentent une liste non exhaustive de ces traitements et de leurs conséquences chez la femme ainsi que chez l'homme.

a. Chez la femme

Tableau 3 : Médicaments responsables d'infertilité chez la femme

Troubles mis en cause	Médicaments ou classes thérapeutiques responsables
Inhibition des prostaglandines, empêche la rupture du follicule mature et donc l'ovulation	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Hypogonadisme ovarien. Les malades doivent se voir proposer une cryoconservation d'embryon avant de commencer un tel traitement.	Chimiothérapies et irradiations
Dysovulation par production de prolactine. Cette hormone provoque une réduction de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus.	Antidépresseurs, neuroleptiques, opiacés et dérivés, œstrogènes, métoprolol

La consommation de médicaments chez la femme peut affecter la fertilité mais peut également être contre-indiqué dans le cas d'une grossesse ultérieure en raison du risque de malformation pour le fœtus. Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) informe les professionnels de santé sur les risques des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement (32) via son site internet : <http://www.lecrat.org/>

b. Chez l'homme

Il est difficile de différencier pour certaines pathologies notamment psychiatriques les effets sexuels de la maladie et ceux du traitement ; les deux pouvant entraîner des baisses de la libido et des dysfonctions érectiles. Le Docteur Stéphane Droupy, Urologue au CHU du Kremlin-Bicêtre effectue une « mise au point » concernant les médicaments et la sexualité chez l'homme dans un article de l'Association française d'urologie de septembre 2002 (33). Le tableau 4 récapitule les différents médicaments ou classes thérapeutiques pouvant être responsables de troubles de l'infertilité.

Tableau 4 : Médicaments responsables d'infertilité chez l'homme

Troubles mis en cause	Médicaments ou classes thérapeutiques responsables
Altération de la spermatogénèse de manière quantitative ou qualitative	Nitrofuranes, Salazopyrine, colchicine, kétoconazole, chimiothérapie (alkylants), sulfamides, gentamycine et néomycine.
Atteinte de la mobilité des spermatozoïdes	Sulfasalazine, Tétracycline, Erythromycine
Inhibition de la réaction acrosomiale lors de la fécondation	Inhibiteurs calciques
Inhibition hypophysaire, diminution des sécrétions des hormones LH et FSH	Testostérone, analogues GnRH, stéroïdes anabolisants
Anéjaculation	Antidépresseurs, phénothiazines, bêtabloquants, alphabloquants (tamsulosine, silodosine)
Dysfonction érectile	Bêtabloquants liposolubles (Propranolol, Metoprolol et Oxyprenolol), diurétiques thiazidiques, métoclopramide, hypolipémiantes (statines et fibrates), anxiolytiques, antidépresseurs, antiépileptiques, finastéride
Dysfonction érectile par effets anti-androgéniques avec baisse de la testostérone.	Cimétidine, spironolactone, antiépileptiques
Baisse de la libido	Antidépresseurs (IMAO, ISRS, tricycliques), neuroleptiques (sulpiride), thymorégulateur (lithium), bêtabloquants liposolubles, diurétiques, antiépileptiques, anxiolytiques (benzodiazépines), finastéride

6. Autres toxiques

a. Alcool

Une baisse de la fertilité due à l'alcool a été retrouvée pour une consommation importante et prolongée. Chez la femme, elle entraînerait une diminution des taux de progestérone, une anovulation et une altération de l'implantation (lié au manque de progestérone). Chez l'homme cette consommation excessive atteint la spermatogénèse et cause l'infertilité par une augmentation des hormones FSH et LH et une diminution de la testostérone. Elle est également responsable de nombreuses dysfonctions érectiles.

b. Substances chimiques

Un certain nombre de polluants chimiques sont des perturbateurs endocriniens (PE), c'est-à-dire qu'ils interfèrent avec le système endocrinien tant chez la femme que chez l'homme. L'exposition à long terme à ces substances toxiques apporte un risque d'infertilité. La majeure partie des PE décrits sont des substances ayant des effets œstrogéniques. Cependant, les structures chimiques impliquées sont parfois très différentes de celle de l'œstradiol, ce qui signifie qu'il n'est pas possible d'identifier un PE sur la base de sa structure chimique. De manière générale, les perturbateurs du système endocrinien peuvent être classés en trois types (34) :

- Les hormones de synthèse (tel que les pilules contraceptives) développées pour perturber de manière intentionnelle le système endocrinien.
- Les composés naturels, comme les phytoestrogènes retrouvés dans une grande variété de plantes (notamment dans le soja).
- Les produits chimiques synthétisés par l'Homme, destinés à diverses applications et qui sont soupçonnés être perturbateurs du système endocrinien animal et humain.

Nous y sommes tous exposés par inhalation, ingestion ou contact car ces contaminants se trouvent partout : dans l'eau, l'air, l'alimentation, les emballages, les cosmétiques. L'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) a publié en 2011 un rapport faisant état de cinq familles de ces substances chimiques et de leur risque de toxicité sur la reproduction : le bisphénol A, les phtalates, les retardateurs de flamme, les composés fluorés et les parabènes (35).

D'autres produits chimiques sont connus pour altérer les fonctions de reproduction, notamment chez l'homme. Ces effets sont habituellement réversibles lors de l'arrêt de l'exposition à la substance toxique. En revanche, il est recommandé de prendre des précautions pour limiter l'exposition des hommes travaillant dans l'industrie utilisant ces produits chimiques toxiques :

- Les pesticides (DBCP) et organochlorés altèrent la spermatogénèse.
- Les métaux lourds (le plomb) provoquent des dysfonctions sexuelles, un hypogonadisme et atteignent la spermatogénèse.
- Les solvants présents dans les peintures, les diluants et les vernis tels que l'éther d'éthylène glycol altèrent également la spermatogénèse.

c. Autres

La chaleur excessive altère la spermatogénèse. Ainsi les hommes souhaitant avoir un enfant doivent éviter les bains chauds, les saunas et tout autre risque d'hyperthermie (fièvre...).

Les lubrifiants à base d'eau, c'est-à-dire la majorité des lubrifiants vendus pour faciliter les rapports sexuels, modifient le pH et l'osmolarité de la glaire cervicale. Ainsi cette utilisation affecte la mobilité des spermatozoïdes et empêche la rencontre des gamètes. Elle doit donc être évitée chez les couples ayant des difficultés à procréer.

B. Maximiser la fertilité

Si le couple désirent concevoir ne présente pas de facteur de risque d'infertilité, le pharmacien pourra donner quelques conseils hygiéno-diététiques pour augmenter la fertilité de chacun des membres du couple. Une alimentation variée et équilibrée, la pratique d'une activité physique régulière et des rapports sexuels réguliers constituent une base indispensable pour la fertilité. Les compléments alimentaires périconceptionnels peuvent également accroître la fertilité, lorsqu'ils sont pris quotidiennement sur une période d'au moins trois mois.

1. Rapports sexuels

Le taux de fécondité augmente avec la fréquence des rapports sexuels. Ainsi, une fréquence des rapports insuffisante peut être un facteur de risque d'infertilité. En moyenne, un couple qui fait l'amour une fois par semaine a 15 % de chance de concevoir à chaque cycle alors qu'il a 31 % de chance s'il fait l'amour un jour sur trois et jusqu'à 68 % de chance s'il fait l'amour chaque jour.

Il est également nécessaire que les rapports sexuels soient complets pour permettre le contact spermatozoïdes-glaire. Certains facteurs tels que l'environnement, l'éloignement des partenaires, la mobilité géographique d'un des partenaires ou le vieillissement peuvent causer une diminution du nombre de rapports sexuels et ainsi être responsables d'une diminution de la probabilité de conception. De façon générale, Il est conseillé aux couples désirant procréer d'avoir des rapports sexuels tous les deux ou trois jours durant la fenêtre de fécondabilité.

2. Nutrition et supplémentation

a. Chez la femme

Certains troubles de l'ovulation sont liés à des pathologies métaboliques (insuffisance rénale, diabète, galactosémie) suggérant que des facteurs diététiques pourraient jouer un rôle étiologique dans certaines formes d'infertilité. La galactosémie congénitale est une cause rare d'insuffisance ovarienne prématurée dont l'incidence annuelle est estimée entre 1/40 000 à 1/60 000 dans les pays occidentaux. Elle se caractérise par un déficit en galactose-phosphate uridylyltransférase entraînant une accumulation de galactose dans l'organisme et l'apparition d'un tableau clinique grave chez le nouveau-né. L'éviction du galactose alimentaire permet de faire régresser le syndrome toxique aigu, mais ne met pas à l'abri d'une atteinte ovarienne à long terme. Le mécanisme exact reste méconnu, mais il est probable que l'accumulation de galactose dans l'ovaire entraîne une augmentation de l'atrésie folliculaire.

Les recommandations nutritionnelles ci-dessous sont issues de la *Nurses' Health Study* et basées sur un sous-groupe de 18 555 femmes sans antécédent d'infertilité et ayant désiré ou obtenu une grossesse sur une période de suivi prospectif de huit ans. Parmi ces femmes, 438 ont rapporté une infertilité liée à des troubles de l'ovulation. L'alimentation a été évaluée dans cette population à deux reprises grâce à un questionnaire de fréquence de consommation qui fournit une estimation des apports en différents nutriments, vitamines, minéraux et fibres. Les résultats (tableau 5) montrent qu'il existe bien des comportements alimentaires favorables à la fertilité féminine. En plus de leur rôle étiologique, les facteurs diététiques pourraient donc jouer un rôle thérapeutique non négligeable.

Tableau 5 : Recommandations nutritionnelles chez la femme issues de la *Nurses' Health Study II* pour diminuer le risque d'infertilité par trouble d'ovulation (36)

Risque d'infertilité ovulatoire Coefficient <1 : facteur protecteur Coefficient >1 : facteur de risque			Recommandations NHS II Préconise le « régime méditerranéen »	Nutriment n'ayant pas d'influence
Nutriment	Consommation	Coefficient		
Glucides	Forte	× 1,91	-Diminuer les glucides à charge glycémique élevée (pâtisserie industrielles, céréales, pain blanc)	
Laitages	Riches en matière grasse	× 0,73	-Consommer une portion par jour de produits riches en matières grasse (lait entier, glace) -Eviter une forte consommation de laitages allégés	Lactose, calcium, phosphore, vitamine D
	Pauvres en matière grasse	× 1,85		
Lipides et acides gras (AG)	Augmentation de 2% des apports trans/AG polyinsaturés	× 1,79	-Eviter les AG trans (huiles hydrogénées, fast-food, fritures) -Favoriser la consommation d'AG saturés (poisson, huile de maïs, huile d'olive)	Graisse et cholestérol
	Augmentation de 2% des apports trans/AG monoinsaturés	× 2,31		
Protides	Protéine d'origine animale	× 1,41	-Remplacer la viande (en particulier le poulet, la dinde) par le poisson -Favoriser les légumineux oléagineux (riz, lentilles, haricots, fèves)	
	Protéine d'origine végétale	× 0,78		
Fer	Fer d'origine végétale	× 0,60	-20 % des femmes en âge de procréer sont carencées en fer -Consommer des végétaux riches en fer (pois chiches, sésame, lentilles, épinard...) - Supplémenter en fer si besoin	Fer hémérique (apporté par la viande rouge)
Folates	Vitamines B9 (folates), B6 et B12	× 0,59	-Apports indispensables par l'alimentation (légumes verts) ou par supplémentation vitaminique	
Alcool et café	Normale	× 1	-Pas de modification du risque d'infertilité ovulatoire	
Soda caféiné	Forte	× 1,47	-Eviter la consommation de soda	

La supplémentation en micronutriment à l'aide des compléments alimentaires périconceptionnels pourraient également avoir un impact positif sur la fertilité chez les femmes présentant des carences (31). De nombreuses études prouvent qu'avant même le désir d'enfant, 20 à 30 % des femmes en âge de procréer présentent déjà des déficits en vitamines D et B9, en oligo-éléments (zinc et magnésium) et en acide gras polyinsaturés (AGPI). Il faudra compter au moins trois mois de supplémentation pour combler toute carence éventuelle.

Acide folique (ou vitamine B9)

Une carence d'apport en folates peut induire, par déficit enzymatique, une accumulation d'homocystéine appelée hyperhomocystéinémie. Ce phénomène est notamment observé chez les femmes souffrant de syndrome des ovaires polykystiques, obèses ou non. L'hyperhomocystéinémie et des taux bas de folates sont également des facteurs de risque reconnus de fausses couches précoces à répétition (37). En pratique clinique, le dosage de l'homocystéine pourrait avoir un intérêt pour dépister les femmes présentant une hyperhomocystéinémie afin de les supplémenter en acide folique jusqu'à normalisation de celle-ci en vue d'améliorer leur fertilité.

Le rôle des folates en période périconceptionnelle et au cours de la grossesse est également bien connu dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande **une supplémentation systématique en acide folique de 0,4 mg par jour** pour les femmes désirant procréer (38). Cette supplémentation est à débiter au moins quatre semaines avant la conception et à continuer jusqu'à la douzième semaine d'aménorrhée.

Vitamine D

Dans le tissu ovarien humain, la vitamine D est un facteur important dans la biosynthèse des œstrogènes. Une carence en vitamine D est observée chez la plupart des femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Un petit nombre d'études observationnelles associe cette carence avec une résistance à l'insuline et une hyperandrogénie chez les femmes atteintes de SOPK. Une supplémentation en vitamine D sur une période de six mois aurait une efficacité thérapeutique pour ces femmes : elle améliorerait la sensibilité à l'insuline et entraînerait une baisse significative des androgènes circulants (39).

Iode

L'iode est un élément important qui intervient dans la fabrication des hormones thyroïdiennes. L'hypothyroïdie ainsi que la présence d'anticorps contre la glande thyroïde conduit à un risque accru de sous-fécondité et de fausse couche. Il est donc important que la quantité d'iode absorbé couvre les besoins journaliers.

Fer

Concernant l'apport en fer, une étude pilote a montré qu'une supplémentation permettrait d'améliorer les taux de grossesses de femmes infertiles traitées sans succès jusqu'alors. De plus, la consommation de fer est associée à une diminution du risque de fausse couche. Enfin, les besoins en fer sont accrus pendant la grossesse puisque le volume de sang augmente et que le fœtus nécessite lui aussi de l'hémoglobine. La supplémentation préconceptionnelle doit donc se poursuivre pendant toute la durée de la grossesse et même pendant l'allaitement.

Antioxydants

De nombreuses études ont montré que le stress oxydatif joue un rôle physiopathologique complexe dans la folliculogénèse, la maturation ovocytaire, l'ovulation, la fécondation et le développement embryonnaire. L'apport d'antioxydants joue donc un rôle important dans le maintien ou le rétablissement de la balance oxydant et antioxydant au sein des tissus. Les principaux antioxydants sont la vitamine C, la vitamine E, la vitamine A, le zinc et le sélénium. Leur présence dans les compléments alimentaires périconceptionnels est donc indispensable.

Les compléments alimentaires périconceptionnels féminins sont à commencer dès le désir de grossesse et peuvent être prolongés jusqu'à la fin du deuxième trimestre de la grossesse. Ils ne se substituent pas à une alimentation variée et équilibrée. Ils ne doivent pas être additionnés à d'autres compléments alimentaires car un excès en micronutriments peut avoir des conséquences néfastes sur la fertilité et la grossesse à venir. Dans certains compléments, la double présence de zinc et de

fer, qui sont tous deux des cations divalents entraîne un risque de compétition d'absorption entre ces deux éléments.

Le tableau 6 compare les grands compléments alimentaires féminins périconceptionnels mis sur le marché en France. Le détail des compositions des compléments alimentaires féminins dédiés à la préconception sont répertoriés dans l'annexe 1.

Tableau 6 : Comparaison des différents compléments alimentaires féminins préconception (liste non exhaustive)

Complément alimentaire	Posologie	Points forts	Points faibles	Prix indicatif 2015
GYNEFAM® Boîte de 30 ou de 90 capsules	1 capsule par jour à prendre avec un verre d'eau au milieu du repas	-Les doses sont correctes et couvrent 100 % des AJR, pas de surdosage possible	-Absence de sélénium -Présence d'AGPI sous forme d'oméga 3 mais pas sous forme de DHA ou d'EPA	-Boîte de 30: 13,35 € -Boîte de 90: 28,33 €
CONCEPTIO® femme 30 gélules + 30 capsules	1 gélule le matin et 1 capsule le soir	-Les doses sont correctes et couvrent 100 % des AJR, pas de surdosage possible	-Absence de vitamine D3 et de bêta-carotènes -Absence de certains minéraux (fer, chrome, cuivre, manganèse)	19,99 €
SERENITE® Grossesse Boîte de 60 capsules	1 capsule par jour	-Très complet en AGPI d'origine à la fois animale et végétale	-Absence de certains minéraux (fer, chrome, cuivre, manganèse)	28,80 €
FEMIBION® grossesse METAFOLIN Boîte de 60 comprimés	1 comprimé par jour avec un verre d'eau	-La présence de L-méthylfolate est une nouvelle source de folates	-Absence d'AGPI, la nouvelle formule contient tout de même 200 mg de DHA -Absence de chrome et de sélénium	19,88 €
VINALAC® Boîte de 30 ou de 90 comprimés	1 comprimé par jour	-Présence de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , utile en cas de troubles digestifs associés	-Les doses de vitamines sont supérieures aux AJR, attention aux excès	-Boîte de 30 : 15,10 € -Boîte de 90 : 29,50 €
OLIGOBS® Procréa. F 30 gélules + 30 capsules	1 gélule et 1 capsule par jour, de préférence le soir	-L'absence d'iode permet la consommation chez les femmes présentant des troubles thyroïdiens.	-Absence de vitamine B, de vitamine D3 et de bêta-carotènes. -Absence de fer, de manganèse et d'iode	23,13 €

Les précautions d'emploi suivantes sont à respecter :

- Les compléments alimentaires contenant de l'iode sont déconseillés chez les femmes présentant des troubles thyroïdiens.
- Une consommation excessive d'AGPI (oméga 3, DHA, EPA) pendant le 3ème trimestre de la grossesse doit être évitée en raison du risque d'hémorragie lors de l'accouchement.

b. Chez l'homme

De récentes études ont montré le rôle central du stress oxydatif dans l'infertilité masculine. Dans des conditions physiologiques, de petites quantités d'espèces oxygénées réactives (EOS) sont produites par les spermatozoïdes afin de permettre la capacitation et la réaction acrosomique lors de la

fécondation. Cependant, un excès de leur production induit des altérations de l'ADN nucléaire, une réduction de la mobilité des spermatozoïdes et une atteinte de l'intégrité de leur membrane. Les antioxydants, apportés par l'alimentation ou les compléments alimentaires pourraient donc améliorer la qualité des spermatozoïdes. Le tableau 7 décrit le rôle des différents antioxydants utilisés chez l'homme pour augmenter la fertilité.

Tableau 7 : Antioxydants ayant un rôle dans l'augmentation de la fertilité masculine (36)(40)

Antioxydants et sources alimentaires	Rôles	Bienfaits d'une supplémentation
Zinc Huîtres, céréales complètes, fromage, Chocolat	-Marqueur prostatique présent dans le plasma séminal. -Métalloprotéine, cofacteur pour les protéines de liaison à l'ADN -Propriétés anti-apoptotiques -Conditionne la concentration, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes	-Augmentation du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes -Amélioration de l'intégrité membranaire
Sélénium Viande, poisson, ail, poivron	-Rôle important dans la spermiogénèse -Protection contre les effets délétères des métabolites toxiques et des radicaux libres	-Amélioration de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes -Diminution de la peroxydation
Vitamine A -Sous forme active (rétinol) : graisses animales (beurre et œufs) -Sous forme de précurseurs : carotte, abricots, persil, tomate	-Induit la production de testostérone -Régule la spermatogénèse -Maintient les jonctions serrées dans les cellules de Sertoli	-Carence rare dans les pays industrialisés -Toxique en cas d'excès : atteinte testiculaire et perturbation de la spermatogénèse -Apports nutritionnels conseillés (ANC) : 800 µg/jour
Vitamine B9 ou folates Légumes verts, fruits, fromages affinés, laitages, foie	-Puissant antioxydant -Une carence en folates conduit à l'hyperhomocystéinémie altérant la fonction de reproduction	-Rôle essentiel dans la spermatogénèse -Effet bénéfique sur la qualité du sperme chez les hommes infertiles
Vitamine C ou acide ascorbique Fruits et légumes, abats	-Rôle protecteur des spermatozoïdes contre les EOR -Maintien de l'intégrité génétique	-Effet positif sur la qualité du sperme : augmentation du nombre de spermatozoïdes, amélioration de la mobilité et de la morphologie -Indispensable chez les fumeurs
Vitamine E ou tocophérol Huile végétale, graines de plantes et margarines	-Inactive les EOR, piège les radicaux libres -Interagit directement avec les composants des membranes	-Diminution des marqueurs de la peroxydation des lipides -Amélioration de tous les paramètres spermatiques
Carnitine Viande rouge et produits laitiers, certaines graines (citrouille, tournesol, sésame) et légumes (artichaut, asperge, betterave ou choux)	-Antioxydant présent dans le plasma séminal, il peut être dosé. -Assiste le métabolisme du spermatozoïde comme source d'énergie -Intervient dans la mobilité et la maturation du spermatozoïde	-Augmentation de la mobilité et du nombre de spermatozoïdes
Coenzyme Q10 Poisson (maquereau et sardines), abats de viande, graines complètes et certains végétaux (carottes, oignons, pommes de terre, épinards)	-Impliqué dans la production d'énergie par les mitochondries -Apporte l'énergie nécessaire à la pièce intermédiaire des spermatozoïdes	-Effet positif sur la mobilité et le nombre des spermatozoïdes -Augmentation du taux de fertilité chez les couples dont l'homme a été supplémentation en coenzyme Q10

Les AGPI sont également indispensables au processus de reproduction chez l'homme. Les oméga 3 (acide α -linoléique) et les oméga 6 (acide linoléique) essentiels doivent être apportés par l'alimentation. La membrane plasmique du spermatozoïde humain contient une concentration élevée en AGPI (Oméga 3 et acide docosahexanoïque en majorité) qui lui confère la fluidité nécessaire aux différentes phases de fécondation, notamment la réaction acrosomique et la fusion gamétique. Une carence en oméga 3 est souvent observée en cas d'infertilité masculine. Le rapport oméga 6 sur oméga 3 recommandé est de 5 (contre 11 dans l'alimentation occidentale). Une supplémentation en oméga 3 a un effet bénéfique sur la qualité du sperme, en particulier sur sa mobilité ; à l'inverse il faut veiller à éviter un apport trop élevé en oméga 6 chez l'homme infertile.

Chez l'homme, une supplémentation en différents antioxydants et en AGPI prend donc tout son sens pour lutter contre l'infertilité. Le tableau 8 compare les compléments alimentaires masculins périconceptionnels disponibles en France. Le détail des compositions des compléments alimentaires masculins dédiés à la préconception sont répertoriés dans l'annexe 2.

