



HAL
open science

Le rôle du pharmacien dans la fécondation in vitro

Odélia Hannoun

► **To cite this version:**

Odélia Hannoun. Le rôle du pharmacien dans la fécondation in vitro . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01544806

HAL Id: dumas-01544806

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01544806v1>

Submitted on 22 Jun 2017

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.



THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 20 Juin 2017

PAR

ODELIA HANNOUN

Né(e) le 09/11/1989 à Marseille (13)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LA FECONDATION IN
VITRO**

JURY :

Présidente du jury :	FREDERIQUE GRIMALDI
Directeur de thèse :	EDOUARD LAMY
Membre du jury :	DAVID VEILLARD

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

A la présidente du jury, Madame Frederique Grimaldi, merci de prendre de votre temps pour présider ce jury.

A mon directeur de thèse, Monsieur Edouard Lamy,

Merci de m'avoir soutenue et dirigée dans l'écriture de cette thèse. Merci pour votre patience, votre écoute et vos conseils dans la mise en forme de la thèse.

A Monsieur David Veillard, merci de t'être libéré afin d'être membre du jury et plus précisément merci pour tous les conseils que tu me donnes au quotidien dans l'exercice officinal. Tu es pour moi un modèle de réussite.

A ma chère cousine, Judith Hannoun,

Un immense merci pour ta patience mais aussi pour ton talent. Durant ces trois années d'écriture, tu m'as aidée, écoutée, motivée, tu es celle sans qui cette thèse n'aurait jamais vu le jour. Et pour toutes ces nuits blanches à bosser ensemble, je te remercie du fond du cœur. OUF, on l'a fait !!

A mes parents,

Papa, maman, vous m'avez toujours poussée depuis l'enfance à donner le meilleur de moi-même. Si je suis ici aujourd'hui, Docteur en pharmacie, c'est uniquement grâce à vous. Depuis enfant, vous me guidez, vous me donnez toujours d'excellents conseils. Merci d'avoir supporté mes crises d'angoisse en première année ! Mais aussi, merci d'avoir été là, dans tous les sens du terme, durant ces six longues années d'études. Cette thèse je vous la dédicace.

Enfin, à mon cher mari,

Rotem merci d'avoir été là durant ces années d'études, merci pour ta patience durant l'écriture de cette thèse. Tu es pour moi un soutien sans faille mais aussi ma raison d'avancer et de toujours faire au mieux. J'espère toujours te rendre fier...

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES FIGURES	5
INTRODUCTION	6
PREMIERE PARTIE LA PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION	7
I. Appareil génital féminin	8
1.1. Le vagin.....	8
1.2. L'Utérus	8
1.3. Les trompes de Fallope.....	9
1.4. Les ovaires	10
II. L'ovogénèse et la folliculogénèse.....	11
2.1. L'ovogénèse.....	11
2.2. La folliculogénèse	13
Le recrutement	14
La sélection	16
La dominance	17
III. Le cycle ovarien et sa régulation hormonale.....	19
3.1. Le cycle ovarien	19
La phase folliculaire	19
L'ovulation	19
La phase lutéale	20
3.2. La régulation hormonale du cycle ovarien	20
L'hypothalamus	20
L'hypophyse.....	21
Les ovaires	22
IV. De la fécondation a la nidation.....	25
4.1. La fécondation	25
Le coït	25
Le transit tubaire	25
Migration de l'ovocyte	25

Pénétration du spermatozoïde dans le complexe cumulo-ovocytaire	26
Activation de l'ovocyte et reprise de la méiose	26
4.2. Développement embryonnaire et migration de l'œuf.....	26
4.3. La nidation	27
DEUXIEME PARTIE LA FECONDATION IN VITRO	28
V. Définitions et épidémiologie	29
VI. Exploration du couple infertile	31
6.1. Bilan d'infertilité masculine	31
L'anamnèse.....	31
Echographie des voies génitales.....	31
La spermiologie	31
La spermoculture.....	32
Mesure de la fragmentation de l'ADN.....	32
Test post-coïtal ou tel de Huhner	33
Bilan hormonal	33
Bilan génétique.....	33
Biopsie testiculaire	33
Examens complémentaires de seconde intention	33
6.2. Bilan d'infertilité féminine	34
Interrogatoire	34
Examen clinique.....	35
Dosages des hormones.....	35
Examen de la glaire cervicale	37
L'hystérosalpingographie	37
Echographie pelvienne	37
Caryotype	37
Orientation thérapeutique	38
VII. Les étapes de la FIV	39
7.1. La stimulation ovarienne	39
7.1.1. Les protocoles agonistes longs	39
7.1.2. Le protocole agoniste court.....	41
7.1.3. Les protocoles antagonistes	41

7.1.4.	Les médicaments utilisés.....	43
7.1.5.	Le monitoring de la réponse ovarienne.....	51
7.1.6.	Choix du protocole en FIV	52
7.2.	Maturation ovocytaire et prélèvement d'ovocytes.....	53
7.3.	La fécondation	55
7.3.1.	La FIV proprement dite.....	55
7.3.2.	ICSI	56
7.4.	Le transfert embryonnaire	57
7.4.1.	L'éclosion assistée	58
7.4.2.	La culture prolongée.....	58
7.4.3.	La vitrification	59
7.4.4.	Transfert et résultats	59
TROISIEME PARTIE LE RÔLE DU PHARMACIEN.....		60
VIII.	Les conseils nutritionnels	61
8.1.	Influence du poids sur l'infertilité.....	61
8.1.1.	Chez la femme	61
8.1.2.	Chez l'homme	62
8.2.	Bénéfice d'un apport externe de nutraceutiques	62
8.2.1.	Acide folique ou vitamine B12.....	63
8.2.2.	Le zinc	63
8.2.3.	Le calcium	64
8.2.4.	Le magnésium.....	64
8.2.5.	Le cuivre.....	64
8.2.6.	Le Sélénium	64
8.2.7.	Les antioxydants	64
8.2.8.	La carnitine	65
8.2.9.	Coenzyme Q10.....	66
8.3.	Conseils en officine sur les compléments alimentaires	66
IX.	FIV et tabac.....	68
9.1.	Chez la femme	68
9.2.	Chez l'homme	69
9.3.	Le sevrage tabagique à l'officine	70

9.3.1.	L'évaluation	70
9.3.2.	Les traitements proposés	72
X.	L'approche économique en fécondation in vitro	75
10.1.	A. La prise en charge de la FIV par la sécurité sociale	75
10.2.	Le coût d'une fécondation in vitro pour la sécurité sociale	75
XI.	Les thérapies complémentaires	77
11.1.	Les problèmes psychologiques associés au parcours de FIV.....	77
11.2.	Quelles solutions au comptoir ?	78
11.2.1.	La prise en charge de l'anxiété à la dépression légère à l'officine	78
11.2.2.	La prise en charge de la douleur à l'officine	83
XII.	LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LA DELIVRANCE.....	91
12.1.	Les indications des médicaments	91
12.2.	Les effets indésirables	91
12.3.	Les modalités de prise	93
12.4.	La chaîne du froid	94
	CONCLUSION	95
	Bibliographie.....	97

TABLE DES FIGURES

Le chiffre entre parenthèses renvoie aux références de la bibliographie d'où proviennent ces images

Figure 1 : ovogénèse (5)	12
Figure 2 : évolution du capital folliculaire (5).....	13
Figure 3 : durées du recrutement folliculaire et du processus de sélection dans l'ovaire humain (8)	15
Figure 4 : phase folliculaire et maturation finale (5)	17
Figure 5 : follicule de De Graaf (5).....	18
Figure 6 : classification OMS des troubles de l'ovulation (19)	38
Figure 7 : protocole agoniste long (forme retard) (20)	40
Figure 8 : protocole agoniste long (forme quotidienne) (20).....	41
Figure 9 : protocole agoniste court (20).....	41
Figure 10 : protocole antagonistes (doses multiples) (20)	42
Figure 11 : protocole antagoniste (dose unique) (20).....	42
Figure 12 : principaux médicaments de l'assistance médicale à la procréation(60).....	44
Figure 13 : les gonadotrophines couramment utilisées (22).....	45
Figure 14 : mode d'action des agonistes de la GnRH (26).....	48
Figure 15 : mode d'action des antagonistes de la GnRH (26)	49
Figure 16 : différents protocoles d'utilisation des antagonistes de la GnRH (26).....	50
Figure 17 : ponction folliculaire sous échographie vaginale(61).....	54
Figure 18 : mise en fécondation (62).....	56
Figure 19 : fécondation avec micro-injections (61).....	57

INTRODUCTION

La procréation médicalement assistée (PMA) regroupe plusieurs techniques venant en aide aux couples ayant des difficultés à concevoir un enfant. Au comptoir, en tant que pharmacien, force est de constater le nombre grandissant d'ordonnances que l'on délivre pour des médicaments de processus de PMA. En tant que professionnels de santé impliqué à part entière dans le processus de PMA, le pharmacien se retrouve souvent face au désarroi, aux doutes, aux peurs et aux problèmes associés de ces couples traités. Nous sommes face à un véritable problème de santé publique, voire un problème de société. L'échec de conception d'un enfant crée des disputes, des distances dans le couple. Les deux parties du couple se retrouvent souvent isolées. De part ces problèmes, je trouve intéressant de développer les connaissances du pharmacien dans le domaine de la PMA, ici plus particulièrement dans la fécondation in vitro (FIV), afin d'apporter la meilleure aide possible à ces couples. J'ai choisi plus particulièrement de traiter la FIV de par l'affinité avec ce sujet et également par sensibilité, la détresse des patientes me touche particulièrement.

Nous traiterons donc ici du sujet de la FIV et du rôle que peut apporter le pharmacien dans ce domaine. Tout d'abord nous développerons la physiologie de la reproduction avec un bref rappel sur l'appareil génital féminin puis sur les diverses étapes du cycle ovarien ainsi que les étapes de la fécondation. Ce qui nous permettra de mieux comprendre dans une seconde partie comment fonctionne la FIV, ses indications, les bilans d'infertilité demandés et les étapes de la FIV notamment la stimulation ovarienne, le prélèvement et la maturation des ovocytes, la fécondation in vitro, puis le transfert embryonnaire dans l'utérus de la patiente. Enfin, nous étudierons le rôle du pharmacien dans le processus de FIV, les conseils nutritionnels que l'on peut apporter à la patiente, les conseils de sevrage tabagique, expliquer à la patiente l'approche économique de la FIV et enfin proposer à la patiente des thérapies complémentaires.

PREMIERE PARTIE

LA PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

I. Appareil génital féminin

1.1. Le vagin

Le vagin est l'organe de la copulation, de 8 cm de longueur en moyenne (2). C'est un conduit musculomembraneux constitué de trois couches : muqueuse, musculuse et adventice. La muqueuse est constituée par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et par un chorion riche en fibres élastiques.

La musculuse quant à elle est formée de vaisseaux de fibres musculaires lisses. L'adventice est formé par le tissu conjonctif dans lequel il est (1).

1.2. L'Utérus

L'utérus est un organe musculaire creux destiné à recevoir l'œuf fécondé, à l'héberger et à l'expulser au moment de la délivrance. Sa capacité varie de 4 à 5 cm³ suivant les organismes (2). Il est composé de plusieurs parties (1) :

- Le corps utérin
- L'isthme utérin, léger étranglement qui sépare le corps et le col utérin
- Le col utérin renfermant le canal cervical qui met en communication la cavité utérine et le vagin.

La paroi tapissant l'utérus est formée de trois couches :

- La muqueuse (endomètre) renferme des glandes et une vascularisation abondante. L'endomètre est constitué par un épithélium simple prismatique avec des cellules ciliées et des cellules sécrétrices.
- La musculuse (myomètre) est constituée par des faisceaux de fibres musculaires lisses construites en trois couches : une couche interne longitudinale, une couche moyenne épaisse et plexiforme et enfin une couche externe longitudinale.
- La séreuse de nature conjonctivo-élastique.

L'utérus est rythmé par le cycle menstruel. Au cours de ce cycle (en moyenne 28 jours) l'endomètre subit d'importantes modifications en réponse au cycle hormonal qui le dirige.

On distingue 6 phases (1) :

- Du 1^{er} au 4^{ème} jour : la phase menstruelle où l'endomètre se desquame. La réponse visible sont les

menstruations marquant le début d'un nouveau cycle menstruel.

- Du 5^{ème} au 8^{ème} jour : phase de régénération
- Du 9^{ème} au 14^{ème} jour : phase de prolifération
- Du 15^{ème} au 21^{ème} jour : phase de transfo glandulaire
- Du 21^{ème} au 22^{ème} jour : phase d'œdème du chorion
- Du 22^{ème} au 28^{ème} jour : phase de sécrétion.

Le col utérin quant à lui est constitué d'un endocol et d'un exocol (1).

L'endocol est composé de cellules sécrétrices formant du mucus cervical dont la quantité et la consistance varient au cours du cycle menstruel. A l'approche de l'ovulation (du 10^{ème} au 15^{ème} jour), le mucus devient filant, qualifié de « feuilles de fougère ». Il est alors à son maximum d'hydratation et possède une activité antibactérienne avec un pH entre 7 et 8,5 (1).

Hormis cette période ovulatoire, le mucus présente une maille serrée, visqueuse et hostile au passage des spermatozoïdes.

1.3. Les trompes de Fallope

Les trompes sont situées dans le mésosalpinx et mesurent environ 10 à 12 cm de long (2). C'est un conduit musculomembraneux, paire et symétrique, prolongement latérales de cornes utérines et constituées de quatre parties :

- La partie utérine
- L'isthme tubaire
- L'ampoule tubaire
- L'infundibulum.

Les trompes de Fallope ont pour fonction le passage des spermatozoïdes vers le site de fécondation et à contrario des ovules fécondés dans le sens inverse.

Les trompes, grâce au mouvement des cils de son ampoule, capte l'ovocyte. Elle est le lien de la rencontre

spermatozoïde/ovocyte permettant ainsi la fécondation grâce à son action nourricière de l'ovocyte et des spermatozoïdes par les cellules de la muqueuse.

1.4. Les ovaires

Les ovaires constituent les glandes génitales femelles et sont au nombre de deux de part et d'autre de l'utérus dans la partie basse des fosses iliaques.

Les ovaires sont situés dans la fosse abdominale. Ils sont en forme d'amande de couleur blanc rosée et leur volume varie selon l'âge (4)

Les ovaires ont une double fonction :

- L'ovogénèse ou la formation des cellules reproductrices femelles : les ovules
- La sécrétion hormonale (œstrogène, progestérone, androgène).

Ils sont le siège de l'ovulation. L'ovaire droit avoisine la trompe droite et vice-versa pour la gauche, ce qui permet à la trompe de capter l'ovule expulsé par l'ovaire lors de l'ovulation (4).

II. L'ovogénèse et la folliculogénèse

2.1. L'ovogénèse

L'ovogénèse est la formation des ovocytes, qui s'effectue dans l'ovaire à partir d'un nombre limité de follicules ovariens, organites constitués par une cellule sexuelle associée à des cellules somatiques, les cellules folliculaires ou cellules de la granulose.

L'ensemble des follicules ovariens primordiaux et primaires forme le capital folliculaire ou réserve ovarienne (5). Cette réserve ovarienne est fixe pour chaque individu et est constituée au 5^{ème} mois de grossesse. Les ovaires acquièrent leur capital folliculaire durant la vie fœtale avec la multiplication des ovogonies puis l'initiation de la première division méiotique (6). Les cellules souches ou gonocytes primordiaux, au nombre de 1 000 à 2 000 apparaissent à la 3^{ème} semaine de la vie fœtale au niveau du mésenchyme extra-embryonnaire et migrent le long du méso-dorsal pour atteindre l'ébauche embryonnaire durant la 5^{ème} semaine de gestation (5).

Les gonocytes primordiaux se multiplient et se transforment en ovogonies au 5^{ème} mois de grossesse. C'est alors que les ovogonies débutent leur méiose et perdent ainsi la possibilité de multiplication en se transformant en ovocytes de premier ordre. Ces ovocytes I restent aussitôt bloqués au stade de métaphase I. La méiose ne reprendra que des années plus tard au moment de l'ovulation (5).

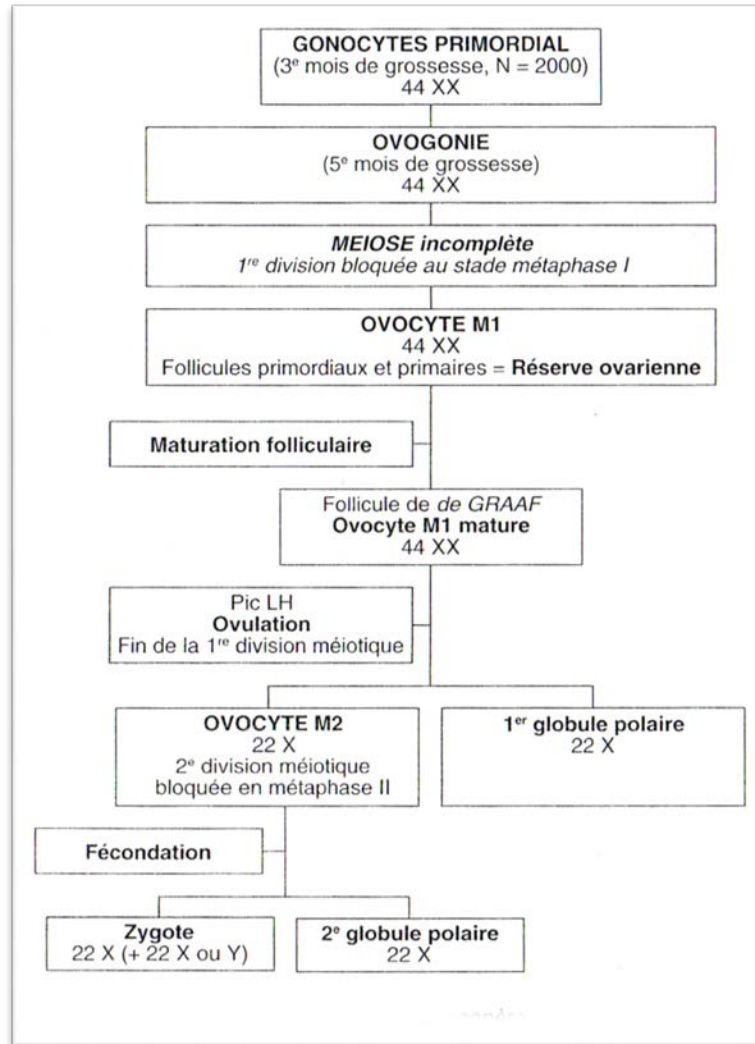


Figure 1 : ovogénèse (5)

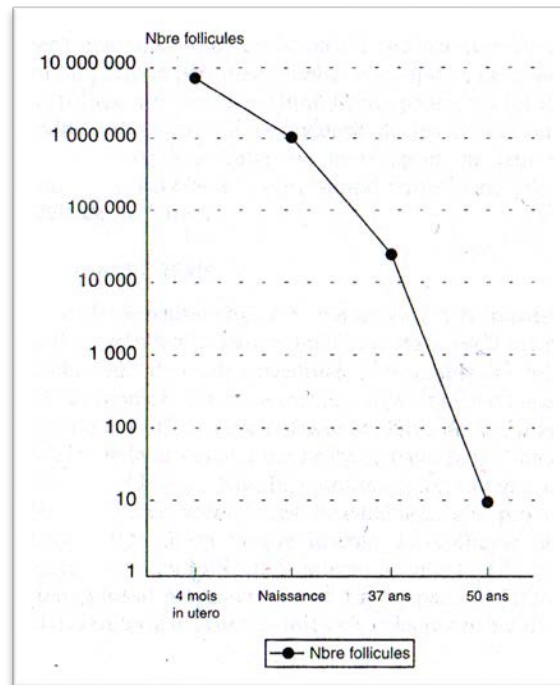


Figure 2 : évolution du capital folliculaire (5)

Au 5^{ème} mois de la grossesse, le capital folliculaire compte environ 7 millions de follicules primordiaux pour les deux ovaires. Ce chiffre décroît alors rapidement durant la vie utérine pour atteindre environ 250 000 à 500 000 follicules primordiaux et primaires pour chaque ovaire (5). Ce nombre ne cesse de diminuer de la naissance jusqu'à environ l'âge de 37 ans où le capital folliculaire atteint les 27 000 follicules primordiaux, pour ensuite devenir quasi nul à la ménopause. Les cycles menstruels sont mis en cause que pour une faible part. La diminution des follicules est due à « l'atrésie tonique », phénomène cellulaire d'apoptose qui affecte les follicules quiescents (5). A la puberté, un seul ovocyte de premier ordre est choisi pour poursuivre la méiose, parmi le « pool » de réserve folliculaire. La méiose donne alors un ovocyte de deuxième ordre qui s'arrête en Métaphase II. C'est cet ovocyte II qui sera expulsé au moment de l'ovulation. L'ovocyte II connaîtra un phénomène de dégénérescence si aucun spermatozoïde ne le féconde. En revanche, si la fécondation a lieu, cet ovocyte terminera la méiose II pour devenir un ovule et un globule polaire II.

2.2. La folliculogénèse

La folliculogénèse est la croissance des follicules au sein de l'ovaire, dont l'aboutissement est l'ovulation. Trois

contingents fonctionnels forment le follicule ovarien : l'ovocyte bloqué en prophase I, la granulosa et la thèque (8). Au sein de l'ovaire, on peut observer plusieurs follicules : des follicules primordiaux, primaires, secondaires centraux, et enfin des follicules matures ou encore appelés « follicules pré-ovulatoires de De Graaf » (8). La croissance folliculaire est un long processus qui comporte 3 étapes successives : le recrutement, la sélection et la dominance (3).

Le recrutement

On peut distinguer deux phénomènes successifs de recrutement au cours de la folliculogénèse :

- Le recrutement initial, qui est indépendant des gonadotrophines
- Le recrutement cyclique, gonadotrophines-dépendant (7)

L'ovocyte, les cellules de la granulosa et la thèque ont tous les trois un rôle bien défini dans la croissance du follicule. Il est établi que des communications bidirectionnelles entre ovocyte/cellules de la granulosa et cellules de la granulosa/cellules de la thèque interne, via des fonctions communicantes « gap-jonctions » et connexines ont un rôle essentiel dans le recrutement et le développement folliculaire (7). Cette communication est établie dès le stade follicule primordial et persiste tout au long de la croissance du follicule, et permet le transfert de nutriments via deux connexines essentielles Cx 43 et Cx 37. Des travaux sur des ovaires chimériques de souris montrent un arrêt de croissance folliculaire si les cellules de la granulosa n'expriment pas la Cx37 (de même pour Cx43) (7).

- Rôle de l'ovocyte

Des travaux ont montré que l'ovocyte favorise la prolifération et la différenciation des cellules de la granulosa, ainsi que son intervention dans le développement folliculaire précoce. Le growth differentiation facteur 9 (GDF9) et le bone morphogenetic protein – 15 (BMP15) sont produits par l'ovocyte humain en croissance, dans les follicules primaires, mais ils sont absents dans les follicules primordiaux. Chez les souris, l'inactivation du gène GDF 9 supprime tout développement folliculaire au-delà du stade primaire (7). De même, des travaux chez la brebis homozygote ayant subi une mutation inactivatrice de BMP15 montre un arrêt du développement folliculaire au stade primordial. Enfin, chez la femme, des études montrent le rôle positif de BMP-15 dans la croissance des cellules de la granulosa et la croissance folliculaire du stade primaire jusqu'au stade FSH-dépendant (7) (ou stade antral).

- Rôle des cellules de la granulosa

Des études in vitro chez le rat ont montré que des facteurs peptidiques tels que le kit ligand et le leukemia inhibitory factor (LIF) exprimés par les précurseurs des cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte dans les follicules

primordiaux, favorisent la transition du follicule du stade primordial à primaire. Ils stimulent également la croissance ovocytaire et le recrutement et la prolifération des cellules de la thèque environnante (7). Concernant, l'ovaire humain, le récepteur du Kit ligand appelé C-Kit, a été mis en évidence à la fois à la surface de l'ovocyte et sur les cellules de la granulosa. In vitro, l'apport d'un inhibiteur de C-Kit induit une atresie folliculaire (7). On peut donc en conclure que le couple Kit ligand / C-Kit joue un rôle dans la folliculogénèse humaine précoce. Les études de Durlinger et al. (7) ont permis de prouver l'action inhibitrice de l'AMH (Hormone antimüllérienne) dans le recrutement des follicules primaires et dans l'initiation de la croissance des follicules. Cette étude de culture in vitro d'ovaires de souris néonatales pendant 2 ou 4 jours, en l'absence ou en présence d'AMH, montre que la présence d'AMH entraîne une diminution de 40 à 50 % du nombre de follicules en croissance après 2 ou 4 jours de culture (7).

- Rôle de la thèque

Selon différents travaux, il a été mis en évidence le rôle important de deux protéines BMP-4 et BMP-7 (membres de la superfamille des TGF β , sécrétés par les précurseurs des cellules thécales) dans le recrutement initial de la folliculogénèse et dans l'évolution du follicule primordial au follicule primaire (7).

- Les étapes du recrutement

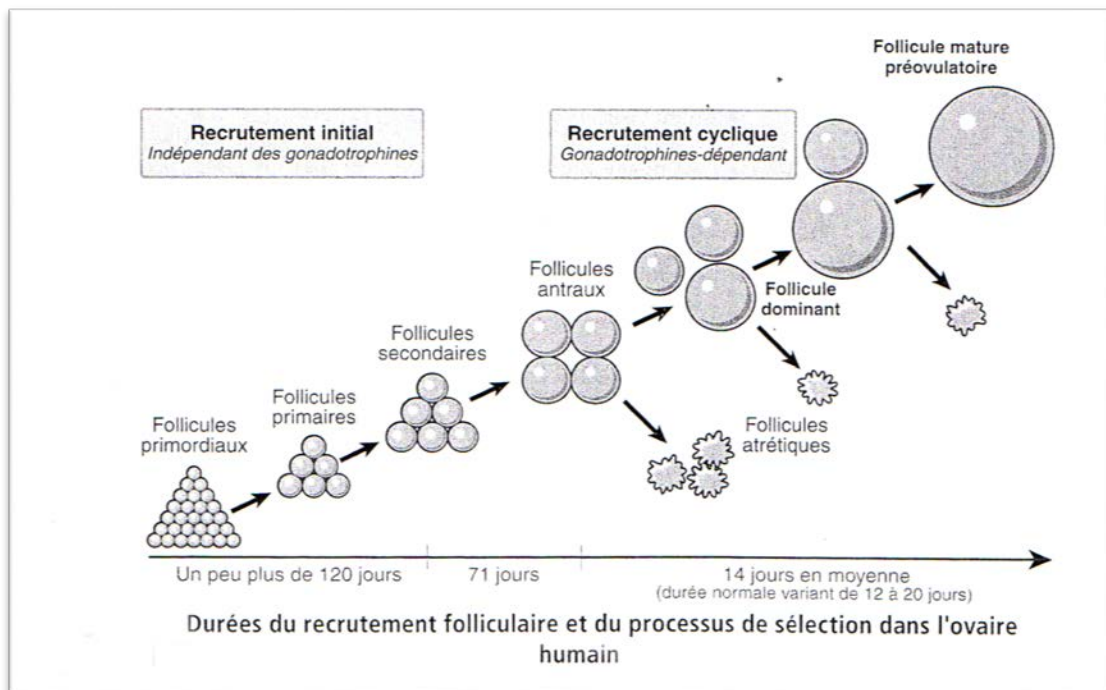


Figure 3 : durées du recrutement folliculaire et du processus de sélection dans l'ovaire humain (8)

- Il faut un peu plus de 120 jours aux follicules primordiaux pour évoluer vers les follicules primaires puis secondaires. Cette « sortie » du pool de la réserve ovarienne ne dépend pas des gonadotrophines, et se poursuit indépendamment de la grossesse ou de la contraception, de la vie intra-utérine à la ménopause.
- Dans le follicule secondaire, on observe plusieurs cellules de la granulosa ainsi que plusieurs couches autour de l'ovocyte I. On découvre également la zone pellucide qui apparaît entre la granulosa et l'ovocyte I (8) ;
- Les cellules de la thèque interne, ainsi que des récepteurs à la FSH apparaissent sur les follicules précentraux. C'est à partir de cette étape, que le recrutement cyclique entre en jeu.

L'ensemble des follicules précentraux présents au début de phase lutéale forme une cohorte dont l'évolution se fera par poussées lors de chaque cycle menstruel, sous l'influence des gonadotrophines (5). Il faut environ 71 jours pour que le follicule secondaire passe au stade central. Tous les mois, une cohorte d'environ 10 follicules centraux par ovaire se forme. On appelle « croissance folliculaire basale », la transformation du follicule précentral en « follicule sélectionnable », c'est-à-dire le stade où il est prêt pour la maturation finale au cours du cycle menstruel (5). Le nombre de follicules sélectionnables est dépendant du taux de FSH, la cohorte est d'autant plus importante que le taux est élevé.

La sélection

La phase de sélection se déroule à partir du 6^{ème} jour environ jusqu'au 10^{ème} jour du cycle menstruel. Il faut 14 jours en moyenne pour que le follicule central évolue vers le follicule mature pré-ovulatoire. Cette phase consiste en un détachement d'un seul des follicules de la cohorte, qui va compléter sa maturation : c'est le follicule dominant. Les autres follicules de la cohorte évoluent vers l'atrésie.

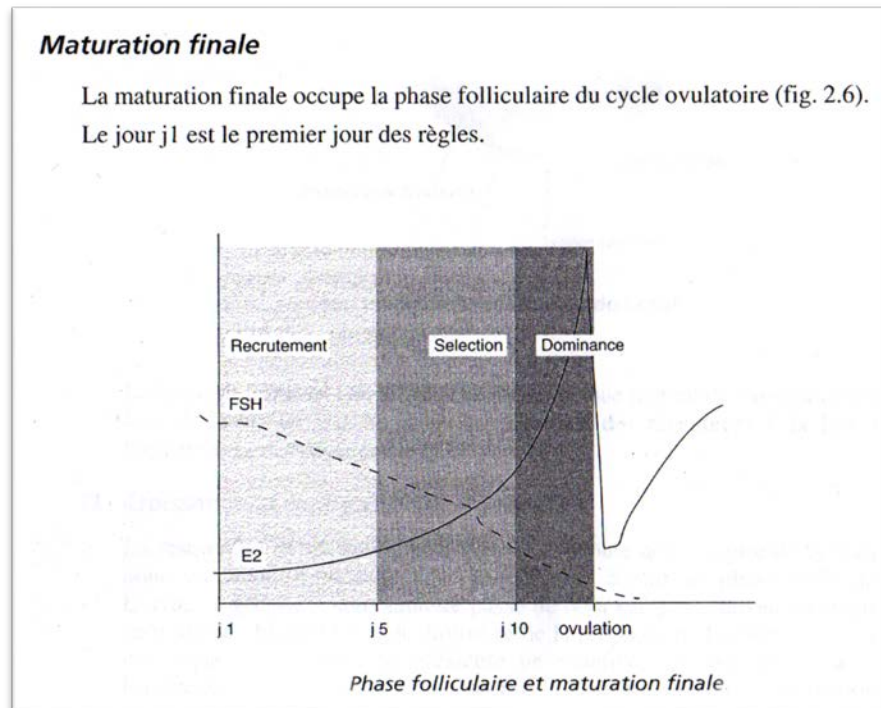


Figure 4 : phase folliculaire et maturation finale (5)

Il semblerait que la baisse progressive du taux de FSH, due à l'augmentation du taux plasmatique de l'œstradiol, soit le facteur principal du mécanisme de la sélection (5). Le follicule dominant est en effet le plus gros follicule de la cohorte et le plus riche en récepteur à FSH ; On appelle ce mécanisme « fenêtre de FSH » les follicules les plus sensibles à la FSH, dont le seuil de FSH est le plus bas, entament leur croissance en premier. Lors de la fermeture de la fenêtre de FSH, les follicules les moins sensibles à la FSH (seuil de FSH le plus élevé) entreront en atresie. Ainsi le follicule dominant entamera son processus de différenciation vers le stade de follicule pré-ovulatoire.

La dominance

La phase de « la dominance » se situe à partir du 11^{ème} jour du cycle menstruel jusqu'à l'ovulation. Le follicule mature ou follicule de De Graaf est formé par trois couches de cellules, de la plus externe à la plus interne : thèque externe, thèque interne et granulosa. L'ovocyte est contenu dans le cumulus proliger, entouré par les cellules de la granulosa disposées de façon radiaire appelé corona radiata, le tout faisant saillie de la cavité centrale (5).

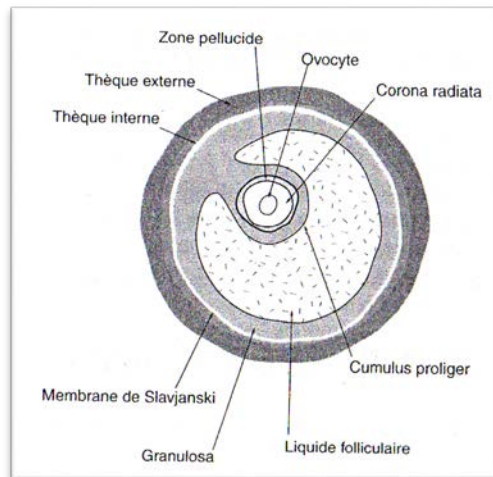


Figure 5 : follicule de De Graaf (5)

La granulosa du follicule de De Graaf acquiert des récepteurs à la LH. La presque totalité de l'œstradiol circulant est sécrété par le follicule de De Graaf.

III. Le cycle ovarien et sa régulation hormonale

3.1. Le cycle ovarien

Le cycle ovarien dure en moyenne 28 jours, il se déroule dans l'ovaire et il correspond à la maturation de l'ovule. Il se déroule en trois phases :

- La phase folliculaire
- L'ovulation
- La phase lutéale

La phase folliculaire

La phase folliculaire correspond au développement du follicule au sein de l'ovaire, pour arriver à un follicule mature prêt à l'ovulation. Cette phase a été décrite précédemment.

L'ovulation

La ponte ovulaire est une période de courte durée (en moyenne 36 – 48 heures) qui se caractérise par un triple effet :

- La reprise de la maturation nucléaire
- La libération du complexe cumulo-ovocytaire
- L'ouverture du follicule.

L'ovulation est déclenchée par le pic de LH qui survient par rétroaction positive par l'élévation du taux d'œstradiol (> 300 pg/ml) (5). L'augmentation croissante des taux d'œstradiol stimule la sécrétion pulsatile de GnRH (sécrétion toutes les 60 minutes) (8). La conjonction de ces deux phénomènes induit le pic de LH vers le 14^{ème} jour du cycle.

Ces phénomènes endocriniens induisent :

- La libération du complexe cumulo-ovocytaire due au pic de LH induisant une lyse du pied du cumulus proliger (5),
- L'ouverture du follicule induit également par le pic de LH,
- Puis l'expulsion du complexe cumulo-ovocytaire de par l'activité contractile du follicule. Cette expulsion conduit le complexe cumulo-ovocytaire vers la lumière de la trompe de Fallope.

La phase lutéale

La phase lutéale est caractérisée par un ralentissement de la sécrétion pulsatile de la GnRH (toutes les 3-4 heures), ce qui permet le maintien de la sécrétion pulsatile de LH. Le follicule va se restructurer et le corps jaune cyclique va se former. Le corps jaune formé après l'ovulation dure environ 14 jours puis rentre en apoptose, c'est le phénomène de lutéolyse (8).

Des variations hormonales s'ensuivent :

- Le corps jaune sécrète de la progestérone, de l'œstradiol, des androgènes et de l'inhibine A sous l'effet de la sécrétion pulsatile de LH (8) ;
- Le taux de progestérone augmente progressivement pour atteindre 15 à 30 ng/mL puis diminue (5), la baisse des taux de progestérone induit les menstruations ;
- Augmentation de l'œstradiol ;
- Le taux de LH rejoint sa valeur basale ;
- Le taux de FSH remonte progressivement après l'ovulation jusqu'à la fin de la phase lutéale où il atteint sa valeur maximale (5).

Le corps jaune gravidique échappe à l'apoptose en cas de grossesse grâce à l'élévation exponentielle des taux d'HCG sécrétée par le trophoblaste et par la remontée de progestérone.

3.2. La régulation hormonale du cycle ovarien

Le cycle ovarien est organisé par l'intervention de plusieurs facteurs neuro-hormonaux dont la seule manifestation clinique est l'hémorragie menstruelle qui annonce la fin du cycle. Il est le résultat d'interactions complexes entre l'ovaire et le système hypothalamo-hypophysaire. La coordination est principalement assurée par un système de rétrocontrôle. On parle de feedback, c'est-à-dire quand l'hormone déversée participe à la régulation de sa propre sécrétion par effet de rétroaction. (10)

L'hypothalamus

L'hypothalamus est une petite région située au niveau des parois du IIIème ventricule qui règne sur le système endocrinien. L'hypothalamus reçoit des messages nerveux et chimiques, il module les sécrétions hypophysaires qui vont ainsi régler le cycle. On parle de complexe hypothalamo-hypophysaire (9). Les neurones hypothalamiques, principalement situés dans le noyau arqué vont sécréter la GnRH ou Gonadoréline (10). La GnRH est un décapeptide

situé sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse (10). Elle est sécrétée de façon pulsatile et agit au niveau des cellules gonadotropes grâce aux récepteurs de la GnRH. Ce sont des protéines membranaires dont le mécanisme d'action repose sur une mobilisation du calcium intracellulaire et sur l'ouverture des canaux calciques. L'ouverture des canaux calciques, par la liaison de la GnRH à ses récepteurs, entraîne une augmentation du calcium intracellulaire dans la cellule gonadotrope ainsi qu'une activation de sous-unités des gonadotrophines (9). On observe aussi que l'administration continue de GnRH provoque un blocage des canaux calciques, ainsi qu'une diminution du nombre de récepteurs : on appelle ce phénomène la « désensibilisation ». Le caractère pulsatile de la sécrétion de GnRH est donc primordial à une réponse hypophysaire normale.

La GnRH contrôle la sécrétion de FSH et de LH. La variation de fréquence de la pulsativité de la sécrétion de GnRH détermine le rapport de sécrétion LH/FSH. Si la fréquence de sécrétion de GnRH diminue, cela entraîne une diminution du rapport LH/FSH circulant (9). La régulation de l'hypothalamus est mal (9) connue, cependant deux phénomènes se distinguent :

- Phénomène de feedback négatif : les taux circulants importants de stéroïdes sexuels freinent la sécrétion de gonadotrophines, et inversement ;
- L'action du système nerveux central : il existe des fibres nerveuses aboutissant au niveau de la terminaison du neurone neurosécrétant sur le vaisseau porte, qui sont capables de contrôler la libération des gonadotrophines dans le système porte.

La dopamine et la sérotonine ont un rôle inhibiteur tandis que l'Acide gamma-aminobutyrique (GABA), les endorphines, le VIP (vasoactive intestinal polypeptide) et le monoxyde d'azote ont un rôle activateur dans l'activité pulsatile de la GnRH (9).

L'hypophyse

Les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure sécrètent deux hormones glycoprotéiques : la FSH et la LH :

- La FSH (Follicle Stimulating Hormone) est une hormone folliculostimulante dont la demi-vie plasmatique est de 170 minutes (10). Grâce aux récepteurs spécifiques à la FSH des cellules de la granulosa, elle contrôle le développement des follicules ovariens (9) ;
- La LH (Luteinizing Hormone) est une hormone lutéo-stimulante dont la demi-vie plasmatique est de 60 minutes (10). La LH contrôle la sécrétion des stéroïdes ovariens par l'intermédiaire de récepteurs

spécifiques situés sur les cellules de la thèque interne, de la granulosa puis du corps jaune (9).

Ces deux gonadotrophines sont constituées de deux sous-unités : la sous-unité alpha commune aux deux hormones, et la sous-unité bêta spécifique à chacune (10). La sécrétion de FSH et de LH est contrôlée par une sécrétion pulsatile à intervalles réguliers d'une décapeptide hypothalamique : la GnRH (9). La LH stimule la stéroïdogénèse de la cellule thécale du follicule immature et induit la transformation du cholestérol en prégranolone puis testostérone et estradiol. Le 17 bêta-estradiol est nécessaire au développement des cellules de la granulosa. Les deux androgènes forment quant à eux les précurseurs de la synthèse de l'estradiol au sein de la cellule de la granulosa (10). Dans le follicule dominant, l'estradiol produit par la cellule thécale et les cellules de la granulosa, en synergie avec la FSH, permet la multiplication des cellules de la granulosa et induit la formation de nouveaux récepteurs à la FSH, ce qui conduit à la croissance du follicule (10). Le récepteur de la FSH est composé de trois régions : un domaine extracellulaire, sept domaines transmembranaires et un domaine intracellulaire. (13). Il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G.

Il existe un polymorphisme du récepteur de la FSH corrélé à la sensibilité du récepteur à la FSH (13). En effet, selon une étude, le génotype sérine/sérine du récepteur à la FSH pourrait être associé à une sensibilité plus faible à la FSH (13). Chez les patientes Serine/Sérine, on note un nombre significativement plus élevé de follicules centraux, ainsi ces patientes-là ne présentent pas d'insuffisance ovarienne. Ceci témoigne d'une sensibilité du récepteur de la FSH qui est moindre, d'où l'augmentation compensatrice de la sécrétion hypophysaire de FSH (13). L'intérêt de ce dépistage du polymorphisme du récepteur de la FSH donne donc la possibilité au clinicien d'ajuster les doses de départ de FSH exogène en vue d'un recrutement multi-folliculaire (13).

Les ovaires

Les ovaires assurent la sécrétion de trois types d'hormones : les œstrogènes, la progestérone et les androgènes.

- Les estrogènes

Les deux estrogènes physiologiques principaux sont l'estrone et surtout la 17 – β – estradiol (ou estradiol). (11)
Les estrogènes ont une action sur des tissus cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, surtout répartis dans le tractus génital. Ils peuvent exercer leur action même sur des tissus au repos (11). La sécrétion d'œstradiol est dépendante d'un système de rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire. Trois composantes se distinguent : le noyau arqué de l'hypothalamus, les gonadotrophines et l'ovaire. Le noyau arqué émet un signal qui entraîne une décharge de GnRH dans la circulation porte hypophysaire. En réponse à cette sécrétion, les cellules gonadotropes

libèrent de façon pulsatile de la LH et de la FSH. De ce fait, les follicules ovariens immatures augmentent de taille et vont sécréter des quantités croissantes d'œstradiol jusqu'à atteindre un pic circulant vers le milieu du cycle. Ceci dure 14 jours.

L'importance de la réponse à chaque pulsation de GnRH est contrôlée par l'œstradiol qui agit lui-même sur les cellules gonadotropes hypophysaires : c'est l'effet feed back.

La synthèse des œstrogènes par l'ovaire est stimulée par la sécrétion de FSH par l'hypophyse (rétrocontrôle positif), tandis que la sécrétion d'œstrogènes diminue la synthèse de la FSH par l'hypophyse (rétrocontrôle négatif). (9)

Le nombre de sites récepteurs au β estradiol et à la progestérone augmente progressivement pendant la phase pré ovulatoire sous l'influence du 17β estradiol ovarien et diminue progressivement au cours de la phase post-ovulatoire sous l'action de la progestérone lutéale (9).

Les fonctions des estrogènes sont diverses :

- L'estrogène est une hormone proliférative, en particulier sur la muqueuse vaginale et utérine. Les taux d'estrogènes circulant agissent directement sur la prolifération et la trophicité de la muqueuse. Ils favorisent la prolifération cellulaire et inhibe la desquamation des couches superficielles ;
- Action sur le col utérin : l'abondance, la clarté, la filance et la cristallisation en « feuilles de fougère » de la glaire cervicale dépendent directement du taux d'œstradiol circulant. Il dilate le col utérin permettant le passage des spermatozoïdes en phase ovulatoire ;
- La glande mammaire est sensible aux estrogènes mais ne suit pas la fluctuation de leurs taux ;
- Rôle trophique sur tout le tractus génital : petites lèvres, muqueuse urétrale, glandes de Skène et de Bartholin, ovaire, musculature tubaire et myomètre ;
- Effets métaboliques :
- Métabolisme de l'os : l'œstradiol augmente la trame protéique osseuse et favorise l'absorption intestinale du calcium; il a une action directe sur les cellules du tissu osseux avec la calcitonine et la parathormone.
- Métabolisme lipidique : l'œstradiol diminue le cholestérol total et le taux plasmatiques de triglycérides protégeant ainsi l'organisme des maladies cardio-vasculaires.

- La progestérone

La progestérone est une hormone principalement sécrétée durant la phase sécrétoire (post-ovulatoire) du cycle ovarien par les cellules de la granulosa du corps jaune. Dans la première partie du cycle ovarien, le taux de progestérone est stable et faible, puis commence à augmenter 12 heures après le début du pic de LH. Il atteint son maximum en milieu de phase lutéale, puis diminue suite à l'atrophie du corps jaune, sauf en cas de grossesse. La

progestérone est une hormone progestative, son rôle est de favoriser l'implantation puis le développement d'une grossesse (12). Les fonctions de la progestérone sont diverses (12) :

- Action « anti-estrogène » sur la muqueuse vaginale, action antiproliférative et accélération du processus de desquamation ;
 - Transformations sécrétoires de l'endomètre prolifératif qui prend l'aspect de « dentelle utérine » le rendant apte à la nidation d'un œuf fécondé ;
 - Rôle capital de la progestérone dans la préparation de la muqueuse à la nidation ;
 - Diminution de la production de glaire de l'épithélium glandulaire endocervical. La glaire s'épaissit et devient hostile aux spermatozoïdes ;
 - Diminution des cellules ciliées et de sécrétion de fluide de l'épithélium tubaire ;
 - Action de la progestérone sur le tissu mammaire préparé par les estrogènes, induisant une poussée proliférative expliquant les phénomènes congestifs mammaires de la fin du cycle menstruel ;
 - Régulation de la sécrétion des gonadotrophines par l'intermédiaire de la GnRH hypothalamique.
-
- Les androgènes

L'ovaire sécrète également des androgènes, l'androsténone dont la fonction essentielle est de participer à la synthèse des œstrogènes (5).

IV. De la fécondation a la nidation

4.1. La fécondation

La reproduction humaine normale repose sur la réalisation d'un rapport sexuel complet en période péri-ovulatoire, permettant la rencontre des gamètes. Ceci comprend une érection suffisamment stable pour permettre une intromission de la verge jusqu'au fond de la cavité vaginale et une éjaculation au contact du col utérin (5). Le spermatozoïde doit alors atteindre l'ovocyte de deuxième ordre. La fécondation est l'union des deux gamètes haploïdes masculin et féminin qui aboutit à la formation d'un embryon diploïde (5).

La fécondation se déroule en plusieurs étapes :

Le coït

Lors d'un rapport sexuel, l'éjaculat est déposé dans le cul-de-sac postérieur du vagin, au contact du col et coagule immédiatement. Durant la période péri-ovulatoire (soit un à trois jours seulement dans un cycle menstruel normal, correspondant au pic pré-ovulatoire d'œstradiol) la glaire vaginale est alcaline et possède les caractéristiques physico-chimique optimale permettant la survie des spermatozoïdes et leur passage à travers celle-ci. Après leur passage du col vers la cavité utérine, le péristaltisme utérin propulse les spermatozoïdes vers les orifices tubaires. (5)

Le transit tubaire

Seulement quelques spermatozoïdes pourront franchir la jonction utéro-tubaire agissant comme un sphincter et permettant périodiquement le passage des spermatozoïdes de l'utérus dans les trompes. Les spermatozoïdes flottent alors dans le liquide tubaire dont les mouvements sont assurés par le péristaltisme pariétal et par l'activité ciliaire de l'épithélium de la trompe. Ils passent de l'isthme vers l'ampoule puis la cavité péritonéale sous forme de bolus successifs (5). Seule une faible partie des spermatozoïdes de l'éjaculat se retrouve dans l'ampoule tubaire qui est le site de la fécondation, la plupart sont détruits par phagocytose dans la cavité utérine (5). Les spermatozoïdes gardent leur pouvoir de fécondité au moins 48 heures, ce qui explique qu'un rapport peut être fécondant bien avant le moment de l'ovulation.

Migration de l'ovocyte

Les franges pavillonnaires captent le cumulus expulsé lors de l'ovulation et l'entraînent dans l'ampoule homolatérale vers la trompe et l'utérus. Le transport de l'ovaire à la trompe se fait en moins de 7 heures (5). Le

complexe cumulo-ovocytaire reste dans l'ampoule environ 72 heures mais l'ovocyte reste fécondable seulement 24 heures. L'ovocyte est alors acheminé vers l'utérus qu'il soit fécondé ou non (5).

Pénétration du spermatozoïde dans le complexe cumulo-ovocytaire

Le spermatozoïde doit franchir le complexe cumulo-ovocytaire composé des cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte au moment de son expulsion du follicule de De Graaf.

Le spermatozoïde doit traverser la zone pellucide qui entoure l'ovocyte. Il se fixe à sa surface, modifie la structure de sa tête et franchit l'épaisseur de la paroi.

Le spermatozoïde arrive alors dans l'espace péri vitellin situé entre l'ovocyte et sa zone pellucide. Leurs membranes fusionnent, la membrane plasmique du spermatozoïde s'intègre à celle de l'ovocyte.

Activation de l'ovocyte et reprise de la méiose

La pénétration du spermatozoïde déclenche une « activation » de l'ovocyte qui correspond à une libération massive de calcium intracellulaire. Ceci entraîne un processus qui modifie la pellucide pour la rendre imperméable aux spermatozoïdes et évite ainsi la polyspermie (5). L'activation entraîne également une reprise de la méiose de l'ovocyte resté bloqué en métaphase 2 ; s'enchaîne alors l'anaphase, la télophase et la seconde division méiotique avec expulsion du deuxième globule polaire. Le globule polaire et l'ovocyte possèdent alors chacun n chromosomes. Suite à la fécondation (3 à 6 heures après) apparaît la première cellule de l'embryon ou « zygote » diploïde (5).

4.2. Développement embryonnaire et migration de l'œuf

Les premières divisions embryonnaires dépendent uniquement du génome maternel alors que le génome propre de l'embryon (d'origine mixte, maternelle et paternelle) apparaît entre les stades 4 et 8 cellules.

Le zygote commence à se diviser environ 24 heures après la fécondation. Au-delà du stade 16 cellules, la structure de l'œuf change et est formée par des blastomères étroitement accolés : c'est le stade de « morula compactée » (5). Apparaît alors un axe de polarité auprès duquel vont se diviser les cellules. La morula se divise et forme le blastocyste, composé de 32 à 64 cellules réparties en deux populations distinctes : le bouton embryonnaire, qui est une masse cellulaire interne à l'origine du futur embryon, et le trophoblaste, cellules périphériques qui prendront part à la formation du placenta.

La multiplication des blastomères continue, dans la pellucide (donc les blastomères deviennent de plus en plus petits) transformant le blastocyste en un stade 180 cellules appelé blastocyste expansé.

L'œuf descend pendant sa multiplication vers l'utérus grâce au courant du fluide tubaire et par le mouvement

ciliaire de la muqueuse. L'œuf reste 4 jours dans les trompes, qui ont pour rôle sa nutrition et son développement. Sous l'effet de l'augmentation du taux de progestérone, la jonction isthmo-tubaire s'ouvre, la pression locale baisse et vers le 4^{ème} jour après l'ovulation, l'œuf est éjecté dans l'utérus où il reste libre pendant environ 48 heures (5). Le trophoblaste se divise alors en 2 couches : le cytotrophoblaste (couche interne) et le syncytiotrophoblaste (couche externe).

4.3. La nidation

Environ 6 jours après l'ovulation, l'œuf s'implante dans l'utérus. L'œuf éclos, il sort de la pellucide et pénètre la muqueuse endométriale grâce à l'action protéolytique du syncytio-trophoblaste et atteint les capillaires. Des jonctions apparaissent entre les microvillosités du syncytio-trophoblaste et l'épithélium endométrial.

Au 10^{ème} jour, l'embryon est totalement inclus dans l'endomètre. Durant les 11^{ème} et 12^{ème} jours, ils se creusent des lacunes au sein du trophoblaste formant un réseau créant les espaces inter villositaires du placenta. C'est alors qu'une communication entre la vascularisation maternelle et le réseau lacunaire apparaît (5).

L'implantation de l'embryon n'est possible que dans une période donnée, appelée « fenêtre d'implantation », dans laquelle les facteurs endométriaux favorisent l'implantation de l'œuf.

Avant cette période, l'œuf est libre dans l'utérus, c'est la période « neutre ». Après cette période, tout embryon sera lysé, c'est la « période réfractaire » (5).

DEUXIEME PARTIE

LA FECONDATION IN VITRO

V. Définitions et épidémiologie

On parle d'infertilité lorsqu'en absence de toute contraception et malgré des rapports réguliers et assez fréquents, un couple ne réussit pas à concevoir un enfant au bout de deux ans. On considère qu'en l'absence de toute anomalie, un couple fertile a environ 25% de chances par cycle d'obtenir une grossesse. Environ 15% des couples en âge de procréer consultent pour une difficulté à obtenir une grossesse (14)

On appelle Assistance Médicale à la Procréation (AMP), les pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel (14). L'AMP englobe plusieurs techniques dont les indications sont variables, comme l'insémination artificielle (insémination artificielle de couple IAC ou insémination artificielle avec donneur IAD), la fécondation in vitro (classique ou avec injection intra-cytoplasmique du spermatozoïde dans l'ovocyte FIV-ICSI) et le don de gamètes. L'insémination artificielle consiste à introduire le sperme du conjoint (ou d'un donneur) dans l'utérus de la patiente. Cette technique nécessite de ce fait un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles ainsi qu'au moins une trompe de Fallope saine et perméable. Par cette technique, les spermatozoïdes sont simplement déposés et ils feront leur travail de remontée de l'utérus vers l'ovaire où la rencontre avec le follicule ovarien aura lieu. Ainsi l'insémination artificielle sera proposée aux couples dont l'infertilité est due à une origine masculine, ou due à un défaut de glaire cervicale, ou due à une endométriose.

La FIV quant à elle a pour but d'assurer la rencontre de l'ovocyte et du spermatozoïde en dehors de l'organisme lorsque c'est impossible de manière naturelle. La FIV sera proposée aux couples dont l'infertilité est due à un défaut "mécanique", plus fréquemment lors d'anomalies des trompes de Fallope qui empêchent la remontée naturelle des spermatozoïdes jusqu'à l'ovaire. La FIV sera également proposée en cas d'échec de l'insémination artificielle ou encore en cas d'infertilité inexplicée. Plus de 200 000 enfants ont été conçus par FIV en France en 30 ans (14). En 2008, sur 19 327 tentatives de FIV, 23% de grossesses échographiques ont été observées soit 4540, et 4160 enfants nés vivants. Sur 31 161 tentatives de FIV-ICSI, 26% de grossesses échographiques ont été obtenues soit 8058 embryons et 7423 enfants nés vivants (14).