Tableau 8 : Comparaison des différents compléments alimentaires masculins visant à augmenter la fertilité (liste non exhaustive)

Complément alimentaire	Posologie conseillée	Points forts	Points faibles	Prix indicatif
OLIGOBS® Procréa. M Boîte de 30 sachets + 30 capsules	1 sachet et 1 capsule par jour, de préférence le soir pour une meilleure assimilation des oméga 3	Le plus complet des compléments alimentaires de sa catégorie. Il contient également de la taurine, utilisée comme antioxydant, son action sur la fertilité n'a cependant pas été prouvée	La dose de sélénium ne couvre que 55 % des AJR	36,50 €
FERTIMAX® 2 Boîte de 60 gélules d'origine végétale (30 gélules vertes et 30 gélules blanches)	1 gélule verte et 1 gélule blanche par jour	A privilégier chez les fumeurs ou les non-fumeurs depuis moins de 6 mois en raison des doses élevées en vitamines C et E	Ne contient pas d'AGPI : ni sous forme d'oméga 3 ni sous forme de DHA. La majorité des doses sont supérieures aux AJR	27,95 €
PROXEED® Plus Boîte de 30 sachets Goût citron	2 sachets par jour	C'est le seul à contenir du fructose (substrat énergétique du liquide séminal) et de l'acide citrique (impliqué dans le métabolisme énergétique)	Ne contient pas de vitamine E, qui est un des principaux antioxydants.	45,00 €
CONCEPTIO® Homme Boîte de 30 sachets + 90 capsules	1 sachet le matin avant le petit-déjeuner et 3 capsules le soir avant le dîner	Les doses sont correctes et couvrent la majorité des AJR.	Ne contient ni de vitamine B9 (folates) ni de vitamine C pourtant indispensables en tant qu'antioxydants	19,99 €

Comme chez la femme, les compléments alimentaires masculins doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisés comme substitut d'un régime alimentaire varié et équilibré. Ils ne doivent pas être additionnés à d'autres compléments alimentaires car un excès en micronutriments peut avoir des conséquences néfastes sur la spermatogénèse. Compte tenu de la durée de la spermatogénèse (environ 74 jours), une supplémentation doit être envisagée pendant au

moins 3 mois afin d'obtenir un effet bénéfique sur la fertilité. Ces compléments sont à proposer en cas d'infertilité masculine datant de moins d'un an.

3. Hygiène de vie

Il va de soi qu'une hygiène de vie saine est de mise pour être en bonne santé, il en est de même en ce qui concerne la fertilité. En plus des recommandations vues précédemment tel que le contrôle du poids, l'arrêt du tabac, le suivi d'une alimentation variée et équilibrée ; les couples pourront continuer à booster leur fertilité en luttant contre la sédentarité. Une activité physique modérée et régulière d'une heure par jour chez l'homme permet d'augmenter significativement la concentration de spermatozoïdes (41). Chez les femmes, une augmentation de 18 % du taux de grossesse a été observée chez les femmes pratiquant une activité physique modérée d'au moins 5 heures par semaine par rapport à celles pratiquant moins d'une heure de sport par semaine (42).

Attention cependant à ne pas tomber dans l'excès. Le sport pratiqué à haut niveau est reconnu comme source d'infertilité aussi bien chez l'homme que chez la femme. En effet, une pratique sportive excessive entraîne chez la femme des troubles de l'ovulation se manifestant par une irrégularité des règles voire même par une aménorrhée. L'adrénaline et la noradrénaline libérées dans le sang lors d'une activité physique intense sont responsables du freinage de la sécrétion des œstrogènes. Les cycles menstruels sont ainsi perturbés.

Le stress, souvent présent chez les sportifs qui font de la compétition, intervient selon le même fonctionnement. En effet, l'hypothalamus régule aussi bien les hormones sexuelles que les réponses au stress, ainsi les phénomènes extérieurs (stress, émotions) peuvent retentir sur le système hormonal. Un stress excessif peut donc également être une cause d'infertilité chez certains individus. Toutefois, les mécanismes complexes qui peuvent jouer un rôle dans la relation entre le stress et son influence sur la reproduction ne sont pas encore connus.

III. Informer les couples sur l'assistance médicale à la procréation

Comme le souhaite l'agence de la biomédecine, le pharmacien doit participer à l'information concernant l'AMP et doit lutter contre les nombreuses idées reçues (43). Par exemple, l'AMP ne permet pas « d'avoir des enfants à n'importe quel âge ». Les chances de grossesses après insémination intra-utérine et FIV diminuent après 40 ans et le nombre de fausses couches liées à l'âge augmente. De plus, le parcours en AMP n'est pas « le même pour tout le monde ». L'AMP est une médecine personnalisée. Le choix de la technique dépendra de la cause de fertilité du couple et de son histoire. C'est la raison pour laquelle un bilan médical, concernant à la fois l'homme et la femme, est systématiquement réalisé avant toute décision d'AMP.

A. Savoir orienter un couple vers une consultation médicale

« Il y a beaucoup plus de couples pressés que de couples stériles » association Fiv France

A l'officine, le pharmacien sera à l'écoute des couples confrontés à des difficultés pour concevoir un enfant, par exemple lors de l'achat de tests d'ovulation. Le pharmacien devra alors tenter de distinguer les couples fertiles, trop impatients face à l'attente d'une grossesse, des couples hypofertiles et stériles pour lesquels une prise en charge diagnostique et thérapeutique est de mise.

Face à un jeune couple impatient, sans problème de santé particulier, le pharmacien aura un rôle d'éducation et de prévention. Il devra rappeler les différents facteurs de risque d'infertilité, ce sera d'ailleurs l'occasion de suggérer par exemple un arrêt du tabac. Il veillera également à ce que la femme connaisse la période la plus fertile de son cycle, afin qu'elle puisse favoriser les rapports sexuels avec son partenaire au moment où ceux-ci ont le plus de chance d'être fécondant.

Dans certaines circonstances, il sera préférable d'adresser les couples à leur médecin traitant ou vers des services d'examen de l'infertilité. En voici quelques exemples concernant la femme :

- Menstruations irrégulières ou absentes
- Antécédents d'infections pelviennes, d'appendicite ou de chirurgies abdominales
- Antécédents d'IST (chlamydia, gonorrhée, etc.)
- Antécédents de chimiothérapie ou de radiothérapie
- Parente proche ayant présenté une ménopause précoce (avant 40 ans)
- Patiente souffrant d'endométriose ou du syndrome des ovaires polykystiques
- Patiente ayant subi deux avortements spontanés ou plus dans le passé
- Échec à détecter une montée de LH après trois cycles consécutifs d'utilisation adéquate des tests de détection urinaire de la LH.

En raison du déclin de la fertilité et de l'augmentation du délai moyen à concevoir qui se manifeste après l'âge de 35 ans, les femmes de plus de 35 ans devraient être orientées vers des services d'examen de l'infertilité après six mois de tentatives d'obtention d'une grossesse. Pour un jeune couple sans antécédents particuliers personnels ou familiaux d'infertilité, la première consultation d'infertilité est recommandée après deux ans de rapports réguliers infructueux.

B. Cadre légal de l'AMP en France

L'article L. 2141-2 en délimite le champ : « *L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité* ».

Ainsi, afin de pouvoir bénéficier de l'AMP en France, un couple doit répondre aux critères suivants. Les deux membres du couple doivent être :

- De sexes différents
- Mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans
- Vivants et unis. L'insémination ou le transfert d'embryon n'est pas possible en cas de décès de l'un d'entre eux, de dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps, de cessation de la vie commune ou de révocation écrite de son consentement par l'un ou l'autre.
- En âge de procréer

La conception in vitro d'un embryon doit être réalisée avec les gamètes d'au moins d'un des deux membres du couple. Le double don de gamètes par des tiers est en principe interdit et le don est anonyme, sauf s'il répond aux critères définis par les articles L. 2141-2 et L. 2142-6 du code de la santé publique.

Préalablement à l'AMP, l'équipe médicale pluridisciplinaire doit procéder à des entretiens particuliers avec le couple demandeur. Ces derniers ont pour but de vérifier la motivation de l'homme et de la femme formant le couple et leur rappeler les possibilités ouvertes par la loi en matière d'adoption, de les informer des possibilités d'échec ou de réussite, des risques à court et à long terme, de la pénibilité et des contraintes techniques, et de leur rappeler les règles légales (44). Le consentement du couple doit être confirmé, par écrit, à l'expiration d'un délai de réflexion d'un mois à compter du dernier entretien. L'article 2141-10 du code de la santé publique détaille ces règles et la procédure à suivre.

À ces règles, communes à toutes les techniques d'assistance médicale à la procréation, s'ajoutent des dispositions particulières aux techniques de procréation avec tiers donneur. En effet, le dernier alinéa de l'article précité dispose : « Les époux ou les concubins qui, pour procréer, recourent à une assistance médicale nécessitant l'intervention d'un tiers donneur doivent préalablement donner, dans les conditions prévues par le code civil, leur consentement au juge ou au notaire ».

PARTIE II

Le recours à l'assistance médicale à la procréation

I. Techniques d'assistance médicale à la procréation

L'AMP regroupe plusieurs techniques :

- Insémination artificielle (IA)
- Fécondation in vitro (FIV) conventionnelle ou avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)
- Transfert d'embryon congelé (TEC)

Ces techniques peuvent s'effectuer avec les gamètes des deux conjoints ou avec un don de gamètes (don d'ovocytes ou de spermatozoïdes). Il arrive également que certains couples fassent un don d'un de leurs embryons surnuméraires. Chaque année l'agence de biomédecine met à disposition sur son site internet, les chiffres de l'activité d'AMP concernant chaque technique (cf. tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des tentatives et leur taux de réussite en fonction du type d'AMP en 2012

Techniques	Tentatives		Enfants nés vivants	Taux de réussite
	En nombre	En pourcentage		
Insémination artificielle	58 478	41 %	6 728	11,5 %
FIV conventionnelle	21 481	15 %	4 709	21,9 %
FIV avec ICSI	40 610	28 %	8 966	22,1 %
TEC	22 139	16 %	3 484	15,7 %
Total	142 708	100%	23 887	16,7 %

La stimulation simple de l'ovulation avec rapports sexuels programmés ne rentre pas dans le cadre juridique de l'AMP. Or, cette technique concerne de nombreux couples en France, qui sont pris en charge soit en ville par des gynécologues-obstétriciens, soit dans des centres d'AMP. Leur nombre reste donc difficile à évaluer. Le pharmacien d'officine doit alors redoubler de conseils et de suivi vis-à-vis de ces couples.

A. Rapport programmé (RP)

Les rapports sexuels programmés constituent l'option thérapeutique la plus simple. Ils peuvent s'effectuer sans traitement préalable ou après une stimulation ovarienne légère suivie du déclenchement de l'ovulation (cf. ci-après, la partie « Stimulation paucifolliculaire » page 56). Afin d'avoir le plus de chance d'aboutir à une grossesse, il est demandé au couple d'avoir des rapports sexuels le jour même et les deux jours suivant le déclenchement de l'ovulation. Cette technique suppose un bilan spermatique normal, des trompes utérines en état et une comptabilité entre le sperme et la glaire.

B. Insémination artificielle (IA)

L'insémination artificielle est la technique d'AMP la plus ancienne. Elle favorise la fécondation par l'introduction du sperme au niveau du tractus génital féminin. L'insémination peut se faire avec le sperme du conjoint ou avec le sperme d'un donneur quand le conjoint présente une stérilité.

○ Insémination intra-cervicale (IIC)

Cette méthode a donné, jusque-là, des résultats décevants inférieurs à 5 % par cycle. Elle n'est donc plus utilisée aujourd'hui. En effet, le fait de déposer du sperme frais au fond du vagin, par l'intermédiaire d'un cathéter, n'a pas de raison d'être plus efficace que le rapport sexuel, quand le sperme est normal.

○ Insémination intra-utérine (IIU)

L'IIU est la technique la plus répandue et la plus efficace des techniques d'insémination. Elle consiste à déposer les spermatozoïdes dans la cavité utérine grâce à un petit cathéter souple qui passe par le col utérin. Elle permet donc de s'affranchir du passage de la glaire cervicale. Cette technique est particulièrement intéressante dans les problèmes soit de glaire hostile qui bloque les spermatozoïdes, soit d'hypofécondité masculine, soit en cas de problèmes immunologiques. En effet, la plupart des anticorps qui s'opposent à la mobilité des spermatozoïdes se trouve dans la glaire.

L'insémination est programmée et s'effectue 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. La patiente suit donc le plus souvent un traitement de stimulation ovarienne avant l'insémination afin de faciliter la planification. Le jour de l'insémination, le sperme du conjoint est recueilli par masturbation, après abstinence de deux à trois jours. Il est ensuite préparé au laboratoire pour être séparé du liquide séminal qui serait susceptible de provoquer une réaction inflammatoire ou des contractions s'il était déposé tel quel dans l'utérus. Le sperme est utilisé frais de préférence, car la congélation des spermatozoïdes peut avoir un impact sur leur qualité. Différentes méthodes de préparation du sperme in vitro tentent d'améliorer les capacités de fécondation du sperme.

C. Fécondation in vitro (FIV)

La fécondation in vitro consiste à recueillir les gamètes du couple pour réaliser une fécondation en dehors du tractus génital féminin, dans un milieu approprié. Les embryons obtenus sont ensuite transférés dans l'utérus (*in utéro*) de la femme. Dans le cas d'une stérilité chez l'un des membres du couple, on pourra faire appel au don d'ovocytes ou au don de spermatozoïdes.

Classiquement la fécondation in vitro comprend six étapes qui sont illustrés sur la figure 8 (45).

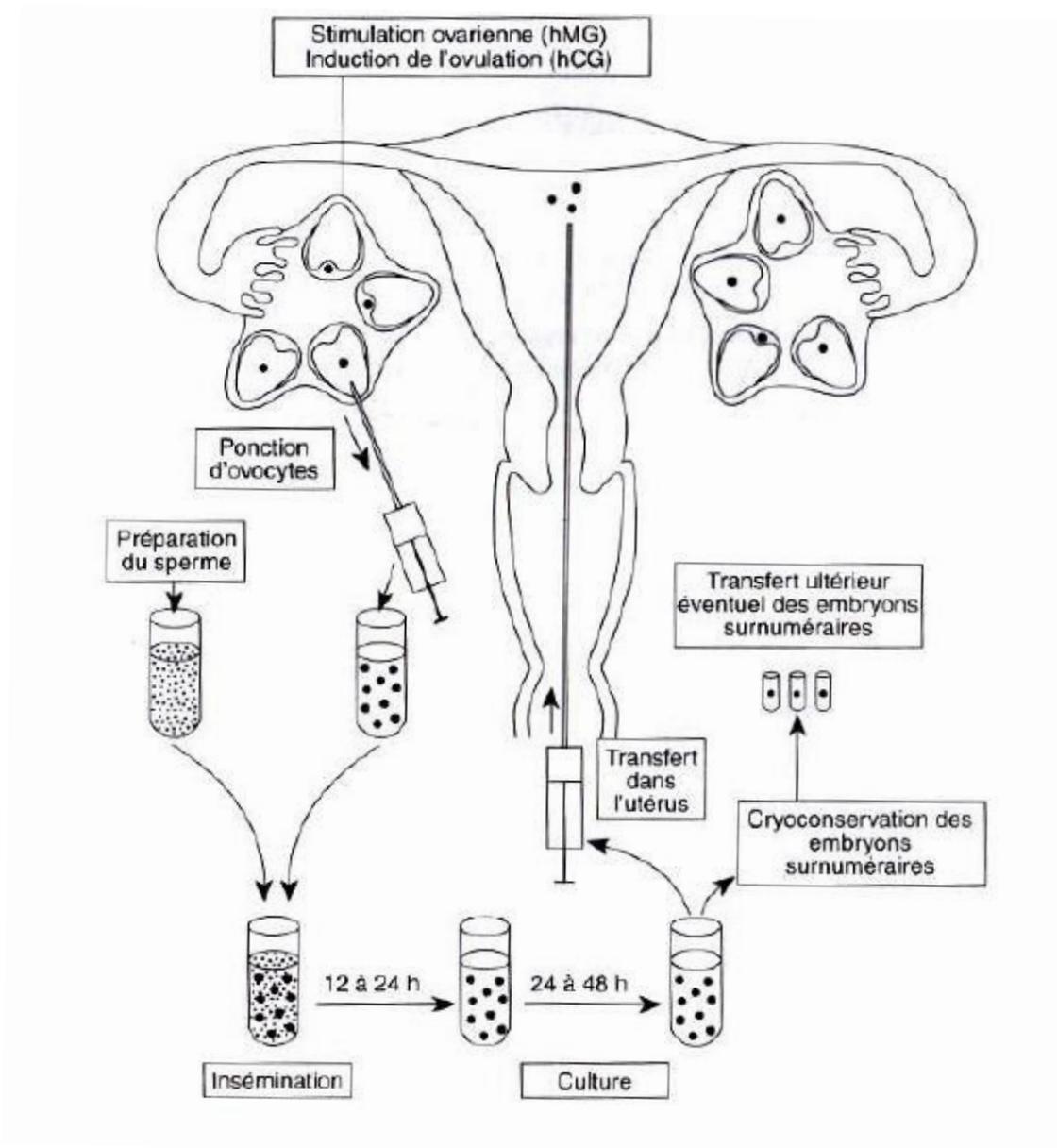


Figure 8 : Etapes de la fécondation in vitro (46)

× **1^{ère} étape : la stimulation ovarienne**

La stimulation ovarienne est ici indispensable puisqu'il faut recueillir plusieurs ovocytes afin d'optimiser le nombre d'embryons final. Par conséquent, même chez une patiente possédant une ovulation régulière et normale il est classique de stimuler l'ovulation. En revanche, le protocole de stimulation est adapté à chaque patiente. Ainsi une FIV peut être pratiquée en cycle naturel peu stimulé, dans le cas d'une patiente présentant un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) par exemple.

Les différents protocoles utilisés sont décrits dans la partie « Induction et contrôle de l'ovulation » page 56. Cette étape est surveillée par échographie et dosages hormonaux.

× 2ème étape : le recueil des gamètes

▪ Gamètes femelles

Une ponction folliculaire est réalisée sous contrôle échographique environ 34 heures après le déclenchement de l'ovulation pour éviter que la patiente ovule prématurément, ce qui induirait un échec (la ponction doit se faire avant l'ovulation). Le matin de la ponction, il est recommandé d'être à jeun. Après désinfection du vagin, une sonde endovaginale est introduite. Les follicules de plus de 14 mm sont repérés à l'échographie puis aspirés grâce à une aiguille guidée par la sonde (figure 7). Ce prélèvement de liquide folliculaire permettra d'obtenir, le plus souvent (après stimulation ovarienne) entre cinq et dix ovocytes. Selon la consultation d'anesthésie et les désirs de la patiente, une anesthésie locorégionale, générale ou une ponction sous hypnose est réalisée. Le prélèvement porte sur chacun des ovaires. Le geste dure entre cinq et quinze minutes selon le nombre de follicules à aspirer.

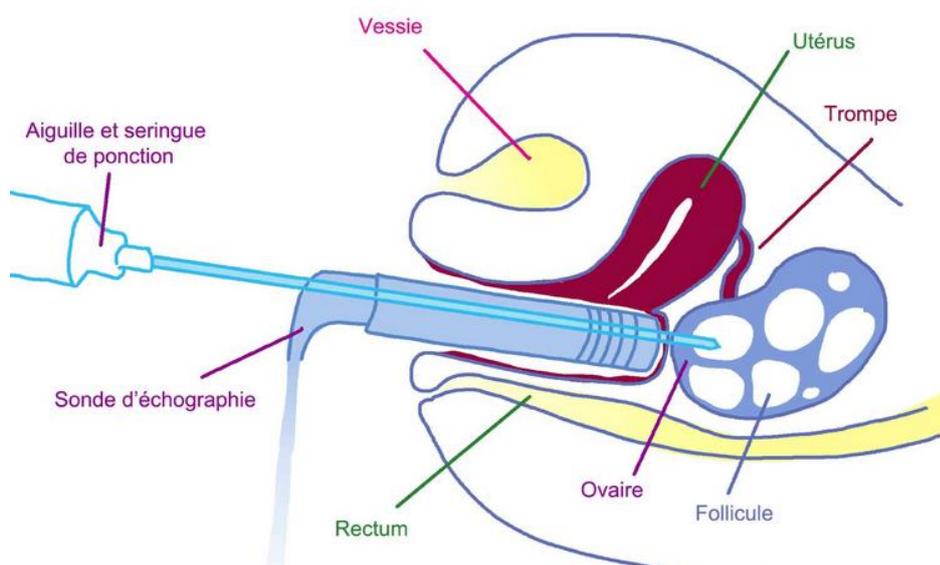


Figure 9 : Ponction folliculaire (47)

▪ Gamètes mâles

Comme lors d'une insémination artificielle, le sperme est recueilli par masturbation après deux à trois jours d'abstinence.

× 3ème étape : la préparation des gamètes au laboratoire

▪ Préparation des ovocytes

Le contenu du prélèvement est acheminé au laboratoire où le biologiste va rechercher les complexes cumulo-ovocytaires. Ceux-ci sont repérés dans le liquide folliculaire grâce à une loupe binoculaire. Ils apparaissent entourés de nombreuses cellules folliculaires de la granulosa qui ont été aspirées en même temps et qui forment ce qu'on appelle le cumulus. Tous les ovocytes ne sont pas aptes à être

fécondés : un certain nombre peuvent être immatures, atrétiques, vides ou lésés. Les ovocytes dit « fécondables » sont alors isolés dans un milieu de culture et conservés dans un incubateur à 37 °C jusqu'à l'étape suivante.

▪ **Préparation des spermatozoïdes**

Les spermatozoïdes les plus mobiles sont sélectionnés. Plusieurs techniques sont possibles : centrifugation, migration ou les deux. Un lavage est effectué pour éliminer le liquide spermatique. On laisse les spermatozoïdes migrer dans un milieu de culture adapté à chaque cas. Le but est de recueillir un nombre suffisant de spermatozoïdes normaux et mobiles, ayant subi leur capacitation et donc prêts à féconder l'ovocyte. Dans des situations particulières, des spermatozoïdes préalablement congelés sont utilisés. La décongélation a alors lieu le jour même de la ponction folliculaire afin de récupérer des spermatozoïdes mobiles.

× **4ème étape : la mise en fécondation**

Deux techniques de fécondations sont disponibles, elles diffèrent par leur antériorité, leur méthodologie et leurs indications.

○ FIV classique

Chaque complexe cumulo-ovocytaire est mis en présence d'un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles préparés (entre 50 000 et 100 000 spermatozoïdes). La fécondation doit s'effectuer dans des conditions d'environnement aussi proche que possible de la physiologie : une température à 37 °C, l'obscurité, l'asepsie, un pH légèrement alcalin. Dans la FIV classique, la fécondation a lieu sans aucune aide extérieure.

○ FIV avec Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)

L'ICSI, apparue plus récemment, est utilisée en cas d'altération sévère du sperme ou en cas de paucifécondation lors d'une tentative de FIV. Cette innovation a véritablement révolutionné la pratique de la FIV. Elle consiste à injecter un spermatozoïde directement dans le cytoplasme de l'ovocyte.

Elle impose une préparation spéciale des ovocytes qui sont isolés des cumulus par action chimique d'une enzyme (la hyaluronidase en général), c'est la décoronisation. Les spermatozoïdes sont préparés comme précédemment puis mis en suspension dans des gouttes de milieu plus ou moins hypervisqueux pour ralentir leur mobilité et faciliter leur aspiration par la micropipette d'injection. Seuls les ovocytes matures et capables d'être fécondés, c'est-à-dire ceux ayant réalisé la première division de méiose et expulsé le globule polaire seront micro-injectés. Pour chacun des ovocytes, un spermatozoïde est choisi en fonction de sa morphologie et de sa mobilité.

Sous contrôle d'un microscope, le biologiste maintient l'ovocyte avec une pipette de contention (par aspiration). Il utilise ensuite une pipette d'injection pour aspirer le spermatozoïde sélectionné et l'injecter à l'intérieur de l'ovocyte. Cette micro-injection est renouvelée pour chaque ovocyte fécondable. Les ovocytes sont ensuite remis dans une boîte de culture dans l'incubateur à 37 °C pour les étapes suivantes. La fécondation ici est directement initiée par la technique.

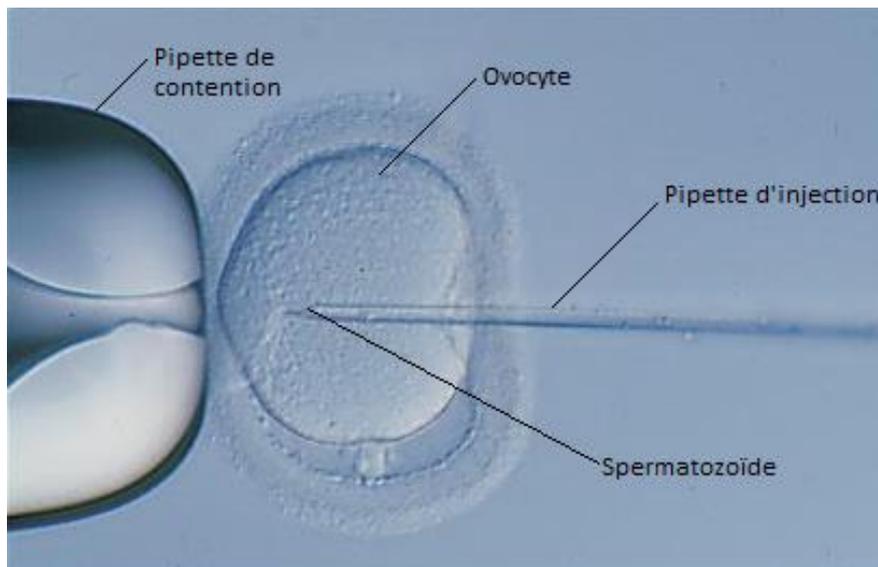


Figure 10 : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde

Source : <http://www.fiv.fr/fecondation-fiv/>, consultée le 22/02/2015

× **5ème étape : le développement embryonnaire**

Le lendemain de la ponction, les ovocytes fécondés (ou zygotes) sont identifiables par la présence de deux noyaux, appelés pronuclei : l'un provient de l'ovocyte, l'autre du spermatozoïde. Les zygotes présentant plus de deux pronuclei sont enlevés car ils sont le plus souvent polyplœides. Les deux noyaux vont ensuite fusionner pour donner une cellule avec un seul noyau de 46 chromosomes qui va se segmenter progressivement en plusieurs cellules ou blastomères. En moyenne, seulement la moitié des ovocytes recueillis et inséminés *in vitro* deviennent des embryons.

× **6ème étape : le transfert embryonnaire**

Dans la majorité des cas, les embryons sont transférés dans l'utérus deux à trois jours après la ponction, lorsqu'ils sont composés de quatre cellules. Le nombre d'embryons à transférer est décidé après une discussion entre l'équipe médicale et le couple. Le plus souvent, on transfère un seul embryon de manière à éviter les grossesses multiples mais il arrive également que l'on transfère deux, trois, voire exceptionnellement quatre embryons. Le sujet des grossesses multiples sera abordé plus tard dans la partie «III. E. 3. Grossesses multiples » (page 90).

Le transfert embryonnaire est réalisé à l'aide d'un cathéter souple qui permet de déposer les embryons à 1 cm du fond utérin. Ce geste indolore ne nécessite ni anesthésie, ni hospitalisation. Après le transfert, il n'y a aucune obligation de repos, la patiente peut rentrer chez elle directement. Le médecin peut savoir avant tout retard de règles si une grossesse est débutante par le taux d'hCG circulant, dix à quinze jours après la réimplantation. La première échographie réalisée quatre à cinq semaines après le transfert visualisera l'activité cardiaque.

Dans certaines situations, la culture embryonnaire est prolongée jusqu'au stade de blastocyste pour permettre un transfert embryonnaire retardé, qui a lieu cinq ou six jour après la ponction. En pratique, à peine la moitié des ovocytes fécondés arrivent à cette étape. L'avantage est que ceux qui

parviennent à ce stade possèdent une morphologie embryonnaire de qualité et qu'ils sont mieux synchronisés avec le processus physiologique d'implantation. Le taux de succès étant plus élevé, cela permet de ne transférer d'un seul embryon. Cette culture prolongée est proposée lorsque la patiente est jeune, si c'est sa première tentative et si le nombre d'embryons le permet.

× **7ème étape : la congélation embryonnaire**

Les embryons dits « surnuméraires » (c'est-à-dire au-delà du seuil d'embryons transférés immédiatement) peuvent être congelés dans l'azote liquide à - 196 °C. Cette congélation permet d'arrêter l'activité cellulaire et moléculaire des cellules, tout en conservant intacts les organites nécessaires à la reprise de ces activités. Seuls les embryons possédant un aspect satisfaisant et une évolutivité suffisante peuvent être conservés. Le devenir des embryons congelés reste sous la responsabilité du couple procréateur. Plusieurs possibilités s'offrent alors à eux :

- La poursuite de la conservation pour un transfert ultérieur à leur bénéfice.
- La destruction
- Le don à la recherche
- Le don à un couple stérile

D. Transfert d'embryon congelé (TEC)

La congélation et la conservation des embryons non implantés offre une nouvelle chance de grossesse pour les couples :

- qui ont déjà obtenu un enfant grâce à une FIV et qui désirent une deuxième grossesse.
- en cas d'échec d'implantation embryonnaire après une FIV

Dans ces deux cas, la réimplantation des embryons après décongélation évite d'entamer un nouveau traitement et ne compte pas pour une tentative. Il n'y a pas de garantie concernant le succès de la décongélation, certains embryons ne résistent pas à cette étape. Seuls ceux qui ont repris une évolution normale en milieu de culture pendant 12 à 24 heures pourront être transférés. L'implantation nécessite la surveillance échographique du cycle de la femme afin qu'elle se fasse au moment le plus propice (lorsque l'épaisseur de la muqueuse utérine est satisfaisante). La mise en place d'un traitement hormonal substitutif par œstrogène et progestérone peut être utile.

II. Induction et contrôle de l'ovulation

A. Stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne est une étape fondamentale des actes d'AMP. Elle a pour but de contrôler la croissance folliculaire jusqu'à obtention d'un ou plusieurs follicules matures et de choisir précisément le moment de l'ovulation. Elle est donc constituée de plusieurs phases :

- Une phase de blocage, facultative, permet de mettre au repos les ovaires et d'éviter la survenue d'une ovulation spontanée.
- Une phase de stimulation proprement dite.
- Une phase de déclenchement de l'ovulation.

Différents protocoles de stimulation sont possibles, ils sont classés en deux grands types de stimulation : paucifolliculaire ou multifolliculaire. Ils sont adaptés au statut hormonal ovarien de chaque patiente et varient selon la technique d'AMP utilisée. Quel que soit le type de protocole choisi, il sera toujours associé à un monitoring (par échographies et prise de sang) afin de suivre l'efficacité du traitement et surveiller l'apparition de complications. Ce monitoring est également indispensable pour adapter le traitement (notamment les doses) en fonction de la réponse ovarienne obtenue chez la patiente. Les médicaments décrits ici seront abordés en détail dans la partie « III. B. Médicaments spécifiques à l'AMP » (page 64).

1. Stimulation paucifolliculaire

La stimulation paucifolliculaire permet le recrutement d'un à deux follicules matures. Elle est indiquée lors de rapports programmés, d'insémination artificielle ou de transfert d'embryons congelés. C'est généralement la technique utilisée hors FIV pour éviter les risques d'hyperstimulation et de grossesses multiples.

○ Anti-oestrogènes

Seul le citrate de clomifène a une AMM (autorisation de mise sur le marché) en France dans cette indication. Il peut être utilisé seul en première intention dans de nombreux troubles de l'ovulation dès lors que l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien est intègre et que le taux d'œstradiol est supérieur à 50 pg/ml : c'est le cas des dysovulations ou anovulations liées à un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Le traitement doit être débuté entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour des règles spontanées ou induites par progestatif. La durée est habituellement de cinq jours et la dose est faible au début et peut être augmentée progressivement d'un cycle à l'autre en cas d'anovulation persistante. Le nombre de cycles doit être modulé en fonction de l'âge de la patiente. La majorité des grossesses survient au cours des 4 premiers cycles traités. En l'absence de grossesse, la stratégie d'induction de l'ovulation doit être réévaluée après 6 à 9 cycles (48).

- **Gonadotrophines**

Qu'elles soient extraites d'urines de femmes ménopausées (hMG pour gonadotrophine humaine postménopausique) ou recombinantes, elles sont administrées seules, du début du cycle jusqu'à l'obtention des critères de maturité folliculaire. Ces gonadotrophines agissent de la même manière que celles endogènes, directement sur l'ovaire, provoquant la croissance et la maturation du ou des follicules pré-ovulatoires. Une faible posologie (75 UI) est utilisée en début de cycle. Puis, le dosage peut être diminué à 50/37,5/25 UI en cas de risque d'hyper-réponse ou augmenté par paliers jusqu'à 150 UI si la réponse est insuffisante. Le monitoring est donc indispensable afin d'obtenir le recrutement folliculaire attendu.

- **Analogues du GnRH**

Que ce soient des agonistes ou des antagonistes, ils sont utilisés pour prévenir le pic prématuré de LH et donc éviter une ovulation spontanée. Ainsi, la possibilité de différer d'un ou deux jours le pic de LH autorise une meilleure planification de l'insémination ou du transfert. Une préférence est portée sur les antagonistes qui offrent un emploi plus souple car ils peuvent être administrés en dose quotidienne en fin de stimulation. Ces analogues sont largement plus utilisés lors des stimulations multifolliculaires alors qu'ils ne sont pas employés dans le cas des rapports programmés.

2. Stimulation multifolliculaire

La stimulation multifolliculaire permet le recrutement d'une dizaine de follicules matures. Elle est indiquée lors de FIV (classique ou avec ICSI) afin d'optimiser les chances d'obtenir un embryon à transférer. Afin d'obtenir une hyperstimulation ovarienne totalement contrôlée, on utilise de fortes doses de gonadotrophines (150 UI). En cas d'hyperstimulation, la dose peut être diminuée jusqu'à 75 UI/jour. En cas d'hyporéponse, la dose peut être augmentée jusqu'à 300 à 400 UI/jour, la dose maximale recommandée étant de 450 UI/jour.

Le recours à un analogue de la GnRH est systématique en première intention. Les différents centres d'AMP utilisent alors des protocoles variés qui associent les gonadotrophines soit à un agoniste soit à un antagoniste de la GnRH. Le choix entre ces deux derniers dépend notamment du statut ovarien de la patiente, de son âge, de ces éventuelles réponses antérieures, de la durée de l'infécondité...

Les protocoles présentés ci-dessous sont approximatifs. En effet, les durées et les dosages des hormones à administrer sont adaptés pour chaque patiente, selon les informations recueillies lors du monitoring.

a. Gonadotrophines et agonistes de la GnRH

Les protocoles utilisés peuvent être de type court ou long.

- **Protocole long**

La stimulation ovarienne est précédée d'une phase de désensibilisation hypophysaire, par injection quotidienne d'agonistes de la GnRH ou par une injection unique d'une forme retard. Cette désensibilisation dure une quinzaine de jours, elle permet la mise au repos de l'ovaire et ainsi une meilleure réponse au traitement de stimulation. Elle débute :

- Dans le cas d'un protocole long lutéinique-agoniste, à la fin du cycle précédent celui de la stimulation ovarienne (généralement autour du 21^{ème} jour du cycle) c'est à dire en phase lutéale.

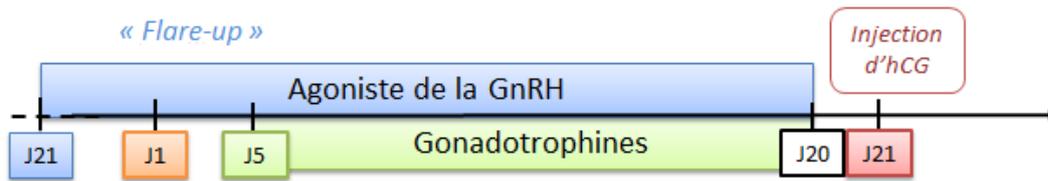


Figure 11 : Protocole long lutéinique-agoniste

- Dans le cas d'un protocole long folliculaire-agoniste, en phase folliculaire au tout début du cycle (deuxième jour des règles).



Figure 12 : Protocole long folliculaire-agoniste

Une fois que la désensibilisation hypophysaire est complète (au minimum après quinze jours d'injection d'agoniste), la stimulation par les gonadotrophines peut débuter. A la fin du traitement on déclenchera artificiellement l'ovulation par une injection d'HCG extractive ou de synthèse.

- o **Protocole court**

L'administration d'agoniste de la GnRH est associée à celle de gonadotrophines, dès le deuxième jour du cycle. Cela permet de bénéficier de l'action des gonadotrophines endogènes libérées sous l'action de l'agoniste de la GnRH. Ce phénomène appelé « **effet flare-up** » favorise le recrutement folliculaire et supprime les pics prématurés de LH. Ce protocole utilise des doses d'hormones inférieures mais le nombre d'ovocytes recueillis est légèrement inférieur.



Figure 13 : Protocole court folliculaire-agoniste

b. Gonadotrophines et antagonistes de la GnRH

La stimulation ovarienne commence dès le deuxième jour des règles. L'antagoniste de la GnRH est ensuite administré à J7 (cinq jours après le début de la stimulation) ou lorsque la taille des follicules atteint 14mm. La dose est ajustée en fonction de la réponse ovarienne. L'utilisation d'un antagoniste permet une désensibilisation hypophysaire très rapide. Ce protocole est semblable à celui du recrutement paucifolliculaire avec utilisation d'antagoniste de la GnRH.

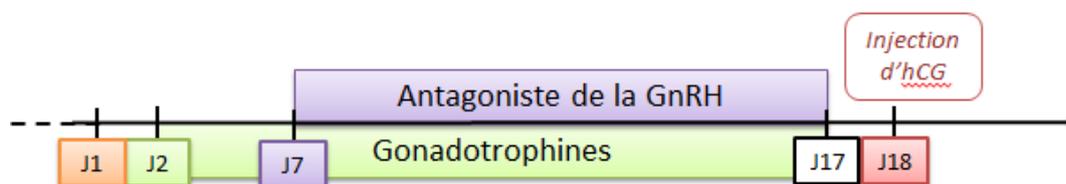


Figure 14 : Protocole antagoniste

Bien sûr, autour de ces protocoles dits « standards », il existe un grand nombre de variantes faites pour s'adapter aux multiples cas particuliers. Par ailleurs ces schémas peuvent évoluer en fonction des connaissances nouvelles.

B. Monitoring et adaptation des posologies

Le monitoring de l'ovulation est indispensable lors de toute stimulation ovarienne. Il permet :

- Le choix et le suivi du protocole de stimulation
- L'adaptation quotidienne du traitement (dosage, posologie)
- La détection des critères de déclenchements de l'ovulation
- La surveillance de l'apparition d'une complication (notamment de l'hyperstimulation)

Le rythme de la surveillance est variable d'une équipe à l'autre et s'adapte aux réponses de chaque patiente au traitement. Un premier monitoring est généralement effectué au premier jour des règles (avant la stimulation ovarienne), puis un second après cinq ou six jours de stimulation. Ensuite la surveillance se fait tous les deux à trois jours en fonction de la réponse ovarienne, du nombre et de la taille des follicules dominants et des objectifs thérapeutiques.

Deux outils sont utilisés : l'échographie et/ou les dosages hormonaux sur prélèvement sanguin.

1. Echographie

L'échographie s'effectue par voie endovaginale et est indolore. Elle permet d'apprécier :

- Le nombre et la taille des follicules en développement
- L'épaisseur de l'endomètre
- La vascularisation ovarienne et endométriale

2. Dosages hormonaux

Trois hormones peuvent être dosées à chaque prélèvement sanguin. En pratique, c'est surtout l'œstradiol et la LH plasmatique que l'on dose.

▪ Œstradiol plasmatique

L'œstradiol, sécrété par les follicules, reflète la croissance et la maturité folliculaire. L'œstradiolémie est d'autant plus élevée que le nombre de follicules recrutés est important. L'ovulation sera déclenchée lorsque le taux de 150 pg/ml/follicule est atteint. Si le taux est trop bas ou au contraire trop élevé (risque d'hyperstimulation), la tentative peut être abandonnée.

▪ LH plasmatique

Elle ne doit pas excéder un certain seuil. Ce dosage permet de surveiller que l'ovulation ne se déclenche pas prématurément.

▪ Progestérone

Son dosage est utile lors d'un protocole de FIV ou de transfert d'embryon car il permet de prédire la qualité d'implantation embryonnaire. Un taux de progestérone prématurément élevé est de mauvais pronostic pour l'implantation. Dans ce cas, on préférera congeler l'ensemble des embryons afin de les conserver pour un transfert ultérieur (lors d'un cycle plus adéquat).

Ces surveillances s'effectuent en début de matinée afin que les résultats soient communiqués au médecin. La patiente pourra ainsi être avertie dans l'après-midi des éventuels changements de dosages et/ou de traitements.

Le monitoring est souvent contraignant car il désorganise la vie professionnelle. Pour plus de commodité pour les patientes, la surveillance peut s'effectuer à l'extérieur du centre d'AMP. Cependant, elle doit être effectuée par le même échographiste et le même laboratoire pour limiter les variations de résultats.

C. Déclenchement de l'ovulation

Lorsque les follicules arrivent à maturité et que le monitoring le confirme, l'ovulation peut être déclenchée. Les critères à obtenir pour permettre le déclenchement sont les suivants :

- un endomètre supérieur à 6 mm
- un taux d'œstradiol entre 150 et 250 pg/ml/follicule (selon les protocoles)
- *n* follicules matures (de diamètre supérieur à 18 mm) : environ dix follicules si on se trouve dans le cadre d'une multiovulation, un à deux si c'est une paucioovulation.

Ces critères sont détectables grâce au monitoring. Une fois obtenus, le déclenchement est provoqué par l'injection d'hCG à 5 000 ou 10 000 UI. L'ovulation a alors lieu 37 à 40 heures après l'injection. Dans le cas d'un protocole d'insémination ou de FIV, l'heure de l'injection d'hCG est précise et doit

être respectée afin de coïncider avec la programmation de l'insémination ou de la ponction folliculaire qui a lieu le surlendemain.

D. Soutien de la phase lutéale

Après le déclenchement de l'ovulation, un soutien de la phase lutéale permet d'augmenter le taux d'implantation des embryons et d'assurer le maintien de la grossesse. Deux hormones peuvent alors être administrées pour suppléer une insuffisance qualitative du corps jaune :

- **La progestérone**, à la posologie de 200 mg à 600 mg par jour, par voie vaginale, en deux à trois prises, pendant au moins quinze jours.
Compte tenu de l'hyperœstrogénie liée à la stimulation ovarienne, il est indispensable de conserver un équilibre œstroprogestatif pour l'endomètre et donc de suppléer en progestérone. Cette hormone joue un rôle essentiel dans la différenciation et l'implantation du blastocyste, elle assure une qualité endométriale optimale pour la nidation et elle garantit la tolérance fœtale.
- **L'hCG** par voie intramusculaire, en l'absence de risque d'hyperstimulation. La posologie est variable selon les protocoles. Elle soutient et supplante la production de progestérone.

Si besoin, les deux traitements peuvent être associés pour renforcer la fixation de l'embryon. Ces traitements sont recommandés mais leur intérêt n'est pas démontré (48).

III. Inscription de la pratique officinale dans le réseau de prise en charge de l'AMP

L'une des missions de base et essentielle au métier de pharmacien reste la dispensation. D'ailleurs, l'article R4235-48 du code de la santé publique énonce que :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité **l'acte de dispensation** du médicament, associant à sa délivrance :

- 1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- 2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- 3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

[...] Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

Pour assurer une délivrance de qualité, le pharmacien doit connaître en détail les médicaments spécifiques à l'AMP et ceux qui les accompagnent, leurs conditions de délivrance et de remboursement ainsi que les modalités d'administration et de conservation.

A. Conditions de délivrance et de remboursement

1. Validité des prescriptions d'AMP

Une prescription d'AMP doit respecter les mêmes exigences législatives qu'une ordonnance classique. En revanche, la prescription de protocoles d'induction de l'ovulation nécessite une formation médicale spécifique et une expérience adaptée. La prescription des médicaments inducteurs de l'ovulation, à part le citrate de clomifène, est donc réservée à certains spécialistes :

- En endocrinologie
- En gynécologie
- En urologie
- En andrologie

Une surveillance particulière pendant le traitement doit être effectuée par le médecin selon les modalités prévues par l'AMM (cf. la partie « Monitoring et adaptation des posologies » page 59).

2. Conditions de prises en charge

Une prise en charge par l'assurance maladie à 100 % est possible (hormis les dépassements d'honoraires). Pour l'obtenir, le couple et le médecin doivent en faire la demande auprès de la caisse d'assurance maladie. Pour cela, il est nécessaire de fournir avant le début du traitement :

- Une demande d'exonération du ticket modérateur.
- Une demande d'entente préalable mentionnant la technique utilisée.

- Un certificat médical (délivré par le centre attestant de l'utilité de l'AMP).

L'accord de la caisse d'assurance maladie sera établi par le renvoi d'une attestation de prise en charge à 100 %. Cette attestation, à présenter en centre l'AMP et en pharmacie est valable pour une durée de deux ans et doit donc être renouvelée périodiquement.

Pour faire bénéficier du tiers payant en Pharmacie, le praticien doit stipuler sur l'ordonnance la mention « **prescription relative à l'affection exonérante** ».

Il y a cependant certaines limitations à la prise en charge :

- Au-delà du jour du quarante-troisième anniversaire de la femme, la prise en charge cesse. L'âge de l'homme lui n'est pas limitant.
- Dans le cadre de l'insémination artificielle, la prise en charge est limitée à six inséminations intra-utérines pour l'obtention d'une grossesse, à raison d'une insémination par cycle. Ceci est vrai quelle que soit l'origine du sperme (sperme du conjoint ou sperme de donneur).
- Dans le cadre de la FIV (classique ou ICSI), la prise en charge est limitée à quatre tentatives complètes, c'est-à-dire se terminant par un transfert d'embryons. Un cycle de FIV qui est interrompu avant le transfert embryonnaire, quelle que soit l'étape à laquelle le cycle est abandonné, n'est pas décompté par la sécurité sociale. Le nombre de replacements d'embryons congelés n'est pas limité.

En cas de grossesse :

- Les cycles d'IA ou de FIV conduisant à une grossesse qui se terminent par une fausse-couche ou une grossesse extra-utérine comptent pour une tentative.
- Les cycles d'IA ou de FIV conduisant à une grossesse qui se terminent par la naissance d'un enfant donnent droit à la prise en charge pour une deuxième grossesse de 6 inséminations et de quatre FIV, dans les mêmes conditions que pour la première grossesse.

3. Coût de l'AMP

En dehors des remboursements effectués par l'assurance maladie dans le cadre de la loi, il existe des surcoûts à régler par les patients qui sont parfois loin d'être négligeables. En France, ces surcoûts peuvent être engendrés :

- Par des analyses hors nomenclature.
- Par des dépassements d'honoraires variables.
- Par certaines pratiques locales ; en effet certains centres demandent des « frais de dossier » ou des « frais de recherche ».
- Par l'achat de matériel supplémentaire en pharmacie (seringue, aiguille...) non pris en charge par l'assurance maladie.

Il convient donc d'informer le plus tôt possible les patients afin qu'ils puissent se renseigner auprès de leur mutuelle complémentaire pour connaître leur position vis-à-vis de ces surcoûts.

Sans parler de prise en charge par l'assurance maladie, l'AMP reste un acte médical qui a un coût élevé. Le coût des différentes techniques est décrit dans le tableau 10.