En ma qualité de pharmacien, j'ai observé une augmentation importante d'ordonnances de processus de FIV ce qui m'a interpellé et poussé à approfondir mes connaissances sur le sujet afin d'apporter une aide optimale aux patientes.

La fécondation in vitro (FIV) est une technique d'assistance médicale à la procréation dont le but est d'assurer la

rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde un vitro, c'est-à-dire en dehors de l'organisme, dans les cas où cette rencontre est impossible de façon naturelle. Plus de 200 000 enfants ont été conçus par FIV en France en 30 ans. (14). La FIV est une technique d'AMP proposée à des couples hétérosexuels, en âge de procréer, mariés ou en vie commune depuis plus de deux ans. Les deux membres du couple doivent être vivants au moment du geste thérapeutique. Le décès de l'un des partenaires ou la séparation du couple mettent fin à l'intervention (14).

En première intention, la FIV s'adresse à des femmes avec anomalies tubaires ou annexielles à pronostic chirurgical défavorable, ou encore lors de problèmes pelviens tels que des séquelles adhérentielles extensives ou aux femmes souffrant d'endométriose (implantation de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine et souvent à l'origine d'infertilité). En première intention, la FIV s'adresse également aux infertilités masculines avec perturbations spermatiques incompatibles avec la réalisation d'insémination artificielle de couple. En seconde intention, la FIV est proposée après échec des thérapeutiques habituelles d'AMP : stérilités rebelles, multifactorielles, après un long passé d'efforts infructueux et avant que l'âge de la femme ne soit trop avancé (19). La FIV sera proposée également dans les cas de stérilités dites idiopathiques.

VI. Exploration du couple infertile

6.1. Bilan d'infertilité masculine

Le sperme ou éjaculat est constitué de plusieurs liquides dans lesquels les spermatozoïdes sont maintenues. Le sperme est constitué de plusieurs sécrétions : sécrétions prostatiques, sécrétions des épидидymes, sécrétions des vésicules séminales et sécrétions des glandes de Cowper. Un sperme est qualifié de normal quand sa densité en spermatozoïdes est comprise entre 20 et 200 millions de spermatozoïdes par millilitres. Plusieurs examens permettent de mettre en évidence un défaut de qualité du sperme à l'origine d'une infertilité.

L'anamnèse

L'anamnèse comprend l'histoire médicale et reproductive ainsi qu'un examen physique de l'homme infertile. Cet examen explore les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux généraux ainsi que l'histoire de l'infertilité et des échecs de la reproduction. La mise en évidence de la cryptorchidie (non descente testiculaire) est l'un des principaux éléments de cet interrogatoire. La cryptorchidie uni ou bilatérale engendre un risque augmenté d'infertilité (15). L'anamnèse explore également le mode de vie de l'homme, et particulièrement son exposition à des éventuels toxiques ou à des substances addictives (15). On note un effet délétère du tabagisme masculin sur la fertilité, et la diminution des chances de succès pour concevoir par AMP. Les professions exposant l'homme à des températures élevées sont également mises en cause (boulangier, soudeur...) (15).

Echographie des voies génitales

L'échographie scrotale chez l'homme permet la détection de lésions scrotales, y compris cancéreuses, non détectées à l'examen clinique (15). C'est pour cela que l'échographie scrotale est vivement recommandée y compris chez un homme ayant un examen clinique normal.

La spermiologie

La spermiologie est un examen fondamental chez l'homme dont la réalisation est systématique. Les paramètres explorés sont la concentration (numération) des spermatozoïdes, leur mobilité et la morphologie des spermatozoïdes dans un sperme recueilli après trois à cinq jours d'abstinence sexuelle. Les valeurs de référence des principaux paramètres spermatiques publiées par l'OMS en juin 2010 sont les suivantes (15):

- Volume de l'éjaculat > 1,5 mL
- Concentration des spermatozoïdes dans l'éjaculat > $15 \cdot 10^6$ /mL
- Nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat > $39 \cdot 10^6$ /éjaculat

- Proportion de spermatozoïdes mobiles progressifs à 1heure (rapides et lents) > 32%
- Proportion de spermatozoïdes immobiles à 1heure < 60%
- Vitalité > 58%

Le spermogramme est toujours associé au spermocytogramme : il permet l'analyse de la morphologie des spermatozoïdes, la valeur doit être supérieure ou égale à 4% de formes typiques (15). Cependant, il faut noter que les résultats du spermogramme montrent une grande variabilité inter et intra-individuelle qui limite l'interprétation d'un examen isolé. Le spermogramme peut révéler différents troubles de l'éjaculat rendant la fécondation difficile naturellement. Les troubles de l'éjaculat peuvent être différents :

- une aspermie est une absence d'éjaculat
- une azoospermie est une absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat
- une asthénospermie reflète un volume inférieur à 50% de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat
- une cryptoospermie est une numération de spermatozoïdes entre 10 000 et 100 000 mais invisibles à l'examen microscopique
- une hypospermie est un volume d'éjaculat inférieur à 2mL
- une hyperspermie est un volume d'éjaculat supérieur à 6 mL
- une leucospermie est une numération de leucocytes supérieur à 1 million/mL
- une nécroospermie est une absence de spermatozoïdes vivants dans l'éjaculat
- une oligospermie est une numération de spermatozoïdes inférieure à 20 millions/mL, elle est dite sévère quand elle est inférieure à 5 millions/mL
- -une tératoospermie est une numération inférieure à 30% de spermatozoïdes normaux.

La spermoculture

La spermoculture est une analyse de la biochimie du sperme. Elle consiste en la recherche de germes dans le sperme. La spermoculture est imposée par le guide de bonnes pratiques en assistance médicale à la procréation tous les six mois aux hommes infertiles. (15)

Mesure de la fragmentation de l'ADN

C'est un test évaluant la fragmentation de l'ADN contenu dans le noyau des spermatozoïdes. Cependant, cet examen n'est pas systématique dans la prise en charge par AMP.

Test post-coïtal ou tel de Huhner

Le test post-coïtal (TPC) est un examen transversal qui explore à la fois des aspects spermatiques, féminins et sexologiques. (15) Il étudie l'interaction entre la glaire cervicale et le sperme. Cet examen microscopique du mucus cervical est réalisé quelques heures (10-12heures) après un rapport sexuel, afin d'identifier la présence de spermatozoïdes mobiles dans la glaire. On note cependant une très grande variabilité dans la technique inter et intra-opérateur ainsi que des conditions de réalisation très rigoureuses.

Bilan hormonal

Le bilan endocrinien est réalisé en cas d'azoospermie ou d'oligo-asthéo-zoospermie sévère (< 5 millions/mL) de troubles érectiles avec baisse de la libido ou de signes cliniques d'endocrinopathie (16). En première intention, les dosages de la testostéronémie matinale et de la follicule stimulating hormone (FSH) plasmatique permettent la classification des oligo-azoospermie en "hypo, normo ou hyper" gonadotrophique. Ainsi la diminution de la FSH et de la testostérone traduit une oligo ou azoospermie hypogonadotrophique, et une augmentation de la FSH avec diminution de la testostérone traduisent une oligo ou azoospermie hypergonadotrophique (16). Dans les cas où le taux de testostérone est diminué avec un taux de FSH normal ou diminué, un dosage d'Hormone Lutéinisante(LH) et un dosage de prolactinémie sont indiqués (16). Le niveau d'atteinte hypothalamique, quant à lui, est évalué grâce au test dynamique par stimulation à la GnRH (16).

Bilan génétique

Le bilan génétique a un intérêt diagnostique et pronostic lors de la FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (FIV-ICSI). Les caryotypes anormaux les plus fréquents sont le syndrome de Klinefelter 47, XXY, le syndrome du double Y et les anomalies de structure comme la translocation robertsonienne équilibrée. (16) Avant la FIV-ICSI, à des fins de conseils génétiques on fera une recherche de microdélétions des régions AZF et une étude du gène CFTR.

Biopsie testiculaire

L'acte de biopsie testiculaire sert essentiellement pour la FIV-ICSI en tant que geste thérapeutique, en plus d'être un acte diagnostique ou pronostique. Elle fait suite au bilan génétique, elle est associée à une extraction et une cryopréservation des spermatozoïdes. (16)

Examens complémentaires de seconde intention

- Recherche d'une éjaculation rétrograde: ce test est réalisé sur des urines alcalinisées après un orgasme. Si le nombre de spermatozoïdes retrouvés dans les urines est supérieur à celui de l'éjaculat alors l'éjaculation rétrograde est suspectée.

- Bilan d'auto-immunisation antispermatozoïde : ce test est réalisé en cas d'auto-agglutinats spontanés du sperme, d'asthénozoospermie, de nécrozoospermie, de stérilité inexplicée, de test post-coïtal négatif, d'infection ou d'inflammation génitale, d'antécédents de chirurgie urogénitale, d'échec d'une fécondation in vitro. (16)
- Biochimie du plasma séminale: ce test permet de préciser plusieurs points (16) :
 - le niveau d'obstruction en cas d'azoospermie, la topographie et l'évolution d'une infection (sous traitement) par le dosage de marqueurs séminaux.
 - la diminution du volume de l'éjaculat par carence androgénique
 - une obstruction des canaux éjaculateurs ou une agénésie des vésicules séminales révélés par une baisse du fructose associée à un pH acide.
 - un obstacle en aval ou une lésion épидидymaire révélés par une diminution de la carnitine libre et de l'alphaglucohydrolase.
- Test de migration-survie : c'est un test de mobilité et de survie à 24 heures des spermatozoïdes permettant leur sélection afin de pouvoir être utilisés en AMP.

6.2. Bilan d'infertilité féminine

Tout commence par une évaluation du cycle menstruel et par un examen gynécologique à l'occasion duquel le médecin recueille les informations susceptibles d'orienter son diagnostic. Des examens complémentaires sont souvent nécessaires. L'évaluation du cycle menstruel nécessite des dosages des hormones dans le sang, un examen de la glaire cervicale, la réalisation d'un caryotype et des examens complémentaires comme une échographie de la région génitale, une hystérosalpingographie, et plus ou moins une coelioscopie. Rappelons qu'en fonction des résultats obtenus, il est parfois nécessaire de répéter certains examens en vue d'une bonne orientation vers telle ou telle technique d'Assistance Médicale à la Procréation.

Interrogatoire

L'objectif de l'interrogatoire sera d'orienter le diagnostic et le pronostic pour la prise en charge par AMP. Les éléments de réponse peuvent orienter vers les causes de l'infertilité (17) :

- Sur les antécédents médico-chirurgicaux : l'antécédent de pathologies médicales peut interférer avec la mise en place de traitements pour l'infertilité de par la maladie elle-même ou par son éventuelle déséquilibre (pathologies

cardiaques, rénales, endocriniennes...). Les éventuels antécédents d'interventions chirurgicales surtout au niveau abdomino-pelvien peuvent créer des adhérences pouvant être à l'origine d'une infertilité mécanique.

- L'âge de la patiente : c'est le premier paramètre à définir afin d'orienter la technique et le pronostic d'AMP.
- Le cycle menstruel : l'âge de la ménarche, l'abondance des règles et la longueur des cycles orientent le diagnostic. Une ménarche précoce peut être associée à une endométriose et une ménarche tardive à un syndrome d'ovaires polykystiques. Un allongement de la longueur des cycles peut faire penser à une anomalie de l'ovulation. On parle de spanioménorrhée lorsque les cycles sont supérieurs à quarante jours. Le raccourcissement des cycles doit faire penser à une déficience ovarienne (cycle inférieur à 25 jours).
- La durée de l'infertilité est également un facteur pronostic dans la prise en charge par AMP.
- La présence de dysménorrhée et de douleurs pelviennes chroniques : la révélation à l'interrogatoire de dysménorrhées ou de dyspareunie profonde doit faire l'objet d'une recherche d'endométriose chez la patiente.
- La gestité de la patiente : consiste en la recherche de grossesses antérieures, d'enfants nés vivants ou d'avortements spontanés.
- Le mode de vie est un élément important dans la prise en charge. La recherche d'un tabagisme actif ou passif au sein du couple est essentielle du fait de l'action délétère du tabagisme sur la réserve ovarienne, et la fertilité spontanée.

Examen clinique

- Poids et taille : l'indice de masse corporel de la patiente doit être établi. Un IMC bas fait évoquer une origine hypothalamique (avec plus ou moins une anorexie mentale) tandis qu'un IMC élevé peut engendrer un risque de dysovulation. Une perte de poids peut être demandée avant le début de la prise en charge de la patiente.
- Examen gynécologique : l'examen clinique permet d'apprécier l'aspect du col, la morphologie de l'utérus, ceci permettant de poser un éventuel diagnostic d'endométriose, ou la suspicion de fibromes utérins.

Dosages des hormones

- Bilan hormonal : Ce bilan permet une exploration de l'axe gonadotrope, de dépister une éventuelle dysovulation, d'orienter la prise en charge par AMP et d'établir un pronostic ovarien (17). Devant une aménorrhée un test au DUPHASTON® est établi. La chute de progestérone plasmatique qu'il engendre permet un déclenchement des menstruations en situation normale. Deux cas se présentent: après dix jours

sous DUPHASTON®, si présence de règles, on réalise un bilan hormonal de base le troisième jour de règle et on confirme l'imprégnation estrogénique. En l'absence de règles, on réalisera le plus tôt possible un dosage hormonal et une échographie pelvienne.

- Bilan de l'axe gonadotrope : L'évaluation de la réserve ovarienne se fait à l'aide de dosage de la FSH, de la LH, du 17-bétabœstadiol, le troisième jour du cycle. Une interprétation croisée de ces dosages est impérative.
 - un taux de FSH et de LH bas associé à un taux d'œstadiol bas correspondent à un hypogonadisme hypogonadotrope et oriente la recherche vers une origine haute (hypothalamique ou hypophysaire) (17).
 - un taux de FSH normal associé à un taux du 17-bœta-œstadiol élevé (>50 pg/mL) oriente le diagnostic vers un début de déficience ovarienne.
 - une FSH élevée associée à un taux d'œstadiol normal ou bas laisse penser à une déficience ovarienne avérée (17).
 - un œstadiol élevé associé à un taux de FSH normal, un taux de LH élevé et une inversion du rapport FSH/LH sont souvent présents lors d'un syndrome des ovaire polykystiques. (17)
- L'hormone antimüllœrienne (AMH) : L'AMH est un très bon marqueur quantitatif de la réserve ovarienne. L'AMH est une hormone peptidique sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules antraux avant le stade de sélection folliculaire FSH dépendante. Le taux d'AMH reste constant tout au long du cycle et d'un cycle à l'autre. Son dosage permet d'établir un diagnostic, d'orienter la stratégie thérapeutique et d'établir un pronostic ovarien à la stimulation ovarienne. Une diminution d'AMH (< 2 pg/mL) révèle une altération de la réserve ovarienne et une augmentation du taux d'AMH est souvent en faveur du syndrome d'ovaires polykystiques (2 à 3 fois supœrieurs aux valeurs d'une patiente normo-ovulante). Ainsi, en fécondation in vitro, le dosage d'AMH permet le pronostic de la réponse ovarienne à la stimulation et permet d'établir une corrélation avec le nombre d'ovocytes à ponctionner. (17)
- Dosage de la progestœrone : Le dosage de la progestœrone permet de renseigner sur l'apparition ou non de l'ovulation. Ce dosage s'effectue en deuxième partie du cycle, vers le 22-24ème jour du cycle. Une ovulation normale est révélée par un taux de progestœrone de l'ordre de 10 ng /mL. (18) Un taux proche de zœro signifie qu'il n'y a pas eu ovulation. Des taux intermœdiaires laissent penser une insuffisance lutœale, gœnœralement consœcutive à une ovulation insuffisante. Le dosage de la progestœrone est un examen qui

peu à peu remplace l'utilisation de la courbe de température en de la trop grande variabilité inter et intra-individuelles et une sensibilité médiocre dans le cycle ovulatoire. (17)

Examen de la glaire cervicale

Ce test consiste en l'analyse de la pénétration et de la survie des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Celle-ci est prélevée, au niveau du col utérin, quelques heures après un rapport non protégé en période péri-ovulatoire (car changement de consistance de la glaire au long du cycle menstruel). Après analyse au microscope, on définit le nombre de spermatozoïdes mobiles dans la glaire. En cas de test négatif, on fera un test de pénétration croisée in vitro des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. (14)

L'hystérosalpingographie

C'est un examen qui permet d'évaluer la perméabilité tubaire et la morphologie utérine. Il est réalisé en première partie de cycle, juste après les menstruations. L'étude de la cavité utérine peut mettre en lumière plusieurs pathologies responsables d'infertilités comme la présence de malformation utérine congénitale à type d'utérus didelphe, uni ou bicorne, cloisonné ou arqué, d'utérus "distilbène", la présence de synéchie, de fibromes utérins ou encore de polypes utérins. (17) M'hystérosalpingographie est un examen de première intention dans le bilan de l'infertilité tubaire. Il permet le diagnostic de pathologies tubaires et d'obstructions tubaires avec une grande sensibilité. C'est un examen obligatoire avant toute AMP.

Echographie pelvienne

L'échographie pelvienne permet l'exploration de la paroi utérine, de la cavité utérine et des ovaires. Cette échographie est réalisée en seconde intention face à une suspicion d'anomalies de la paroi utérine ou de masses utérines (17). Elle permet de diagnostiquer un fibrome utérin qui suivant sa taille et sa localisation affecte plus ou moins la fertilité. Elle permet également de poser le diagnostic de polypes utérins, de kystes ovariens, de syndrome d'ovaires polykystiques. L'échographie est également demandée pour le compte des follicules antraux (CFA) de chaque ovaire, ce qui permet d'orienter vers le type de technique d'AMP et vers le type de stimulation ovarienne (17).

Caryotype

Le caryotype est établi pour les patientes présentant des avortements spontanés à répétition. On recherche des anomalies de type translocation réciproque (présente chez 2,8 à 3,6% des couples à avortements spontanés à répétition) et anomalies de type translocation robertsonienne (0,5 à 1,8% des couples) ou anomalies du nombre de gonosomes 5syndrome de Turner). (17)

Orientation thérapeutique

Classification OMS des troubles de l'ovulation					
OMS	Groupe I	Groupe IIa	Groupe IIb	Groupe III	
Origine	Centrale	Idiopathique	OPK	Insuffisance ovarienne	
Test au progestatif	--	+	+	+	--
FSH/LH	Basses	FSH>LH	LH>FSH	Normale	Elevées
E2 /INH B	Bas	N	N ou élevés	Elevé/Bas	Bas
Androgènes	Bas	N	Elevés	N	N
Echographie ovarienne	Normale OMF	Normale	OPK	Pauci folliculaire	

Figure 6 : classification OMS des troubles de l'ovulation (19)

VII. Les étapes de la FIV

Comme nous l'avons exposé précédemment, la FIV a pour but d'assurer la rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde en laboratoire. Le sperme du conjoint est recueilli par masturbation après trois à cinq jours d'abstinence sexuelle puis préparé au laboratoire. Le recueil des ovocytes quant à lui, est plus complexe car nécessite une ponction des ovaires, et nécessite généralement une courte hospitalisation pour la conjointe. Les gamètes sont ensuite mis en fécondation au laboratoire, in vitro, afin de réaliser la fécondation.

La FIV comporte plusieurs étapes, successivement: la stimulation ovarienne, le prélèvement des ovocytes, la fécondation in vitro par technique conventionnelle ou par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) puis le transfert des embryons dans l'utérus. Rappelons que seule l'étape de fécondation diffère entre une FIV conventionnelle et une FIV-ICSI, les autres étapes sont identiques.

7.1. La stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne a pour but de favoriser la sélection et le développement jusqu'à maturation de plusieurs follicules dans les ovaires de la femme car plus on a d'ovocytes mis en fécondation, plus la probabilité d'obtenir des embryons est grande.

Plusieurs protocoles de stimulation existent. Le plus souvent dans ces protocoles, on associe une hormone stimulant la croissance des follicules ovariens et une hormone bloquant la production des hormones hypophysaires endogènes. Celle dernière est utilisée afin d'éviter une ovulation spontanée qui empêcherait le recueil d'ovocytes. Cette hormone de "blocage" peut être administrée à la fin du cycle précédant le cycle de stimulation, ou dans les premiers jours de celui-ci. Chaque protocole est associé au profil de stérilité de la patiente établi dans les examens et par le bilan d'infertilité. Ces protocoles sont classés selon le type de blocage hypophysaire utilisé.

7.1.1. Les protocoles agonistes longs

Le protocole agoniste long consiste à désensibiliser complètement l'hypophyse avant de commencer l'administration de gonadotrophines. Ce processus de désensibilisation de l'hypophyse nécessite quelques jours. Il est obtenu grâce à l'administration d'analogues agonistes de la GnRH. Ces derniers entraînent, en premier lieu, une libération transitoire et puissante de LH et FSH, appelé l'effet "flare-up" puis provoquent une désensibilisation des récepteurs à la GnRH. Ils existent deux protocoles agonistes longs en fonction de la dose d'agoniste de la GnRH administrée : le protocole agoniste long forme retard et le protocole agoniste long forme quotidienne (20).

a) protocole long forme retard :

Ce protocole consiste à administrer (souvent en intramusculaire) une dose d'agoniste de la GnRH unique et forte en tout début des règles ou pendant la phase lutéale. Ceci permet d'éviter la présence du follicule dominant qui à cause du manque de FSH engendré par l'agoniste de la GnRH peut subir l'atrésie et se transforme en kyste fonctionnel (20)

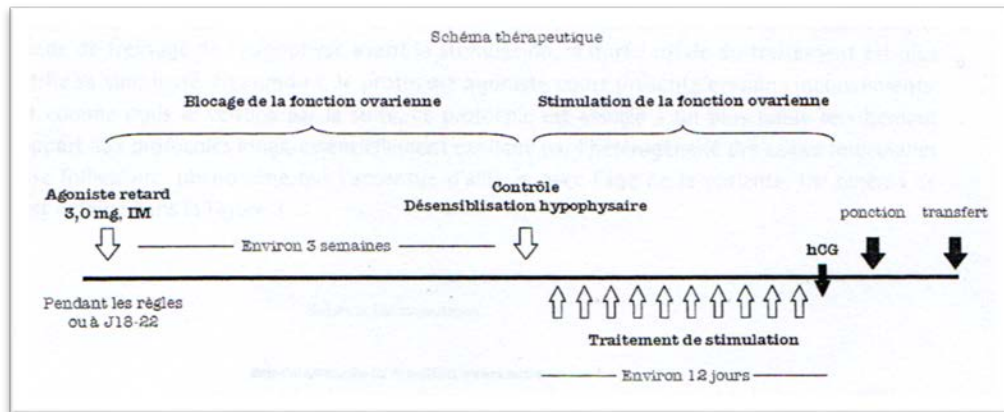


Figure 7 : protocole agoniste long (forme retard) (20)

b) Protocole long forme quotidienne

Ce protocole repose sur le même schéma que le précédent mise à part que les injections d'agoniste de la GnRH sont répétées quotidiennement. Ceci engendre un mini effet flare-up à chaque dose jusqu'à la désensibilisation de l'hypophyse à la GnRH. Le démarrage peut se faire en début de règles ou après l'ovulation. Soulignons que dans ce protocole, le freinage obtenu est moins fort et moins durable que dans le protocole long forme retard.

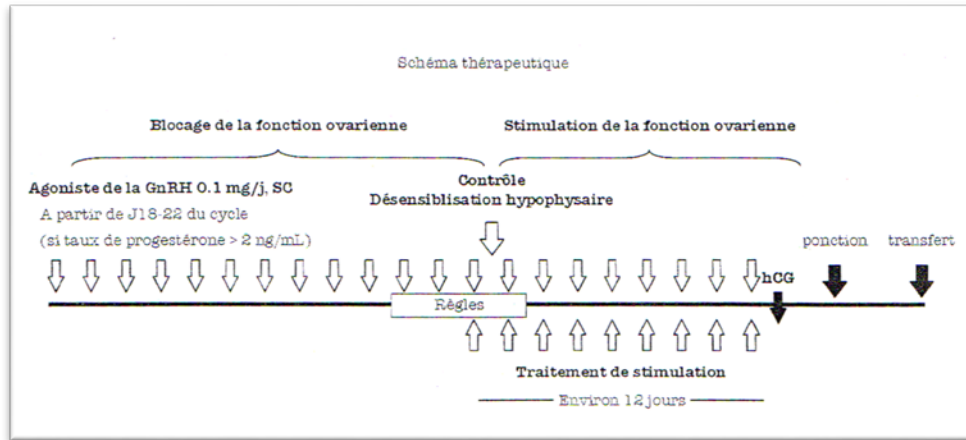


Figure 8 : protocole agoniste long (forme quotidienne) (20)

7.1.2. Le protocole agoniste court

Le protocole agoniste court consiste en l'administration des gonadotrophines exogènes simultanément avec le blocage hypophysaire (20). Le but de faire ces deux actions en simultanée est d'augmenter la puissance de stimulation ovarienne. Ce protocole est qualifié de simple de par l'absence de période de freinage de l'hypophyse avant la stimulation. Cependant, le fait de stimuler en début de phase folliculaire, engendre une hétérogénéité de taille des follicules, et un faible recrutement folliculaire par rapport aux protocoles longs.

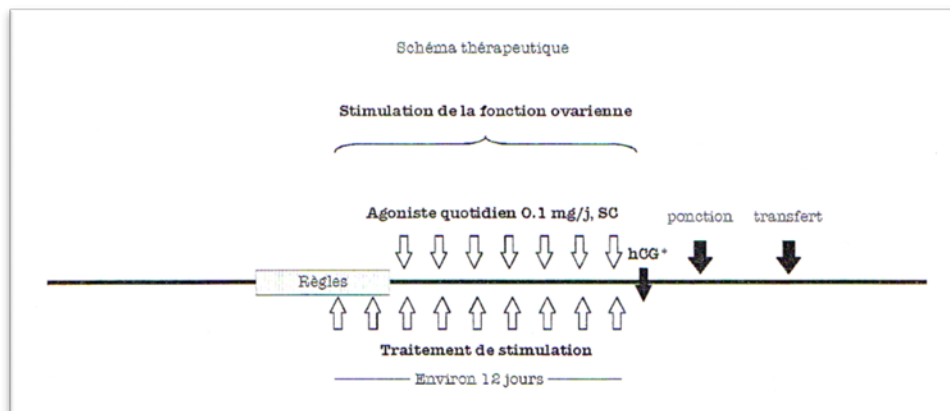


Figure 9 : protocole agoniste court (20)

7.1.3. Les protocoles antagonistes

Les protocoles antagonistes constituent une bonne alternative aux protocoles agonistes de par les caractéristiques pharmacologiques des antagonistes de la GnRH qui engendrent une suppression immédiate de la sécrétion des gonadotrophines et sans effet flare-up (20) ; ce qui permet une utilisation plus tardive pendant la phase de

stimulation ovarienne et donc pas de risque de déclenchement involontaire de l'ovulation (comme avec les agonistes de GnRH).

a) protocole antagoniste à doses multiples

A partir de J5-J6 de la stimulation, on administre une dose d'antagoniste de posologie de 0,25 mg/jour, indépendamment des tailles folliculaires et des résultats des dosages hormonaux (20). Ce protocole nécessite une administration quotidienne à petites doses et il n'engendre pas ou très faiblement de pic de LH (20).

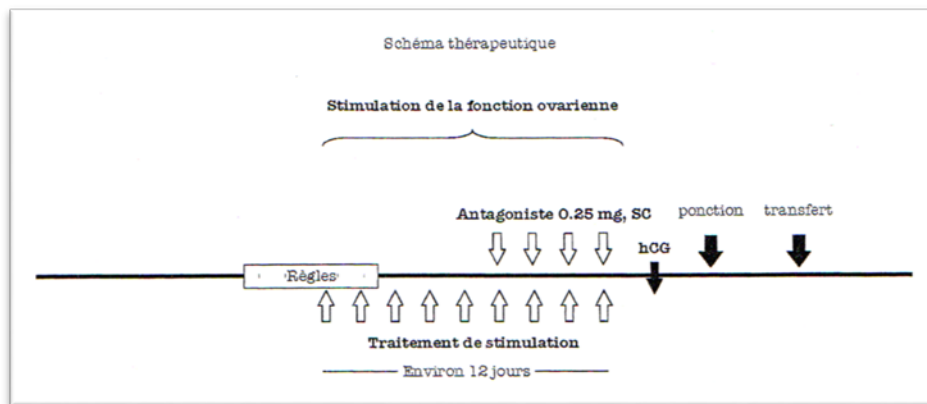


Figure 10 : protocole antagonistes (doses multiples) (20)

b) Protocole antagoniste à dose unique

On administre une voire deux injections, à 2 ou 3 jours d'intervalle, d'une dose beaucoup plus importante d'antagoniste (3 mg). L'injection débute lorsque les follicules ont atteint une taille supérieure à 13 mm et sont FSH indépendant (20)

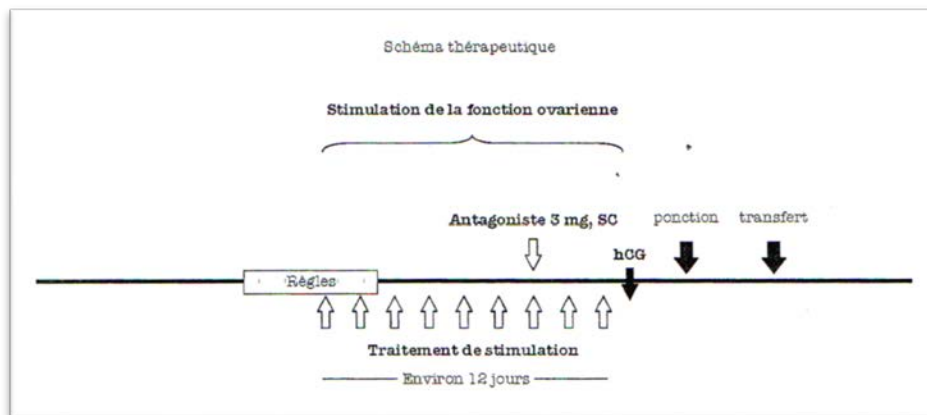


Figure 11 : protocole antagoniste (dose unique) (20)

7.1.4. Les médicaments utilisés

Les inducteurs de l'ovulation se divisent en plusieurs groupes. En FIV on utilise généralement les gonadotrophines urinaires et recombinantes en association avec les agonistes et/ou les antagonistes de la GnRH (21).

PRINCIPAUX MÉDICAMENTS DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION			
DC/Spécialités	Présentation et dosages	Posologie	À retenir
AGONISTES DE LA GN-RH			
Buséreléline Suprefact	Flacon multidose de 6 ml en solution injectable à 1 mg/ml (boîte de 2)	De J1 ou J2 du cycle, jusqu'à la veille du jour du déclenchement de l'ovulation (parfois initiation à J21 du cycle précédent)	La solution nasale de Suprefact n'a pas d'indication dans l'AMP
Nafaréline Synarel	Pulvérisation nasale à 0,2 mg/dose, flacon de 60 doses	<ul style="list-style-type: none"> Suprefact : 0,3 mg en SC 2 fois/j Synarel : 0,4 mg/j en 2 prises jusqu'à 0,8 mg/j en pulvérisation nasale 	Si posologie à 0,4 mg/j, pulvérisation dans 1 narine le matin et dans l'autre le soir
Triptoréline Décapeptyl	Flacon poudre + ampoule de solvant <ul style="list-style-type: none"> LP 3 mg avec seringue + aiguilles pour reconstituer et injecter (boîte de 1) 0,1 mg (boîte de 7 flacons poudre + 7 flacons solvant) 	<ul style="list-style-type: none"> Décapeptyl 0,1 mg : 1 injection SC par jour à J1 ou J2 du cycle (parfois à J21 du cycle précédent) Décapeptyl LP 3 mg : 1 injection IM unique à environ J2 Peut être associée avec les gonadotrophines humaines. 	Pour le dosage à 0,1 mg, ajouter seringues (2 ml) + aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)
ANTAGONISTES DE LA GN-RH			
Cétorélix Cétrotide	Flacon poudre de 0,25 et 3 mg avec seringue préremplie de solvant + aiguilles pour reconstituer et injecter	0,25 mg/j en SC au 5 ^e ou 6 ^e j de stimulation ou 3 mg le 7 ^e j	Première injection sous surveillance médicale (risque d'hypersensibilité)
Ganirélix Orgalutran	Seringue préremplie à 0,25 mg (boîte de 1 ou 5)	0,25 mg/j en SC dès le 5 ^e ou 6 ^e j de stimulation	N'utiliser la seringue que si la solution est limpide
GONADOTROPHINES CHORIONIQUES (HCG)			
Choriogonadotrophine alfa Ovitrelle	Seringue préremplie à 250 µg avec aiguille (boîte unitaire)	1 injection unique en SC 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines	<ul style="list-style-type: none"> Conserver au réfrigérateur. Conservation possible à température ambiante pendant 30 jours Ne pas alterner réfrigérateur/température ambiante
Gonadotrophine chorionique Gonadotrophine Chorionique Endo	Lyophilisat en ampoule de 1 500 UI (boîte de 6) et 5 000 UI (boîte unitaire) + ampoule(s) de solvant	<ul style="list-style-type: none"> 3 000 à 10 000 UI par voie IM 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines Souvent prescrit en soutien de la phase lutéinique et parfois hors AMM par voie SC 	Ajouter seringues (2 ml) + aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour IM (21-22 G)
GONADOTROPHINES HUMAINES			
Follitropine alfa (FSH) Gonal-f	<ul style="list-style-type: none"> Flacon poudre à 75 UI + seringue préremplie de solvant Flacon poudre multidose à 450 et 1 050 UI + seringue préremplie de solvant + aiguille pour reconstitution respectivement 6 ou 15 seringues avec aiguilles pour l'injection Stylo prérempli à 300 UI (+ 8 aiguilles), 450 UI (+ 12 aiguilles) et 900 UI (+ 20 aiguilles) 	<p>La posologie varie entre 50 à 450 UI/j en SC en fonction des techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> RP (1) ou IU (2) : dose de départ 75 UI (diminution jusqu'à 25 UI en cas de risque d'hyperréponse et augmentation jusqu'à 150 UI/j si hyperréponse) FIV ou ICSI (3) : dose de départ classique à partir de 150 UI. En cas de risque d'hyperstimulation, diminution des doses jusqu'à 75 UI/j et en cas de risque d'hyporéponse, dose initiale jusqu'à 300 UI Variation des UI/j selon la réponse ovarienne jusqu'à 450 UI/j possible. <p>(1) Rapports programmés. (2) Insémination intra-utérine. (3) Injection intracytoplasmique de spermatozoïde.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Les flacons sont à reconstituer et se conservent à température ambiante et durant 28 j après ouverture. Une fois préparées, injecter les solutions immédiatement. Le stylo se conserve au réfrigérateur avant ouverture puis 28 j à température ambiante. Ne pas alterner réfrigérateur/température ambiante Pour la forme à 75 UI, ajouter 1 aiguille pour la reconstitution (20-22 G) et une pour l'injection SC (25-30 G)
Follitropine bêta (FSH) Puregon	<ul style="list-style-type: none"> Flacon à 50, 75, 150 UI (boîte de 5) Cartouche pour stylo à 300 ou 600 UI (+ 6 aiguilles) ou à 900 UI (+ 9 aiguilles) 	<ul style="list-style-type: none"> Les deux conditionnements se conservent au réfrigérateur. Conservation possible à température ambiante des flacons pendant 3 mois et de la cartouche pendant 28 j après une première utilisation. Ne pas alterner réfrigérateur/température ambiante À utiliser avec le stylo Puregon Pen Pour les formes flacons, ajouter seringues (2 ml) ; aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G) ou IM (21-22 G) 	
Follitropine et lutropine alfa Pergoveris	Flacon poudre à 150/75 UI (FSH/LH) (boîte de 1 ou 10) + flacon de solvant	1 flacon/j en SC puis ajustement individuel du taux de FSH à l'aide d'une solution de follitropine alfa (Gonal-f)	Ajouter seringues (2 ml), aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)
Lutropine alfa (LH) Luvris	Flacon poudre à 75 UI (boîte de 1 ou 3) + flacon(s) de solvant	75 UI/j en SC (à tout moment du cycle et toujours associée à la FSH)	Ajouter seringues (2 ml), aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)
Ménotropine ou hMG Menopur	Flacon de poudre à 75 UI d'hMG (boîte de 5) + ampoules de solvant	75 à 150 UI/j en SC ou IM, puis ajuster individuellement jusqu'à une posologie de 300 UI/j	Ajouter seringues (2 ml), aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G) ou IM (21-22 G)
Urofollitropine (FSH) Festimon	Flacon poudre à 75 et 150 UI (boîte de 1 ou 5) avec seringue préremplie de solvant + 1 ou 5 aiguilles pour reconstitution et aiguilles pour injection	Idem Gonal-f ou Puregon	Utiliser immédiatement après reconstitution

Figure 12 : principaux médicaments de l'assistance médicale à la procréation(60)

a. Les gonadotrophines

Les premières stimulations ovariennes ont utilisé des gonadotrophines purifiées à partir d'hypophyse humaine, c'est à partir des années 60 qu'apparaissent les gonadotrophines synthétisées à partir d'urines de femmes ménopausées = gonadotrophines urinaires ou ménotropine ou HMG. A partir des années 90, apparaissent les gonadotrophines recombinantes synthétisées par génie génétique (21).

- Les gonadotrophines utilisées (22)

Activité	DCI	Origine	Spécialité	Composition
FSH + LH	Ménotropine	Urinaire	Ménopur®	FSH 75 UI LH 75 UI
FSH		Urinaire	Fostimon®	FSH (75, 150 UI)
FSH	Follitropine α	Recombinante	Gonal F®	FSH (300, 450, 900 UI)
FSH	Follitropine β	Recombinante	Puregon®	FSH (300, 600, 900 UI)
LH	HCG	Urinaire	Gonadotrophine Chorionique®	HCG (5000, 1500 UI)
LH	Choriogonadotrophine α	Recombinante	Ovitrelle®	HCG 6500 UI
LH	Lutropine α	Recombinante	Luvéris®	LH 75 UI

Figure 13 : les gonadotrophines couramment utilisées (22)

Les FSH recombinantes sont très similaires à la FSH endogènes = elles sont distribuées, métabolisées et éliminées de la même manière. Cependant ils existent moins d'isoformes acides que les gonadotrophines urinaires (21). Les gonadotrophines urinaires ou recombinantes peuvent être administrées en voie sous-cutanée de par leur faible taux de protéines contaminantes. Les gonadotrophines d'origine urinaire sont disponibles sous forme d'ampoules, avec nécessité de mélanger le solvant et la poudre contenant les gonadotrophines. Afin d'éviter l'injection d'un volume trop important, on peut dissoudre jusqu'à trois flacons de gonadotrophines d'origine urinaire dans 1ml de solvant. Pour les FSH recombinantes, il existe des systèmes auto-injecteurs utilisant des cartouches et qui sont plus simple d'utilisation si la patiente veut s'auto-injecter (21).

- Mécanisme d'action

L'administration de FSH exogène reproduit la croissance folliculaire normale. Pour que la croissance soit optimale les deux gonadotrophines, FSH et LH, sont nécessaires. Or, un seuil de LH circulant a été défini, au-dessus duquel il n'est pas nécessaire d'injecter de la LH exogène, ce seuil de 1,2 UI/L est suffisant pour la folliculogénèse. Pour la

FSH, le taux plasmatique circulant stable est obtenu qu'après un minimum de cinq jours d'injections, à partir de là, la réponse ovarienne pourra être jugée (22). Lorsque la maturité folliculaire est atteinte, l'administration d'HCG déclenche l'ovulation en simulant le pic pré-ovulatoire de LH (23).

- Schéma thérapeutique

Les FSH recombinantes ou urinaires sont les plus utilisées car seules indispensables à la maturation folliculaire chez la presque totalité des patientes dans la mesure où elles possèdent une sécrétion endogène suffisantes de LH pour assurer la sécrétion d'estradiol (23). On utilise l'HCG lorsqu'on désire créer un effet LH ; c'est-à-dire lorsqu'on veut déclencher l'ovulation une fois les follicules mûrs.

- Pour les anovulations : dans ce cas précis, le protocole le plus efficace et le plus sûr est le protocole "step-up chorionic low dose" :
 - début de la stimulation après les règles, naturelles ou induites par progestatif.
 - la dose de départ dépend de l'âge de la patiente, de son IMC, de son taux de FSH basale, et du compte des follicules antraux ;
 - 1er palier d'administration : maintien de la dose de FSH de départ pendant 14 jours en l'absence de recrutement folliculaire. A noter qu'une réponse ovarienne plus tardive peut fréquemment être observée par accumulation de FSH dans les tissus et par up-régulation des récepteurs à la FSH (22).
 - on augmente de 50 % les doses de FSH par rapport à la dose de départ à chaque palier en l'absence de recrutement folliculaire ;
 - une fois que le follicule a atteint la taille supérieure à 10 mm on peut maintenir la dose de FSH ou la diminuer : "protocole séquentiel", ce qui permet l'atrésie des follicules intermédiaires.
- Pour les normo-ovulations : le protocole est le même que pour les anovulations hormis le début de la stimulation. On démarre la stimulation au moment de la sélection naturelle. Ainsi, le maintien des taux de FSH en fin de phase folliculaire empêche l'atrésie des follicules moins sensibles à la FSH (22).
- Pour les patientes ayant une insuffisance ovarienne débutante : ce trouble induit une diminution du stock des follicules ovariens. Durant ces cycles qui sont raccourcis (inférieur à 26 jours), la durée de la phase folliculaire est diminuée ; seule la phase lutéale est inchangée. Ce raccourcissement de la phase folliculaire est lié à une avance de maturation folliculaire elle-même due à l'élévation plus précoce de la FSH en phase lutéale (22). On prévient la montée de FSH en phase lutéale par l'administration d'estrogènes ou de minidoses d'analogues de GnRH à partir du milieu de la phase lutéale. Après les

règles, on administre des doses de FSH de 100-150 UI/jours pour assurer le recrutement folliculaire (22).

Lors de stimulation par gonadotrophine, le monitoring par échographie est indispensable. Dans les situations à risque de développement multifolliculaire, le dosage d'estradiol est indispensable. En effet, un taux d'estradiol supérieur à 300 pg/mL en l'absence de follicules de taille supérieure à 10 mm de diamètre, laisse penser à un risque de réponse multifolliculaire et conduit à une diminution de l'apport de FSH. De même, un taux d'estradiol supérieur à 1000 pg/mL signifie un risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple (22).

L'ovulation est déclenchée par une injection d'HCG lorsque le follicule dominant aura atteint 17 mm de diamètre avec un taux d'estradiol supérieur à 150 pg/mL (22).

- Effets indésirables

- Hyperstimulation ovarienne : L'effet indésirable le plus fréquent avec l'utilisation de gonadotrophines est la possibilité d'hyperstimulation. La marge thérapeutique est étroite d'où le risque d'hyperstimulation après injection d'HCG lorsque l'administration de gonadotrophines a été trop poussée. Malgré leur apparition fréquente, les hyperstimulations demeurent le plus souvent sans gravité.
- Grossesse multiple : Le risque de grossesses multiples peut être limité par un monitoring soigneux avec échographies pelviennes et dosages d'estradiol afin d'apprécier la croissance folliculaire, ainsi que par le respect des critères de déclenchement de l'ovulation (24).
- Fausses couches spontanées : La fréquence de fausses couches spontanées est plus importante chez les patientes stimulées que chez celles ayant une grossesse spontanée (24).
- Cancers : Les dernières études de cohorte n'ont pas retrouvé de lien entre induction de l'ovulation et cancer.

b. Les analogues de la GnRH

La GnRH est un décapeptide synthétisé dans les neurones des noyaux arqués de l'hypothalamus et libéré dans la circulation porte hypothalamus-hypophysaire. Les agonistes et antagonistes de la GnRH sont des molécules obtenues suite à des modifications de plusieurs acides aminés de la GnRH endogène. Les agonistes sont apparus à partir des années 1980, et les antagonistes en 1990.

Dans la fécondation in vitro, on utilise les analogues de la GnRH dans le but d'optimiser le contrôle de l'organisation des prélèvements ovocytaires.

- Les agonistes de la GnRH

- Mécanisme d'action : Les agonistes de la GnRH entraînent comme la GnRH naturelle une stimulation gonadotrope initiale en se liant au récepteur, entraînant leur micro-agrégation et la libération consécutive de LH. Chez le rat, les agonistes de la GnRH entraînent une inhibition directe de la stéroïdogénèse par diminution de la 17-20 desmolase et la 17-bêta-hydroxylase (25). Les premiers jours après l'administration d'agonistes de GnRH, on observe un effet "flare up" correspondant au relargage massif transitoire du contenu de l'hypophyse en LH et FSH (26). Cette phase est immédiatement suivie par une phase d'inhibition gonadotrope appelée "désensibilisation" : extinction des sécrétions gonadotropes.

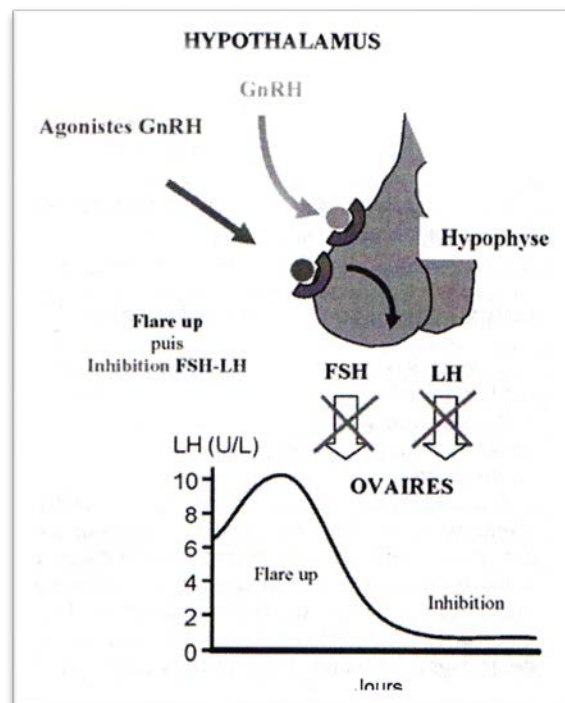


Figure 14 : mode d'action des agonistes de la GnRH (26)

- Schéma thérapeutique : Le but de l'utilisation des agonistes de GnRH est de bloquer l'ovulation spontanée qui dépend du pic physiologique de LH 36 heures avant. La détection de ce pic est difficile et impose des contraintes de contrôles. Ainsi pour faciliter la procédure de FIV, le moment de l'ovulation est maîtrisé en associant le blocage de l'ovulation naturelle suivi d'une phase de stimulation, ce qui permet de programmer la collecte d'ovocytes (26). Plusieurs protocoles sont possibles :
 - les protocoles longs : l'agoniste est administré en phase folliculaire ou en phase lutéale soit en

injection unique (pour trois semaines) soit en une dose journalière (26). Ce protocole est le plus souvent proposé aux femmes souffrant d'endométriose.

- les protocoles courts : il consiste à utiliser l'effet flare up de l'agoniste sans passer par la phase de désensitivation avec stimulation précoce par administration de FSH-LH en relais du relargage de ces hormones des trois ou quatre premiers jours (26).

➤ Effets indésirables

- les effets indésirables majeurs sont les céphalées, métrorragies, bouffées de chaleur, sécheresses vaginales, liés à l'hypoestrogénie.
- kystes ovariens fonctionnels liés à l'effet gonadotrope initial.

• Les antagonistes de la GnRH

- Mécanisme d'action : Les antagonistes de la GnRH sont des inhibiteurs compétitifs sans action biologique intrinsèque. Ils se lient au récepteur de la GnRH qu'ils bloquent sans provoquer ni microaggrégation ni "down régulation". Ils entraînent donc une inhibition gonadotrope immédiate sans stimulation préalable (25). La décroissance rapide de la LH permet d'éviter l'effet flare up.

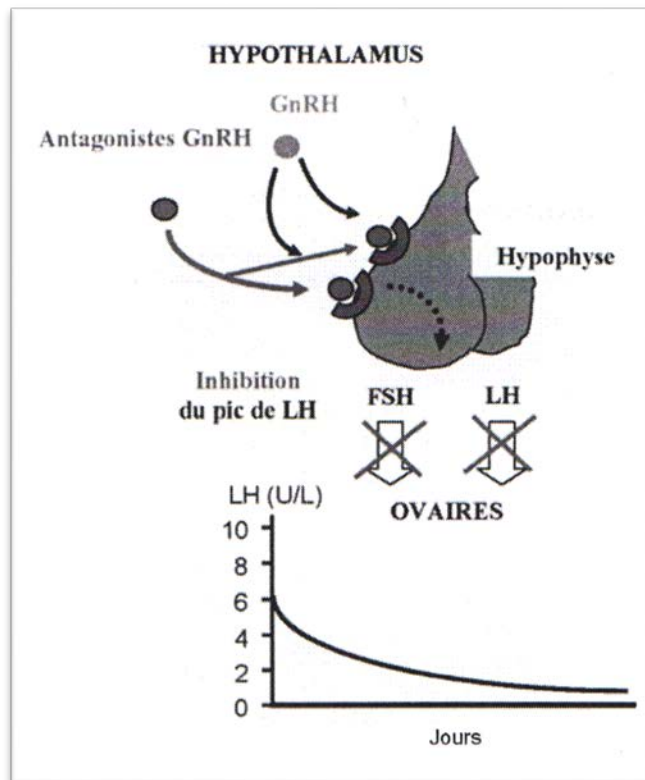


Figure 15 : mode d'action des antagonistes de la GnRH (26)

- Schéma thérapeutique : Les antagonistes de la GnRH sont administrés juste avant la phase ovulatoire présumée pour inhiber le pic de LH ovulatoire. Deux protocoles existent (26) :
- protocole monodose : injection unique d'antagonistes vers le huitième jour du cycle à dose de 3 mg, active pendant environ 96 heures.
 - protocole multidoses : injection de petites doses journalières de 0,25 mg d'antagonistes du sixième au onzième jour du cycle pour bloquer la sécrétion de LH. L'avantage des doses multiples est l'allègement du contrôle par monitoring mais impose une rigueur dans la prise du traitement quotidien.

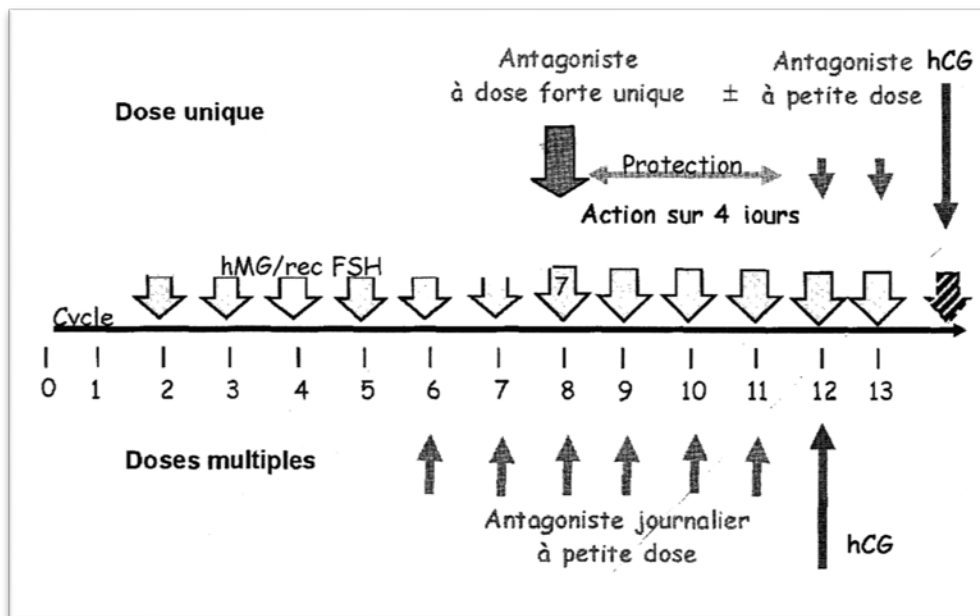


Figure 16 : différents protocoles d'utilisation des antagonistes de la GnRH (26)

- Effets indésirables
- douleurs abdominales
 - céphalées
 - métrorragies
 - hyperstimulations ovariennes
 - fausses couches spontanées
 - légère réaction au point d'injection.

7.1.5. Le monitoring de la réponse ovarienne

La maîtrise de l'ovulation reste un élément clé pour la réussite de la FIV. La surveillance de la croissance d'une cohorte homogène permet d'obtenir plusieurs follicules matures prêts à être ponctionnés en vue d'une FIV ou d'une ICSI (27). Le monitoring écarte ainsi le risque de ponctionner un ovocyte immature ou au contraire de ne pas retrouver d'ovocyte dans le liquide folliculaire. Il repose sur des dosages biologiques hormonaux et sur l'échographie ovarienne, mais également est fonction du terrain de la patiente afin d'anticiper la réponse ovarienne à la stimulation. En effet, on ne peut pas attendre la même réponse chez une patiente ayant une réserve ovarienne normale évaluée lors du bilan initial avec le compte des follicules antraux et les dosages hormonaux (AMH) avec celle d'une patiente qui a une réserve ovarienne atterrée ou un terrain d'ovaires polykystiques (27).

- Les dosages hormonaux

En pratique, trois hormones sont dosées : la 17-béta-Estradiol ou E2, l'hormone lutéinisante LH, la progestérone

➤ la 17-béta-Estradiol est le témoin de l'activité ovarienne et de la réponse folliculaire de par sa sécrétion par le follicule ayant franchi le seuil de "dominance" soit une taille supérieure à 11 mm (27). On utilisera la courbe d'évolution du taux E2 pour interpréter les résultats :

- en cycle monofolliculaire : pour les patientes ayant une folliculogénèse longue (syndrome des ovaires polykystiques) le début de la réponse ovarienne est marqué par une élévation du taux d'E2. Lorsque le taux d'E2 atteint 200 pg/mL le follicule est considéré comme mature et un pic de LH peut apparaître (27).

- en cycle multifolliculaire : dans les protocoles longs utilisant des agonistes de la GnRH, il y a désensibilisation ovarienne lorsque le taux d'E2 est inférieur à 50 pg/mL (27). En cas d'E2 élevé, on peut soupçonner la présence de kystes ovariens ou une mauvaise observance du traitement. Pendant la stimulation, chez les patientes "mauvaises répondeuses", on peut augmenter la dose de gonadotrophine ou annuler le cycle si les taux stagnent ou baissent.

- Entre 3000 et 4500 pg/mL d'E2, on peut craindre un syndrome d'hyperstimulation ovarienne et annuler la procédure. En fonction de ce taux et à l'approche du seuil limite, on peut décider une suspension des doses pendant quelques jours ou bien la congélation des embryons obtenus.

➤ L'hormone lutéinisante (LH) : Le dosage de la LH permet de détecter une ovulation prématurée, de par "le pic de LH". En cas de détection précoce du pic, on peut injecter des antagonistes de GnRH et ainsi différer son augmentation. Si la stimulation se fait avec agonistes alors ce dosage aura peu

d'intérêt car l'échappement thérapeutique ne peut généralement pas avoir lieu (27).