Tableau 10 : Coût brut réel des techniques les plus courantes en AMP (42) (49)

Prix 2014	Insémination artificielle	FIV classique	FIV avec ICSI
Sans dépassement d'honoraires	800 – 1400 €	3800 – 4200 €	3900 – 4600 €
Avec dépassement d'honoraires		4000 – 5000 €	4100 – 5200 €

Le coût moyen pour la sécurité sociale d'un cycle de FIV complet est d'environ 4100 euros et se décompose de la façon suivante :

- Environ 1300 euros en moyenne pour la stimulation ovarienne (comprenant la facturation des médicaments et l'intervention d'une infirmière à domicile).
- Environ 500 euros pour le monitoring (échographie et dosages hormonaux)
- Environ 600 euros en moyenne pour la partie biologique (dont 430 euros pour une FIV classique et 750 euros pour une FIV avec ICSI).
- Environ 1700 euros d'hospitalisation comprenant la ponction et le transfert embryonnaire.

En plus de ces coûts, il faut compter :

- Les frais engendrés par l'exploration clinico-biologique des conjoints
- Les frais de déplacement.
- Les frais d'arrêt de travail s'il y a lieu.

B. Médicaments spécifiques à l'AMP

Les médicaments spécifiques à l'AMP sont ceux qui disposent d'une AMM pour le traitement de l'infertilité. L'ANSM a pour mission d'établir les références médicales et les recommandations de bonne pratique concernant le médicament. C'est dans ce contexte qu'en 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps, remplacée aujourd'hui par l'ANSM) a établi des recommandations sur « Les médicaments inducteurs de l'ovulation » en fonction de l'état actuel des connaissances.

1. Antiestrogènes

Le citrate de Clomifène se présente sous la forme de comprimé à 50 mg dans les spécialités suivantes : CLOMID® et PERGOTIME®. C'est le seul inducteur de l'ovulation qui s'administre par voie orale.

Recommandation (48) :

Le citrate de clomifène est recommandé comme traitement de première intention de la stérilité par anovulation ou dysovulation à l'exception des insuffisances ovariennes et des aménorrhées d'origine haute avec test au progestatif négatif. Il n'est pas recommandé en pratique courante dans la stimulation de l'ovulation associée à la FIV.

- **Mécanisme d'action**

Les antiestrogènes agissent par inhibition compétitive du rétrocontrôle négatif des œstrogènes au niveau hypothalamique. Cela entraîne une élévation du taux de FSH et de LH responsable de la maturation folliculaire.

- **Effets indésirables**

Troubles visuels (vision brouillée, tâches ou éblouissements), intolérance digestive, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), bouffées de chaleur, grossesse multiple, grossesse extra-utérine.

- **Contre-indications**

Affections hépatiques sévères ou récentes, hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée, tumeurs « hormono-dépendantes », kystes de l'ovaire, troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.

- **Posologie**

Il est recommandé d'adapter la dose au poids de la patiente, et de commencer le plus tôt possible (J2) dans le cycle par 50 mg ou 100 mg/jour, avec une dose maximum de 150 mg/jour sur une durée de 5 jours. En l'absence de réponse ovarienne, il est conseillé d'augmenter la dose par paliers de 50 mg par jour et par cycle.

Attention à ne pas abuser du citrate de clomifène

La facilité d'administration par voie orale de ce médicament (comparativement aux gonadotrophines injectables) ne doit pas conduire à un abus de consommation. A l'officine, il n'est pas rare de voir des prescriptions de CLOMID® de médecins généralistes sans suivi particulier, sur plus de 12 cycles. Cette attitude doit être combattue avec virulence.

La majorité des grossesses obtenues avec le citrate de clomifène survient au cours des 4 premiers cycles de traitement. L'ANSM limite donc son utilisation à 9 cycles, l'échec doit conduire à la réévaluation de la stratégie thérapeutique. De plus, un monitoring adapté est indispensable. Il permet d'adapter les doses, de limiter les grossesses multiples et d'optimiser les chances de succès.

Lors de la délivrance, le pharmacien doit vérifier qu'un bilan d'infertilité a bien été effectué, que cet inducteur n'est pas prescrit de manière prolongée et qu'une surveillance par échographies et par dosages hormonaux est prévue pour éviter toutes complications.

2. Gonadotrophines humaines

Les gonadotrophines utilisées actuellement peuvent être de différentes origines :

- Les gonadotrophines humaines d'origine urinaire, qui ont une activité hMG (mélange d'activité FSH et LH : métropine), ou bien une activité exclusivement FSH (FSHu : urofollitropine) ou exclusivement hCG (gonadotrophine chorionique).

- Les gonadotrophines humaines d'origine recombinante, produites par génie génétique, qui ont une activité exclusivement FSH (FSHr : follitropine α , follitropine β), exclusivement LH (lutropine α), exclusivement hCG (choriogonadotrophine α) ou qui ont une activité FSH et LH (follitropine + lutropine).

Dans tous les cas, le choix de l'origine des gonadotrophines humaines administrées aux patientes (urinaire ou recombinante) n'influence pas les taux de grossesses cliniques observés (50). Ces produits de mode de fabrication différents sont disponibles en administration sous cutanée (SC) et/ou pour certains en intramusculaire (IM). Une grande partie des FSH recombinantes est disponible en stylo injecteur simplifiant l'administration. Les tableaux 11, 12 et 13 récapitulent les différentes formes et dosages disponibles pour chacune des gonadotrophines ainsi que les modalités d'administration, de conservation et le matériel supplémentaire à fournir.

Recommandations (48) :

L'utilisation des gonadotrophines est recommandée dans l'induction de l'ovulation en vue :

- de rapports programmés, en première intention en cas d'aménorrhée avec un test au progestatif négatif ou en seconde intention en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène.
- d'une insémination artificielle
- d'une FIV avec ou sans ICSI

- **Mécanisme d'action**

- **Les gonadotrophines non chorioniques**

Elles stimulent directement l'ovaire au niveau local et assurent ainsi la croissance et la maturation folliculaire en suppléant les hormones naturelles. Un ou plusieurs ovocytes de qualité sont alors obtenus.

- **Les gonadotrophines chorioniques**

Elles présentent une parenté structurale avec la LH qui permet de mimer le pic naturel et de déclencher l'ovulation. Entre 37 à 40 heures après leur injection, les parois du ou des follicules se rompent afin de libérer le ou les ovocytes matures.

En plus de déclencher l'ovulation, elles peuvent soutenir la phase lutéale grâce à leur affinité pour les récepteurs à LH. Elles stimulent le corps jaune, assurent son maintien et la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone.

- **Effets indésirables**

Réactions au point d'injection, céphalées, fatigue, troubles digestifs (nausées, vomissements), douleurs abdominales, douleurs mammaires, hyperstimulation ovarienne, grossesse multiple, fausses couches spontanées. Une possibilité de choc anaphylactique et des accidents thromboemboliques ont été recensés.

- **Contre-indications**

Affection hépatique sévère ou récente, hémorragies gynécologiques d'étiologie inconnue, tumeurs hypothalamo-hypophysaires, kyste de l'ovaire, grossesse.

Tableau 11 : Gonadotrophines humaines d'activité FSH

DCI et spécialité	Follitropine α (recombinante) GONAL-F®			Urofollitropine (urinaire) FOSTIMONKIT®	Follitropine β (recombinante) PUREGON®		Corifollitropine α (recombinante) ELONVA®
Forme et dosage	Flacon monodose à 75 UI + seringue préremplie (solvant)	Flacon multidose à 450 UI ou à 1050 UI + 1 seringue préremplie (solvant) + aiguille pour reconstitution + (6 ou 15) seringues avec aiguilles pour injection	Stylo prérempli 300 UI + 8 aiguilles 450 UI + 12 aiguilles 900 UI + 20 aiguilles	Flacon à 75, 150, 225 ou 300 UI (boîte de 1 ou 5) + seringue préremplie (solvant) de 1 ml + aiguilles pour la reconstitution et pour l'injection	Flacon à 50, 75 ou 150 UI (boîte de 5)	Cartouche pour stylo Puregon Pen 300 UI + 6 aiguilles 600 UI + 6 aiguilles 900 UI + 9 aiguilles	Seringue Luer-lock préremplie à 100 ou 150 μ g (boîte de 1) + aiguille pour injection
Manipulation	A reconstituer		Prêt à l'emploi	A reconstituer		Prêt à l'emploi	
Posologie	La dose initiale varie selon l'indication et la gonadotrophine utilisée : - entre 50 et 150 UI/jour pour un recrutement paucifolliculaire - entre 100 et 225 UI/jour pour un recrutement plurifolliculaire Puis ajustée selon la réponse ovarienne grâce au monitoring						Dose initiale comprise entre 100 et 150 μ g/jour selon le poids et l'âge
Conservation	A T° < 25 °C Utiliser immédiatement après reconstitution	A T° < 25°C Utiliser sous 28 jours après reconstitution	Au réfrigérateur ou à une T°<25°C pendant moins de 3 mois Utiliser sous 28 jours après ouverture	A T° < 25 °C et à l'abri de la lumière. Utiliser immédiatement après reconstitution.	Au réfrigérateur ou à une T° < 25°C pendant moins de 3 mois. Utiliser immédiatement après ouverture	Au réfrigérateur ou à une T° < 25°C pendant moins de 3 mois. Utiliser sous 28 jours après ouverture	Au réfrigérateur ou à une T°<25°C pendant moins de 1 mois
Matériel à fournir	1 aiguille pour reconstitution (20-22 G) + 1 aiguille pour injection SC (25-30 G)	Aucun	+/- Aiguilles supplémentaires en fonction du nombre d'UI/jour	Aucun	Seringues (1 ou 2ml) + aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) + aiguille pour l'injection SC (25-30 G) ou IM (21-22 G)	+/- Aiguilles supplémentaires en fonction du nombre d'UI/jour	Aucun
Administration	Voie SC				Voie SC ou IM	Voie SC	Voie SC
Alterner les sites d'injection. Administrer lentement pour limiter la douleur et les fuites au point d'injection							

Tableau 12 : Gonadotrophines humaines d'activité LH ou mixte

DCI et spécialité	Lutropine α (recombinante) LUVERIS®	Follitropine + Lutropine (recombinante) PERGOVERIS®	Ménotropine (urinaire) MENOPUR®	
Forme et dosage	Flacon poudre à 75 UI + ampoules de solvant (boîte de 1 ou 3)	Flacon poudre à 150/75 UI (FSH/LH) + ampoule de solvant (boîte de 1 ou 10)	Flacon poudre à 75 UI + ampoules de solvant (boîte de 5)	Flacon multidose à 600 UI + seringue préremplie de solvant + aiguille pour la reconstitution + 9 compresses imbibées d'alcool + 9 seringues pour l'injection
Manipulation	A reconstituer			
Posologie	75 UI/j en SC, à tout moment du cycle et toujours associé à la FSH	1 flacon/jour en SC puis ajustement du taux de FSH avec injection de follitropine alpha (GONAL-F®)	Posologie initiale de 75 à 150 UI/jour, puis ajustement afin d'obtenir une réponse adéquate, jusqu'à 300 UI/jour.	
Conservation	A T° < 25°C et à l'abri de la lumière. Utiliser immédiatement après reconstitution			Au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Utiliser sous 28 jours après reconstitution
Matériel à fournir	Seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)	Seringues de 1 ou 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)	Seringues de 1 ou 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G) ou IM (21-22 G)	Aucun
Administration	Injection SC Première injection effectuée sous surveillance médicale. Peut-être coadministrée avec la follitropine alpha (GONAL-F®)		Injection SC ou IM Jusqu'à 3 flacons peuvent être dissous dans 1 ml de solvant	Injection SC Ne pas utiliser si la solution n'est pas limpide

Tableau 13 : Gonadotrophines chorioniques (hCG)

DCI et spécialité	Gonadotrophine chorionique alfa (recombinante) OVITRELLE®	Gonadotrophine chorionique (urinaire) GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO®
Forme et dosage	Stylo prérempli à 250 µg + aiguille d'injection (boîte de 1)	Ampoule de 1500 UI (boîte de 3) ou de 5000 UI (boîte de 1) + ampoule(s) de 1ml (solvant)
Manipulation	Prêt à l'emploi	A reconstituer
Posologie	Injection unique 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines ou après l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate	
	250 µg (équivalent à 6 500 UI)	3 000 à 10 000 UI
Conservation	Au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) Utiliser immédiatement après ouverture	A T° < 25 °C Utiliser immédiatement après ouverture
Matériel à fournir	Aucun	Seringues de 1 ou 2 ml + aiguille pour reconstitution (20-22 G) + aiguille pour injection IM (21-22 G)
Administration	Injection SC Ne pas injecter si la solution n'est pas limpide	Injection IM

3. Agonistes de la GnRH

Le tableau 14 récapitule les différentes formes et dosages disponibles pour chacun des agonistes de la GnRH ainsi que les modalités d'administration, de conservation et le matériel supplémentaire à fournir.

Recommandation (48) :

L'utilisation des agonistes de la GnRH est recommandé dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines.

▪ **Mécanisme d'action**

Les agonistes de la GnRH sont des décapeptides de synthèse. Ils agissent en deux phases :

- L'administration initiale (durant les 48 premières heures) entraîne une libération massive par l'hypophyse de FSH et de LH. Ce phénomène est appelé l'**effet « flare-up »**

- L'administration prolongée (après 2 à 4 semaines) entraîne un blocage des récepteurs hypophysaires avec l'arrêt de la sécrétion de FSH et de LH. Cette désensibilisation met au repos l'activité ovarienne et stoppe le processus d'ovulation naturelle. Cet effet est réversible 4 semaines après l'arrêt du traitement.

La désensibilisation hypophysaire par les agonistes est donc **tardive**.

▪ **Effets indésirables**

Bouffées de chaleur, céphalées, diminution de la libido, sècheresse vaginale et myalgie. De plus, la fin de l'effet « flare-up » entraîne la chute du taux de gonadotrophines et peut alors occasionner des pertes plus ou moins sanglantes, que l'on attribue à tort, aux règles de fin de cycle. Ces pertes ne doivent pas, sauf avis contraire, engendrer l'arrêt du traitement.

▪ **Contre-indications**

Grossesse et allaitement, hémorragies gynécologiques d'étiologie inconnue.

Tableau 14 : Agonistes de la GnRH

DCI et spécialité	Buséreléline SUPREFACT®	Nafaréline SYNAREL®	Triptoréline DECAPEPTYL®	Triptoréline DECAPEPTYL LP®
Forme et dosage	2 flacons de 6 ml en solution injectable dosés à 1 mg/ml	Pulvérisation nasale à 0,2 mg/dose, flacon de 60 doses avec embout nasal	Injection à 0,1 mg/ml, boîte de 7 flacons poudre + 7 ampoules de solvant	Injection à 3mg, boîte de 1 flacon poudre et solvant + seringue et aiguilles pour reconstituer et injecter
Manipulation	A reconstituer	Prêt à l'emploi	A reconstituer	
Posologie	0,3 mg matin et soir	1 à 2 pulvérisations nasales matin et soir, soit 0,4 à 0,8 mg/jour Si 0,4 mg/jour : pulvériser dans une narine le matin et dans l'autre le soir	1 injection/jour	1 injection unique à environ J2, grâce à sa forme à libération prolongée sur 28 jours
Conservation	A T° < 25°C	A T° ambiante	A T° ambiante.	A T° < 25°C
Matériel à fournir	- Seringue (1 ml) - Aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)	Aucun	- Seringue (2ml) - Aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)	Aucun
Administration	Injection SC	Pulvérisation nasale	Injection SC	Injection IM

La notice d'utilisation du SYNAREL® en pulvérisation nasale est retranscrite dans l'annexe 4.

4. Antagonistes de la GnRH

Le tableau 15 récapitule les différentes formes et dosages disponibles pour chacun des antagonistes de la GnRH ainsi que les modalités d'administration, de conservation et le matériel supplémentaire à fournir.

Recommandation (48) :

Les antagonistes de la GnRH sont recommandés dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours d'une stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines.

- **Mécanisme d'action**

Les antagonistes de la GnRH se lient de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. Ils entraînent une suppression rapide, profonde et réversible des gonadotrophines endogènes, sans la stimulation initiale (appelée effet « flare-up ») que l'on constate avec les agonistes de la GnRH.

La désensibilisation hypophysaire par les antagonistes est donc **immédiate**.

- **Effets indésirables**

Céphalée, nausée, réaction au point d'injection (rougeur), malaise, réaction d'hypersensibilité (la 1^{ère} injection de CETROTIDE® doit se faire sous surveillance médicale)

▪ **Contre-indications**

Pathologie modérée ou sévère des fonctions rénales ou hépatiques, grossesse ou allaitement.

Tableau 15 : Antagonistes de la GnRH

DCI et spécialité	Cétrelix CETROTIDE®	Ganirelix ORGALUTRAN®
Forme et dosage	Flacon poudre de 0,25 ou de 3 mg + seringue préremplie de solvant + aiguilles pour reconstituer et injecter (boîte unitaire)	Seringue préremplie à 0,25 mg +aiguille (boîte de 1 ou 5)
Manipulation	A reconstituer	
Posologie	Injection SC de 0,25 mg/jour (matin ou soir) en SC à partir du 5 ^{ème} ou 6 ^{ème} jour de stimulation (en fonction de la réponse ovarienne) jusqu'au déclenchement de l'ovulation. En raison de la demi-vie des antagonistes de la GnRH (12h pour le Cétrelix et 13h pour le Ganirelix), le délai entre deux injections d'antagoniste, ainsi que celui entre la dernière injection d'antagoniste et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 heures ; dans le cas contraire, un pic prématuré de LH risque de survenir. - <u>Lorsque les injections se font le matin</u> , la dernière administration aura lieu le jour du déclenchement de l'ovulation inclus. - <u>Lorsque les injections se font le soir</u> , la dernière administration aura lieu la veille au soir du jour de déclenchement de l'ovulation. La forme 3 mg (pour le CETROTIDE® uniquement) ne nécessite qu'une injection, le 7 ^{ème} jour de la stimulation. Si la croissance folliculaire n'est pas suffisante, elle pourra être complétée par des injections journalières supplémentaires à 0,25 mg.	
Conservation	A T°<25°C	A T° ambiante.
Matériel à fournir	Aucun	
Administration	Injecter SC au niveau de la paroi abdominale inférieure.	Injection SC, au même moment que la FSH mais en des sites d'injection différents.

5. GnRH Pulsatile

Il n'existe qu'une seule spécialité qui est utilisée comme GnRH pulsatile : le LUTRELEF®, composé d'acétate de gonadoreline. Cette spécialité s'administre uniquement à l'aide d'un dispositif de pompe aussi appelé auto-injecteur (cf. figure 15). Deux dispositifs sont prévus pour cette utilisation : le set Zyklomat Pulse ou l'auto injecteur LutrePulse. Leurs particularités sont décrites ci-dessous dans le tableau 16.



Figure 15 : Dispositif auto-injecteur Lutre Pulse permettant l'administration pulsatile de GnRH

Source : <http://ourinfertility.com/2013/11/07/introducing-la-pompe/>, consultée le 15/03/2015

Recommandations (48) :

L'utilisation de la GnRH pulsatile est recommandée dans l'induction de l'ovulation en première intention en cas d'anovulation fonctionnelle d'origine hypothalamique.

- **Mécanisme d'action**

L'acétate de gonadoréline est un décapeptide de synthèse identique à la GnRH naturelle sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus. Son administration entraîne une stimulation de la sécrétion gonadotrope et la libération de LH et de FSH. La gonadoréline permet donc de reproduire l'axe hypothalamo-hypophysaire et ainsi de stimuler l'ovulation.

- **Effets indésirables**

Faible risque de grossesse multiple, réaction au point d'injection (douleur, induration, urticaire), réaction d'hypersensibilité immédiate.

- **Contre-indications**

Hypersensibilité à l'acétate de gonadoréline ou à l'un des constituants de la spécialité, grossesse, allaitement.

Tableau 16 : GnRH pulsatile

DCI et spécialité	Gonadoréline LUTRELEF® Avec le Set Zyklomat Pulse	Gonadoréline LUTRELEF® Avec le dispositif auto injecteur LutrePulse
Forme et dosage	Dispositif d'auto injection à 3,2 mg, boîte de 1 flacon poudre + 1 flacon solvant	
Manipulation	A reconstituer	
Posologie	5 µg à 20 µg par pulse toutes les 90 minutes. Le contenu du réservoir est suffisant pour un traitement de 10 jours, en utilisation standard.	10 µg à 20 µg par pulse toutes les 90 minutes. L'intervalle d'administration de 90 minutes peut être augmenté à 120 minutes, si nécessaire. Le contenu de l'auto injecteur est suffisant pour un traitement de 3 jours.
Conservation	A T° < 25 °C Après reconstitution, la stabilité de la solution est de 3 jours	
Matériel à fournir	ou Zyklomat Pulse	Set d'auto injection LutrePulse
Administration	Injection SC ou IV En cas d'administration IV : le cathéter veineux est introduit dans une veine de l'avant-bras.	Injection SC uniquement

La notice d'utilisation du LUTRELEF® avec le set LutrePulse est retranscrite dans l'annexe 5.

6. Progestatifs

Les progestatifs peuvent être administrés par voie orale ou vaginale. La voie vaginale est cependant préférée afin d'éviter les effets secondaires systémiques.

Deux molécules actives représentent cette classe thérapeutique :

- * **La Dydrogestérone**, présente sous forme de comprimé (voie orale uniquement) à 10 mg dans DUPHASTON®
- * **La Progestérone**, présente sous forme de capsule orale ou vaginale à 100 mg ou 200 mg dans les spécialités suivantes : ESTIMA®, UTROGESTAN®, PROGESTAN®, PROGESTERONE®

Les progestatifs sont indiqués, selon l'AMM, dans les cas de supplémentation de la phase lutéale chez les femmes fertiles (pour un déséquilibre de l'endomètre) ou infertiles (qui ont recours au don d'ovocyte ou aux autres actes d'AMP).

▪ Mécanisme d'action

Les progestatifs sont administrés à la suite de l'ovulation pour leur activité lutéomimétique. Ils permettent la nidation de l'œuf, le développement du trophoblaste et la tolérance fœtale. C'est grâce à leur action que le maintien de la grossesse est assuré.

▪ Effets indésirables

- Par voie vaginale, aucune intolérance locale n'a été observée au cours des différentes études cliniques (brûlure, prurit ou écoulement grasseux).
- Par voie orale, une somnolence ou des sensations vertigineuses fugaces témoignent le plus souvent d'un surdosage.

▪ Contre-indications

Altération grave de la fonction hépatique, tumeurs dont le développement est dépendant des progestatifs, hémorragies gynécologiques d'étiologie inconnue.

▪ Posologie

Selon l'indication :

* Dydrogestérone

- Stérilité par insuffisance lutéale : 20 mg/jour, soit 2 comprimés du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle, en deux prises espacées.

* Progestérone

- Dons d'ovocytes : le schéma thérapeutique (en complément d'un traitement œstrogénique approprié) est le suivant :
 - 100 mg de progestérone micronisée* par jour les 13^{ème} et 14^{ème} jours du cycle de transfert, puis
 - 200 mg de progestérone micronisée* par jour du 15^{ème} au 25^{ème} jour du cycle, répartis en 1 ou 2 prises par jour, puis
 - à partir du 26^{ème} jour du cycle et en cas de grossesse débutante, cette dose peut atteindre au maximum 600 mg par jour répartis en 3 prises. Cette posologie sera poursuivie jusqu'au 60^{ème} jour et, au plus tard, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse.

*La micronisation empêche la dégradation de la progestérone au niveau de l'intestin et du foie. Ce processus galénique permet son utilisation par voie orale.

La progestérone est utilisée en phase préparatoire d'une AMP avec don d'ovocytes durant les 3 à 12 mois précédant l'obtention du don afin d'améliorer la qualité endométriale de base chez les patientes en insuffisance ovarienne prématurée n'ayant plus de cycle menstruel.

- Cycles de FIV : 400 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises par jour, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse.
- Cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire, notamment par dysovulation : 200 à 300 mg par jour, en 2 prises, à partir du 17^{ème} jour du cycle pendant 10 jours. Le traitement sera repris rapidement en cas d'absence de retour des règles et de diagnostic de grossesse, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse.

C. Modalités d'administration des médicaments par voie injectable

Dans l'AMP, la plupart des médicaments injectables s'administrent par voie SC. L'auto-administration est donc possible. Pour cela, le pharmacien doit veiller à donner l'intégralité des consignes pour que l'administration se passe correctement.

Dans le cas des médicaments injectables par voie IM (DECAPEPTYL[®] LP et GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO[®]), il est recommandé de faire venir une infirmière à domicile pour l'administration. Ce type d'injection ne sera pas abordé.

Il existe trois grandes formes de médicaments injectables par voie SC dans l'AMP :

1. Les stylos pré-remplis ou rechargeables par cartouche, tels que GONAL-F[®], PUREGON PEN[®] ou OVITRELLE[®].
2. Les seringues pré-remplies, telles que ELONVA[®] ou ORGALUTRAN[®].
3. Les flacons de poudre mono- ou multidoses à reconstituer, tels que MENOPUR[®], CETROTIDE[®] ou DECAPEPTYL[®].

Lors de la première délivrance à l'officine, les patientes se sentent le plus souvent désemparées et inquiètes devant ces médicaments injectables. L'injection ne doit pas constituer un facteur de stress supplémentaire chez ces couples déjà préoccupés. Le rôle du pharmacien est donc indispensable à cette étape, il devra expliquer au couple comment se déroule la préparation et l'injection des médicaments. Dans certains cas, une prescription d'injection à domicile par une infirmière (au moins pour la première administration) est remise à la patiente, notamment lorsque son traitement comprend des flacons à reconstituer.

La patiente doit s'assurer de disposer de l'intégralité du matériel nécessaire avant de commencer son traitement :

- Le médicament à injecter
- Les éventuelles seringues et aiguilles supplémentaires fournies par le pharmacien
- De quoi se laver correctement les mains
- Du coton et de l'alcool à 70°C ou des compresses imprégnées pour la désinfection du matériel et du site d'injection

- Un collecteur de déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) fourni par le pharmacien, dans lequel seront jetées les aiguilles usagées.

❖ **Le choix du site d'injection**

Quatre sites peuvent être utilisés lors d'une injection SC : face externe des bras, face supéro-externe des cuisses, région sus et sous épineuse de l'omoplate et la région abdominale s'étendant en dessous du rebord costal jusqu'à la crête iliaque.

En AMP, les injections s'effectuent préférentiellement au niveau de l'abdomen ou des cuisses, en fin de journée ou le soir. Il est nécessaire d'alterner les sites d'injection afin d'éviter le phénomène de lipodystrophie.

❖ **Avant de commencer l'administration**, la patiente doit :

- S'installer sur une surface propre, sèche et dégagée.
- Regrouper le matériel nécessaire. Sortir le médicament quelques minutes à l'avance du réfrigérateur afin qu'il retrouve une température ambiante (ne dépassant pas 25°C) car l'injection de produit froid est susceptible de provoquer une sensation désagréable.
- Se laver correctement les mains.

1. Stylos pré-remplis ou rechargeables par cartouche

Le stylo est un système d'administration de précision, d'utilisation facile et pratique permettant des injections efficaces en toute sécurité. Il est de plus en plus prescrit. Il existe les stylos pré-remplis jetables (GONAL-F®) et les stylos rechargeables par cartouche (PUREGON PEN®).

Le stylo se compose d'un capuchon protecteur, d'un chargeur de cartouche (pour les stylos rechargeables), d'un cadran d'affichage de dose, d'une roulette de sélection, d'un bouton d'injection et d'une pointe (où sera placée l'aiguille pour l'injection). L'échelle de doses du stylo, grâce à une numérotation facilement lisible et à des clics audibles, facilite la sélection de la dose correcte. Les réglages erronés sont faciles à corriger sans perte de médicament. La composition du stylo rechargeable PUREGON PEN® est représentée sur la figure 16.



Figure 16 : Composition du stylo rechargeable PUREGON PEN®

Source : <https://www.youtube.com/watch?v=eCBaErDT6m8>, consulté le 12/04/2015

❖ **Armer le stylo par la cartouche :** Cette étape est indispensable uniquement pour les stylos rechargeables, dans le cas d'un stylo pré-rempli, passer à l'étape suivante

- Retirer le capuchon protecteur du stylo.
- Dévisser le chargeur de cartouche et poser le tout sur la table.
- Prendre une cartouche et nettoyer la partie métallique avec un coton imbibé d'alcool.
- Introduire la cartouche par sa partie métallique dans le chargeur.
- Visser le support de la cartouche sur le corps du stylo.
- Vérifier la bonne mise en place de la cartouche et la bonne fermeture du stylo par l'alignement de deux marques sur le chargeur et sur le corps du stylo (cf. figure 17).



Figure 17 : Alignement des marques sur le chargeur et sur le corps du stylo

Source : <https://www.youtube.com/watch?v=eCBaErDT6m8>, consulté le 12/04/2015

❖ **Préparer le stylo pour l'injection :**

- Vérifier que le liquide contenu dans le stylo est limpide. S'il n'est pas transparent ou s'il contient des impuretés : ne pas l'utiliser.
- Nettoyer la pointe du stylo à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.
 - o Fixer l'aiguille : celle-ci est disposée dans un ensemble de protection tel que sur la figure 18.
- Retirer la languette de protection qui se trouve sur le capuchon extérieur de l'aiguille.
- Fixer l'aiguille en insérant la pointe du stylo à l'intérieur du capuchon extérieur de l'aiguille.
- Visser le jusqu'à ce qu'il soit bien fixé. Enlever le capuchon extérieur de l'aiguille.

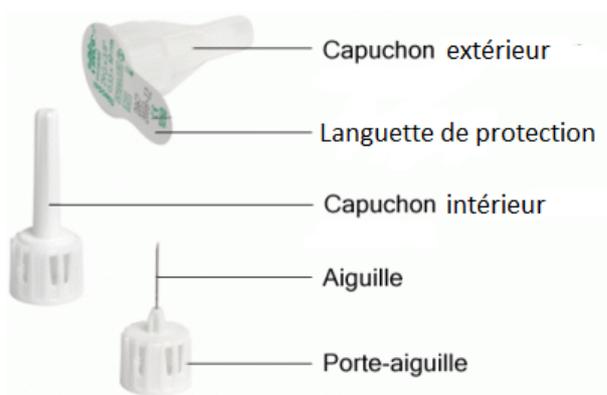


Figure 18 : Protections de l'aiguille

- Vérifier l'écoulement de la solution
- Positionner l'indicateur de dose sur 25.
- Retirer le capuchon intérieur de l'aiguille et tenir le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
- Tapoter doucement sur le réservoir avec le doigt pour faire monter les éventuelles bulles d'air vers l'aiguille.
- Garder le stylo pointé vers le haut. Pousser le bouton d'injection jusqu'au bout afin d'observer l'émission d'une gouttelette au bout de l'aiguille. Cela signifie que les plus grosses bulles ont été éliminées et que le stylo est prêt à être utilisé.
- Si aucun liquide n'apparaît au bout de l'aiguille, essayer une deuxième fois.

- Sélectionner la dose à administrer
- Tourner la roulette de sélection de la dose jusqu'à lire sur l'écran d'affichage la dose prescrite par le médecin. Ne pas pousser ni tirer le bouton, pendant que la roulette tourne.
- En cas d'erreur en tournant la roulette :
 - ✗ **Avec le stylo PUREGON PEN®** ne surtout pas revenir en arrière car du médicament serait perdu. Il faut continuer à tourner la roulette doucement jusqu'au bout (jusqu'à dépasser la dernière valeur de 450 UI) puis pousser le bouton jusqu'à ce que le cadran indique à nouveau zéro.
 - ✗ **Avec le stylo GONAL-F®** tourner de nouveau la roulette de sélection dans n'importe quel sens jusqu'à ce que la dose qui apparaît dans le cadran d'affichage corresponde à celle qui a été prescrite.

❖ **Auto-injection :**

- Nettoyer le site d'injection choisi avec un coton imbibé d'alcool. Laisser sécher.
- Prendre le stylo avec une main. Avec l'autre main, pincer la peau autour du site d'injection.
- Introduire l'aiguille doucement et perpendiculairement à la peau comme sur la figure 19. Quand l'aiguille est en place, arrêter de pincer la peau.



Figure 19 : Auto-administration sous-cutanée

Source : <https://www.youtube.com/watch?v=eCBaErDT6m8>, consulté le 12/04/2015

- Appuyer à fond sur le bouton d'injection. Laisser l'aiguille enfoncée dans la peau, tout en maintenant la pression avec le pouce pendant 10 secondes.
- Retirer l'aiguille et appuyer sur le site d'injection avec un coton.

❖ Après l'injection :

- S'assurer que la dose complète a bien été injectée en vérifiant que l'écran d'affichage de la dose indique zéro. C'est la confirmation que la dose complète a bien été délivrée.
Si l'écran fait apparaître un nombre supérieur à zéro : ceci indique que le stylo est vide et que la dose complète n'a pas été délivrée ; dans ce cas, la dose indiquée sur l'écran correspond à la quantité de produit manquante pour compléter l'injection. C'est la dose à injecter en utilisant un nouveau stylo pré-rempli ou une nouvelle cartouche.
- Retirer l'aiguille du stylo après chaque injection. Pour cela, maintenir fermement le stylo par le réservoir et replacer soigneusement le capuchon extérieur de l'aiguille en prenant garde de ne pas se piquer. Saisir le capuchon extérieur de l'aiguille et dévisser l'aiguille en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Jeter l'aiguille et son capuchon dans le collecteur DASRI.
- Refermer le stylo. Ne jamais réutiliser une aiguille usagée.
- Ranger le stylo dans son emballage d'origine. Une fois ouvert, le stylo peut être conservé pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C.

2. Seringues pré-remplies, prête à l'emploi

Les seringues pré-remplies peuvent soit nécessiter la fixation de l'aiguille fournie dans l'emballage comme dans le cas d'ELONVA® (cf. figure 20) ; soit déjà disposer d'une aiguille intégrée comme dans le cas d'ORGALUTRAN® (cf. figure 21).



Figure 20 : Seringue pré-remplie nécessitant la fixation de l'aiguille

Source : <http://www.mims.com/Singapore/drug/info/Elonva/>, consultée le 21/04/2015



Figure 21 : Seringue pré-remplie déjà pourvue d'une aiguille

Source : <http://www.fiv.fr/protocole-court-fiv/>, consultée le 21/04/2015

❖ Préparer la seringue pré-remplie

- Vérifier que le contenu de la seringue est limpide. S'il n'est pas transparent ou s'il contient des impuretés : ne pas l'utiliser.
- Fixer l'aiguille lorsque celle-ci n'est pas déjà intégrée à la seringue

- Retirer le capuchon de l'aiguille.
- **Ne pas enlever l'air situé à l'intérieur de la seringue pré-remplie.** Lors de l'injection, cette bulle d'air permet de pousser le produit restant dans l'aiguille et ainsi d'administrer la totalité du produit.

❖ **Auto administration**

Suivre les mêmes instructions que pour l'auto-administration des stylos.

❖ **Après l'injection**

Jeter la seringue et l'aiguille dans le conteneur DASRI même si la totalité du médicament n'a pas été utilisée.

3. Flacons de poudre à reconstituer

Il peut s'agir de flacons monodoses ou de flacons multidoses.

- **Les flacons monodoses** sont à utiliser immédiatement après reconstitution : après administration, jeter le flacon même si l'intégralité du médicament n'a pas été utilisée.
- **Les flacons multidoses** sont à utiliser sous 28 jours après reconstitution.

Le solvant, indispensable pour la reconstitution, peut être soit disposé dans une ampoule de solvant comme dans le cas de DECAPEPTYL® ou de LUVERIS® (cf. figure 22) ; soit directement contenu dans une seringue pré-remplie de solvant comme dans le cas de MENOPUR® ou de CETROTIDE® (cf. figure 23).

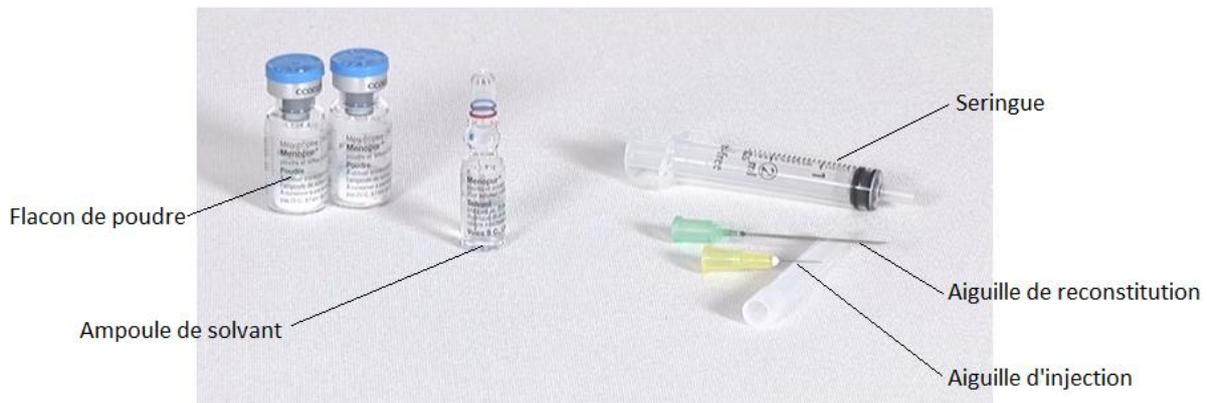


Figure 22 : Matériel à disposition lors de la reconstitution d'un médicament à partir d'un flacon de poudre et d'une ampoule de solvant



Figure 23 : Matériel à disposition lorsque le solvant est contenu dans une seringue pré-remplie

❖ Reconstitution du médicament

- Retirer le bouchon du flacon de poudre.
 - Préparer le solvant
 - ✖ **Dans le cas d'une ampoule de solvant :**
- Prendre l'ampoule de solvant, tapoter sur la partie du haut pour que l'eau descende au fond de l'ampoule.
- Casser l'ampoule en poussant vers l'extérieur. L'utilisation d'une serviette ou d'une compresse pour éviter de se couper est possible.
- Fixer l'aiguille de reconstitution sur la seringue.
- Introduire l'aiguille jusqu'au fond de l'ampoule.
- Vider la totalité du contenu de l'ampoule en tirant vers le haut le piston de la seringue.
 - ✖ **Dans le cas d'une seringue pré-remplie de solvant :**
- Fixer l'aiguille de reconstitution sur la seringue
 - Mélanger le solvant avec la poudre
- Avec une main, prendre le flacon de poudre et le maintenir fermement. Avec l'autre main, introduire la seringue contenant le solvant dans le flacon de poudre de façon perpendiculaire
- Pousser lentement sur le piston afin d'introduire la totalité du solvant. La poudre va rapidement se dissoudre. Mélanger lentement le tout.
- Le flacon doit contenir une solution limpide. S'il n'est pas transparent ou s'il contient des impuretés : ne pas l'utiliser.
 - ➔ **Le flacon est maintenant reconstitué.**

❖ Préparation de l'injection SC

- ✖ **Pour les flacons monodoses :**
- Après avoir mélangé la solution, placer l'ensemble « flacon-seringue » à la verticale, flacon vers le haut. Aspirer la totalité de la solution.
- Vers la fin, continuer à tirer sur le piston d'une main, et de l'autre, retirer le flacon. Il est important de ne pas lâcher le piston de la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit retirée du flacon.
- Vider l'air de la seringue. Pour cela, tirer le piston vers le bas pour faire descendre le liquide. Puis pousser le piston pour expulser la totalité de l'air.

- Retirer l'aiguille de reconstitution. Jeter-la dans le conteneur DASRI.
- Fixer l'aiguille d'injection sur la seringue. Vérifier qu'elle soit bien fixée.
- Pousser le piston de la seringue doucement jusqu'à ce que sorte une gouttelette
- Jeter le flacon.

➔ **La seringue est maintenant prête pour l'auto-administration.**

✘ **Pour les flacons multidoses :** des seringues graduées en UI, spécifiques à l'injection SC et déjà munies d'une aiguille sont le plus souvent fournies dans l'emballage (c'est le cas du MENOPUR®).

- Retirer la seringue vide du flacon multidose si cela n'a pas déjà été fait. Jeter-la avec l'aiguille dans le conteneur DASRI.
- Prendre une seringue spécifique à l'injection et retirer le capuchon de l'aiguille.
- Introduire l'aiguille dans le flacon multidose.
- Placer l'ensemble « flacon-seringue » à la verticale, flacon vers le haut.
- Aspirer la quantité de solution désirée (selon la prescription médicale)
- Retirer l'aiguille du flacon et vider l'air de la seringue. Pour cela, pousser le piston de la seringue doucement jusqu'à ce que sorte une gouttelette
- Conserver le flacon multidose pour les prochaines administrations.

➔ **La seringue est maintenant prête pour l'auto-administration.**

❖ **Auto administration**

Suivre les mêmes instructions que pour l'auto-administration des stylos.

❖ **Après l'injection**

Jeter la seringue et l'aiguille dans le conteneur DASRI.

4. Cas des co-administrations

Les spécialités LUVERIS® et PERGOVERIS® peuvent être mélangées avec la spécialité GONAL-F®. Dans ce cas, c'est la spécialité LUVERIS® ou PERGOVERIS® qui doit être reconstituée en premier pour ainsi servir de solvant à la spécialité GONAL-F®.

La spécialité DECAPEPTYL® n'a pas l'AMM pour être mélangée avec le GONAL-F®.

D. Médicaments non spécifiques à l'AMP

Le pharmacien peut recevoir des ordonnances destinées à l'AMP sur lesquelles sont prescrits des médicaments qui n'ont à priori aucun rapport avec la stimulation ovarienne. En effet, certains médicaments n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant le traitement de l'infertilité féminine, pourtant ils sont prescrits comme adjuvants au traitement d'induction de l'ovulation.

1. Œstroprogestatifs

L'utilisation de pilule contraceptive orale (PCO) en prémédication des traitements inducteurs de l'ovulation est une pratique courante dans l'AMP. Cette classe médicamenteuse apporte de nombreux bénéfices à la stimulation ovarienne. En effet, elle permet :

- De synchroniser la croissance folliculaire et de constituer une cohorte dont la taille des follicules est homogène (51)
- De réduire l'incidence d'ovulation prématurée (52)
- D'améliorer les résultats de l'induction de l'ovulation par le citrate de clomifène (53)
- De réduire le risque de développer un kyste ovarien en cas d'utilisation d'un agoniste de la GnRH (54)

Un prétraitement par progestatif ou par œstrogène seul peut également être prescrit pour améliorer la réponse d'une patiente au traitement hormonal.

L'utilisation d'un prétraitement dans les cycles de stimulation comparativement à l'absence de prétraitement permet de mettre en évidence (55) :

- Une diminution des grossesses cliniques lorsque **la PCO combinée** est utilisée dans les cycles avec antagonistes de la GnRH. Toutefois, une augmentation de la durée et de la posologie du traitement par gonadotrophines est nécessaire.
- Une augmentation des grossesses cliniques lorsque **les progestatifs** sont introduits dans les cycles avec agonistes de la GnRH.
- Une augmentation d'ovocytes extraits lorsque **les œstrogènes** sont utilisés dans les cycles avec antagonistes de la GnRH. Toutefois, une augmentation de la posologie du traitement par gonadotrophines est nécessaire.

Le traitement par PCO est à débiter au 2ème jour des règles pour une durée de 7 à 15 jours généralement. Cette durée peut être prolongée dans certains cas, notamment pour des raisons pratiques (meilleure planification, contraintes professionnelles, indisponibilité des patients...). Les femmes dont la réponse ovarienne est faible doivent limiter l'usage de la pilule à 20 jours, de peur de réduire la réponse ovarienne. Dans le cas d'un protocole long « lutéinique-agoniste » (cf. la partie « Stimulation paucifolliculaire »), un chevauchement de la PCO d'environ 5 jours avec l'agoniste de la GnRH permettra une double suppression hypophysaire (51).

2. Estradiol

L'estradiol est indiqué dans le traitement hormonal substitutif des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées. Il est utilisé hors AMM dans les protocoles d'AMP dans deux situations : en vue d'une imprégnation hormonale pour préparer un transfert d'embryon(s) ou en début d'un protocole de FIV avec antagoniste de la GnRH avant de commencer la stimulation ovarienne (synchronisation du recrutement folliculaire, amélioration de la qualité de l'endomètre, suppression de la chute de l'estradiol après la ponction folliculaire).

Dans les deux cas, il est suivi par un traitement progestatif en deuxième partie de cycle. La posologie habituelle, hors AMM, est de 2 à 4 comprimés par jour du 1er au 13ème jour du cycle ou du 7ème au 11ème jour du cycle. L'estradiol se trouve dans différentes spécialités : PROGYNOVA®, PROVAMES®, ESTREVA®... Le PROVAMES® est conseillé pendant les règles par voie orale puis par voie vaginale pour le reste du traitement (jusqu'au 3ème mois de grossesse s'il y a une grossesse).

3. Acide acétylsalicylique ou aspirine

L'aspirine, par son action inhibitrice des cyclo-oxygénases, améliore la vascularisation ovarienne et utérine. A faible dose, elle stimule également l'interleukine-3, protéine favorisant l'invasion trophoblastique et le développement placentaire. Toutes ces propriétés amènent à prescrire l'aspirine au cours des protocoles de FIV pour améliorer les taux d'implantation et de grossesses cliniques et évolutives.

Cependant, les études comparant l'administration de faibles doses d'aspirine à un placebo au cours d'une prise en charge d'AMP observent des taux d'implantation, de grossesses cliniques et évolutives identiques entre les deux groupes (56) (57). Il n'y a donc pas lieu de prescrire de manière systématique de l'aspirine aux patientes qui vont entamer une prise en charge de FIV. De plus, selon certaines études, l'administration systématique de faibles doses d'aspirine chez les femmes désirant concevoir pourrait être associée à une augmentation du taux de fausses couches spontanées (58). Pourtant en pratique clinique, l'aspirine est prescrite en cas de fausses couches spontanées causées par un défaut d'implantation de l'embryon.

4. Biguanides

L'AMM française de la metformine restreint son utilisation au traitement du diabète de type II. Or, depuis plusieurs années, ce médicament est utilisé pour le traitement de l'anovulation liée au SOPK. En effet la metformine agit directement en diminuant l'hyperandrogénie et indirectement en diminuant l'hyperinsulinémie. Ainsi, chez les patientes présentant un syndrome métabolique, elle normalise les cycles et permet une augmentation du taux d'ovulation. Celui-ci passe de 24 % avec un placebo à 46 % avec la metformine (59).

Son principal intérêt est celui de son association au traitement inducteur de l'ovulation chez les patientes présentant une résistance au citrate de clomifène. En effet, la probabilité d'une grossesse chez les patientes résistantes est multipliée par 4 en cas de prescription associée de metformine (60).

En dehors des situations évidentes (IMC > 30), on doit s'appuyer sur l'existence ou non d'un syndrome métabolique tel qu'il est défini dans l'annexe 3 pour proposer ou non ce traitement. Sinon, il sera prescrit empiriquement chez les femmes résistantes au citrate de clomifène. A ce jour, très peu d'études ont évalué le gain apporté par la metformine lors de l'induction de l'ovulation par gonadotrophines injectables.

5. Corticoïdes

Malgré les succès indiscutables de l'AMP, certains couples n'arrivent toujours pas à obtenir d'enfant après plusieurs tentatives de FIV, bien que les embryons transférés soient décrits comme de « bonne qualité ». La présence de mécanismes immunitaires faisant intervenir les cellules natural-killer (cellules NK) expliquerait l'échec de ces implantations embryonnaires.