- La progestérone : Le dosage de la progestérone permet de déceler un éventuel pic de LH fugace, passé inaperçu. Une augmentation du taux de progestérone en cours de stimulation témoigne de la lutéinisation précoce des follicules ou d'une ovulation ; (27) ce qui entraîne une diminution du taux de fécondation des ovocytes récupérés.

- L'échographie

Les dosages hormonaux ne sont utiles qu'une fois associés à l'échographie des follicules en croissance ; avec ces deux outils, on pourra correctement interpréter les résultats. Le monitoring des follicules permet avant la stimulation ovarienne de vérifier la bonne désensibilisation ou la quiescence des ovaires, avec aucun follicule de diamètre supérieur à 6 mm et vérifier l'absence de Kyste. Il permet aussi d'adapter la dose initiale de gonadotrophines (27). Durant la stimulation cette technique permet le compte des follicules en croissance et permet de mesurer leur taille ainsi une augmentation ou une diminution de la dose de gonadotrophines peut être envisagée suivant une réponse ovaire trop faible ou au contraire trop forte. La croissance folliculaire débute vers J3 et se poursuit jusqu'à l'ovulation. Sous l'action de la FSH et selon la sensibilité, plusieurs follicules évoluent. Le follicule est considéré comme mature lorsque son diamètre est compris entre 16 mm et 24 mm le jour de la ponction. Le diamètre optimal vérifié à l'échographie est de 20 mm (27).

7.1.6. Choix du protocole en FIV

En fécondation in vitro, le protocole de base associe généralement des analogues de la GnRH en protocole long et de la FSH recombinante. Cependant plusieurs caractéristiques ont un impact majeur sur le choix de la méthode, notamment l'âge de la patiente, l'ovulation, et l'existence d'échecs préalables sur le choix d'autres protocoles (protocole court, antagonistes) et des autres gonadotrophines (28).

- L'âge de la patiente : le choix du protocole long diminue avec l'âge. Pour les patientes plus âgées, on choisira de préférence un protocole court que long, et un protocole sous antagoniste et sans analogue, plutôt qu'un protocole long.
 - En protocole long : la majorité des patientes a moins de 30 ans,
 - En protocole court : la majorité des patientes a plus de 42 ans,
 - En protocole antagoniste : 16,3 % des patientes ont moins de 30 ans, 21,6 % ont plus de 42 ans
 - En protocole sous analogues : 5,5 % des patientes ont moins de 30 ans, 8,1 % ont plus de 42 ans (28)

- Concernant l'administration d'HMG : la proportion d'HMG augmente avec l'âge, 6,9 % des patientes ont moins de 30 ans, contre 19,6 % plus de 42 ans.
- Le statut ovulatoire oriente également le protocole. On utilisera de préférence des agonistes GnRH chez les patientes présentant une ovulation normale, et des antagonistes GnRH chez les patientes avec ovaires polykystiques ou ayant une anovulation. Les patientes endométriosiques seront traitées avec un protocole long.

Le choix du protocole long diminue avec l'âge mais est le protocole de première intention dans les bons cas. En cas d'échec des protocoles longs ou dans les mauvais, on choisira en deuxième intention le protocole antagoniste ou un protocole court. Dans les mauvais cas, on choisira plutôt un protocole sans analogue ou un protocole court (28).

Chez les femmes de mauvais pronostic ou en cas de réponse insuffisante, le choix du protocole court sera le plus fréquent. Bien que les protocoles longs donnent de meilleurs résultats en terme de ponction d'ovocytes, la tendance globale est d'utiliser de moins en moins les protocoles longs dans les cas où les difficultés augmentent du fait de l'âge et/ou du terrain au profit des autres protocoles (28).

7.2. Maturation ovocytaire et prélèvement d'ovocytes

En cycle stimulé, l'administration de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) déclenche l'ovulation et permet de programmer la ponction folliculaire qui sera effectuée 35 +/- 1 heure après une injection d'HCG. L'HCG possède une analogie structurale avec la LH ce qui lui confère les mêmes propriétés d'induction de l'ovulation. Que ce soit en protocole par gonadotropines ou par analogues LH-RH, on administre une dose de 10 000 UI d'HCG.

Le suivi biologique et le monitoring échographique permettent d'apprécier la maturation folliculaire et de guider la ponction ovocytaire. Classiquement, plusieurs paramètres sont à vérifier :

- l'estradiolémie : son ascension progressive est le reflet de la maturation ovocytaire. La durée optimale de l'ascension est de 7 jours, si elle est trop rapide ou trop prolongée, une phase lutéale inadéquate est à envisager (29)
- le taux de LH endogène
- la progestéronémie
- l'échographie folliculaire

- l'état de la glaire cervicale. Elle est cotée de 0 à 12. Chaque critère (abondance, filance, cellularité, cristallisation) est coté de 1 à 3. Le déclenchement de l'ovulation est réalisé quand le score biologique est supérieur à 10 (29).

Notons qu'il existe également une technique dite de "Maturation in vitro" MIV, permettant d'obtenir des ovocytes matures sans avoir recours à un procédé de stimulation. Cette technique est indiquée chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). En MIV, la ponction ovocytaire a lieu vers J8-J11, et les ovocytes immatures sont placés dans un milieu de culture pendant 24 à 48 heures. La ponction est réalisée en l'absence de follicule dominant. Le milieu de culture est enrichi en FSH, HCG et en sérum de la patiente. Dès la ponction, l'endomètre de la patiente sera préparé par des estrogènes et de la progestérone (30). Une fois tous ces paramètres vérifiés, on déclenche l'ovulation par injection d'une dose de 10 000 UI d'HCG. Environ 35 heures après, le prélèvement des ovocytes est réalisé.

La ponction ovocytaire nécessite une courte hospitalisation. Par échographie, le médecin surveille les follicules mûrs situés à la surface de l'ovaire. Le médecin fait pénétrer une aiguille au fond du vagin et traverse la paroi en direction des ovaires. L'ovocyte entouré de quelques cellules ainsi que le liquide folliculaire sont aspirés. Le liquide est analysé par le biologiste à l'aide d'une loupe binoculaire, les follicules sont ainsi comptés et récupérés. Ils seront conservés dans un milieu favorable, dans un incubateur à 37°. Il faut savoir que tous les follicules prélevés ne contiennent pas forcément un ovocyte et que tous les ovocytes recueillis ne sont pas matures. C'est pour cela que le nombre d'ovocytes préparés peut être inférieur au nombre de follicules observés à l'échographie.

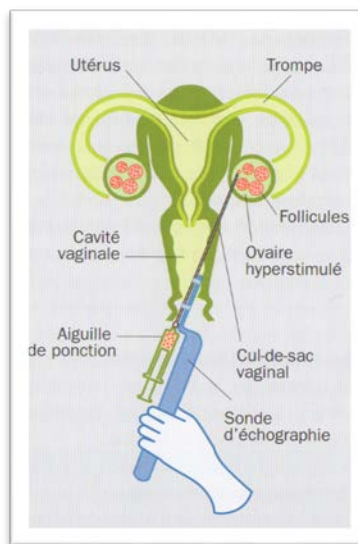


Figure 17 : ponction folliculaire sous échographie vaginale(61)

Le jour de la ponction ovocytaire, le sperme du conjoint (ou d'un donneur) est recueilli et préparé en laboratoire. Dans certains cas, le sperme peut être congelé avant la ponction folliculaire en paillettes puis décongelé le jour de la ponction. Les spermatozoïdes les plus mobiles sont classiquement considérés comme les plus féconds. Ce sont eux qui seront choisis pour la prochaine étape de fécondation proprement dite.

7.3. La fécondation

A ce stade, se distinguent deux types de fécondation : la fécondation in vitro proprement dite et la fécondation par injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). Tandis que la FIV classique aide majoritairement à pallier les infertilités d'origine tubaire, l'ICSI permet la prise en charge des infertilités masculines les plus sévères.

7.3.1. La FIV proprement dite

C'est une fécondation par simple rapprochement des gamètes, après préparation de ceux-ci. Le sperme est recueilli par masturbation en laboratoire après un délai de cinq jours d'abstinence. Le patient urine avant le recueil et effectue une toilette du gland avec un savon antiseptique. Le prélèvement est placé à l'étuve à 37° C à 5 % de CO₂. Ils existent plusieurs méthodes de séparation et préparation des spermatozoïdes. La préparation du sperme commence 30 minutes après l'éjaculation. La préparation du sperme repose principalement sur la séparation sur un gradient de densité du "PURE SPERM". Ainsi les spermatozoïdes sont débarrassés de débris cellulaires ou acellulaires, ainsi que des germes contenus dans le sperme. Ceci permet également de différencier les spermatozoïdes les plus mobiles. La fraction conservée contient les spermatozoïdes les plus mobiles. Le culot est alors conservé dans un milieu de culture IVF.

Le jour de la préparation des spermatozoïdes est le même jour que la ponction ovocytaire. Dans la FIV classique, les ovocytes ponctionnés restent entourés de leurs enveloppes (corona radiata et cumulus oophorus) et sont conservés à l'étuve à 37°C, en atmosphère à 5% de CO₂. Ovocytes et spermatozoïdes sont placés ensemble dans un milieu de culture et mis à l'incubateur : c'est l'étape de fécondation.

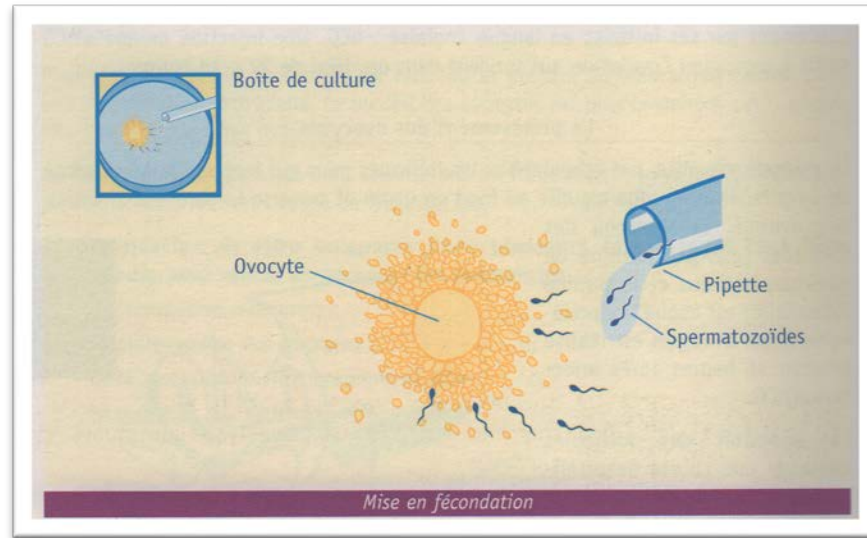


Figure 18 : mise en fécondation (62)

L'observation des zygotes peut avoir lieu 20 à 24 heures après l'insémination. Le taux de fécondation est en moyenne de 59 % (31). La fécondation est observée 18 à 22 heures après l'apparition des deux pronucléi, 48 heures plus tard c'est le stade de quatre cellules qui est observé (31). On classe les embryons (à implanter) en fonction de la régularité des blastomères, leur nombre, la présence ou non de fragments cytoplasmiques, en comparant leurs critères morphologiques par rapport à un lot d'embryons témoins, et la présence de quatre cellules à J2 et huit cellules à J3 (31). Ainsi les embryons considérés les plus viables seront candidats à l'implantation.

7.3.2. ICSI

L'ICSI est une méthode de fécondation permettant de palier même les trois paramètres défailants du sperme : oligo-astheno-térato-spermie. Dans cette méthode, il suffit d'un spermatozoïde que l'on peut récupérer par biopsie dans les cas extrêmes.

Le sperme est préparé selon la même méthode que la FIV classique. Seule la technique de préparation des ovocytes change : les ovocytes sont ponctionnés puis ils subissent une étape de décoronisation. Ils sont débarrassés de toutes les cellules péri-ovocytaires (cumulus oophorus et corona radiata). L'étape de décoronisation est réalisée par mise en contact des ovocytes avec une solution enzymatique à base de hyaluronidase.

Les hyaluronidases cassent les ponts hyaluroniques libérant les cellules de la granulosa et les cellules du cumulus sont retirées par aspiration-refoulement des ovocytes à l'aide d'une pipette (31). Les ovocytes décoronisés sont ensuite rincés dans une solution IVF. Seules les ovocytes en métaphase II ayant émis leur premier globule polaire seront micro-injectés (31).

L'étape d'injection est réalisée par un micromanipulateur. Ceci nécessite deux pipettes (31) :

- une pipette de contention à bord rodé pour maintenir l'ovocyte sans léser la zone pellucide
- une pipette d'injection dont la pointe est biseautée.

Dans une boîte de Pétri on dépose autant de microgouttes de milieu de culture que d'ovocytes. La pipette d'injection est rincée par la première microgoutte de PVP, et la deuxième sert à y déposer les spermatozoïdes. Les spermatozoïdes mobiles migrent à la périphérie de la microgoutte. On aspire dans la pipette d'injection un spermatozoïde vivant. Ensuite l'ovocyte est maintenu par la pipette de contention. Puis la pipette d'injection est introduite dans le cytoplasme de l'ovocyte du côté diamétralement opposé à la pipette de maintien, et de sorte à ne pas toucher le fuseau de métaphase II. Une fois le spermatozoïde déposé, la pipette d'injection est retirée délicatement, les ovocytes micro-injectés sont placés à l'étuve à 37°C et à 5 % de CO₂ (31).

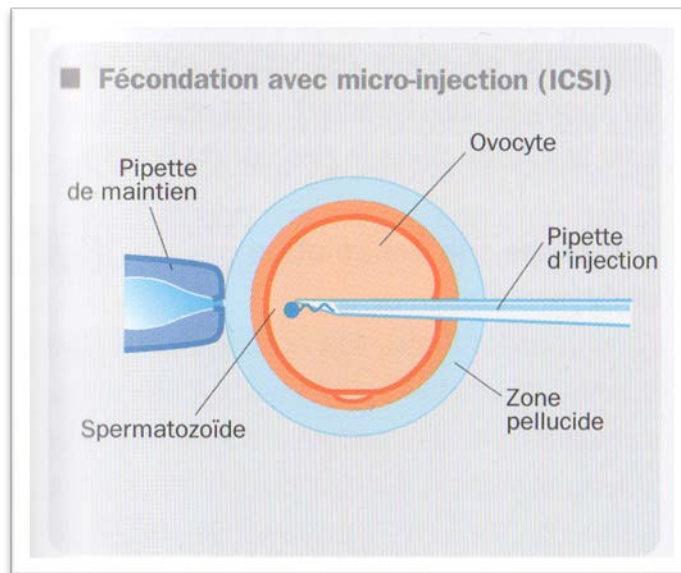


Figure 19 : fécondation avec micro-injections (61)

L'observation des zygotes est la même que pour la FIV conventionnelle.

7.4. Le transfert embryonnaire

La technique classique de transfert d'embryons consiste à aspirer les embryons baignant dans une goutte de milieu de culture à l'aide d'un tube fin et souple puis de les introduire par le canal cervical jusque dans l'utérus où ils sont déposés. Trois paramètres permettent un transfert réussi : la qualité embryonnaire, la réceptivité endométriale et la bonne interaction entre endomètre et embryon.

Cette technique auparavant la seule utilisée, repose sur un transfert d'embryons frais. Aujourd'hui d'autres techniques sont utilisées comme l'éclosion assistée, la culture prolongée, la vitrification et la congélation d'embryons.

7.4.1. L'éclosion assistée

L'éclosion assistée ou Hatching est une technique qui consiste à libérer l'embryon de sa zone pellucide afin d'augmenter ses chances de nidation dans l'utérus. La zone pellucide assure la fixation des spermatozoïdes sur l'ovocyte et constitue une barrière protégeant l'embryon durant son transit tubaire. Les indications de l'éclosion assistée sont multiples : une zone pellucide trop épaisse, les échecs répétés d'implantation, l'âge supérieur à 37 ans, une réserve ovarienne diminuée et la congélation embryonnaire (32). Il existe trois techniques de Hatching : la dissection mécanique partielle de la zone pellucide, la dissection chimique, zona Drilling, et le Hatching laser.

7.4.2. La culture prolongée

En FIV, aujourd'hui la question qui se pose est de savoir s'il est préférable de transférer un embryon précoce (J2-J3) ou un blastocyste (J5-J6), c'est-à-dire quel procédé permet d'identifier les embryons potentiellement les plus aptes à se développer et ainsi augmenter les chances de réussite de la FIV. On peut se demander également si les critères morphologiques disponibles à J2-J3 sont suffisants et pertinents pour choisir un seul embryon à implanter.

N'est-il pas préférable de les mettre en culture prolongée jusqu'au stade blastocyste et ainsi avoir des critères de choix supérieurs pour la viabilité embryonnaire ? A l'heure actuelle les centres de FIV utilisent les critères morphologiques standards tels que l'aspect des pronucléi à J1, le clivage précoce, le nombre et la régularité des blastomères, la multinucléation et la fragmentation à J2 ou J3, pour déterminer le devenir des embryons : transfert, congélation ou élimination (32). En revanche la culture embryonnaire prolongée permet d'observer que certains embryons qui n'auraient pas été choisis à J2 ou J3 pour un transfert atteignent le stade blastocyste et peuvent alors être transférés ou congelés (32). De plus, des équipes ont observé un taux d'implantation plus élevé après transfert au stade morula ou blastocyste par rapport au stade précoce chez le mammifère. Ainsi que chez des patientes, des taux significativement plus élevés de grossesses cliniques et d'accouchements après culture prolongée (32).

Comment expliquer l'aptitude plus élevée du blastocyste à s'implanter par rapport à un embryon précoce ? La réponse tient en trois points :

- une sélection embryonnaire accrue
- un transfert embryonnaire plus physiologique
- moins de contractions utérines.

7.4.3. La vitrification

La vitrification des ovocytes permet aux femmes touchées par une maladie grave nécessitant de lourds traitements comme la chimiothérapie de conserver leurs ovocytes intacts. Il existe également une technique "all freezing" développée aux Etats Unis décrite comme une congélation embryonnaire avant l'implantation. La congélation peut durer 2-3 mois et permet à l'utérus de se reformer et d'accueillir l'embryon dans de meilleures conditions. La technique de congélation lente permet d'éviter la formation de cristaux de glace et permet de ne pas léser ni l'embryon, ni les ovocytes. Ainsi ils seront réimplantés en parfait état.

7.4.4. Transfert et résultats

La technique de transfert embryonnaire est indolore, l'embryon est déposé dans l'utérus de la patiente sans anesthésie, et est introduit par le canal cervical jusqu'à l'utérus. Après cette étape reste l'attente pour savoir si la grossesse est diagnostiquée. Après le transfert, au bout de douze jours on prélève du sang à la patiente pour doser le béta-HCG : si le taux est supérieur à 50 mUI/mL après 10 jours alors la grossesse est diagnostiquée. Toutefois, des dosages répétés seront effectués afin de confirmer que la grossesse évolue normalement : le taux de béta-HCG doit doubler toutes les 48 heures. Une première échographie est pratiquée à la quatrième semaine après le transfert embryonnaire. Ceci permet d'observer le rythme cardiaque fœtal et confirme le bon début de grossesse. Le suivi de grossesse sera par la suite normal comme celui d'une grossesse classique et selon le profil de la patiente.

TROISIEME PARTIE

LE RÔLE DU PHARMACIEN

VIII. Les conseils nutritionnels

8.1. Influence du poids sur l'infertilité

L'impact nutritionnel sur la fertilité a longtemps été ignoré mais il existe aujourd'hui plusieurs études qui ont mis en cause ce facteur impactant la fertilité autant chez l'homme que chez la femme. Dans les pays développés, les déséquilibres de poids sont un problème courant de santé publique, quels que soient la maigreur, le surpoids ou l'obésité. En France, les prévalences de l'obésité et du surpoids sont de 12,6 % et de 29,2 % de la population de plus de 15 ans (34).

8.1.1. Chez la femme

Le mode d'action du poids sur la fertilité est assez mal connu, cependant un certain nombre d'études met en avant ces hypothèses. Une étude portant sur trois groupes de femmes divisées en fonction de leur IMC (maigreur, poids normal et surpoids et obésité), qui ont bénéficiées d'une fécondation in vitro classique ou d'une FIV-ICSI avec transfert d'embryons frais montre que (34) :

- les patientes ayant un IMC normal présentent un taux d'enfants nés vivants plus important (16,5 %) que les patientes en surpoids ou obèses (10,6 %)
- le taux d'annulation de FIV (fausses couches, malformations fœtales...) est aussi plus élevé chez les patientes en surpoids ou obèses que les patientes avec un IMC normal.
- le taux de fécondation est quant à lui aussi diminué chez les patientes présentant un IMC supérieur à 25 (patientes en surpoids ou obèses)
- les taux d'implantation et de grossesses cliniques par cycles sont eux aussi diminués mais non significatifs chez les patientes dont l'IMC est supérieur à 25. Le surpoids ou l'obésité implique un plus grand volume de distribution dans le corps, nécessitant des doses supplémentaires pour obtenir une concentration de gonadotrophine optimale.

La leptine, hormone sécrétée par les adipocytes est également mise en cause. Du fait de son action inhibitrice sur l'IGF-1 ovarien et sur la stéroïdogénèse des cellules de la granulosa, la leptine peut être mise en relation avec le taux de réponse ovarienne en FIV (34). L'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme présents chez les patientes obèses ou en surpoids peuvent induire une maturation précoce secondaire à l'action de IGF-1 (34). Enfin chez ces patientes dont l'IMC est supérieur à 25, il faut évoquer un risque de diabète gestationnel très élevé qui implique de sévères conséquences autant pour la mère que pour le fœtus : pré-éclampsie, hypertension artérielle, obésité du

nourrisson, avortement spontané ou encore diabète de type II chez la mère après l'accouchement. Nous pouvons ainsi dire qu'une prise en charge nutritionnelle optimale et adéquate chez la femme infertile peut fortement améliorer ses chances de réussite en FIV ou en AMP en général.

8.1.2. Chez l'homme

L'augmentation de l'infertilité chez les hommes obèses peut être expliquée par une atteinte de l'axe hypothalamus-hypophysaire. En effet, on note une diminution significative de la testostérone totale, de la testostérone libre et de la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) (35). Ces diminutions des taux hormonaux peuvent s'expliquer entre autre par une diminution de l'amplitude du pulse de LH chez l'homme obèse ainsi que de l'aromatase, présente dans le tissu adipeux qui aromatise les stéroïdes en estrogènes et a ainsi pour conséquence une diminution de la testostérone (35). L'étude montre une corrélation négative entre l'IMC et la testostérone, une corrélation positive entre l'IMC et estradiol et une corrélation négative entre l'IMC et la FSH (35). Chez les hommes obèses, la spermatogénèse est aussi perturbée du fait de l'amas graisseux autant abdominal, que sur les hanches, qui inévitablement entraîne une augmentation de la température du scrotum et ainsi entraîne des dysfonctionnements de la spermatogénèse.

On peut se demander comment l'alimentation, au sens propre du terme, peut interagir avec la fertilité. Actuellement, l'apport en acides gras insaturés est beaucoup trop important : le ratio oméga 6/oméga 3 se situe entre 10 et 25 au lieu de 1 (35). Comment l'excès d'acides gras insaturés nuit-il au bon fonctionnement des spermatozoïdes ? La membrane des spermatozoïdes est naturellement composée d'acides gras polyinsaturés, lui offrant la fluidité nécessaire aux phases de la fécondation comme la réaction acrosomique et la fusion membranaire de l'ovocyte avec la tête du spermatozoïde. Cependant les acides gras insaturés possèdent une grande capacité oxydative. Ainsi une surcharge en acide gras insaturés augmente la charge oxydative qui modifie la composition en phospholipides de la membrane du spermatozoïde. Ce qui fatalement, diminue ses capacités de réaction avec l'ovocyte dans les phases de fécondation. Ainsi, en cas de consommation excessive d'acide gras polyinsaturés, la cascade oxydative engendrée nuit gravement au bon fonctionnement des spermatozoïdes présents dans l'éjaculat (35).

8.2. Bénéfice d'un apport externe de nutraceutiques

S'ils existent des facteurs d'infertilité sur lesquels on ne peut pas agir (âge, hérédité), il en existe certains que l'on peut modifier comme améliorer son hygiène de vie par l'alimentation. Une alimentation saine et variée est un facteur préconceptionnel important. A ce niveau, les compléments alimentaires peuvent venir en aide aux patients. La présence de radicaux libres aurait un effet néfaste à toutes les étapes de la reproduction. Les radicaux libres sont

des molécules pro-oxydantes qui permettent le maintien de l'homéostasie intracellulaire grâce à une interaction complexe entre pro et antioxydant. Les radicaux libres ont un rôle clé dans certaines fonctions de reproduction. Ils jouent un rôle important au sein du tractus génital, ils peuvent agir sur les ovocytes, le sperme, les embryons dans leur microenvironnement et le liquide tubaire. Ces microenvironnements ont un effet sur la qualité ovocytaire, l'interaction gamétique, l'implantation et le développement de l'embryon préimplantatoire (35).

Ainsi lorsque l'équilibre pro et antioxydant est rompu, s'ensuivent nombres de conséquences sur les fonctions de reproduction. Notamment sur le pouvoir fécondant des spermatozoïdes (fluidité membranaire), mais aussi anomalie de l'ADN par formation de sites apuriques/apyrimidiques. L'apport en complémentation nutraceutique permettrait de maintenir cet équilibre.

8.2.1. Acide folique ou vitamine B12

Les folates appartiennent au groupe des vitamines B. On retrouve la vitamine B12 dans la sardine, le saumon, le thon, la morue, la viande d'agneau, les moules, les crevettes, le veau, la dinde, le poulet, le lait de vache, le fromage, les œufs, la levure alimentaire ou encore les champignons. Les folates constituent le substrat nécessaire à la synthèse des précurseurs de l'ADN et de l'ARN et sont indispensables à la reméthylation de l'homocystéine en méthionine par la méthionine synthase : la méthionine quant à elle, constitue la plus importante source de groupement méthyle pour la méthylation des lipides, des protéines et de l'ADN (35). La vitamine B12 agit comme cofacteur de la méthionine synthase et la vitamine B6 comme cofacteur de la cystathionine béta-synthase nécessaire pour la transsulfuration de l'homocystéine en cystathionine et cystéine (35).

Le déficit de ces vitamines entraîne une hyperhomo-cystéinémie et donc des pathologies cardiovasculaires et cérébrales. L'hyperhomo-cystéinémie constitue un facteur de risque de fausses couches précoces. La supplémentation en acide folique induit des embryons de meilleur qualité en FIV. Au cours de la grossesse, l'acide folique permet la prévention des anomalies de fermeture du tube neuronal mais aussi prévient des malformations fœtales.

8.2.2. Le zinc

Le zinc est naturellement présent dans les huitres, le foie de veau et de porc, la viande rouge, le pain complet, le jaune d'œuf, le poisson et les crustacés, les légumineuses, les fruits secs, le lait, le chocolat. Il contribue à la synthèse de l'ADN et des protéines et à la structure des récepteurs stéroïdiens (en doigt de zinc). La concentration en zinc dans le plasma séminal est très élevée. Le zinc joue un rôle important et influence la consommation en oxygène des spermatozoïdes, la réaction acrosomique, la décondensation de la chromatine et sa stabilité dans le spermatozoïde (35). Il existe une corrélation positive entre la concentration en zinc dans le liquide séminal et la

mobilité spermatique.

8.2.3. Le calcium

Le calcium est un élément essentiel aux réactions cellulaires, on pense aussi aux ponts calciques dans les processus physiologiques cellulaires. On retrouve une source importante de calcium dans les fromages à pâte dure et demi-dure, le parmesan, le gruyère, la mozzarella, les sardines à l'huile, le lait de vache et de brebis.

L'ion calcique déclenche la capacitation, la réaction acrosomique dans le spermatozoïde et participe à la mobilité des spermatozoïdes (35). La concentration en calcium est importante dans la prostate, l'épididyme et dans les vésicules séminales.

8.2.4. Le magnésium

Présent en grande quantité dans le sperme, le magnésium est un élément primordial dans le processus de physiologie cellulaire. Il participe à des réactions enzymatiques permettant la synthèse des acides nucléiques et participe au métabolisme énergétique. Un manque de magnésium impactera sur la glycolyse, la synthèse protéique, la respiration et sur la reproduction (35). Les aliments riches en magnésium sont les fruits de mer, le cacao, les amandes, le pain complet, les noix du Brésil, les sardines à l'huile, les graines de courge, le son de blé, les bigorneaux.

8.2.5. Le cuivre

Le cuivre constitue un élément important des métalloprotéines et des métalloenzymes impliquées dans le métabolisme énergétique. Il favorise la protection des spermatozoïdes contre la peroxydation. Le foie, l'huître, les graines de sésame, de tournesol, de lin, le cacao, les noix, le homard, les tomates séchées, les abricots secs ou encore le son de blé sont les aliments les plus riches en cuivre.

8.2.6. Le Sélénium

Le sélénium est présent en grande quantité dans les testicules. Il participe à la spermatogénèse et fait partie de la gaine mitochondriale du spermatozoïde. Il est principalement contenu dans les noix, les huîtres, le thon en conserve, les abats de dinde ou de poulet, l'espadon, le hareng, la sardine, les côtelettes de porc, le saumon, la crevette, le homard, l'agneau, le bœuf.

8.2.7. Les antioxydants

On a vu précédemment que la supplémentation en antioxydant permet d'éviter, entre autre, la peroxydation des lipides et ainsi évite la destruction de la membrane des spermatozoïdes. Dans la famille des antioxydants, on distingue la vitamine C, la vitamine E, le glutathion, la carnitine, le coenzyme Q10...

- La vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique est naturellement présente dans les fruits et les légumes comme l'orange, le persil, le poivron, le zeste de citron, les fruits rouges, le kiwi, le litchi, le chou, l'oseille ou encore dans les abats. L'acide ascorbique physiologiquement présent à des doses importantes dans le liquide épидидymaire et dans le plasma séminal, joue un rôle protecteur des spermatozoïdes contre les altérations oxydatives de leur ADN (37). La supplémentation en vitamine C active à la fois la LH et la FSH qui vont stimuler la spermatogénèse et améliorer la mobilité, la morphologie et la quantité de spermatozoïdes (37).

- La vitamine E

La vitamine E ou tocophérol est naturellement présente dans les huiles végétales d'olives, de colza, de palme, les graines de plantes, les margarines, les abricots secs, l'avocat, les amandes, les cacahuètes, les épinards. De par sa capacité antioxydante, elle a un effet direct sur la qualité du sperme : un déficit en vitamine E est associé à l'infertilité (37). La supplémentation en tocophérols améliore la qualité du sperme par une augmentation de la concentration des spermatozoïdes, de leur vélocité, de leur mobilité et de leur pénétration dans l'ovocyte (37).

- La vitamine A

La vitamine A nous est largement apportée naturellement dans la nourriture : nombre de précurseurs de vitamine A y sont présents notamment la carotte, le potimarron, les épinards, le fenouil, le poivron, le céleri, la tomate, la mâche, le cresson, l'abricot, le pruneau. La vitamine A est un élément essentiel dans la fertilité masculine. Elle joue un rôle primordial dans nombre des étapes de la spermatogénèse :

- production de testostérone,
- rôle dans la barrière hématotesticulaire de par sa place dans les jonctions serrées des cellules de Sertoli,
- différenciation des spermatogonies,
- adhésion des cellules germinales aux cellules de Sertoli,
- relargage des spermatides matures dans la lumière des tubes séminifères (37).

8.2.8. La carnitine

La carnitine se trouve sous deux formes la L-carnitine et la L-acétylcarnitine, présentes dans la viande rouge, les produits laitiers, les artichauts, asperges, betterave, graines de tournesol...Elle joue un rôle dans le métabolisme des lipides de par le transport des acides gras du cytosol vers la mitochondrie, ainsi agit comme source d'énergie pour le métabolisme du spermatozoïde.

8.2.9. Coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 est fabriqué naturellement par notre organisme mais est aussi retrouvé dans notre alimentation : sardines, maquereaux, saumons, abats de viande, carottes, oignons, pommes de terre, épinards, brocolis. Il sert au transport d'électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale et est protecteur des membranes cellulaires (37).

8.3. **Conseils en officine sur les compléments alimentaires**

L'augmentation constante de la délivrance de médicaments pour la fertilité à l'officine doit nous encourager en tant que professionnels de santé à mettre l'accent sur le conseil associé. Il est important de s'entretenir avec le patient afin d'examiner le type d'alimentation adoptée par ce dernier, et le modifier si cela est nécessaire. De par son apport en nutriments et oligoéléments, on expliquera aux patients l'importance de l'alimentation dans tout le processus de la conception. Grâce à une alimentation équilibrée, le patient aura des teneurs en vitamines satisfaisantes et ainsi une complémentation alimentaire ne sera pas forcément nécessaire. Le pharmacien pourra encourager le patient à consommer les aliments cités précédemment afin d'obtenir les concentrations vitaminiques nécessaires.

Le pharmacien peut rappeler au patient qu'il existe des compléments alimentaires regroupant les doses nécessaires des vitamines et minéraux. Ces produits n'étant pas remboursés et assez onéreux, ils s'adressent donc à une faible proportion de patients. Rappelons toutefois qu'une alimentation équilibrée à la portée de tous équivaut largement à ces compléments alimentaires. Pour les patients choisissant l'option des compléments alimentaires, il est primordial pour le pharmacien de questionner le patient afin de vérifier qu'il n'y ait pas de redondance thérapeutique et ainsi éviter un trop grand apport vitaminique qui serait inutile voire même non approprié.

- pour les femmes, on pense bien évidemment à l'apport en acide folique (SPECIALFODINE® 0,4) à débiter 4 semaines avant la conception et continuer 8 semaines après la conception. Plusieurs compléments alimentaires sont disponibles notamment : OVOCYTE[®] +, FERTIMAX[®], PRE-SEED[®], CONCEPTIO[®], INOFOLIC[®]
- pour les hommes on peut conseiller : PROXEED PLUS MEN[®], GAMETIX[®], FERTIMAX[®], CONCEPTIO HOMME[®]...

Chacun de ces compléments alimentaires couvrent les apports journaliers recommandés en mettant l'accent sur les nutraceutiques nécessaires à l'homme et à la femme durant un traitement dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Le surpoids et l'obésité n'étant pas propice à la fertilité, ni au bon déroulement de la grossesse (diabète gestationnel, pré-éclampsie, risque de macrosomie) le pharmacien participe activement à la lutte contre le surpoids. Nous pouvons proposer un entretien avec le patient afin de définir au préalable ses habitudes alimentaires et ainsi apporter des solutions adéquates. Il est nécessaire au préalable d'établir le profil diététique

du patient désirant perdre du poids :

- le patient pratique-t-il une activité physique régulière ?
- le patient fait-il plutôt de lourds repas ou grignote-t-il dans la journée ?
- les grignotages vont-ils plutôt se focaliser sur des mets sucrés ?
- Les kilos à perdre sont-ils anciens ou récents ?

Le pharmacien peut conseiller au patient de s'entretenir avec un diététicien ce qui permettra un suivi rigoureux et professionnel adapté. Si ce dernier est réticent, nous pouvons déjà discuter avec lui sur les bases d'une alimentation saine. Il faudra conseiller de faire trois à quatre repas par jour (petit déjeuner, déjeuner, en-cas, dîner). Les repas devront se composer de viande blanche ou poisson, une petite portion de féculents, des légumes, un laitage et un fruit. (la viande rouge est à conseiller quelques fois par semaine de préférence). Nous pourrions conseiller en encas les fruits secs qui sont une source naturelle de zinc, magnésium, vitamine E, coenzyme Q10. Il faudra également conseiller au patient de pratiquer une activité physique régulière même si ce dernier n'est pas sportif ou peu attiré par le sport. Il existe des sports doux comme la marche terrestre ou aquatique qui peuvent être ludiques et sportif.

Le pharmacien pourra également conseiller au patients des compléments alimentaires aidant à la perte de poids. Ils seront une aide pour le patient mais en aucun cas un substitut à une alimentation saine. Pour les patients qui ont tendance à faire de riches repas, on leur conseillera des capteurs de graisses et de glucides. Pour maîtriser les envies sucrées, une cure de chrome permettra de calmer les pulsions sucrées. Pour l'aide à la perte de poids, plusieurs compléments existent pour déstocker les graisses, raffermir la peau et diminuer la sensation de faim. Enfin, on peut conseiller d'initier le régime par un draineur qui potentialise l'effet des compléments et aide à éliminer l'excès d'eau et de toxines.

IX. FIV et tabac

Selon l'INSEE, en 2010, un quart des femmes et un tiers des hommes de 15 à 75 ans déclarent fumer habituellement. De ce fait, les études concernant l'impact du tabac (actif et passif) sur la fertilité sont de plus en plus développées. Le tabac est constitué en majeure partie d'hydrates de carbone et de protéines mais aussi d'alcaloïdes dont la nicotine, des polyphénols, des phytotéroles, des acides carboxyliques, des alcanes, des hydrocarbures polyaromatiques, des aldéhydes, des amines et des métaux lourds (38). A son action carcinogène largement établie depuis de nombreuses années, s'ajoute son effet délétère sur les gamètes comme nous allons le développer.

9.1. Chez la femme

Le tabagisme chez la femme induit une diminution de la fertilité, autant naturelle qu'en FIV, proportionnelle au nombre de cigarettes fumées. A cela, s'ajoute une ménopause plus précoce chez les femmes fumeuses par rapport aux non fumeuses (2 ans plus tôt environ) mais aussi une altération de la réserve ovarienne (38). Plusieurs composants de la fumée de cigarettes, tels que le cadmium, la cotinine (métabolite de la nicotine), le peroxyde d'hydrogène sont retrouvés dans le liquide folliculaire des femmes fumeuses ; ce qui laisse à penser l'impact négatif sur la qualité ovocytaire que cela implique. En reproduction spontanée, le délai nécessaire à concevoir est augmenté de six mois à un an chez la femme fumeuse (39). Le risque de fausses couches ainsi qu'une défaillance ovarienne prématurée sont eux aussi augmentés : c'est une véritable ovototoxicité qui est mise en jeu. En fécondation in vitro, MT ZENZES (39) a montré une diminution de 8 % à 17 % d'ovocytes recueillis chez la patiente fumeuse.

Histologiquement, WESTHOFF (39) a étudié les coupes d'ovaires après hystérectomie de patientes fumeuses, ce qui a permis de montrer une réelle diminution du nombre de follicules. Parallèlement, les études ont montré que les ovocytes recueillis sont plus matures chez la patiente fumeuse. Il a été établie une corrélation positive entre la concentration en cotinine dans le liquide folliculaire et le nombre d'ovocytes matures prélevés. Ce phénomène s'accompagne fatalement d'une augmentation d'anomalies par ovocytes en AMP tels que les anomalies chromosomiques comme l'ont démontré MAILHES et al., et LIU et al. (40) : une exposition à la nicotine entraîne une augmentation d'anomalies méiotiques et chromosomiques par anomalies de la formation du fuseau méiotique avec fuseau irrégulier ou multipolaire et un mauvais alignement des chromosomes pouvant expliquer des taux élevés d'aneuploïdie ovocytaire.

Le taux de fertilisation des patientes fumeuses serait plus grand en AMP mais s'accompagne d'une diminution du taux de grossesses. Ce phénomène s'explique par l'étude de ZENZES et al. (39) qui ont démontré un effet anti-apoptotique de la nicotine et de la cotinine et une meilleure résistance à la fragmentation. Ainsi ce phénomène

anti-apoptotique crée une résistance des embryons porteurs d'anomalies méiotiques et chromosomiques, qui chez la non fumeuse seraient naturellement en apoptose. La fertilisation est donc augmentée, mais avec une augmentation du nombre de fausses couches. Les études de COOPER et al. ont mis en évidence des taux de FSH basale plus élevés chez les patientes fumeuses : 14 UI/L chez les fumeuses actives, 11,7 UI/L chez les fumeuses passives et 8,4 UI/L chez les non fumeuses (40). Ainsi cette augmentation de la FSH semble s'expliquer par l'altération de la réserve ovarienne et du fonctionnement ovarien sous l'effet du tabac. Parallèlement, le taux d'AMH chez les patientes fumeuses est plus bas, reflétant une réserve ovarienne altérée. MATTISON et al. (40) ont montré également une diminution du poids et du volume ovarien chez les patientes fumeuses : une dose équivalente à la consommation de 15 cigarettes par jour induit une diminution de 37 % de croissance folliculaire (40).

L'altération de la folliculogénèse s'expliquerait par une altération morphologique du complexe cumulo-ovocytaire, de par la diminution en acide hyaluronique physiologiquement présent dans la matrice du complexe mais aussi par la perte des GAP-jonctions et des systèmes de communication intercellulaire. A cela s'ajoute le déséquilibre de la balance pro et antioxydant induit par un stress oxydatif chez les patientes fumeuses. En plus de ces anomalies folliculaires et de réserve ovarienne décrites, s'ajoute chez la fumeuse un développement d'anomalies tubaires : l'exposition tabagique entraîne un défaut de captation ovocytaire de par la diminution du mouvement ciliaire et la diminution de la contraction des muscles de la trompe de Fallope (40) ; ce qui entraîne un mauvais pronostic de chances de réussite des patientes fumeuses en FIV.

Le tabagisme féminin entraîne donc nombre d'effets néfastes sur toutes les étapes de la reproduction : cela nous amène en tant que professionnels de santé à proposer des solutions optimales de sevrage tabagique aux patientes fumeuses entrant dans un programme de fécondation in vitro.

9.2. Chez l'homme

L'effet délétère du tabagisme chez l'homme se fait ressentir autant au niveau morphologique que chromosomique. Les substances nocives comme la cotinine ou encore le cadmium, passent la barrière hémato-testiculaire et les taux retrouvés dans le plasma séminal sont équivalents aux taux sériques ce qui engendre un environnement toxique pour l'évolution du spermatozoïde. Une atrophie testiculaire, mais aussi des anomalies structurelles de l'axonème du flagelle ont été relevées. La numération des spermatozoïdes ainsi que leur mobilité sont diminuées chez les patients fumeurs. Le stress oxydatif généré par le tabagisme entraîne un déséquilibre pro et antioxydant, induisant une fragmentation double ou simple brin de l'ADN, et favorise la survenue d'aneuploïdie (40). Le grand nombre de divisions méiotiques nécessaires dans la spermatogénèse ainsi que la faible capacité antioxydante des

spermatozoïdes expliquent le grand impact néfaste des cellules germinales chez le patient fumeur (40).

9.3. Le sevrage tabagique à l'officine

De par les nombreux effets délétères du tabagisme sur la fertilité féminine et masculine, il est impératif de les exposer au couple intégrant un programme de FIV ou d'AMP, et de convenir avec chaque membre du couple d'une solution adaptée pour un sevrage tabagique. Pour commencer, devant la présentation d'une ordonnance laissant penser que la patiente suit un programme d'AMP (gonadotrophine, médicaments de la stimulation...), nous pouvons engager le dialogue, si la patiente est fumeuse, sur les avantages d'un sevrage tabagique : effet bénéfique sur le pronostic de réussite de la FIV, embryon de meilleure qualité, environnement favorable au bon développement du fœtus mais aussi du nourrisson. Il est important de rappeler que le tabagisme passif, fumée de tabac respirée par le ou la conjointe est aussi nocif que le tabagisme actif.

Nous pouvons expliquer les modalités d'arrêt du tabac en adaptant notre discours à la compréhension du patient mais aussi en s'adaptant au patient lui-même ; certains ont besoin d'explications approfondies, d'autres au contraire préfèrent des explications plus courtes et moins rébarbatives.

9.3.1. L'évaluation

Il est essentiel de tisser une bonne approche avec son patient au comptoir, afin qu'il soit le plus possible réceptif d'une part aux explications mais aussi aux solutions proposées.

On débute l'évaluation de l'arrêt par un interrogatoire. Le concept américain des 5 A propose un schéma que l'on peut facilement adapter à l'officine : interroger sur la consommation de tabac (Ask), conseiller l'arrêt (Advice), vérifier la motivation à l'arrêt du tabac (Assess), aider au sevrage tabagique (Assist), prévenir la reprise lors du suivi (Anticipate relapse) (41). Ainsi on pourra au mieux apporter des solutions optimales et adaptées à chaque patient, à ses besoins, ses attentes, son mode de vie et en fonction également de ses difficultés. Rappelons qu'une bonne prise en charge du patient augmente significativement le taux de réussite à court ou long terme. Le test de Fagerström est un outil d'évaluation disponible pour évaluer la dépendance nicotinique du patient : il se résume en six questions que l'on peut facilement et rapidement poser au comptoir (42) :

1. Le matin, combien de temps après être réveillé(e), fumez-vous votre première cigarette ?

- dans les premières minutes : 3
- entre 6 et 30 minutes : 2
- entre 31 et 60 minutes : 0
- plus de 60 minutes : 0

2. Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?

- oui : 1
- non : 0

3. A quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?

- La première du matin : 1
- n'importe quelle autre : 0

4. Combien de cigarettes, fumez vous en moyenne ?

- 10 ou moins : 0
- 11 à 20 : 1
- 21 à 30 : 2
- 31 ou plus : 3

5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

- oui : 1
- non : 0

6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

- oui : 1
- non : 0

RESULTATS :

- score de 0 à 2 : pas de dépendance à la nicotine
- score de 3 à 4 : faible dépendance
- score de 5 à 6 : moyenne dépendance
- score de 7 à 10 : forte ou très forte dépendance

L'élaboration de ce questionnaire nous permet d'établir une stratégie pour le sevrage tabagique du sujet. La stratégie thérapeutique se schématise en 3 phases (41) :

- une phase préparatoire du patient à la décision d'arrêt du tabac. Il serait préférable de planifier le sevrage avec le patient, ce qui permet de lui donner des repères chronologiques et de soulager sa peur de l'arrêt ;
- une phase d'action qui reflète la phase de sevrage sur 3 à 6 mois avec compensation des dépendances pharmacologiques, psychologiques, comportementales et le traitement des effets indésirables ;
- une phase de maintenance qui équivaut à un arrêt définitif du tabac.

9.3.2. Les traitements proposés

- a. La varénicline et le bupropion

Ces deux molécules sont des traitements instaurés par le médecin généraliste ou tabacologue. La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques. Elle entraîne des effets indésirables tels que nausées, troubles du sommeil. La posologie recommandée est de 1 mg deux fois par jour après une semaine d'augmentation progressive :

- du 1er au 3ème jour : 0,5 mg une fois par jour,
- du 4ème au 7ème jour 0,5 mg deux fois par jour,
- du 8ème jour à la fin du traitement (12 semaines) 1 mg 2 fois par jour.

Le bupropion est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Il est utilisé en seconde intention dans le cadre d'un sevrage tabagique médicamenteux. La dose initiale est d'un comprimé à 150 mg/jour pendant les 6 premiers jours puis 150 mg/jour deux fois par jour. Le traitement dure 7 à 9 semaines et peut entraîner insomnies, céphalées et nausées.

- b) Les substituts nicotiniques

Les substituts nicotiniques sont les outils auxquels nous avons accès librement en tant que professionnels de santé et que nous pouvons utiliser dans le cadre d'une stratégie thérapeutique de sevrage tabagique. Ils peuvent être prescrits sur ordonnance et dans ce cas le patient peut bénéficier d'une prise en charge financière forfaitaire : 50 euros par an, et 150 euros par an pour les femmes enceintes ou les jeunes de 20 à 30 ans ou les patients bénéficiant de la CMU. Cette information peut aider quelques fois à la prise de décision d'arrêt du tabac chez les patients récalcitrants.

La substitution nicotinique repose sur plusieurs formes galéniques (43) :

- les timbres transdermiques ou "patch" à raison de trois dosages 21, 14 et 7 mg. Ils doivent être appliqués sur une peau propre et sèche sur 24 heures. Ils délivrent une dose de nicotine constante et lente. On

conseille de changer fréquemment la zone d'application du patch (bras, cuisse, abdomen, dos...) ;

- les formes d'absorption buccale : gommes, comprimés à sucer, spray buccal et inhaleur. Ils permettent une absorption de nicotine par la muqueuse buccale et permettent un apport de nicotine sur l'instant. Ils peuvent palier à une envie de fumer malgré l'application des patchs, ou encore permettent de diminuer la consommation de cigarettes.

La substitution nicotinique offre une grande souplesse d'utilisation. Classiquement, on considère qu'une cigarette équivaut à 1 mg de nicotine. Ainsi suivant le nombre de cigarette que le patient fume par jour, on peut calculer le nombre de milligrammes de nicotine à substituer. Cette règle est évidemment malléable, suivant les aléas de la vie et les besoins du patient, on peut évidemment augmenter ou diminuer la dose de nicotine à absorber. Il faut encourager le patient, qu'il ne reste pas sur un échec.

Généralement, chaque palier de dosage pour le patch transdermique est appliqué au minimum un mois avec plus ou moins l'ajout de formes buccales. En général, il faut environ 3 à 6 mois pour un arrêt total. Rappelons qu'un usage même sur plusieurs années de substituts nicotiniques n'est pas nocif dans la mesure où tous les éléments nocifs du tabac et de la fumée sont éliminés (43).

c) Traitements des effets indésirables

Le syndrome de manque de nicotine est révélé par un ou plusieurs éléments de la liste suivante (41) : humeur dysphorique ou dépressive, insomnie, frustration, colère, anxiété, difficultés de concentration, fièvre, diminution du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit ou prise de poids. Ce qui laisse à penser que l'on doit augmenter la substitution en nicotine. Il est important de mettre l'accent sur le traitement d'effets indésirables, car ils pourraient mettre le patient en situation d'échec.

- Le stress est l'effet indésirable le plus répandu lors d'un sevrage tabagique. Nous pouvons conseiller la prise concomitante de magnésium (300 mg/jour) afin de réduire la fatigue nerveuse et le stress. L'homéopathie peut être également conseillée, surtout chez les patientes en FIV : gelsemium, passiflora composé... ou encore la phytothérapie : aubépine, orange douce, valériane... L'utilisation d'huiles essentielles par voie orale ou transdermique peut être proposée : HE Lavandin, HE orange douce, HE petitgrain bigaradier, HE Niaouli...
- La prise de poids est fréquente lors du sevrage : en moyenne 2,8 kg chez l'homme et 3,8 kg chez la femme (41). Nous conseillerons de pratiquer une activité physique régulière, d'avoir une alimentation saine et équilibrée mais aussi nous pouvons proposer l'utilisation de certains compléments alimentaires réducteurs d'appétit, capteurs de sucres ou glucide...

- Ralentissement du transit intestinal : il reste un effet indésirable fréquent que l'on peut pallier par l'absorption de fibres, une activité physique, une consommation d'eau de 1 à 2 litres/jour et par des régulateurs de transit.
- Troubles anxio-dépressifs : il est important de savoir différencier des angoisses d'une dépression. Le pharmacien pourra proposer au patient une aide grâce à la phytothérapie ou l'homéopathie. Cependant, si l'état anxieux du patient nous semble trop important, nous devons l'orienter vers une consultation médicale (anxiolytiques, antidépresseurs...).

X. L'approche économique en fécondation in vitro

10.1. A. La prise en charge de la FIV par la sécurité sociale

La sécurité sociale prend en charge à 100 % les médicaments et les actes médicaux (hors dépassements d'honoraires) nécessaires au déroulement de la fécondation in vitro. Les membres du couple doivent être hétérosexuels, vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans et doivent consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination, après un bilan d'infertilité complet (44).

La prise en charge à 100 % est effective pour quatre cycles complets de FIV, c'est-à-dire 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 (45). Ceci n'est valable que pour les femmes âgées de moins de 43 ans au jour de la ponction folliculaire. Une fois la demande de 100 % stérilité faite, le couple doit monter un dossier administratif pour débiter les étapes de la FIV. Ce dossier comprend (46) :

- la copie des pièces d'identité du couple ;
- les informations sur le traitement ;
- les consentements sur le traitement dont le couple aura pris connaissance ;
- les accords signés par les deux membres du couple sur le transfert embryonnaire et la congélation embryonnaire ; chaque année, le couple informera par écrit l'équipe biologique du centre de son projet : renouvellement de la conservation des embryons au consentement, dans un délai de 5 ans, d'accueil des embryons par un autre couple, de recherches biomédicales dans les limites fixées par la législation ou de fin de conservation des embryons ;
- les informations signées par le couple sur les honoraires médicaux.

Une fois la demande de 100 % stérilité attribuée, le consentement entre le couple et le centre d'AMP, les informations données au couple et le bilan d'infertilité établi, la prise en charge par AMP peut débiter. Rappelons qu'un délai d'un mois de réflexion est nécessaire entre la première consultation et le début du traitement par AMP.

10.2. Le coût d'une fécondation in vitro pour la sécurité sociale

Le coût moyen pour la sécurité sociale d'un cycle de FIV complet est d'environ 4100 euros et se décompose en (45) :

- 1300 euros pour la stimulation comprenant l'achat des médicaments et l'intervention d'infirmiers à domicile
- 500 euros pour la surveillance hormonale et échographie

- 600 euros pour la partie biologique (430 euros pour la FIV classique et 750 euros pour la FIV-ICSI).

Suivant les centres de programmation, le coût unitaire varie, que le centre soit "programmeur", c'est-à-dire annulation en cas de mauvaise réponse, ou "obstiné". Le coût total unitaire peut augmenter de 1,3 % dans le groupe "obstiné". Sachant que quand un cycle est démarré il est économiquement illogique de le déprogrammer, outre l'aspect médical. Il est logique et économiquement rentable d'avoir une politique de sélection, mais économiquement coûteux de déprogrammer en cas de mauvaise réponse (47). Le choix des gonadotrophines urinaires ou recombinantes, aura également une influence sur le coût. Dans une étude (48), les cycles par FSH urinaire à l'aide de FOSTIMON et de FSH recombinante GONAL-F et PUREGON ont été tarifés : un cycle sous FSH urinaire coûte 1 121 euros et un cycle sous FSH recombinante coûte 1 658 euros. Avec un cycle de FIV complet de 2 422 euros pour la u-FSH et de 2 959 euros pour la r-FSH (48). A une époque où les dépenses de la sécurité sociale sont pointées du doigt, ceci montre qu'à compétences égales, les pratiques médicales ont un réel impact sur le coût de la prise en charge des patients.

XI. Les thérapies complémentaires

11.1. Les problèmes psychologiques associés au parcours de FIV

Il est indéniable que le parcours de FIV est souvent long et difficile. Il est vécu par les couples comme une souffrance autant physique que psychologique, d'autant plus en cas d'échec. A la douleur physique, notamment aux ponctions ovocytaires, s'ajoutent plusieurs sentiments de détresse vécues par nombre de femmes. De par le contrôle de l'ovulation et "la programmation" des rapports sexuels, les couples en parcours d'AMP ressentent même des problèmes au niveau intime : l'acte est souvent synonyme de procréation et non plus d'intimité (49). Le temps d'attente dans la procédure est également éprouvant : la période d'attente des différentes analyses pour poser le diagnostic d'infertilité, la période d'attente requise pour monter le dossier d'AMP et la période des procédures de FIV ; tous ces temps d'attentes sont très mal vécus par les couples en parcours de FIV quand ce temps leur paraît si précieux pour parvenir à concevoir un enfant. Il y a également ce sentiment d'échec à l'annonce du diagnostic d'infertilité. Cet échec de ne pas "réussir" à engendrer une progéniture, "réussir" à être comme tout le monde. Ainsi se mêlent colère, injustice souvent, tristesse, dégoût de soi.