Au niveau utérin, les cellules NK composant le système immunitaire ont un rôle physiologique important dans la tolérance maternelle à la « greffe fœtale semi-allogénique ». Ainsi, certaines patientes présentant un défaut ou, au contraire, une activité immunitaire locale excessive, ne pourront pas tolérer l'embryon implanté, ce qui aboutira à une fausse couche spontanée.

C'est dans ces cas spécifiques qu'une prescription de corticoïdes peut être instaurée conjointement au protocole de stimulation ovarienne. En effet, trois études ont montré une augmentation du taux de grossesses cliniques lors de l'administration de prednisolone chez des patientes présentant des échecs récurrents d'implantation après une FIV (61).

6. Héparines

La survenue de thromboses veineuses ou artérielles est l'une des complications de l'AMP que l'on peut prévenir. La prescription d'un anticoagulant chez les patientes suivant une stimulation ovarienne est donc tout à fait recommandée. Les héparines peuvent être utilisées comme traitement préventif ou curatif. Les recommandations concernant le risque thromboembolique lors des actes d'AMP seront abordées dans la partie « E. Complications ».

7. Antibiotiques

Certains antibiotiques peuvent être prescrits, soit en prophylaxie d'un acte médical (ponction ovarienne, insémination...), soit pour traiter une infection retrouvée dans le frottis cervical ou le sperme du conjoint.

E. Complications de l'assistance médicale à la procréation

Le suivi des patients fait partie des missions attribuées au pharmacien d'officine par le code de la santé publique. Celui-ci doit donc être attentif à tout effet indésirable, attendu ou non, que le patient pourrait ressentir après l'administration de médicaments inducteurs d'ovulation. Ce rôle primordial permet de détecter un surdosage ou bien une complication possible du traitement inducteur. Le pharmacien doit donc déclarer tout effet indésirable auprès de son centre régional de pharmacovigilance. Les informations concernant la déclaration sont disponibles en ligne : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)

L'agence de la biomédecine s'est vu confiée par la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, un système de vigilance sanitaire réglementé appelée l' « AMP vigilance ». Ce dispositif a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux actes d'AMP y compris les complications dues aux traitements inducteurs. Ainsi, l'AMP vigilance comporte une dimension transversale forte, impliquant souvent d'autres systèmes de vigilance sanitaire comme la pharmacovigilance, pilotée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'agence de la biomédecine publie chaque année les données de l'AMP vigilance sur son site internet : <http://www.agence-biomedecine.fr/>

1. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

a. Définition et aspects cliniques

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est une complication ovarienne potentiellement grave liée à l'administration exogène d'agents inducteurs de l'ovulation (que ce soit les gonadotrophines ou les anti-œstrogènes). C'est la complication la plus redoutable et pourtant la plus fréquente. En effet, l'incidence est estimée entre 3 et 6 % avec une forme sévère dans 0,1 à 3 % des cas. Chez certaines femmes présentant des facteurs de risque (décrits ci-après dans la partie « d. Facteurs de risques ») d'hyperstimulation, ce taux peut même atteindre 20 %.

Le SHO se traduit par une augmentation du volume ovarien et une exsudation extravasculaire. Les ovaires sont porteurs de kystes lutéaux multiples. La création d'un troisième secteur entraîne l'apparition d'ascite et plus rarement, d'un épanchement pleural et/ou péricardique, accompagné d'hypovolémie avec oligurie, hémococoncentration, troubles ioniques et de la coagulation. Ce tableau clinique peut s'aggraver et mettre en jeu le pronostic vital par le biais d'une insuffisance rénale aiguë, d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et d'accidents thromboemboliques.

Ce syndrome peut se manifester précocement ou tardivement, selon le moment d'intervention de l'hormone hCG :

- Précocement, lorsque l'hCG est administrée en vue de déclencher l'ovulation, le SHO survient alors 3 à 7 jours après l'injection. C'est le cas le plus fréquent et le moins grave, la guérison est généralement spontanée.
- Tardif, lorsque l'hCG est sécrétée naturellement par la mise en route d'une grossesse, le SHO apparaît alors dans un délai de 12 à 17 jours après l'ovulation et peut potentiellement être grave.

b. Physiologie

La physiologie du SHO reste incertaine. L'augmentation de la perméabilité capillaire serait déclenchée par la libération de substances vasoactives d'origine ovarienne en réponse à l'administration d'hCG. Le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) qui augmente la perméabilité vasculaire et favorise le passage extravasculaire semble être l'un des principaux acteurs, sans pour autant que son activation et sa régulation soient clairement établis (62). D'autres substances vasoactives telles que l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines et la prolactine joueraient des rôles plus ou moins importants. Les interleukines, en particulier l'IL-6, devrait également avoir un rôle dans cette cascade d'évènements.

c. Classification

L'OMS classe ce syndrome en trois formes : légère, modérée et sévère. Les symptômes dépendent du degré de sévérité. Le tableau suivant décrit les différents signes cliniques et biologiques rencontrés selon la forme du SHO.

Tableau 17 : Classification des SHO selon l'OMS (63)

Signes cliniques et biologiques	Léger Stade I	Modéré Stade II	Sévère Stade III
Production stéroïdienne excessive	+	+	+
Gros ovaires	< 5 cm	< 12 cm	> 12 cm
Douleurs abdominales	+	+	+
Kystes ovariens palpables	+	+	+
Distension abdominale		+	+
Nausées		+/-	+
Vomissements		+/-	+
Diarrhées		+/-	+
Ascite			+
Hydrothorax			+/-
Hémoconcentration			+
Troubles de la coagulation			+

Les patientes doivent être informées de ce risque et connaître les signes cliniques alertant afin qu'elles puissent avertir rapidement l'équipe de soins (prise de poids brutal, apparition d'œdèmes, tension abdominale, diminution de la diurèse). En effet, la présence d'un ballonnement abdominal attribuable à une ascite de faible envergure constitue habituellement le premier signe de SHO grave imminent. Le pharmacien doit donc s'assurer que les patientes connaissent ces signes et la démarche à suivre si ceux-ci surviennent.

d. Facteurs de risques

Les facteurs de risques entraînant, de façon indépendante, une hausse du risque de survenue d'un SHO grave sont les suivants (64) :

- Age inférieur à 30 ans
- IMC faible
- Ovaires polykystiques ou forte numération basale de follicules antraux constatée par échographie
- Taux sérique d'estradiol élevé ou en hausse rapide
- Antécédents de SHO
- Nombre important de petits follicules (de 8 à 12 mm) constaté par échographie au cours de la stimulation ovarienne
- Utilisation de l'hCG, par opposition à la progestérone, aux fins de soutien de la phase lutéale à la suite de la FIV
- Nombre important d'ovocytes récupérés (> 20)

e. Prise en charge

❖ Traitement préventif

L'identification des patientes à risque (femme jeune, SOPK, nombre important de follicules en début de cycle) est capitale dans la prévention du SHO. Chez ces femmes, il faudra adapter les doses de gonadotrophines prescrites, renforcer le monitoring et éviter toute administration d'hCG lors de la phase lutéale (utiliser plutôt la progestérone). Lors de la stimulation ovarienne on préférera alors utiliser des doses minimales d'inducteur sur une longue durée (46). En FIV, les protocoles agonistes longs avec des doses faibles de gonadotrophines sont recommandés. L'association d'une PCO et d'un agoniste de la GnRH (protocole de « double suppression ») ou l'utilisation d'un antagoniste de la GnRH peuvent également être proposés afin de réduire l'incidence de SHO.

Des mesures préventives spécifiques doivent être entreprises en cas de risque de SHO au cours de la stimulation ovarienne :

- Le *coasting* consiste à arrêter l'administration de gonadotrophines pendant 3 à 6 jours avant l'administration d'hCG en attendant la baisse des taux d'estradiol et une maturation folliculaire satisfaisante. .
- La dose d'hCG injectée peut être diminuée de 10 000 à 5 000 UI.
- En cas de SHO imminent, le cycle d'AMP (insémination, FIV ou TEC) sera stoppé.

❖ Traitement curatif

En cas de SHO avéré, les rapports sexuels doivent être évités car ils favorisent les torsions des ovaires et exposent à la survenue d'une grossesse (même en cas d'infertilité) qui amplifierait la gravité du SHO.

× **Pour les formes légères :**

Une mise au repos est recommandée. Un traitement symptomatique par antalgique, antispasmodique et antiémétique peut être prescrit. Les symptômes disparaissent généralement spontanément en quelques jours ou avec la survenue des règles. En revanche, si une grossesse survient, le tableau clinique peut s'aggraver et passer au stade du SHO modéré.

× **Pour les formes modérées :**

Une hospitalisation est recommandée afin de contrôler les facteurs de gravité. Un monitoring par échographie et un suivi de l'hématocrite en milieu hospitalier est indispensable. Comme dans les formes légères, une mise au repos et un traitement symptomatique sont conseillés, ainsi qu'une hydratation.

× **Pour les formes sévères :**

L'hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation est systématique. Le monitoring des signes cliniques et biologiques ainsi que l'administration intraveineuse de solutions de remplissage constituent les règles de la prise en charge.

2. Risque thromboembolique veineux et artériel

a. Définition du risque

Le risque thromboembolique fait partie des effets indésirables de l'AMP connus depuis longtemps, il est le plus souvent associé au SHO. Les modifications biologiques liées à l'AMP, au SHO, aux traitements par les œstrogènes et/ou à la grossesse participent à l'augmentation de ce risque. Elles induisent une hypercoagulabilité qui est plutôt en faveur d'une prédisposition aux thromboses veineuses. Elles sont plus prononcées en cas de SHO sévère et sont globalement corrélées à l'œstradiolémie. Ces thromboses ont la particularité d'avoir souvent une localisation inhabituelle. Le tableau 18 décrit les caractéristiques de ces thromboses, qu'elles soient veineuses ou artérielles.

Tableau 18 : Caractéristiques des thromboses veineuses et artérielles

	Thromboses veineuses (2/3 des thromboses)	Thromboses artérielles (1/3 des thromboses)
Incidence lors d'AMP	Le risque est estimé à 0,26 %. En cas de SHO, ce risque passe à 1,78 %. Le risque par rapport à une grossesse hors AMP est multiplié par 4 pour une grossesse unique et par plus de 6 pour une grossesse gémellaire.	En l'absence d'études épidémiologiques, leur incidence n'est pas connue. Une grossesse est associée aux thromboses dans 41 % des cas.
Localisation	-Veine jugulaire -Veine sous-clavière -Veine axillaire -Thrombose veineuse profonde des membres -Embolie pulmonaire	-Infarctus cérébraux -Infarctus du myocarde -Occlusion artérielle des membres
Moment de survenue	Entre 2 jours et 11 semaines après l'hyperstimulation	Dans les 2 semaines suivant le déclenchement de l'ovulation ou le transfert d'embryon

b. Facteurs de risque de thrombose

L'évaluation des facteurs de risque de thrombose doit être faite avant l'AMP, en début et en cours d'AMP et en cas de grossesse suivant l'AMP. En cas de risque de thrombose avéré, il est recommandé d'adapter le protocole de stimulation de l'ovulation pour l'AMP, et/ou de mettre en place un traitement anti-thrombotique préventif. Le tableau 19, présenté ci-dessous traite des facteurs de risques de thrombose liés à la technique d'AMP et liés aux caractéristiques personnelles de la patiente.

Tableau 19 : Facteurs de risque de thrombose veineuse et artérielle (65)

Facteurs de risque	Thrombose veineuse	Thrombose artérielle
Facteurs de risque de thromboses liés à l'AMP	SHO sévère	
	Prise d'œstroprogestatif pour la programmation des cycles	Prise d'œstroprogestatif pour la programmation des cycles
	Œstrogènes par voie orale	Œstrogènes par voie orale
	Facteurs de risque de SHO	Facteurs de risque de SHO (sauf âge inférieur à 30 ans)
Facteurs de risque de thrombose liés à la femme	Age supérieur à 35 ans	Age supérieur à 35 ans
	Antécédent personnel d'évènement thromboembolique veineux (ETEVE)	Antécédents personnels d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'infarctus du myocarde
	Tabagisme (controversé)	Tabagisme
	Chirurgie, plâtre, immobilisation	Hypertension artérielle
	Grossesse ou prise d'éthinyl œstradiol quelle que soit la voie ou d'œstradiol par voie orale	Migraine avec aura
		Population noire
	Long voyage en avion ou voiture, obésité, tabac, varices	Diabète, obésité, dyslipidémie
	Thrombophilie héréditaire	Consommation élevée d'alcool
	Syndrome des antiphospholipides	Utilisation de drogues illicites
Antécédent familial sévère d'ETEVE chez apparenté(e) de 1 ^{er} degré avant l'âge de 50 ans.	Antécédent familial sévère d'AVC ou d'infarctus du myocarde chez apparenté(e) de 1 ^{er} degré avant l'âge de 50 ans.	

Une concertation pluridisciplinaire associant les spécialistes concernés (gynécologue-obstétricien, endocrinologue, médecin vasculaire, hématologue) est recommandée avant l'AMP pour chaque patiente ayant des facteurs de risque de thromboses veineuses ou artérielles. Cette concertation peut aboutir à une contre-indication à l'AMP si les risques sont trop élevés.

c. Prise en charge

➤ Thromboses veineuses

❖ Traitement préventif

Un traitement préventif par anticoagulant peut être mis en place dès la phase de stimulation de l'ovulation et poursuivi en cas de grossesse, ou interrompu au bout d'une semaine en l'absence de grossesse. Dans le cas d'une FIV, afin de ne pas augmenter le risque de saignements lors de la ponction ovocytaire, il est conseillé de débiter le traitement préventif après la ponction.

Les héparines constituent le traitement anticoagulant préventif de 1^{er} choix puisqu'elles peuvent être poursuivies en cas de grossesse (aucun risque tératogène). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont préférées à l'héparine non fractionnée (HNF) en raison de leur plus grande maniabilité, de leur surveillance biologique allégée et du risque plus faible de thrombopénie et

d'ostéoporose. Les HBPM sont administrées le plus souvent à dose préventive (4 000 UI d'énoxaparine, 5 000 UI de daltéparine ou 4 500 UI de tinzaparine par jour). En cas de risque de thrombose très élevé, il est conseillé de recourir à des doses curatives d'HBPM : 100 UI/kg d'énoxaparine 2 fois par jour ou 100 UI/kg de daltéparine 2 fois par jour, ou 175 UI/kg de tinzaparine une fois par jour.

Dans tous les cas, l'ajout d'une compression veineuse médicale est fortement recommandé.

❖ **Traitement curatif**

A la phase aiguë, le traitement par HBPM est préféré à l'HNF, sauf s'il existe une contre-indication aux HBPM (insuffisance rénale sévère, allergie par exemple). Les HBPM sont administrées à dose curative adaptée au poids de la patiente lors de la thrombose (énoxaparine 1mg/kg soit 100 UI/kg ou daltéparine 90 UI/kg à 100 UI/kg) à raison de deux injections par jour. Ce traitement est poursuivi pendant toute la grossesse si celle-ci survient, et prolongé au moins 6 semaines post-partum. Si l'AMP n'est pas suivi de grossesse, le traitement est poursuivi pendant un minimum de 3 mois.

Une surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée à titre systématique chez les patientes traitées par HBPM.

➤ **Thromboses artérielles**

❖ **Traitement préventif**

La correction des facteurs de risques, lorsque cela est possible (arrêt du tabac, de la consommation d'alcool ou de drogues) constitue la base du traitement préventif.

Une prévention primaire des accidents artériels par un antiagrégant plaquettaire comme l'aspirine à faible dose est possible mais est susceptible d'augmenter le risque de saignements lors de la ponction ovocytaire (dans le cas d'une FIV).

❖ **Traitement curatif**

La survenue d'un syndrome coronaire aigu, d'un infarctus cérébral ou d'une thrombose artérielle des membres reste exceptionnelle chez une femme en âge de procréer. Ces patientes seront hospitalisées en milieu spécialisé (cardiologie, réanimation, neurologie) selon les recommandations habituelles de prises en charge des patients atteints de thromboses artérielles.

3. Grossesses multiples

a. Incidence et causes

Alors que le taux de grossesses multiples dans la population générale avoisine les 1,5 %, celui observé chez les femmes ayant eu recours à l'AMP est de l'ordre de 15 % (environ 14,5 % de grossesses gémellaires et 0,2 % de grossesses triples et plus) (66). C'est un des risques majeurs de la FIV puisque plus on transfère d'embryons, plus les chances de grossesse sont importantes mais également plus le risque de grossesse multiple augmente.

Toutefois, le transfert de plusieurs embryons n'est pas la seule cause de l'augmentation du nombre de naissance gémellaire. Le simple fait que l'âge des femmes ayant recours à l'AMP soit plus élevé expliquerait 25 % de cette augmentation (67). En effet, le taux de grossesse gémellaire augmente de 300 % entre 15 et 37 ans, selon l'étude Bulmer de 1970. De plus, les stimulations de l'ovulation hors FIV (par citrate de clomifène ou par gonadotrophines) jouent aussi un rôle important dans l'augmentation des grossesses gémellaires.

b. Risques

Ces grossesses représentent un important problème de santé publique : les risques d'aboutir à une complication sont largement augmentés et concernent aussi bien la mère que l'enfant.

× Pour la mère :

Les principaux risques sont l'hypertension, la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, l'accouchement par césarienne ainsi que les hémorragies du post-partum. En France, les admissions en service de réanimation concernent deux fois plus souvent des grossesses multiples que des grossesses simples (68).

× Pour l'enfant :

Le risque de fausse couche et de mort in utéro est largement augmenté. Les jumeaux et les triplés ont également plus de risque de prématurité et de petit poids à la naissance. En effet, en France 43,7 % des jumeaux nés vivants ont moins de 37 semaines d'aménorrhée à la naissance, au lieu de 4,6 % des enfants singletons (69).

c. Prise en charge

La prévention des grossesses multiples liées à l'AMP reste une priorité à l'heure actuelle.

× Lors des stimulations paucifolliculaires :

Le monitoring par échographies pelviennes et dosages d'estradiol est indispensable pour contrôler la stimulation. Trois follicules matures au maximum peuvent être obtenus. Au-delà, la stimulation doit être abandonnée.

× Lors des stimulations multifolliculaires :

Lors d'une FIV, le nombre d'embryons à transférer doit être adapté au cas par cas en fonction de la qualité des embryons, de l'âge de la patiente et de ses réponses antérieures. Généralement, un transfert mono-embryonnaire est recommandé, surtout si l'embryon obtenu est de bonne qualité. Dans tous les cas, le transfert de plus de deux embryons doit rester exceptionnel. La possibilité de congeler dans de bonnes conditions les embryons surnuméraires permet de limiter le nombre d'embryons transférés. N'oublions pas que même en ne transférant qu'un seul embryon, une division embryonnaire est toujours possible, aboutissant à une grossesse gémellaire monozygote.

Une réduction embryonnaire peut également être proposée aux couples, uniquement dans les cas de grossesses multiples de haut rang, c'est-à-dire triples et au-delà. Elle se fait généralement autour de 2 à 3 mois de grossesse. Le risque de fausse couche doit être pris en compte : il est de 2 % et paraît relativement indépendant du nombre de fœtus (70).

4. Fausses couches spontanées (FCS)

Une fausse couche spontanée se définit par un arrêt spontané de la grossesse entre la détection de celle-ci et la date de viabilité fœtale (en pratique 24 semaines d'aménorrhée). Elle a lieu le plus souvent au cours du 1er trimestre. Les anomalies chromosomiques embryonnaires constituent la principale cause de FCS avant 2 mois de grossesse.

Chez les femmes présentant un SOPK ou une insuffisance lutéale traitées par médicaments inducteurs de l'ovulation, le taux de FCS est diminué par rapport aux grossesses spontanées. Parmi les patientes présentant une grossesse suite à une tentative de FIV, environ 15 à 20 % feront une FCS. Ce risque n'est pas plus élevé en FIV que dans la population générale à âge équivalent. Cependant, il augmente fortement avec l'âge (de 10 % à 25 ans à 50 % à 42 ans). Les femmes ayant recours à l'AMP seront donc naturellement plus sujettes à ces FCS. De plus, dans le cas d'une AMP, la grossesse est diagnostiquée plus tôt, la fréquence des FCS est donc augmentée : une fausse couche ne pourra pas passer inaperçue comme lors d'une grossesse spontanée.

5. Risque carcinogène

Nous avons aujourd'hui assez de recul sur les traitements de l'infertilité pour appréhender les effets à long terme. Le risque carcinogène a fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années mais reste cependant mal connu.

a. Cancer du sein

L'hypothèse œstrogénique admet que les œstrogènes ont un effet indirect sur la croissance tumorale. Ainsi, les traitements stimulant la production d'œstrogènes (comme ceux utilisés pour stimuler l'ovaire) augmenteraient le risque de cancer du sein. Cependant, aucune étude n'a montré cette augmentation chez les femmes ayant suivi un traitement de l'infertilité.

L'étude de Louise M. Stewart (71) analyse l'incidence de survenue des cancers du sein dans différents groupes : les femmes ayant suivi une FIV, les femmes qui ont été traitées pour infertilité sans FIV et un groupe contrôle composé de la population générale. Aucune différence concernant la survenue de cancer du sein n'a été retrouvée entre les différents groupes. Toutefois, une augmentation du risque de cancer du sein a été mise en évidence chez les femmes débutant une FIV à un jeune âge (24 ans et moins). Ce risque doit donc faire l'objet d'une information et d'un suivi approprié chez ces patientes.

Par ailleurs, le cancer du sein est plus fréquent chez les femmes qui n'ont pas d'enfant ou qui ont eu leur premier enfant après 35 ans. L'âge des candidates à l'AMP ne cessant d'augmenter, elles seront donc plus sujettes au risque de cancer du sein, indépendamment du traitement de l'infertilité.

b. Cancer de l'ovaire

Le risque d'apparition d'un cancer de l'ovaire est influencé par différents facteurs, qui peuvent être en lien ou non avec les traitements de stimulation ovarienne. Le tableau 20 récapitule ces différents facteurs.

Tableau 20 : Facteurs influençant l'apparition d'un cancer de l'ovaire

Facteurs de risque	Facteurs protecteur
Ménopause tardive	Puberté tardive
Nulliparité (fait de ne pas avoir d'enfant) Le risque augmente avec la durée de vie sexuelle passée sans moyen contraceptif	Multiparité Le risque diminue lorsque le nombre de grossesses augmente
Infertilité (indépendamment de tout traitement de l'infertilité) Remarque : ce risque disparaît si les femmes obtiennent une grossesse par le biais de l'AMP	Utilisation de la pilule contraceptive orale

D'après les études sur les facteurs hormonaux du cancer de l'ovaire, l'absence d'ovulation, que ce soit par grossesse ou par contraception, diminue le risque de survenue de cancer de l'ovaire. Le risque semble donc s'accroître pour chaque femme avec son temps ovulatoire.

Les études annonçant une augmentation du risque chez les femmes traitées pour infertilité (notamment celle de Whittemore et al (72)(73)) sont largement controversées. La fédération internationale des sociétés de fertilité (IFFS) a d'ailleurs déclaré qu'il était regrettable que ces études sèment le doute et qu'il fallait entreprendre des études plus précises (ce qui est en cours en France). Les professionnels de santé doivent donc rassurer les patientes inquiètes.

Plus récemment, une étude a révélé une augmentation des tumeurs précancéreuses de l'ovaire chez les patientes ayant été traitées par le citrate de clomifène sur plus de 12 cycles (74). En France, la prescription de ce médicament est limitée à 6 cycles par l'ANSM, le risque de cancer est donc nul.

c. Cancer de l'endomètre

Aucune étude, à ce jour, n'a rapporté un effet néfaste des stimulations de l'ovulation sur l'endomètre.

IV. Réseau de soins

Le réseau de soins s'appuie sur la coordination interprofessionnelle entre les différents acteurs de santé. Dans le cadre de l'AMP, la mise en place d'un tel réseau entre les centres d'AMP et les officines permettrait d'améliorer la prise en charge et d'accentuer le suivi des patients.

Il peut se concrétiser par l'installation d'outils de communication entre les différents professionnels de santé et par l'organisation de rencontres qui renforcerait les liens entre médecins et pharmaciens et permettrait d'accompagner le patient dans l'ensemble du parcours de soin.

La mise en place de ce réseau nécessite l'implication de tous les acteurs et une bonne communication interprofessionnelle. Nous allons aborder les différents liens et moyens de communication dont dispose le pharmacien avec ses interlocuteurs : le médecin et le patient. La figure 24 représente les relations entre les différents acteurs du parcours de soin.

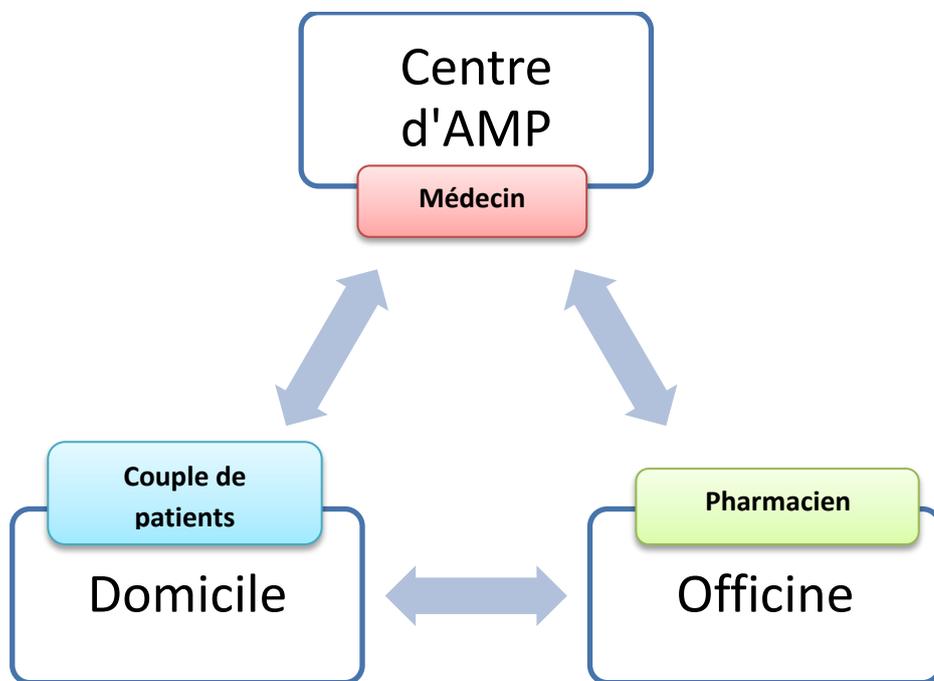


Figure 24 : Relations entre les différents acteurs du parcours de soin

A. À l'officine

1. Place du pharmacien

L'AMP est à l'origine de plus en plus de naissances chaque année avec le recul persistant de l'âge à la première maternité et la baisse de la fécondité qui en découle. Les pharmaciens sont donc de plus en plus confrontés à des interrogations quant aux choix à opérer en matière d'AMP

La 4^{ème} journée nationale de formation des pharmaciens, organisée par l'UTIP (Union technique intersyndicale pharmaceutique) a eu lieu le jeudi 10 juin 2010 sur le thème « Donner la vie... Jusqu'où ? ». Elle place le pharmacien d'officine comme l'un des acteurs clefs dans l'accompagnement des couples infertiles. De par sa capacité d'écoute et de conseil, il représente le **professionnel de santé de proximité** vers qui les patients peuvent facilement se tourner.

Or, de nombreux pharmaciens se retrouvent démunis face à des prescriptions d'AMP qu'ils ne maîtrisent pas toujours. Ils sont confrontés à des gens jeunes, qui ne sont pas malades au sens strict, mais qui souffrent. Le constat actuel de l'exercice officinale concernant l'AMP est qu'aucune formation n'est proposée aux pharmaciens, ni lors de la formation initiale à la faculté, ni lors du développement professionnel continu (DPC) devenu obligatoire.

Les pharmaciens sont avides de connaissances sur l'AMP et sont donc en demande de formation sur ce sujet d'actualité. Ils savent où les connaissances manquent, ce qui justifie l'utilité d'une formation adaptée. En effet la difficulté de notre métier est d'être compétent dans chacun des domaines de la médecine spécialisée. Les pharmaciens sont actuellement déstabilisés par l'AMP : avec des réponses concrètes et des conduites à tenir face aux prescriptions, ils retrouveraient de l'assurance sur ce sujet et pourraient remplir pleinement leur rôle de professionnel de santé en coordination avec les médecins.

Différentes possibilités de formation sont envisageables, toutes sont complémentaires :

- La consultation de sites internet traitant de l'AMP et adaptés aux professionnels de santé :
 - L'agence de la biomédecine : <http://www.agence-biomedecine.fr/AMP>
 - « FivFrance », réservé aux professionnels de santé : <http://www.fivfrance.com/index.html>
 - « Fiv.fr », Tout savoir sur la fécondation in vitro : <http://www.fiv.fr/>
- La demande d'information et de formation auprès des industries pharmaceutiques fabriquant les médicaments contre l'infertilité, qui disposent bien souvent de supports d'information adaptés. Le laboratoire Merck Serono se rend disponible pour assurer des formations auprès des équipes officinales le désirant. Il propose également une plateforme destinée aux professionnels de santé pour les aider dans la prise en charge des patients : <http://www.vpharm.fr/serviceIdentification>
- La demande d'information et de formation auprès des hôpitaux.
- La consultation de thèses d'exercice en pharmacie qui traitent du rôle du pharmacien dans l'AMP

2. Stock de l'officine

La gestion du stock de l'officine diffère d'une pharmacie à l'autre selon ses habitudes, sa situation géographique (pharmacie de centre-ville ou pharmacie rurale) et sa patientèle.

Les médicaments spécifiques de l'AMP possèdent plusieurs contraintes :

- Ce sont le plus souvent des médicaments onéreux.
- Ils doivent respecter la chaîne du froid.
- Leur turn-over est faible puisqu'ils sont dispensés en petite quantité (cela varie selon les pharmacies), voire parfois jamais.

Toutes ces contraintes amènent les pharmaciens à ne posséder dans leur stock que les médicaments les plus courants en petite quantité.

Or, les patients ont le plus souvent besoin des médicaments en urgence. Effectivement, les centres d'AMP appellent les patients dans l'après-midi pour les tenir au courant des adaptations posologiques à suivre pour le soir même. Le délai de livraison des commandes des pharmacies étant d'une demi-journée, le pharmacien ne peut pas se procurer un médicament manquant pour le soir même si la patiente se présente dans l'après-midi.

La patiente doit donc toujours veiller à disposer à l'avance et en quantité suffisante du médicament qui lui est prescrit si elle ne veut pas prendre le risque de voir sa stimulation stoppée et reportée au cycle suivant. Toutefois, le pharmacien fera tout son possible pour trouver une solution dans le cas où il ne détient pas le médicament dans son stock :

- Les dépannages de médicament auprès des pharmacies voisines ne sont pas rares.
- Le déplacement du pharmacien auprès de son grossiste-répartiteur pour aller récupérer le médicament concerné est également possible mais cela nécessite une proximité géographique entre les deux structures.
- L'approvisionnement en direct auprès des laboratoires lorsque le grossiste-répartiteur ne dispose pas du médicament concerné est également possible.

B. Lien patient-pharmacien

Dans le cadre de l'AMP, le patient est en relation avec de multiples interlocuteurs, professionnels de santé (cf. figure 22) :

- ✗ L'équipe médicale du centre d'AMP comprenant les médecins cliniciens, les médecins biologistes et les sages-femmes.
- ✗ L'équipe médicale du centre d'échographie et du laboratoire d'analyse médicale lorsque le monitoring se fait en dehors du centre d'AMP.
- ✗ Les infirmières.
- ✗ L'équipe officinale à la pharmacie.

Quelle est alors la place du pharmacien d'officine parmi ces interlocuteurs ?

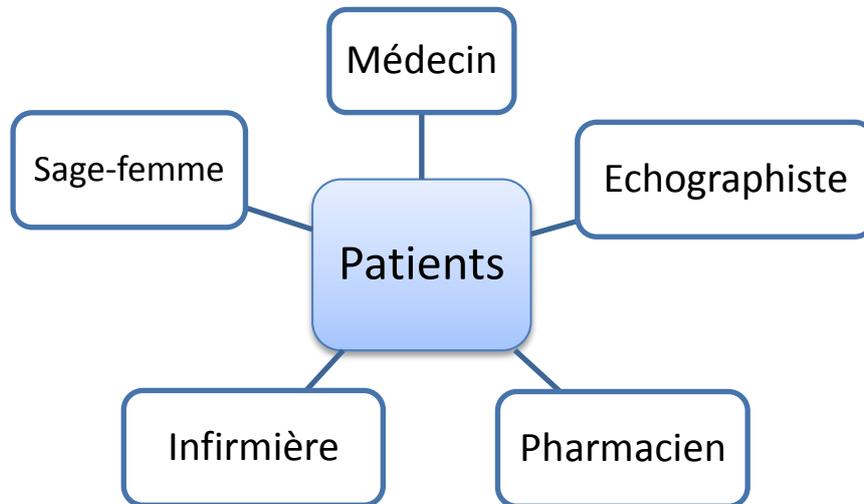


Figure 25 : Relations entre le patient et les professionnels de santé de l'AMP

1. Communiquer avec confiance

L'officine est un lieu de proximité, ouvert à tous, disponible immédiatement (sans rendez-vous) dans lequel le patient peut obtenir une écoute attentive et les conseils nécessaires. Le pharmacien assure le suivi de ses patients, il connaît bien leurs historiques. Cette proximité maintient une relation de confiance entre ces deux personnages. Le pharmacien pourra ainsi percevoir les inquiétudes des patients, les rassurer avec tact et les orienter vers une prise en charge psychologique si besoin.

Lorsque le pharmacien reçoit un couple ayant recours à l'AMP, il se doit de leur garantir la confidentialité des informations. Pour cela, la pharmacie doit disposer d'un local à part entière où pourront avoir lieu les échanges en toute discrétion.

La communication entre le patient et le pharmacien reste directe, autour d'un comptoir, sans aucune interface. Et c'est ce qui fait perdurer la relation de confiance. Toutefois, aujourd'hui les moyens de communication évoluent, et cela même au sein de l'officine. Ainsi le pharmacien peut désormais prévenir le patient par SMS lorsqu'un médicament qui a été commandé pour lui est arrivé. Cet outil, pas encore disponible dans toutes les officines, est géré par le système informatique installé dans la pharmacie.

2. Informer et soutenir le couple

L'information est la base du métier de pharmacien. Ce dernier pourra être amené à renseigner et orienter les couples vers les établissements français autorisés à pratiquer l'AMP. En effet, il existe sur le territoire français une centaine de centres clinico-biologiques autorisés et pratiquement le même nombre de laboratoires pratiquant uniquement les préparations de sperme en vue d'insémination artificielle. Les régions les plus dotées sont l'Île de France, Rhône-Alpes, Bretagne et PACA.

La liste de ces différents centres est disponible sur le site internet de l'agence de la biomédecine : <http://www.agence-biomedecine.fr/Autorisation-des-centres>

L'agence de la Biomédecine met également à disposition « le premier guide d'une série thématique consacrées à l'AMP » afin de mieux informer sur les démarches d'AMP. Un site internet est associé à ce guide et l'accompagne d'animations pédagogiques et de témoignages vidéos : « <http://procreationmedicale.fr/>, un site internet pour vous informer, pour vous accompagner ». Le pharmacien doit donc faire suivre cette information aux couples concernés.

Certains laboratoires, qui fabriquent des médicaments traitant l'infertilité, peuvent fournir aux pharmaciens des livrets informatifs sur l'AMP qui sont à distribuer aux patients. Le laboratoire Merck Serono met à disposition un site internet destiné à informer les patients : <http://www.desirer-un-enfant.fr/fr/index.html>

Enfin, de nombreuses associations ont vu le jour ces dernières années en France pour soutenir les couples touchés par l'infertilité. Le pharmacien pourra donc informer les patients de l'existence de ces associations. Certaines d'entre elles disposent également de site internet :

- ✗ BAMP collectif, tribune pour des infertilités fertiles : <http://bamp.fr/>
- ✗ Les enfants KDO, association au niveau européen : <http://www.ekekdos.eu/>
- ✗ MAIA, vous soutenir dans le désir d'être parent : <http://www.maia-asso.org/>
- ✗ Les cigognes de l'espoir : <http://www.lescigognesdelespoir.com/index.php>

Les centres d'AMP organisent également des groupes de paroles auxquels les couples peuvent assister.

Le patient ne doit surtout pas se sentir abandonné, sans réponse à ses interrogations car c'est comme cela que certains se perdent sur des sites internet ou des forums et trouvent des informations incorrectes. Le patient doit donc obtenir des réponses à n'importe quel moment, lorsqu'il en a besoin. Par exemple, certaines injections (pour le déclenchement de l'ovulation notamment) doivent se faire à une heure précise et souvent tard dans la journée, parfois à minuit ou à 1h00. La mise en place d'un numéro vert pour répondre aux patients tourmentés en cas d'urgence permettrait d'assurer la continuité des soins et d'éviter qu'un cycle soit interrompu. Dans tous les cas, le service de garde des pharmacies garantit cette continuité. Le numéro national 3237, accessible 24h/24 permet au patient de trouver la pharmacie de garde la plus proche.

3. Planifier, gérer son temps

Pour une bonne observance et ainsi de meilleurs résultats thérapeutiques, le pharmacien peut suggérer à la patiente de tenir à jour un calendrier résumant le protocole en cours :

- ✗ Le premier jour des règles
- ✗ Les dates et les heures prévues pour les injections de gonadotrophine et d'analogue de la GnRH ainsi que les dosages prescrits.
- ✗ Les jours prévus pour effectuer les différents contrôles échographiques et dosages hormonaux. Ces examens de monitoring demandent du temps et de l'organisation, notamment si la patiente a des contraintes professionnelles.

- ✗ La date et l'heure prévues pour le déclenchement de l'ovulation
- ✗ Les autres rendez-vous médicaux

Bien sûr, ce calendrier est à mettre à jour régulièrement en fonction des adaptations posologiques données par l'équipe médicale. Le site internet « Fiv.fr » met à disposition une calculatrice qui permet, en renseignant la date de début des règles, d'obtenir un calendrier prévisionnel dans le cadre d'une prise en charge de FIV par un protocole long-agoniste. Cette calculatrice peut-être utile pour s'organiser mais attention à ne pas oublier que chaque protocole est modulable selon la réponse ovarienne de la patiente et que ce calendrier n'est que prévisionnel.

De plus, dans le cas des prescriptions de stylo, la patiente peut rédiger et mettre à jour un tableau d'enregistrement des doses administrées chaque jour afin de connaître le nombre d'unités restantes dans le stylo. Cela lui permettra de prévoir un stylo ou une cartouche de rechange lorsque l'autre est bientôt terminé.

Dans le cas des rapports programmés, la planification est également primordiale. En effet, la présence du conjoint le jour du déclenchement de l'ovulation et les deux jours suivant ce déclenchement est indispensable pour que les rapports aient lieu. En cas d'absence du conjoint pendant ces jours-ci, la stimulation ovarienne doit être reportée au cycle suivant. Le pharmacien peut donc aborder ce sujet pour être sûr qu'un cycle de stimulation n'aura pas lieu pour rien.

Aucune loi n'aborde le droit à un arrêt de travail pour les femmes qui subissent les protocoles d'AMP. Or, concilier AMP et contraintes professionnels est parfois un réel casse-tête. En effet, les employeurs sont rarement au courant des protocoles que suivent nos patientes et pourtant la nécessité de s'absenter est souvent inévitable pour elles. Le stress accumulé par le travail, l'attente d'avoir un enfant et les traitements de stimulation peut parfois être préjudiciable pour la réussite d'un acte d'AMP. Un arrêt peut être primordial pour vivre ce moment difficile plus sereinement. Il est notamment proposé aux patientes durant les jours d'attente entre la ponction folliculaire et le transfert embryonnaire.

C. Lien médecin-pharmacien

Dans un parcours de soins, le médecin et le pharmacien sont deux interlocuteurs privilégiés du patient. Ils ont une formation initiale relativement cloisonnée et ont donc très peu d'occasions de se rencontrer et d'échanger sur leurs compétences respectives. Ils sont amenés à voir le patient séparément, chacun dans son lieu d'exercice. Cette situation nécessite que les deux professionnels communiquent.

1. Communication écrite

La communication médecin-pharmacien se fait depuis toujours par l'intermédiaire du patient, via l'ordonnance. Cette trace écrite est indispensable pour la prise en charge du malade mais elle reste unidirectionnelle et pose parfois des soucis de compréhension.

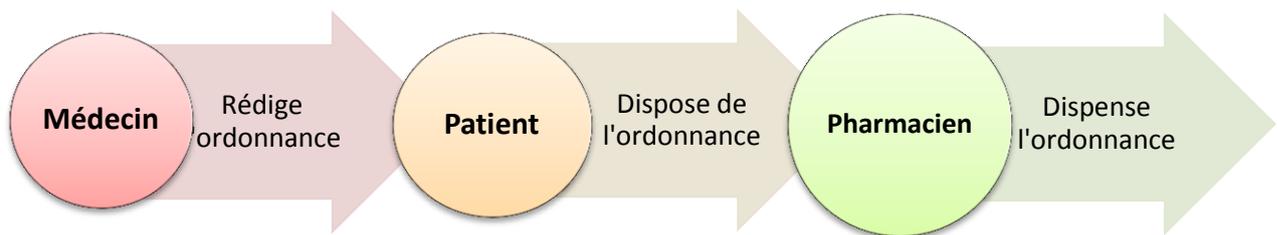


Figure 26 : Communication médecin-pharmacien par l'intermédiaire du patient

Dans le cadre de l'AMP, la lecture de l'ordonnance est souvent difficile du fait d'un nombre important d'informations. Les ordonnances provenant de centre d'AMP sont fréquemment pré-remplies, le médecin peut alors oublier de compléter certaines lignes ou, au contraire, ajouter des informations floues pour le pharmacien. Les protocoles de stimulation sont adaptés à chaque patiente selon ses spécificités. De plus, les habitudes de prescription des protocoles varient d'un centre à l'autre. Cela accentue les difficultés d'analyse de l'ordonnance par le pharmacien.

Pouvoir joindre facilement le prescripteur par téléphone lorsqu'une précision est nécessaire pour la dispensation de l'ordonnance est appréciable pour les pharmaciens. Également, l'indication du type d'acte que suit la patiente (Rapports programmés, IA, FIV ou TEC) sur l'ordonnance d'AMP aide énormément les pharmaciens à dispenser les médicaments.

La communication écrite via l'ordonnance possède quelques défauts :

- ✘ Elle n'est pas directe puisqu'elle fait intervenir un interlocuteur entre le médecin et le pharmacien : le patient.
- ✘ Elle retrace une information valable à un instant donné uniquement : lorsque celle-ci est rédigée
- ✘ Elle est figée dans le temps et ne peut pas évoluer.

Or, dans le cas de l'AMP, l'ordonnance est susceptible d'être modifiée. En effet, selon les résultats obtenus par le monitoring, l'équipe médicale donnera les consignes d'adaptation posologique du traitement à la patiente. Le pharmacien, non informé de ces modifications, peut se retrouver dans l'impossibilité de délivrer les médicaments dont a besoin la patiente, puisqu'il ne dispose pas des informations nécessaires et puisqu'il n'a pas de support approprié (nouvelle ordonnance précisant le nouveau dosage).

Le renforcement des liens entre médecins et pharmaciens par le biais d'un moyen de communication rapide et évolutif permettrait de mieux prendre en charge la patiente. À l'officine, la communication avec les autres professionnels de santé par téléphone ou par fax solutionne souvent les cas où la dispensation des médicaments n'est pas possible.

2. Communication via un outil commun

Le réseau de soins nécessite une coordination interprofessionnelle efficace qui demande la mise en place d'outils de communication rapides et modernes. Ces outils permettent la transmission des informations dans deux sens :

× Du médecin au pharmacien

- Transmission des données concernant le patient (antécédents, comorbidités, technique d'AMP prévue)
- Transmission des résultats du monitoring justifiant les adaptations posologiques (œstradiolémie, échographie)
- Transmission des modifications de prescriptions suite aux résultats des monitorages.

× Du pharmacien au médecin

- Demande de clarté vis-à-vis d'une ordonnance
- Intervention pharmaceutique (interaction médicamenteuse, problème de posologie...)
- Décèlement d'un effet indésirable chez un patient
- Demande d'ajout de prescription (exemple de la prise en charge des douleurs abdominales en cours de cycle).

Ces outils de communication doivent être sécurisés afin de garantir le secret professionnel. L'outil qui paraît être le plus adapté pour ces échanges reste la messagerie électronique. Mais on peut aussi imaginer d'autres outils : messagerie instantanée, visio-conférence, document partagé...

L'accès à la messagerie électronique doit pouvoir se faire facilement depuis le système d'information utilisé par l'établissement. Ce moyen de communication a l'avantage d'être rapide et de ne pas déranger le destinataire s'il est occupé (à la différence d'un appel téléphonique). Un tel outil de communication permettrait au pharmacien de s'organiser et d'anticiper la dispensation des médicaments. Par exemple, si le pharmacien reçoit une prescription d'adaptation posologique pour une patiente, il peut commander à l'avance le traitement afin qu'il soit disponible à temps pour la patiente.

3. Rencontres centre d'AMP - officine

La mise en place d'un réseau de soins passe en premier lieu par l'organisation de rencontres entre les différents professionnels de santé impliqués. De telles rencontres autour de l'infertilité ont déjà eu lieu en Loire-Atlantique depuis 2009, à l'initiative du docteur Thomas FREOUR. Face à la demande des pharmaciens d'officine, ce biologiste du CHU de Nantes a mis en place des soirées de formation sur la prise en charge des couples infertiles. Les pharmaciens de la région ont été très nombreux à se déplacer. Face au succès de ces soirées de formation, un réel programme d'échange a été instauré afin que médecins et pharmaciens puissent travailler ensemble autour de l'assistance médicale à la procréation. L'initiative du CHU de Nantes permet d'envisager l'organisation de telles rencontres dans d'autres régions de France. Ces échanges ont pour objectif d'harmoniser les pratiques, de mettre à jour les connaissances des professionnels de santé et surtout, d'améliorer la prise en charge du patient tout au long de son parcours de soin.

Une telle organisation demande un réel investissement de la part de chacun des acteurs. Toutefois, toutes les pharmacies ne souhaitent pas forcément s'impliquer dans ce domaine. La mise en place d'un réseau de soins doit se créer entre les centres clinico-biologiques et quelques pharmacies spécialisées dans le domaine de l'AMP. En effet, les officines désirant se former à la prise en charge des couples infertiles peuvent devenir des « **pharmacies référentes** » auprès desquelles les patients pourront facilement se tourner en cas de besoins spécifiques (apprentissage des modalités d'administration, éducation thérapeutique...). Évidemment ces officines devront être formées et disposer d'un stock permanent de la totalité des traitements contre l'infertilité. Ainsi, les centres d'AMP disposeront de la liste des pharmacies référentes de la région (adresse, numéro de téléphone, horaires d'ouverture...) afin d'orienter les patients le désirant et ainsi optimiser leur prise en charge.