L'appareil psychique aurait la capacité d'apporter une modulation à la loi statistique de la fécondabilité à 25 % (50). Ainsi des conditions psychiques optimales pourraient être le facteur manquant dans de nombreux cas d'infertilité inexplicée. Il est important de souligner également le sentiment d'abandon de l'équipe soignante ressentie par la femme dans les périodes d'attente de nidation de l'embryon. Cette période si importante dans la réussite ou l'échec de la FIV est souvent synonyme d'anxiété importante. Un soutien psychologique par une psychothérapie de couple et individuelle, ainsi que par des groupes de paroles de couples dans le même cas est souvent une aide précieuse. Selon une étude, 48 % des couples trouvent important qu'un soutien psychologique soit proposé au moment du diagnostic d'infertilité ; 80 % de ces couples ont eu des difficultés à se représenter les épreuves physiques et émotionnelles qu'ils allaient endurer (51). Les attentes de ces couples sont principalement l'empathie et la disponibilité de l'équipe soignante. La situation d'échec de FIV est également un sujet épineux, qui requiert une grande disponibilité de l'équipe médicale dans l'annonce de l'échec et dans le soutien psychologique.

Dans cette partie, nous traiterons de la prise en charge de l'anxiété, de la douleur et de l'hypofertilité par le pharmacien. Par expérience, le pharmacien se trouve souvent face à ces problèmes que rencontrent les femmes en processus de FIV. Souvent ces sujets sont peu abordés avec le spécialiste, les patientes ressentent une gêne, une appréhension à parler d'anxiété face au problème d'infertilité qu'elle juge bien plus important. Quant à la douleur, notamment lors des ponctions, ou même pendant le processus de stimulation ovarienne, les patientes n'osent pas exprimer leurs douleurs et préfèrent la surmonter. En tant que pharmacien, nous sommes souvent le professionnel

de santé vers qui la patiente se retourne, peut être grâce à la proximité qui peut s'installer entre pharmacien-patient au fil des années. Nous étudierons donc les solutions que le pharmacien peut apporter aux patientes en situation de douleurs, et également en situation d'anxiété.

11.2. Quelles solutions au comptoir ?

11.2.1. La prise en charge de l'anxiété à la dépression légère à l'officine

Comme nous l'avons exposé, l'anxiété est l'un des facteurs indésirables le plus fréquent dont souffrent les couples en parcours de FIV. De par le sentiment d'abandon envers l'équipe soignante d'AMP, le pharmacien d'officine tient ici une part importante dans les solutions que l'on peut apporter à ces couples. Il existe trois degrés de dépression : léger, moyen ou sévère. Nous exposerons ici seulement les solutions que peut apporter le pharmacien d'officine, donc seulement pour la dépression légère. Dans la dépression légère plusieurs symptômes sont redondants et significatifs : une diminution de la concentration, des modifications de l'humeur (tristesse, envie fréquente de pleurer, perte d'intérêt pour une quelconque activité), une baisse de l'estime de soi, de l'anxiété, incapacité à prendre des décisions, mais aussi des symptômes physiques comme la perte de l'appétit, perte de poids, asthénie, céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil... Mise à part les conseils hygiéno-diététiques que l'on peut dispenser : se coucher à heures fixes, éviter l'utilisation des smartphones ou autres tablettes avant le coucher, l'alimentation saine et surtout léger le soir, activité physique, ils existent d'autres thérapies complémentaires que l'on peut largement conseiller.

- **L'homéopathie contre l'anxiété**

L'homéopathie est une méthode thérapeutique qui repose sur le principe de similitude. Ce principe consiste à donner à un individu malade, à dose faible ou infinitésimale, une substance qui provoque chez une personne en bonne santé des symptômes semblables à ceux de l'affection considérée. Les médicaments homéopathiques sont préparés à partir de la teinture mère de la souche et dilués successivement. Classiquement on considère que les dilutions basses (de 4 à 7 CH) sont utilisées pour traiter les symptômes locaux ou aigus, les dilutions moyennes (7 à 9 CH) pour les symptômes régionaux et les hautes dilutions (15 à 30 CH) pour les symptômes psychiques et les maux chroniques. L'absorption des granulés est perlinguale et à distance des repas ainsi qu'à distance d'utilisation de dentifrice, gommages à mâcher, thé et café qui diminuent leur absorption. L'homéopathie traite le patient dans sa globalité. Pour les patientes en FIV, le protocole homéopathique suivant a montré une large diminution de l'intensité du trac et de l'anxiété au fil des étapes de la FIV (52) :

- J-1 (veille de la ponction) : Gelsemium Sempervirens et Arnica montana 15 CH, une dose de chaque ;
- J0 (jour de la ponction) : Gelsemium Sempervirens et Actaea racemosa 15 CH, une dose de chaque ;
- J2 ou J3 (transfert) : Gelsemium Sempervirens et Actaea racemosa 15 CH, une dose de chaque ;
- J4 à J12 (attente du test de grossesse) : Ignatia amara et Colocynthis 15 CH, cinq granules matin et soir.

Classiquement on conseillera (53) :

- Ambra grisea 9 CH en cas d'hypersensibilité et de pensées obsédantes ;
- Natrum muriaticum 9 CH en cas de refus de consolation, de perte de poids en conservant l'appétit ;
- Arsenicum album 9 CH : patiente amaigrie, triste et très anxieuse, cauchemards ;
- Phosphoricum acidum 9 CH : patiente fatiguée, indifférente se réfugiant dans le silence et la solitude ;
- Kalium phosphoricum 9 CH : surmenage intellectuel ;
- Aurum metallicum 9 CH : patiente pessimiste et broyant du noir, sensation d'auto-accusation.

Il existe également des spécialités à l'officine combinant plusieurs souches homéopathiques :

- SEDATIF PC : 2 comprimés ou 5 granules trois fois par jour,
- LEHNING L72 : 30 gouttes trois fois par jour,
- ZENALIA : 1 comprimé matin et soir,
- HOMEOGENE 46 : 2 comprimés trois fois par jour,
- BIOMAG (action synergique avec le magnésium) : 2 comprimés trois fois par jour.

- La phytothérapie contre l'anxiété

Plusieurs plantes sont à notre disposition à l'officine sous forme de gélules, comprimés, ampoules buvables ou encore poudres, pour traiter l'anxiété (54) :

- la valériane (*Valeriana officinalis*) est souvent préconisée pour les patients anxieux à tendance agressive,
- la passiflore (*passiflora incarnata*) pour les patients anxieux présentant des tachycardies ou troubles du sommeil,
- la mélisse (*Melissa officinalis*) pour les patients anxieux avec troubles intestinaux de type spasmes, ballonnements, colites spasmodiques,
- l'aubépine (*Crataegus laevigata*) pour les patients présentant des tachycardies (ex : CARDIOCALM),
- le pavot de californie (*Escholtzia californica*) pour l'anxiété légère avec endormissement difficile,

- l'avoine (*Avena sativa*) pour les patients hyperémotifs,
- la ballote (*Ballota nigra*) est un anxiolytique et antispasmodique digestif,
- la rhodiola (*Rhodiola rosea*) permet aux patients de s'adapter aux situations stressantes

On peut également conseiller des spécialités avec des mélanges de plantes dont l'effet synergique montre des bénéfices supérieurs à la plante seule :

- EUPHYTOSE[®] : contient de l'aubépine, de la passiflore, de la valériane et de la ballote, 6 comprimés par jour,
- TRANQUITAL[®] ou SPASMINE[®] contient de la valériane et de l'aubépine, 6 comprimés par jour,
- OMEZELIS[®] contient de l'aubépine, de la mélisse et du magnésium ainsi que du calcium, 6 comprimés par jour,
- SYMPATHYL[®],
- différentes tisanes : TISANE PROVENCALE N° 4[®] (verveine, aubépine, passiflore, tilleul, menthe), MEDIFLOR 14 (valériane, passiflore, aubépine, bigaradiu, mélisse, tilleul).

Rappelons que le cas du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un cas particulier. Son effet antidépresseur léger est indéniable, cependant de grandes interactions médicamenteuses sont à signaler notamment avec les antivitamines K, les antirétroviraux inhibiteurs de protéase, les anticonvulsivants, les immunosuppresseurs et les anticancéreux.

- L'aromathérapie contre l'anxiété

Une huile essentielle est la fraction odorante volatile extraite de plantes aromatiques et qui possède des propriétés thérapeutiques. Les huiles essentielles sont extraites de végétaux par différentes méthodes : expression à froid, distillation par entraînement à la vapeur d'eau ou encore par hydrodiffusion. Il est préférable de choisir à l'officine une huile essentielle "chémotypée", c'est-à-dire qu'elle a été préalablement identifiée par un profil biochimique précis, ainsi sa composition quantitative et qualitative est assurée. Les huiles essentielles peuvent pénétrer dans l'organisme par différentes voies d'administration : par diffusion cutanée, par voie orale, par inhalation... En général, il est nécessaire de les diluer avant utilisation. En massage, on diluera l'huile essentielle dans une huile végétale (huile de noyau d'abricot, huile de jojoba, d'amande douce...) pour une meilleure absorption épidermique. Pour la voie orale, on mettra les gouttes d'huiles essentielles sur un comprimé neutre ou bien dans du miel puis dans une tisane. Pour le bain, nous utiliserons une base pour huile de bain afin de permettre un passage cutané optimal. Il est important de souligner que l'utilisation des huiles essentielles doit se faire de manière précise car

elles peuvent être très nocives de par leur forte concentration en molécules terpéniques lipophiles capables de passer toutes les barrières physiologiques. On conseillera aux patients à terrain allergique de tester une huile essentielle au pli du coude avant une utilisation générale. En cas de projection dans l'œil ou d'une réaction allergique on appliquera un coton imbibé d'huile végétale. L'utilisation d'huiles essentielles est proscrite pendant la grossesse et chez l'enfant de moins de 3 ans (pour certaines pas avant 8 ans, voire 15 ans).

- **Pour calmer l'anxiété et la nervosité :**

- en massage :

- mélanger à part égale l'huile essentielle de lavande fine, de petitgrain bigarade et de ravintsara et masser le plexus solaire 3 fois par jour,
- mélanger à part égale l'huile essentielle de lavande fine de camomille et d'orange douce et masser le plexus solaire le soir au coucher.

- en bain : mélanger dans une cuillère à soupe de base neutre pour le bain, huiles essentielles de mandarine, de lavande fine, de bergamote et d'orange douce à part égale dans une eau à 37°C. S'y baigner pendant 15 minutes puis sortir du bain sans se rincer.

- par voie orale :

- verser 2 gouttes d'huile essentielle d'orange douce dans une cuillère à café de miel et laisser fondre dans la bouche,
- verser 3 gouttes d'huiles essentielles de lavandin abrial dans une cuillère à café de miel et verser dans une tisane de camomille ou de passiflore.

- **Pour la dépression légère et le manque d'entrain :**

- en massage : mélanger dans une huile végétale, 10 gouttes d'HE de bergamote et de lavande fine, 15 gouttes d'HE de camomille romaine et de vétiver, se masser le plexus solaire, la nuque, les tempes et la plante des pieds le soir.

- En bain : dans une cuillère à soupe de base neutre pour le bain, mélanger à parts égales d' HE de lavande, de petitgrain bigarade, de vétiver, d'Ylang-Ylang et de vanille.

- Par voie orale : dans une cuillère à café de miel ajouter 2 gouttes d'HE de petitgrain bigarade ou bien 2 gouttes d'HE de marjolaine à coquille et laisser fondre sous la langue.

- En diffusion : dans un diffuseur on mettra de l'HE de gebévrier ou encore de l'HE de bergamote, ou d'Ylang-Ylang.

Pour le manque d'enthousiasme, on choisira de préférence en massage l'HE de pin sylvestre ou l'HE de sarriette des montagnes. Pour la voie orale, on diluera 2 gouttes d'HE de thym à thymol dans une cuillère à café de miel qu'on laissera fondre sous la langue. On diffusera préférentiellement l'HE de citron, de basilic, de giroflier, de menthe poivrée ou bien encore de marjolaine à coquille.

- **Pour l'irritabilité et la colère :**

- En massage : masser le plexus solaire, la nuque et les épaules avec 3 gouttes d'HE de Santal jaune ou avec 2 gouttes d'HE de mandarine diluée dans une huile végétale.

- En voie orale : contre les sauts d'humeur d'origine hormonale verser 2 gouttes d'HE de cyprès dans une cuillère à café de miel et laisser fondre sous la langue ou verser à parts égales HE de camomille romaine et de mandarine dans une tisane de fleur d'oranger.

- Règles hygiéno-diététiques

Quel que soit le type de recours thérapeutique envisagé, il est important d'y associer certaines règles hygiéno-diététiques basiques :

- Pratiquer une activité physique régulière d'intensité modérée peut réellement contribuer à diminuer le syndrome dépressif et l'anxiété. On peut également conseiller d'y associer de la gymnastique douce comme le yoga et la méditation,
- Avoir une alimentation saine et équilibrée. Rappelons qu'une grande partie des minéraux et anti-oxydants sont apportés par la nourriture, permettant la synthèse de neuromédiateurs essentiels comme la dopamine ou l'adrénaline. Les aliments riches en magnésium (céréales, œufs, poissons, légumes verts, eaux minérales...) sont également à conseiller. Il sera préférable de faire un repas léger le soir afin de faciliter l'endormissement et avoir un sommeil optimal. On conseillera d'éviter les régimes drastiques pour éviter la fuite de minéraux,
- Apprendre à se détendre par des séances de respirations à pratiquer à plusieurs reprises dans la journée,
- Éviter les excitants comme l'alcool, le café, le tabac,
- On conseillera également au patient d'avoir des horaires de couchés réguliers. Il est conseillé d'avoir une activité calme une heure avant le coucher comme la lecture ou la musique douce. Il est important de dormir suffisamment, le manque de sommeil étant un facteur favorisant la dépression.

Pour les patients qui ont un sommeil agité ou des difficultés d'endormissements dues au stress, on conseillera d'une part de se coucher que lorsqu'on a sommeil, se lever si l'on ne s'endort pas au bout de vingt minutes et de revenir dans le lit que si l'on a à nouveau envie de dormir et également éviter de faire des siestes dans la journée. A ces règles hygiéno-diététiques, à l'officine nous avons également à disposition une molécule non listée à visée sédatrice : la doxylamine. Le doxylamine est un antihistaminique H1 à effet sédatif indiqué dans l'insomnie occasionnelle chez l'adulte. La posologie usuelle est de 1/2 à 1 comprimé à prendre 15 à 30 minutes avant le coucher. Il faudra prévenir le patient des effets indésirables atropiniques que la doxylamine peut engendrer.

- Sophrologie contre l'anxiété

La sophrologie est une technique parallèle proposée aux couples en AMP. Elle se dresse contre la spirale de la médicalisation du désir d'enfant et des protocoles lourds à vivre pour ces couples. La sophrologie permet de considérer le patient dans sa globalité corps-esprit sans poser un jugement sur "le rendement" du corps. Il est fréquent que dans le couple la femme soit en demande de ce genre de pratique parallèle. Cette démarche permet de prendre de la distance face à l'infertilité, face aux traitements, à la dépréciation de soi et face aux difficultés du couple que cela engendre. Ici, l'humain est privilégié, sa façon de vivre les choses, parler pour se libérer du mal être et aboutir à un réel succès thérapeutique. Le "lâcher-prise" que cette technique engendre, libère le couple des contraintes psychologiques qui étaient souvent le frein au succès de la FIV.

11.2.2. La prise en charge de la douleur à l'officine

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le pharmacien est le professionnel de santé vers qui la patiente se tourne pour aborder les douleurs qu'elle peut rencontrer. La douleur peut être faible à modérée, donc la patiente ne ressent pas le besoin d'obtenir une consultation médicale à cette occasion et préfère se diriger grâce à nos conseils. L'association internationale pour l'étude la douleur (IASP) définit la douleur comme "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage" (55). Le système nerveux est le seul point de départ et d'arrivée du message douloureux. On appelle "nociception" ou fonction défensive de l'organisme, le processus sensoriel à l'origine du message nerveux de la douleur. On distingue trois types de douleurs (55) :

- les douleurs par excès de nociception, le plus souvent aiguës dues à un dommage tissulaire,
- les douleurs neuropathiques, dues à des lésions du système nerveux central ou périphériques, et à l'origine de douleurs chroniques,
- les douleurs psychogènes, dues à un abaissement du seuil de perception.

On distingue également les douleurs périphériques des douleurs centrales. Les douleurs périphériques sont les plus

communes et sont traitées par morphiniques ou antalgiques de palier 1 et 2. Les douleurs centrales, quant à elles, seront traitées par des antalgiques à action centrale tels que les antidépresseurs, antiépileptiques...). Les patientes en processus de FIV peuvent ressentir des douleurs lors de la stimulation ovarienne, des contractions utérines, douleurs lors des menstruations, lors de la ponction ovarienne ou encore lors du transfert embryonnaire. Il reste assez compliqué, tant pour le patient que pour l'équipe soignante, d'évaluer la douleur et ainsi de donner un traitement approprié. Nous devons donc nous fier à la perception de la douleur et nous adapter face au ressenti du patient. Au comptoir, plusieurs méthodes peuvent être proposées : les méthodes naturelles comme l'homéopathie et l'aromathérapie, et les antalgiques de palier 1 et 2.

- L'homéopathie et l'aromathérapie contre la douleur

Plusieurs souches homéopathiques peuvent être proposées contre les gestes douloureux pratiqués en FIV (52), en moyennes dilutions (7-9CH) :

- Arnica montana : action anti-oedémateuse pour les gestes invasifs de la FIV tels que la ponction ovocytaire ou encore le transfert embryonnaire,
- Actaea racemosa : action antispasmodique pour les spasmes du col de l'utérus,
- Caulophyllum thalictroïdes : pour les patientes présentant un utérus tonique et des métrorragies,
- Colocynthis : pour pallier aux douleurs spasmodiques violentes pouvant être générées par le transfert embryonnaire.

Au comptoir, nous pouvons également proposer l'aromathérapie pour soulager les douleurs. On orientera le choix des huiles essentielles en fonction de la perception de la douleur. On utilisera des huiles essentielles à aldéhydes pour leur action anti-inflammatoire et apaisante, des oxydes ou des esthers ou encore des acides pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Bien que les acides auront un effet antalgique supérieur. Voici quelques exemples d'huiles essentielles (56) :

- Lavande vraie : propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et cicatrisantes. On conseillera à la patiente de mélanger 3 à 5 gouttes d'HE à une huile végétale et de se masser le ventre avec cette préparation,
- Camomille noble : propriété anti-inflammatoire et calmant du système nerveux central,
- Eucalyptus citronné : action anti-inflammatoire et antalgique,
- Gaulthérie : action antispasmodique et anti-inflammatoire ,
- Géranium rosat : propriété relaxante, anti-inflammatoire, et antalgique,
- Laurier noble : action antalgique et équilibrant du système sympathique/parasympathique,
- Verveine citronnée : action anti-inflammatoire, anti-névralgique.

- Les antalgiques de palier 1

Le pharmacien a un rôle clé dans la formation du malade : il doit le sensibiliser dans l'évaluation de la douleur, l'informer sur le rapport bénéfice/risque des médicaments et sur les posologies et les dosages à respecter. Face à une ordonnance d'anti-douleurs, nous devons toujours expliquer la marche à suivre dans les interactions médicamenteuses et posologies maximales. On privilégiera toujours la voie orale, car la moins invasive, ou éventuellement la voie rectale. L'administration d'anti-douleurs à intervalle régulier permet d'anticiper la réapparition de douleurs chroniques et permet d'éviter de réinstaller la douleur de base. Nous pouvons également préconiser la prise d'anti-douleurs (palier 1, 2 ou 3 suivant le ressenti) avant de recevoir un acte plus ou moins invasif. Un palier est considéré comme inefficace lorsque l'administration du médicament de ce palier se révèle inefficace au bout de 24 à 48 heures. Quelques règles sont à connaître avant d'augmenter de palier : administrer à intervalles réguliers l'anti-douleur sur 24 heures, et administrer la dose maximale recommandée si la dose inférieure ne soulage pas la douleur. L'association de deux antalgiques de même palier s'avère inutile. L'association d'un opioïde faible est recommandée si la douleur persiste.

Les antalgiques de palier 1 permettent de soulager la douleur légère à modérée. Non listés, ils permettent de répondre à la demande au comptoir. Les antalgiques de palier 1 comprennent le paracétamol, l'aspirine et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés. Leur dispensation n'est cependant pas sans risque et nécessite des recommandations.

.1. le paracétamol

Le paracétamol est la molécule de prédilection du traitement de la douleur. C'est l'antalgique de référence à proposer en première intention, en raison de sa grande tolérance. Le pharmacien rappellera à la patiente que la posologie de paracétamol à respecter est de 3g/jour avec un intervalle de 4 heures entre les prises (57). On mettra en garde la patiente devant la prise concomitante de paracétamol dans différentes formes, par exemple les spécialités DAFALGAN[®], EFFERALGAN[®], DOLIPRANE[®], CLARADOL[®], ou encore FERVEX[®], DOLIRHUME[®], ACTIFED[®], PRONTALGINE[®] contiennent du paracétamol. Il conviendra alors de remarquer la teneur en paracétamol de ces spécialités afin de ne pas dépasser la dose de 3g de paracétamol par jour. Il existe une contre-indication du paracétamol chez les insuffisants hépatiques. Il est nécessaire d'informer le patient que la prise de paracétamol n'est absolument pas anodine et que plus de 4g de paracétamol par jour expose le patient à des dommages hépatiques. Le paracétamol est l'une des rares molécules que l'on peut proposer à la femme enceinte.

.2. l'aspirine

L'aspirine est utilisée comme antalgique et antipyrétique des douleurs légères à modérées. L'aspirine possède également des propriétés anti-inflammatoires (57). Les contre-indications et effets indésirables ne sont pas négligeables, ce qui place l'aspirine comme molécule assez délicate à conseiller. Le pharmacien mettra en garde le patient sur les effets indésirables de l'aspirine : douleurs abdominales, hémorragies digestives, aggravation d'ulcère gastrique, effets hématologiques avec augmentation du temps de saignement, réactions d'hypersensibilités. Si le patient présente un de ces effets indésirables, il devra arrêter la prise d'aspirine et consulter un médecin. Avant de conseiller l'aspirine, le pharmacien devra questionner le patient sur ses antécédents médicaux comme par exemple le risque d'ulcère. Le pharmacien devra se renseigner sur la prise concomitante d'autres molécules comme les anticoagulants qui avec l'aspirine peuvent provoquer des saignements et hémorragies. Les contre-indications à l'aspirine sont l'hypersensibilité à la molécule, grossesse et allaitement, maladie hémorragique, insuffisance rénale et prise d'anticoagulants. La posologie usuelle est de 3 grammes par jour chez l'adulte espacés de 4 heures.

.3. les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés en première intention dans le traitement de la composante inflammatoire d'une douleur. Les AINS sont contre indiqués chez la femme enceinte. Il conviendra au pharmacien d'interroger la patiente afin de savoir à quelle étape du parcours de FIV elle se trouve. Devant la demande d'antidouleurs au comptoir, le pharmacien pourra proposer des AINS à la patiente seulement si elle est en début de parcours de FIV, notamment durant les étapes précédant le transfert embryonnaire en raison du risque de grossesse. Les contre-indications des AINS sont (57) : hypersensibilité, allergie, ulcère gastroduodéal, insuffisance hépatocellulaire, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, femme enceinte et allaitement. Les effets indésirables sont multiples, la plupart sont transitoires : effets gastroduodéaux très fréquents tels que épigastralgies, dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, trouble du transit. Des effets graves mais rares sont à noter tels qu'ulcères et hémorragies digestives (57). D'autres effets indésirables beaucoup moins courants : insuffisance rénale aigue, effets pulmonaires chez le patient allergique (crise d'asthme, bronchospasme), effets cardiovasculaires avec aggravation d'une hypertension traitée, effets cutanés (érythème, urticaire), effets hématologiques (24). Le pharmacien devra questionner le patient sur ses antécédents médicaux et la médication en cours. On mettra en garde le patient devant la prise concomitante de deux AINS ou avec de l'aspirine ainsi qu'avec des anticoagulants oraux, avec des héparines non fractionnées, avec le lithium et le méthotrexate. Le pharmacien ne proposera pas au patient des AINS si ce dernier présente un antécédent d'ulcère, d'hémorragies digestives. Si le patient présente des douleurs gastriques, des reflux gastroœsophagiens ou douleurs abdominales, il devra arrêter le traitement par AINS et consulter un médecin. Nous pouvons noter que l'ibuprofène, AINS non

listé, possède un effet anti-inflammatoire très faible. L'ibuprofène peut être administré chez l'adulte à raison de 1 à 2 comprimés de 200 mg à 400 mg toutes les 6 heures. Quelques spécialités sont disponibles sans ordonnance à l'officine : NUROFEN®, ADVIL® (200 mg ou 400 mg), SPEDIFEN®.

- Les antalgiques de palier 2

Les antalgiques de palier 2 permettent de traiter les douleurs modérées à intenses. On les préconise en cas d'échec face à un antalgique de palier 1 ou face à une situation connue comme étant très douloureuse (ponction embryonnaire, acte chirurgical, maux chroniques...). Les deux molécules antalgiques du palier 2 sont la codéine et le tramadol, très souvent retrouvées en association à des molécules du palier 1, comme le paracétamol le plus souvent.

- la codéine

La codéine est un opioïde faible rapidement métabolisée en morphine à hauteur de 10 % (58). Chez l'adulte, la posologie de la codéine est de 30 à 60 mg à renouveler toutes les 4 à 6 heures. L'hypersensibilité à la codéine, la toux grasse, la dépendance aux opioïdes, l'insuffisance respiratoire, la toxicomanie, l'asthme, l'insuffisance cardiaque sévère, la grossesse et l'allaitement sont les principales contre-indications de la codéine (58). Notons que dans les spécialités avec associations de paracétamol, les contre-indications et les effets indésirables de ce dernier s'ajoutent à ceux de la codéine. La codéine a pour effets indésirables principaux ceux connus aux opioïdes : la somnolence, la constipation, nausées, vomissements, états vertigineux. L'association avec l'alcool est strictement contre-indiquée en raison de la majoration de son effet sédatif et du risque d'apparition de syndrome de sevrage.

Nous devons prêter attention à l'usage détourné de la codéine qui fait partie de nombreuses toxicomanies, surtout chez les jeunes avec l'association à un antihistaminique et une boisson énergisante ou de l'alcool. De nombreuses spécialités de codéine associée au paracétamol sont disponibles au comptoir sans ordonnance. Notons que c'est une molécule soumise à l'exonération et que nous devons la conseiller après une étroite interrogation du patient, en évaluant suffisamment le bénéfice/risque.

Les spécialités disponibles sont :

- codoliprane[®] 400 mg/20 mg
- migralgine[®]
- prontalgine[®]
- claradol codéine[®]

- lindilane[®]
- klipal codéine[®] 300mg/25 mg
- sédaspir (codéine + aspirine).

Les associations de molécules avec moins de 30 mg de codéine sont disponibles sans ordonnance, mais soumises à l'exonération. Concernant la posologie, il faut évidemment prendre en compte la dose de paracétamol par comprimés en plus de celle de codéine, ainsi ne pas dépasser 3-4 g/jour de paracétamol.