THESE SOUTENUE PAR : Mélanie DUMAZ

TITRE : La place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des couples vers la procréation

CONCLUSION :

Le pharmacien d'officine constitue l'un des acteurs clefs de l'accompagnement des couples infertiles. De part sa capacité d'écoute et de conseil, il représente le professionnel de santé de proximité vers qui les patients peuvent aisément se tourner. Cependant, il exerce seul, à l'officine, loin des centres d'assistance médicale à la procréation. Aujourd'hui, les relations avec les médecins restent pauvres et ne se font qu'essentiellement par l'intermédiaire du patient. Pourtant, le domaine de l'assistance médicale à la procréation est en constante évolution et les pharmaciens sont de plus en plus demandeurs d'informations et de formation professionnelle. La création de réseaux ville-hôpital paraît primordiale afin que les différents professionnels de santé puissent se retrouver pour travailler ensemble autour de la fertilité. De plus, la mise en place d'outils modernes de communication entre les centres clinico-biologiques et les officines permettraient de renforcer les liens afin d'optimiser la prise en charge des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 08/06/2015

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr. Diane GODIN RIBUOT



Références bibliographiques

1. Lunion A, Canévet J-P. Entre attente des couples et recommandations: quelle implication possible pour le médecin généraliste dans la prise en charge de l'infertilité ? 2007.
2. Abbara A. Lexique de la Médecine de la reproduction.
http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/reproduction_definitions.html, consulté le 10 novembre 2014.
3. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Bréart G, pour la Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. J Gynécol Obstet Biol Reprod. Juin 2006 ; 35 (4) : 373-87.
4. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod. 5 janv 2005 ; 20 (5) : 1144-7.
5. Schwartz D. The concept of fecundability in the etiologic, diagnostic and therapeutic approach to infertility. J Gynécol Obstet Biol Reprod. 1980 ; 9 (6) : 607-12.
6. Article L5125-1-1 A du Code de la santé publique.
7. Check the Clearblue range of pregnancy tests and ovulation products
<http://www.clearblue.com/>, consulté le 10 décembre 2014.
8. Anatomie et physiologie de l'appareil génital masculin. Natisens.
http://www.natisens.com/Articles/Anatomie/Anatomie_homme/Anatomie_physiologie_masculine.html, consulté le 12 décembre 2014.
9. Wilcox A J, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle : day specific estimates from a prospective study. BMJ. 18 nov 2000 ; 321 (7271) : 1259-1262.
10. Marquis C, Gagnon M-C. Détecter l'ovulation, du thermomètre au test urinaire. Médecin Québécois. Mars 2011 ; 46 (3).
11. Barron ML, Fehring RJ. Basal body temperature assessment: is it useful to couples seeking pregnancy? MCN. Am J Matern Child Nurs. Sept-oct 2005 ; 30 (5) : 290-6 ; quiz 297-8.
12. Hunt R. Charting Your Basal Body Temperature Information and FAQ - Fertility Plus
<http://www.fertilityplus.com/faq/bbt/bbtfaq.html>, consulté le 9 décembre 2014.
13. Martel L. Méthodes de détection de l'ovulation (1re partie) Lesquelles devrions-nous recommander à nos patientes ? Actualité pharmaceutique. Sept 2013.
14. Joshua JP. Ovulation and Fertility Home Diagnostic Kits. US Pharm. 2003 ; 28 (9).
15. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Hum reprod. Juil 2004 ; 19 (7) : 1548-53.

16. La baisse de la fertilité avec l'âge. Institut national d'études démographiques (INED). <http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/analyses/fertilite-age/>, consulté le 10 novembre 2014.
17. Liu K, Case A. Âge génésique avancé et fertilité. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). Directive clinique n°269. Novembre 2011. <http://sogc.org/fr/guidelines/age-genesique-avance-et-fertilite/>, consulté le 15 décembre 2014.
18. Sunol J. Infertilité masculine. L'âge de l'homme et la stérilité. Institut Marquès. <http://www.institutmarques.fr/age-homme-sterilite.html>, consulté le 20 décembre 2014.
19. Hamamah S, Enrezami F, Attias D. Peut-on considérer le spermogramme comme un critère de santé publique. Journée de techniques avancées (JTA). 2002.
20. Wainer R. Tabagisme et fertilité ovarienne. Gynécologie obstétrique & AMP ; Fertilité. Déc 2001 ; 29 (12) : 881-557. <http://www.em-consulte.com/en/article/4660>, consulté le 10 novembre 2014.
21. De Mouzon J, Spira A, Schwartz D. A prospective study of the relation between smoking and fertility. Int J Epidemiol. Juin 1988 ; 17 (2) : 378-84.
22. Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertil Steril. 2004 ; 81 (2) : 384-92.
23. Carter D. Smoking and reproductive life : the impact of smoking on sexual, reproductive and child health. British medical association. 2004.
24. Yousofi M, Saberivand A, Becker LA, Karimi I. The effects of Cannabis sativa L. seed (hemp seed) on reproductive and neurobehavioral end points in rats. Develop Psychobiol. Mai 2011 ; 53 (4) : 402-12.
25. De Mouzon J. Tabac et fertilité. La revue du Praticien ; Gynécologie obstétrique. Sept 2011 ; 55.
26. William M, Buckett. Les maladies transmissibles sexuellement (MTS) et l'infertilité. Association Canadienne de Sensibilisation à l'Infertilité (ACSI). 2007. <http://www.iaac.ca/fr/345-164-les-maladies-transmissibles-sexuellement-mts-et-l-infertilite>, consulté le 3 janvier 2015.
27. Marshall FF, Chang T, Vindivich D. Microsurgical vasoepididymostomy to corpus epididymidis in treatment of inflammatory obstructive azoospermia. Urology. 1987;30(6):565-7.
28. Dejuq-Rainsford N. Virus et tractus génital masculin. mt Médecine de la Reproduction. Mai-juin 2007 ; 9 (3).
29. Pesant M-H, Wunder D, Pralong F, Giusti V. Obésité et fertilité ne font pas bon ménage. Nutrition/Obésité. 31 mars 2010 ; Volume 242 (12) : 662-5.
30. Léveillée P, Sermondade N, Faure C, Catheline J-M, Benchetrit S, Hercberg S, et al. Impact de la chirurgie bariatrique sur la fertilité. mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinology. Déc 2011 ; 13 (4) : 249-56.
31. La stérilité et l'infertilité. Poids et infertilité. Ginefiv. http://www.ginefiv.fr/ei_peso_infertilidad.aspx, consulté le 7 janvier 2015.

32. Hôpital Armand-Trousseau. Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte (CRAT).
<http://www.lecrat.org/sommaireFR.php3>, consulté le 4 février 2015.
33. Droupy S. Mise au point - Médicaments et sexualité. Sept 2002.
<http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PF/2002/PF-2002-00120024-2/TEXF-PF-2002-00120024-2.PDF>, consulté le 7 janvier 2015.
34. Desmots S, Brulez C, Lemazurier E. Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : un point non exhaustif sur les connaissances. Environ Risques Santé. 1 mai 2005 ; 4 (3) : 195-204.
35. Reproduction et environnement. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Ministère de la santé. 2011.
<http://hdl.handle.net/10608/222>, consulté le 8 janvier 2015.
36. Poncelet C, Sifer C. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Paris Berlin Heidelberg : Springer ; 2010.
37. Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database System Rev. 2011 ; (1) : CD004073.
38. Pauchet-Traversat A-F, Petitprez K. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. HAS. Sept 2009.
39. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. Horm metab res. Sept 2010 ; 42 (10) : 754-7.
40. Faure C. Antioxydants et infertilité masculine. John Libbey Eurotext. Déc 2011 ; 13 (4) : 275-83.
41. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jorgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. British journal of Sports Medicine. 2 avril 2013.
<http://www.asef-asso.fr/problematiques-emergentes/nos-syntheses/1553-les-perturbateurs-endocriniens-des-substances-toxiques-qui-nous-entourent-la-synthese-de-l-asef>, consulté le 8 janvier 2015.
42. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. Fertil Steril. Mai 2012 ; 97 (5) : 1136-42.e1-4.
43. Geoffroy-Ponson E. L'assistance médicale à la procréation en France en 2010. Agence de la biomédecine. Dossier de presse. Mars 2010.
44. Claeys A, Vialatte J. Rapport sur l'évaluation de l'application de la loi n°204-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). Sénat ; Assemblée nationale. Déc 2008.
45. Tout savoir sur la FIV : Fécondation In Vitro, ICSI , IMSI. Fiv.fr.
<http://www.fiv.fr>, consulté le 5 février 2015.
46. Olivennes F, Hazout A, Frydman R. Assistance médicale à la procréation. 3e édition revue et mise à jour. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2006.

47. Grands dessins et petit discours. Sous mon crayon, tranches de vie et traits d'humour. Canalblog. Fév 2013.
<http://moncrayon.canalblog.com/archives/2013/02/23/26488277.html>, consulté le 22 février 2015.
48. Les médicaments inducteurs de l'ovulation. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Recommandation de bonne pratique. Avril 2004.
http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/14f4c4d92936b7f0de7ef812d946ce79.pdf, consulté le 25 mai 2015.
49. Plouchart J, Vanderzwalmen P. Association Fiv France.
<http://www.fivfrance.com/>, consulté le 23 février 2015.
50. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Recommandations. Actualisation 2007.
http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/fa52d19095de16df7be47b08206fa9de.pdf, consulté le 4 mars 2015.
51. Luyet C, Uras R, Romoscanu I, Vulliemoz N, Ventura P, Ziegler D. Synchronisation du cycle menstruel et des follicules ovariens. *mt Médecine de la reproduction*. Nov 2005 ; 7 (5) : 353-60.
52. Gonen Y, Jacobson W, Casper RF. Gonadotropin suppression with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril*. Fev 1990 ; 53 (2) : 282-7.
53. Branigan EF, Estes MA. A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J of Obstet Gynecol*. 2003 ;188 (6) : 1424-8 ; discussion 1429-30.
54. Biljan MM, Mahutte NG, Dean N, Hemmings R, Bissonnette F, Tan SL. Pretreatment with an oral contraceptive is effective in reducing the incidence of functional ovarian cyst formation during pituitary suppression by gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Assist Reprod Genet*. Nov 1998 ; 15 (10) : 599-604.
55. Smulders B, van Oirschot SM, Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA. Oral contraceptive pill, progestogen or estrogen pre-treatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 Janv 2010 ; CD006109.
56. Lambers MJ, Hoozemans DA, Schats R, Homburg R, Lambalk CB, Hompes PGA. Low-dose aspirin in non-tubal IVF patients with previous failed conception: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. Sept 2009 ; 92 (3) : 923-9.
57. Poustie VJ, Dodd S, Drakeley AJ. Low-dose aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 ; (4) : CD004832.
58. Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 ; 327 (7411) : 368.
59. Dewailly D. XXIVème Journée du groupe lillois de recherche en médecine de la Reproduction. *Médecine Thérapeutique, endocrinologie*. 1 sept 2004 ; 6 (5) : 335-7.
60. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 25 oct 2003 ; 327 (7421) : 951-3.

61. Polanski LT, Barbosa M a. P, Martins WP, Baumgarten MN, Campbell B, Brosens J, et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. *Hum. Reprod.* Jan 2014 ; 29 (1) : 65-75.
62. Lamazou F, Legouez A, Letouzey V, Grynberg M, Deffieux X, Trichot C, et al. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : physiopathologie, facteurs de risque, prévention et prise en charge. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* Nov 2011 ; 40 (7) : 593-611.
63. Zorn J-R, Savale M. Stérilité du couple (2^{ème} édition). Elsevier Masson. Avril 2005.
64. Shmorgun D, Claman P. Diagnostic et prise en charge du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Directive clinique commune SOGC-SCFA n°268. Nov 2011.
65. Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge. Agence de la biomédecine. Recommandation de bonne pratique. 15 Juil 2013.
66. Rapport médical et scientifique de l'AMP et de la génétique humaine en France. Agence de la biomédecine. 2013.
<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>, consulté le 25 mai 2015.
67. "L'Assistance médicale à la procréation". *Le Moniteur des pharmacies.* 3 déc 2011 ; Cahier 2 (n° 2908).
68. Bouvier-Colle M-H, Varnoux N. L'enquête morbidité grave et mortalité maternelles - Mortalité maternelle et morbidité grave dans trois régions françaises : résultats de MOMS, une enquête européenne multicentrique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* Oct 2011 ; 30 (6) : 29.
69. Blondel B, Norton J, Du Mazaubrun C, Bréart G. Évolution des principaux indicateurs de santé périnatale en France métropolitaine entre 1995 et 1998. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001 ; 30 : 552-564.
70. Les réductions embryonnaires. Fivnat.
<http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/ES45reduction/es45dir.htm>, consulté le 17avril 2015.
71. Stewart LM, Holman CDJ, Hart R, Bulsara MK, Preen DB, Finn JC. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? *Fertil Steril.* 1 août 2012 ; 98 (2) : 334-40.
72. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 15 nov 1992 ; 136 (10) : 1184-203.
73. Harris R, Whittemore AS, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 15 nov 1992 ; 136 (10) : 1204-11.
74. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 22 sept 1994 ; 331 (12) : 771-6.

Annexes

Annexe 2 : Composition des différents compléments alimentaires masculins indiqués pour augmenter la fertilité

Analyse moyenne pour une dose quotidienne	OLIGOBS® Procréa. M		CONCEPTIO® Homme		FERTIMAX® 2		PROXEED® Plus	
		AJR		AJR		AJR		AJR
Vitamines								
B6			1,4 mg	100 %				
B9 (folates)	200 µg	100 %			200 µg	100 %	400 µg	200 %
B12							3 µg	120 %
C	90 mg	150 %			180 mg	225 %	180 mg	225 %
E	15 mg	125 %	12 mg	100 %	30 mg	250 %		
Minéraux								
Zinc	15 mg	150 %	10 mg	100 %	15 mg	150 %	20 mg	200 %
Sélénium	27,5 µg	55 %	50 µg	91 %	50 µg	91 %	100 µg	182 %
Acides aminés								
Taurine	100 mg							
L-carnitine	3 g		3g		400 mg		3,5 g	
Acétyl-L-carnitine							1 g	
Arginine	100 mg							
Acide citrique							100 mg	
Fructose							2 g	
Co-Q10	30 mg		30 mg		40 mg		40 mg	
Huile de poisson	408 mg							
-dont Oméga 3	230 mg							
-dont DHA	200 mg		800 mg					

Annexe 3 : Critères et seuil de diagnostic du syndrome métabolique chez la femme selon le *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II*.

Un syndrome métabolique est défini lorsqu'il y a présence d'au moins trois des facteurs de risque suivants	
Hypertension	≥ 130/85 mmHg Ou Traitement antihypertenseur
Dyslipidémie	TG ≥ 1,5 g/l HDL-C < 0,5 g/l
Obésité viscérale ou central	Tour de taille > 88 cm
Glycémie à jeun	≥ 1,1 g/l

Annexe 4 : Notice d'utilisation du SYNAREL® pulvérisation nasale, disponible sur le site internet de l'ANSM :

<http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63954950&typedoc=N&ref=N0213361.htm>

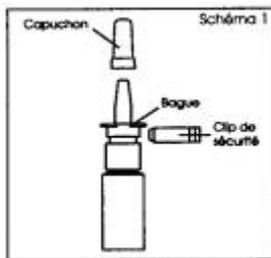
Durée d'utilisation du flacon

Un flacon délivre 60 doses. Afin d'assurer l'exactitude des doses délivrées, n'utilisez pas le flacon au-delà de 30 jours de traitement si la prescription est de 1 pulvérisation matin et soir. Chaque flacon de SYNAREL contient suffisamment de produit pour l'amorçage de la pompe et 60 pulvérisations, soit 30 jours de traitement à la posologie d'une pulvérisation le matin et une le soir.

A la fin des 30 jours, une petite quantité de liquide reste au fond du flacon. **N'essayez pas de l'utiliser**, les doses pulvérisées seraient alors trop faibles ou inégales et vous diminueriez ainsi l'efficacité du traitement.

Si votre médecin vous a prescrit 4 pulvérisations par jour, la quantité de produit contenue dans le flacon ne permet que 15 jours de traitement.

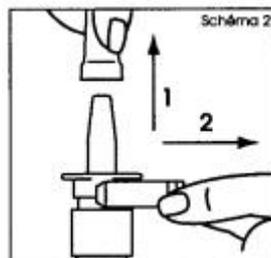
Mode d'emploi



Avant la première utilisation : amorcez la pompe

1. Retirez le capuchon protecteur, puis le clip de sécurité (schéma 2). Le clip de sécurité puis le capuchon seront remis en place après chaque utilisation.

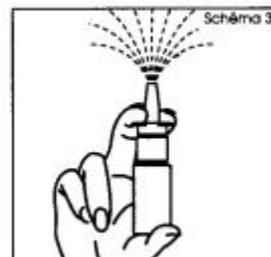
2. Appliquez deux doigts sur la bague de chaque côté de l'embout et le pouce sur le fond du flacon (schéma 3).



3. Pour amorcer la pompe, actionnez le mécanisme de pulvérisation en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes, jusqu'à ce qu'une première pulvérisation apparaisse (schéma 3).

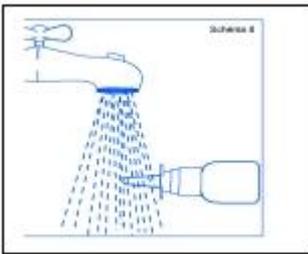
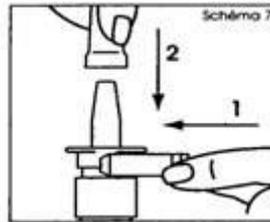
Le flacon est alors prêt à l'emploi

Cette opération d'amorçage de la pompe n'est à réaliser que lors de la première utilisation.



Instruction d'utilisation

1. Effectuez un nettoyage soigneux du nez; le mouchage facilitera en effet l'absorption du produit pulvérisé (schéma 4). Si vous avez un rhume (ou une rhinite), continuez votre traitement: il n'y a aucune contre-indication. En revanche, si votre médecin vous a prescrit un décongestionnant intranasal, faites votre pulvérisation de SYNAREL au moins 30 minutes avant l'utilisation



du décongestionnant.

2. Retirez le capuchon protecteur, puis le clip de sécurité (schéma 2).

3. Nettoyez l'extrémité de l'embout. Tenez le flacon en position horizontale et rincez l'embout sous un filet d'eau chaude (schéma 8), tout en le frottant légèrement avec votre doigt ou avec un tissu doux et propre.

IMPORTANT : Ne pas nettoyer l'embout du flacon pulvérisateur avec un objet pointu. Ceci pourrait l'endommager et cela aurait pour conséquence de délivrer une dose incorrecte.

Ne jamais essayer de démonter la pompe : votre flacon serait alors inutilisable. Essuyez ensuite l'embout avec un chiffon ou un tissu doux et propre.

4. Placez vos doigts comme indiqué précédemment (schéma 3).

5. Penchez légèrement la tête en avant. Introduisez l'embout vers l'arrière du nez en veillant à ce que le flacon reste bien en position verticale (schéma 5).

6. Fermez l'autre narine avec le doigt. Tout en inspirant doucement, exercez une seule pression ferme et rapide sur le fond du flacon (schéma 6). Après la pulvérisation, retirez l'embout et penchez légèrement la tête en arrière de manière à assurer une bonne répartition du produit vers l'arrière du nez.

7. Nettoyez l'extrémité de l'embout. Tenez le flacon en position horizontale et rincez l'embout sous un filet d'eau chaude (schéma 8), tout en le frottant légèrement avec votre doigt ou avec un tissu doux et propre.

IMPORTANT : Ne pas nettoyer l'embout du flacon pulvérisateur avec un objet pointu. Ceci pourrait l'endommager et cela aurait pour conséquence de délivrer une dose incorrecte.

Ne jamais essayer de démonter la pompe : votre flacon serait alors inutilisable. Essuyez ensuite l'embout avec un chiffon ou un tissu doux et propre.

Le nettoyage de l'embout avant et après chaque utilisation est important pour éviter son encrassement.

8. Après utilisation, essuyez l'embout, remettez le clip de sécurité puis le capuchon protecteur à fond (schéma 7).

Calendrier

Il est important de respecter les doses prescrites par votre médecin, et ne pas oublier une prise.

Pour éviter tout oubli, vous pouvez noter au jour le jour chaque pulvérisation.

Annexe 5 : Notice d'utilisation du LUTRELEF®

1 - Reconstitution de la solution injectable

Matériel nécessaire:

- 1 boîte de LUTRELEF 3,2 mg contenant 1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant pour solution injectable;
- 1 seringue et 1 aiguille pour la reconstitution

Fixez l'aiguille sur la seringue et prélevez 3,2 ml de solvant pour solution injectable.

Préparez la solution injectable en introduisant les 3,2 ml de solvant dans le flacon de poudre LUTRELEF 3,2 mg. La solution ainsi obtenue est la solution qui va être introduite dans le réservoir du système de pompe à perfusion LutrePulse.

2 - Remplissage du réservoir de l'auto-injecteur LutrePulse

Matériel nécessaire:

- 1 auto-injecteur LutrePulse conditionné avec une seringue et une aiguille pour le remplissage.

Sortez du sachet l'auto-injecteur LutrePulse ainsi que l'aiguille et la seringue qui se trouvent dans le même sachet. Fixez l'aiguille sur la seringue.

Prélevez à l'aide de cette seringue 2 ml de la solution reconstituée à l'étape 1.

Injectez les 2,0 ml de la solution dans le réservoir de l'auto-injecteur LutrePulse.

Éliminez la solution restante du flacon.

La durée d'utilisation du système de pompe à perfusion LutrePulse est de 3 jours.

Les instructions précises sur la façon de reconstituer LUTRELEF 3,2 mg poudre et d'utiliser l'auto-injecteur LutrePulse, y compris la manière de changer l'auto-injecteur tous les trois jours, sont décrites dans le guide d'utilisation joint à l'auto-injecteur LutrePulse. LutrePulse est activé par une télécommande, programmée par le médecin ou l'infirmière. Le médecin ou l'infirmière vous indiqueront comment utiliser la télécommande LutrePulse.

La télécommande LutrePulse devra être rapportée au médecin ou à l'infirmière à l'issue du traitement.

L'auto-injecteur LutrePulse est conditionné dans le set LutrePulse ou séparément.

Durée du traitement

Le traitement est généralement poursuivi au-delà de la période d'ovulation; il peut être poursuivi jusqu'à l'apparition des règles.

LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES COUPLES VERS LA PROCREATION

Thèse soutenue le 26 juin 2015

Par Mélanie DUMAZ

RESUME :

A l'officine, la délivrance de prescriptions concernant une aide médicale à la procréation est en constante augmentation. Chez la femme infertile, ces traitements de stimulation ovarienne représentent la base indispensable pour conduire à bien tout protocole, qu'il s'agisse de rapport programmé, d'insémination artificielle, de fécondation in vitro ou de transfert d'embryon(s). Fréquemment, ils sont vécus par les patients comme un élément stressant, de par leur complexité, leurs exigences, leurs particularités d'administration et de conservation. L'assistance médicale à la procréation constitue donc l'un des domaines de santé où les missions du pharmacien prennent toute leur ampleur. Ce travail expose comment ces missions, décrites par le code de la santé publique, sont mises en application au quotidien par les pharmaciens auprès des couples infertiles. Par ailleurs, il reprend en détail les pratiques de l'assistance médicale à la procréation afin de les clarifier auprès des pharmaciens d'officine. Enfin, il dresse un état des lieux des moyens de communication existants à mettre en œuvre pour renforcer les liens entre praticiens de l'AMP, patients et pharmaciens.

LES MOTS CLES :

- Assistance médicale à la procréation
- Stimulation ovarienne
- Pharmacien
- Infertilité
- Réseau de soins

ADRESSE : 265 Promenade des Paccots, 74700 Sallanches
melanie.dumaz@gmail.com

FILIERE : Officine