➤ Le tramadol

Le tramadol est un analgésique central de par la synergie entre l'effet opioïde et l'effet monoaminergique central (58). Les contre-indications à l'usage du tramadol sont nombreuses (58) : hypersensibilités aux opioïdes, intoxication ou surdosage avec des molécules déprimeurs du système nerveux central, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatocellulaire, allaitement si traitement au long cours, épilepsie non contrôlé en IMAO non sélectifs, IMAO-A, IMAO-B. De nombreux effets indésirables au tramadol ont été décrits, notamment neurologiques : confusions, convulsions. Le plus souvent, ce sont les effets indésirables communs aux opioïdes que l'on peut rencontrer, comme la somnolence, constipation, vomissements, céphalées, sécheresse buccale. Le tramadol est une molécule listée et soumise à une prescription médicale. Le pharmacien pourra quand même rappeler les effets indésirables et contre-indications au patient ainsi que le questionner sur d'éventuelles prises concomitantes d'autres molécules pouvant interagir entre elles. La posologie du tramadol est pour les douleurs aiguës, en dose d'attaque 100 mg puis 50 à 100 mg toutes les 4 heures, maximum 400 mg/24 heures (58). Quelques exemples de spécialités qui sont disponibles sur prescription médicale :

- Topalgic, topalgic LP
- Contramal
- Monocrixo
- Monoalgic
- Zamudol.

Ils existent des spécialités en association tramadol/paracétamol : IXPRI[®], ZALDIAR[®]. On mettra en garde le patient afin de ne pas dépasser les doses recommandées en paracétamol et codéine dans les spécialités qui associent ces deux molécules (400 mg de tramadol par jour et 3 à 4 g de paracétamol par jour).

- La prise en charge de l'hypofertilité à l'officine

Un traitement homéopathique peut être proposé en complément du traitement thérapeutique de FIV, autant chez

l'homme que chez la femme. L'homéopathie permettra d'augmenter les chances de réussite de FIV, ainsi que d'améliorer la qualité de la glaire cervicale, de l'endomètre et du sperme. On conseillera les souches homéopathiques en moyenne dilution 5 et 7 ch. En fonction de l'indication, on conseillera les souches appropriées suivantes :

- Pulsatilla, pour les patientes dont les cycles sont irréguliers, ou présentant des aménorrhées,
- Natrum muraticum, folliculinum, LHRHn pour les patients présentant des cycles longs de plus de 35 jours (spanioménorrhée),
- Lycopodium, pour améliorer la qualité de la glaire cervicale ainsi que les sécheresses vaginales,
- Graphites, en cas de périodes d'aménorrhée dues à un ralentissement endocrino-métabolique,
- Thuya, pour les infections génitales à répétition,
- Sépia, pour palier à la baisse de libido, à la tendance dépressive par peur de l'échec thérapeutique, aux leucorrhées et douleurs pelviennes,
- Folliculinum, pour palier la carence en estrogènes et prévenir les syndromes prémenstruels gênants.

Pour les hommes, une étude a montré (52) que certaines souches homéopathiques dans un traitement sur 10 mois, ont permis une augmentation de la mobilité des spermatozoïdes associée à une augmentation de la prévalence de grossesses chez ces couples. Les principales souches préconisées sont :

- calcarea carbonica
- pulsatilla
- natrum muraticum
- lycopodium clavatum
- phosphorus
- thuya occidentalis.

Ces souches permettent également une augmentation du volume et de la qualité du sperme.

- D) Association de parents

Qu'attendent les patients de leur pharmacien d'officine ? C'est une question qu'il faut largement se poser. En plus du savoir pharmaceutique, médicale et de toutes les thérapies complémentaires que nous avons évoquées, le patient cherche également une oreille attentive et à l'écoute de ses questions qu'ils n'osent pas poser aux médecins et spécialistes souvent brefs, rapides et parfois pas assez explicatifs. Nous avons le devoir d'insister face aux patients pour donner une explication simple et détaillée de la marche à suivre et des étapes qu'ils vont rencontrer. Les

patients en programme de FIV, se trouvent souvent en difficulté face à ce mur plein de termes médicaux épineux, de médicaments, d'injections, d'effets indésirables, de sexualité programmée, de problèmes de couple causés par ces démarches. Ce sont tous ces points que nous devons aborder avec eux dans la sérénité. Ainsi, ils poseront les questions qu'ils pensaient "trop bêtes" à poser et repartent avec leurs médicaments et leurs réponses. Nous pouvons également leur proposer des associations de parents de FIV et des sites internet afin de partager ces moments difficiles et recueillir des informations supplémentaires :

- FIV-France, ce site contient tous les renseignements, et les adresses des centres de PMA,
- Sante.gouv, c'est le site du ministère de la santé. On peut y trouver les adresses, renseignements et les textes réglementaires,
- Pauline et Adrien, association de soutien aux couples, permettant d'apporter une aide dans leur parcours, des réponses à leurs questions et ainsi échanger les expériences et ressentis entre parents,
- Agence-biomédecine, site officiel permettant d'avoir des explications scientifiques et précises sur les sujets de PMA,
- Co-parents, site moins conventionnel sur la PMA, avec des explications plus abordables sur la FIV.

XII. LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA DELIVRANCE

Le pharmacien a un rôle clé dans le cercle des professionnels de santé de par sa proximité avec le patient. Le soutien et les conseils rassurants ainsi que l'explication adaptée au niveau de connaissance de chaque patient sont les points clés dans la réussite de l'observance du patient.

12.1. Les indications des médicaments

D'expérience, les patientes en programme de FIV arrivent très souvent seules à la pharmacie pour se faire dispenser leur traitement. Dans ce tourment de difficultés, on se doit de les épauler en les rassurant mais aussi en leur expliquant l'ordonnance qu'elle nous tend. Les patientes apprécient un rappel des indications des médicaments inscrits sur l'ordonnance ainsi qu'une brève explication sur le mécanisme d'action. D'expérience, je peux affirmer que là est la clé pour obtenir la confiance de notre patiente et participer ainsi clairement au bon déroulement de leur FIV. Voici un bref rappel des indications des gonadotrophines le plus souvent rencontrées (59) :

12.2. Les effets indésirables

Il est important d'éclairer la patiente sur les éventuels effets indésirables mais attention sans jamais l'affoler. Lui rappeler que ces effets ne sont pas obligatoires mais peuvent apparaître et très souvent transitoires.

- La FSH urinaire

Le FOSTIMON® se présente sous deux dosages 75 UI et 150 UI, sous la forme poudre et solvant. Ses effets indésirables sont communes aux FSH :

- syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- réaction au point d'injection
- céphalées
- grossesses multiples
- constipation
- douleurs abdominales

- Les FSH recombinantes

PUREGON® et GONAL-F® sont les deux spécialités de FSH recombinante disponible et largement prescrites. GONAL-F® est disponible sous deux formes : le stylo ou la seringue. Les dosages disponibles sont 300, 450 et 900 UI pour la

présentation stylo pré-rempli et 75, 450 et 1050 UI pour la forme seringue à reconstituer. PUREGON® est disponible également sous deux formes : cartouches et solution injectable. Les cartouches sont disponibles en 300, 600 et 900 UI et s'insèrent dans un stylo, et la solution injectable se présente en 50, 75 et 150 UI.

Les effets indésirables communs à ces deux spécialités sont :

- céphalées,
- douleurs abdominales
- nausées
- vomissements
- diarrhées
- réaction au point d'injection
- kystes ovariens
- syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- grossesses multiples

- La FSH/LH

La FSH et la LH sont retrouvées en association dans les spécialités MENOPUR® et PERGOVERIS®. Le PERGOVERIS® est disponible sous forme de solvant et de poudre à reconstituer, en dosage unique c'est-à-dire 150 UI de FSH combinés à 75 UI de LH. Le MENOPUR® quant à lui est disponible en flacons de poudre contenant un mélange égal de 75 UI de FSH et de LH. L'addition de flacons permet d'augmenter le dosage de la combinaison FSH/LH. Les effets indésirables de la combinaison FSH/LH sont les mêmes que ceux retrouvés séparément dans la FSH et la LH.

- Les agonistes LH-RH

Le DECAPEPTYL® est disponible sous forme de libération immédiate dosée à 0,1 mg en sous cutanée, et sous forme libération prolongée dosée à 3 mg en intra-musculaire. Les effets indésirables du DECAPEPTYL® sont :

- céphalées
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- changement d'humeur
- prise de poids

- trouble de la libido
- sécheresse vaginale
- syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Le SYNAREL® est un agoniste LH-RH disponible en pulvérisation nasale. On conseillera de se moucher avant les instillations nasales.

- Les antagoniste LH-RH

Deux spécialités sont disponibles : CETROTIDE® et ORGALUTRAN®. La première à reconstituer de 0,25 et 3 mg, la seconde plus souvent prescrite, disponible en seringue pré-remplie de 0,25 mg. Les effets indésirables sont peu nombreux tels que céphalées, nausées, réaction au point d'injection.

- Les déclencheurs de l'ovulation

L'OVITRELLE® est disponible sous forme de stylo pré-rempli dosé à 250 microgramme soit 6 500 UI d'HCG. Il peut présenter des effets indésirables à l'administration tels que la nervosité, céphalées, fatigue, douleurs abdominales, nausées, vomissements. La GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO® est disponible sous forme à reconstituer en deux dosages 1 500 et 5 000 UI. Le dosage à 5 000 UI est celui utilisé pour le déclenchement de l'ovulation. Les effets indésirables sont semblables à ceux de l'OUTRELLE®.

- La progestérone

La progestérone permet le soutien de la phase lutéale et permet de préparer la nidation. Les spécialités disponibles sont UTROGESTAN ou ESTIMA, sous forme de capsules molles vaginales et/ou orales dosées à 100 ou 200 mg. La voie vaginale de progestérone ne présente pas d'effets indésirables notables.

12.3. Les modalités de prise

La plupart des médicaments décrits sont disponibles sur le marché sous forme de stylo pré-rempli à injecter en sous-cutanée, permettant ainsi aux patientes un meilleur confort de traitement. La facilité d'utilisation du stylo permet aux patientes de s'auto-injecter. Cependant, le spécialiste leur fournit toujours une ordonnance pour infirmière à domicile, si la difficulté est trop grande ou si la patiente préfère être assistée d'un professionnel de santé. Tout d'abord, il est primordial d'insister avec la patiente sur le respect de l'horaire d'injection exigée par le spécialiste. Certaines molécules doivent s'injecter dans les 15 à 60 minutes de l'heure fixée. Nous pouvons conseiller aux patientes de sortir la spécialité du réfrigérateur (si elle nécessite d'être conservée au froid) une à 2 heures avant afin de ne pas s'injecter un produit trop froid, qui occasionne des douleurs. Attention tout de même à ne pas

dépasser les 25° C, ce qui détruirait la molécule dans le dispositif d'injection. La plupart des spécialités est disponible sous forme d'injection sous-cutanée, assez simple d'utilisation. Nous conseillerons à nos patientes de prendre un moment pour se détendre avant l'injection. Les sites recommandés sont l'abdomen, côté droit et côté gauche, et les cuisses. Il faut conseiller de changer le site d'injection à chaque fois afin d'éviter une inflammation ou des œdèmes. Il faut au préalable se laver les mains à l'eau savonneuse, nettoyer le site d'injection à l'aide d'une compresse alcoolisée. On pincera le site, et on place le stylo à 90° sur la peau puis on appuie sur le bouton déclencheur de l'aiguille sous-cutanée. Il faut attendre environ 30 secondes puis retirer le dispositif. Les injections se font généralement le soir, car les monitorages se font en règle générale le matin ce qui permet de modifier le dosage du soir si besoin.

12.4. La chaîne du froid

Certaines gonadotrophines ou autres médicaments nécessaires dans les protocoles de FIV doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8° C. La mise à température ambiante accélère leur vitesse de dégradation et ainsi modifie la date de péremption voire annule l'effet de la molécule. Le pharmacien pourra placer les médicaments nécessitant dans une petite poche de transport réfrigérée afin de ne pas briser la chaîne du froid. La patiente devra une fois à son domicile, retirer les médicaments de cette poche de transport et les placer dans son réfrigérateur. Le pharmacien rappellera à la patiente de placer les médicaments au frais dans l'heure qui suit le départ de l'officine. La place idéale est à trouver à l'aide d'un thermomètre sur les étagères du réfrigérateur. Pour exemple, les stylos à placer au frais sont GONAL-F® et OVITRELLE®.

CONCLUSION

La Fécondation In Vitro demeure un sujet sensible pour tous les corps de métier qu'elle sollicite. Le pharmacien doit aujourd'hui trouver sa place en tant que professionnel de santé dans le processus de FIV. Il répond au désarroi des couples tant dans le domaine affectif que dans le domaine médical. Le comptoir est, pour une grande partie de la population, un exutoire. De par mon expérience, je note que les patients s'adressent souvent à nous avec plus d'intimité, moins de gêne. Ils ont moins peur de poser des questions « bêtes » que face à leur médecin notamment. En tant que pharmacien, mise à part délivrer des médicaments, nous devons également expliquer un traitement avec des mots simples et adaptés à chacun. On évalue rapidement avec quel vocabulaire on va devoir s'adresser aux patients. Certains auront besoin d'un schéma explicatif, d'autres des mots simples et imagés ou encore d'autres auront besoin que l'on rentre plus dans les détails jusqu'à parfois une explication sur le mécanisme d'action de la molécule. Nous sommes là pour leur apporter des explications sur le plan médical mais répondre aussi à une certaine détresse sur le plan émotionnel. Nous devons également pallier aux « petits maux du quotidien » et guider les patients dans leur médication. Avec un rythme de vie souvent chargé, les patients ne prennent souvent pas le temps d'aller consulter leur médecin pour des maux banals. Les patientes en processus de FIV développent souvent une certaine crainte du médecin et s'adressent facilement à nous pour traiter de petits désagréments. On va souvent leur réexpliquer le protocole de FIV, les médicaments utilisés, pour quelles raisons, pourquoi la FIV a été choisie etc. On devra apporter des solutions face aux douleurs spasmodiques dues au traitement d'hyperstimulation, ou encore face à des migraines, du stress, de l'angoisse, et des troubles du sommeil que le processus de FIV peut générer.

Le rôle du pharmacien ne s'arrête cependant pas aux questions médicales ou au soutien apporté aux patients. Il joue, en effet, un rôle croissant dans les questions éthiques qui se posent en matière de PMA, sur les questions liées à la gestation pour autrui (GPA) par exemple, aux problèmes liés au « tourisme procréatif » ou encore aux situations de discrimination par l'argent. Dans toutes ces situations, qui surviennent souvent suite à un échec du processus de FIV, le pharmacien est parfois en première ligne pour discuter avec les patients des choix qui se présentent à eux et de leurs implications éthiques et financières. Ils peuvent également être les premiers à être alertés de certaines pratiques susceptibles de mettre en danger la mère ou l'enfant et jouer un rôle protecteur pour leur patient. Enfin, le pharmacien a un rôle prépondérant dans le processus de pharmacovigilance, comme source d'information et la détection précoce de problèmes liés aux médicaments et à leur emploi, plus particulièrement dans une démarche de FIV, dont les protocoles sont multiples et complexes.

Dans le processus de FIV en France on peut se poser la question de quelle solution apportée aux couples face à l'échec du processus. Que peut-on proposer à un couple qui a échoué dans les quatre FIV mises à sa disposition. La question de la gestation pour autrui (GPA) se pose ici. Trois cas de GPA existent : la mère de substitution porte et accouche sous X d'un enfant conçu par insémination artificielle avec son propre ovocyte et le sperme du père, la mère seulement gestatrice porte un embryon conçu in vitro par les parents génétiques du bébé, ou encore la mère gestatrice porte un embryon conçu in vitro avec les ovocytes d'une donneuse et le sperme du père du bébé. A ce jour la GPA est interdite en France, mais qu'en est-il pour les pays de l'Union Européenne ?

Huit pays sur les 28 membres de l'union européenne autorisent ou tolèrent la GPA. En Belgique, en Irlande, aux Pays-Bas, en Pologne et en Slovaquie, la GPA n'est pas interdite et reste tolérée. Elle est autorisée en Roumanie, en Grèce et au Royaume-Uni mais ne doit pas être réalisée « à titre onéreux, ni faire l'objet d'une exécution forcée ». La GPA mobilise plusieurs questions sur la filiation, la famille, l'engendrement et les grands principes moraux de l'Occident. La législation actuelle en France interdit tout en matière de GPA. Au centre du débat éthique sur les GPA se trouve la relation de subordination d'une femme vis-à-vis d'une autre et son instrumentalisation possible. Au centre du débat se trouve également le sort de l'enfant ainsi conçu et les conséquences qui peuvent altérer ses droits. Mais qu'en est-il du droit de l'enfant ainsi conçu à l'étranger et ramené en France ? Depuis le 25 janvier 2013, une circulaire de la ministre de la justice a demandé la délivrance d'un certificat de nationalité française pour les enfants nés de mères porteuses à l'étranger. La question de la GPA a été soulevée lors des débats présidentiels, en espérant une avancée sur la question avec le nouveau quinquennat. En 2017, il serait peut-être préférable d'offrir à ces couples une autre chance d'être parent biologique quand la FIV est un échec. Aujourd'hui seule la solution de l'adoption leur sera proposée.

Bibliographie

- [1] Pellestor, F. 2009. « Histologie des appareils génitaux féminins ». Présenté à Montpellier.
- [2] Kamina, Pierre et al. 2003. « Anatomie clinique de l'appareil génital féminin ». *EM-Consulte*: 1-28.
- [3] Merviel, P. et al. 2011. « Cycle menstruel ». *EMC - Gynécologie* 6(1): 1-17.
- [4] Abbara, Aly. 2015. *Livre interactif en Gynécologie et Obstétrique : Accueil*. [En ligne]. http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/accueil.html (23 février 2015).
- [5] Zorn, Jean-René, et Michèle Savale. 2005. *Stérilité du couple*. 2ème ed. Elsevier / Masson.
- [6] Poirot, C et al. 2003. « Maturation in vitro des ovocytes : bilan et perspectives dans l'espèce humaine ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31(10): 803-12.
- [7] Catteau-Jonard, Sophie, Geoffroy Robin, et Didier Dewailly. 2012. « La folliculogénèse : bases de la stimulation ovarienne ». In *La stimulation ovarienne : Concepts et réalité*, Medical media, Paris: Med'Com, 13-19.
- [8] Robin, Geoffroy, et Sophie Catteau-Jonard. 2012. « Chapitre 6 - Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel ». In *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*, Paris: Elsevier Masson, 63-79. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294701542000066> (17 mai 2017).
- [9] Empeaire, Jean-Claude. 2007. « Rappel physiologique ». In *Gynécologie endocrinienne du praticien : bases théorique et conduite pratique*, Paris: Frison-Roche, 3-19.
- [10] Empeaire, Jean-Claude. 2007. « L'effet hormonal ». In *Gynécologie endocrinienne du praticien : bases théorique et conduite pratique*, Paris: Frison-Roche, 28-54.
- [11] Empeaire, Jean-Claude. 2007. « Les oestrogènes ». In *Gynécologie endocrinienne du praticien : bases théorique et conduite pratique*, Paris: Frison-Roche, 56-63.
- [12] Empeaire, Jean-Claude. 2007. « Les hormones progestatives ». In *Gynécologie endocrinienne du praticien : bases théorique et conduite pratique*, Paris: Frison-Roche, 64-72.

- [13] Hugues, Jean-Noël, Geoffroy Robin, et Didier Dewailly. 2012. « Récepteur de la FSH et stimulation ovarienne ». In *La stimulation ovarienne : Concepts et réalité*, Medical media, Paris: Med'Com, 41-48.
- [14] Agence de la Biomédecine. 2016. *Guide de l'assistance médicale à la procréation*. Saint-Denis La Plaine: Agence de la Biomédecine. <http://www.procreation-medicale.fr/wp-content/uploads/2016/04/GUIDEAMP2016.pdf> (26 juillet 2016).
- [15] Freour, T., A. Delvigne, et P. Barrière. 2010. « L'exploration de l'homme du couple infécond ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 39(8): S45-52.
- [16] Schlosser, J., I. Nakib, F. Carré-Pigeon, et F. Staerman. 2006. « Infertilité masculine : bilan ». *Annales d'Urologie* 40(6): 349-54.
- [17] Dechanet, C. et al. 2009. « Infertilité du couple : de l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 38: F9-18.
- [18] Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). 2013. « Chaque période de la vie : La femme de 18 à 50 ans ». In *Le grand livre de la gynécologie, Le grand livre de...*, éd. Jacques Lansac et Evrard. Paris: Eyrolles, 109-34.
- [19] Hugues, J. -N. 2013. « Induction de l'ovulation hors FIV ». Présenté à Paris. <http://aigm.asso.fr/wp/wp-content/upload/2013/09/JNH-DES-GM-Stimulation-hors-Fiv.pdf> (14 mai 2016).
- [20] Renato, Fanchin, éd. 2011. « La stimulation ovarienne "forte" ». In *La stimulation ovarienne : concepts et réalités*, Paris: Med'com, 71-77.
- [21] Christin-Maître, Sophie, et Thao Bui. 2011. « L'arsenal pharmacologique de la stimulation ovarienne ». In *La stimulation ovarienne : concepts et réalités*, Paris: Med'com, 53-59.
- [22] Pasquier, M., J. -N. Hugues, et I. Cédric-Durnerin. 2009. « Place des inductions de l'ovulation ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 38(Supp. 1): F26-34.
- [23] Empeire, Jean-Claude. 2006. « Les inducteurs de l'ovulation ». In *Gynécologie endocrinienne du praticien : bases théoriques et conduite pratique*, Paris: Frison-Roche, 74-83.
- [24] Jacquesson, L., J. Belaisch-Allart, et J. -P. Ayel. 2010. « L'induction de l'ovulation ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 39(8): S67-74.

- [25] Schaison, G. 1989. « LA GnRH et ses analogues—Structure, mécanisme d'action et applications thérapeutiques ». *Journal of Steroid Biochemistry* 33(4): 795-99.
- [26] Frydman, René. 2005. « Agonistes de la GnRH versus antagonistes dans la fécondation in vitro ». *Annales d'Urologie* 39(Supp. 3): S51-55.
- [27] Salama, Samuel, éd. 2011. « Le monitoring de la réponse ovarienne ». In *La stimulation ovarienne : concepts et réalités*, Paris: Med'com, 81-89.
- [28] Rossin, B., J. -L. Pouly, J. Belaisch-Allart, et J. de Mouzon. 2009. « La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 37(11–12): 864-72.
- [29] Taieb, J, C Benattar, P Martres, et R Leluc. 1990. « Protocoles de fécondation in vitro : évolution et suivi biologique ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 5(4): 67-IN4.
- [30] Lornage, D'après la communication de J. 2006. « Maturation ovocytaire in vitro: l'expérience française ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 35(5): 3-7.
- [31] Dechaud, H., E. Grenaud, N. Aligier, et B. Hedon. 2003. « Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI) ». In *Encyclopédie médico-chirurgicale, Gynécologie*, Paris: Elsevier, 755-A-10, 16 p.
- [32] Frydman, N. 2004. « Éclosion assistée : techniques et efficacité ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 33(1): 25-28.
- [33] Guérif, F. 2010. « Pour le transfert d'un seul embryon au stade blastocyste ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 38(5): 358-60.
- [34] Lenoble, C., J. Guibert, G. Lefebvre, et M. Dommergues. 2008. « Influence du poids sur les taux de succès en fécondation in vitro ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36(9): 940-44.
- [35] Leniaud, Louis, et Rachel Lévy. 2008. « Nutrition et infertilité masculine : revue de la littérature ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 43(4): 198-208.
- [36] Fauque, P. 2007. « Traitements médicaux et mesures hygiéno-diététiques chez l'homme ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 36: 78-84.

- [37] Faure, Céline, Charlotte Dupont, Nathalie Sermondade, et Rachel Lévy. 2011. « Antioxydants et infertilité masculine ». *Médecine thérapeutique/Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie* 13(4): 275–283.
- [38] Wainer, R. 2001. « Tabagisme et fertilité ovarienne ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 29(12): 881-87.
- [39] Sépaniak, S., T. Forges, et P. Monnier-Barbarino. 2006. « Tabac et fertilité chez la femme et l’homme ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34(10): 945-49.
- [40] Dechanet, C. et al. 2011. « Effets du tabagisme sur la reproduction : de l’ovocyte à l’embryon (Partie I) ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39(10): 559-66.
- [41] Perriot, J. 2006. « La conduite de l’aide au sevrage tabagique ». *Revue des Maladies Respiratoires* 23(1): 3S85-3S105.
- [42] Underner, M., J. Le Houezec, J. Perriot, et G. Peiffer. 2012. « Les tests d’évaluation de la dépendance tabagique ». *Revue des Maladies Respiratoires* 29(4): 462-74.
- [43] Borgne, A., et D. Thomas. 2016. « Le sevrage tabagique en 2016 ». *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique* 2016(245): 10-15.
- [44] Pillon, François. 2012. « Stérilité et médicaments de la procréationL’assistance médicale à la procréation ». *Actualités Pharmaceutiques* 51(512): 19-21.
- [45]. 2013. « Le protocole court FIV ». *Fiv.fr*. <http://www.fiv.fr/protocole-court-fiv/> (31 juillet 2016).
- [46] Brami, Charles. « Fécondation in vitro // Aspects juridiques ». *fecondationinvitro.com*. <http://www.fecondationinvitro.com/pages/?rub=droit> (31 juillet 2016).
- [47] Pouly, J. -L. 2005. « Aspects économiques de la sélection des patientes et des déprogrammations ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 34(7): 48-49.
- [48] de Mouzon, J., E. Allavena, C. Schmitt, et M. Frappé. 2004. « La fécondation in vitro en France. Approche économique et influence du choix des gonadotrophines (urinaires ou recombinantes) sur le coût ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32(6): 508-18.
- [49] Goëb, J. -L. et al. 2006. « Vécus psychologiques des démarches d’assistance médicale à la procréation☆ ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 164(9): 781-88.

- [50] Bydlowski, M. 2003. « Facteurs psychologiques dans l'infertilité féminine ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31(3): 246-51.
- [51] Place, I et al. 2002. « Quel soutien les couples en traitement de FIV attendent-ils de l'équipe soignante ? Enquête et pistes de réflexion ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 30(3): 224-30.
- [52] Besnard-Charvet, Christelle. 2014. « Accompagner la procréation médicalement assistée ». *La Revue d'Homéopathie* 5(3): 120-24.
- [53] Berthélémy, Stéphane. 2013. « L'accompagnement du patient dépressif à l'officine ». *Actualités Pharmaceutiques* 52(530): 42-45.
- [54] Lamassiaude-Peyramaure, Sandra. 2008. « Stress et anxiété ». *Actualités Pharmaceutiques* 47(479): 25-27.
- [55] Vuillet-A-Ciles, Hadrien, et Fabrice Billet. 2013. « L'essentiel pour comprendre la douleur ». *Actualités Pharmaceutiques* 52(527): 18-20.
- [56] Abossolo, Olivier. 2014. « Pourquoi et comment utiliser l'aromathérapie pour la prise en charge de la douleur ». Présenté à 5e journée des Actualité de la douleur : la douleur dans tous ses états, Avignon. http://www.divine-id.com/ladoulleur/presentations2014/16h40_Dr%20Abossolo.pdf (31 juillet 2016).
- [57] Vuillet-A-Ciles, Hadrien, Jacques Buxeraud, et Yves Nouaille. 2013. « Les médicaments de la douleur : les antalgiques de palier I ». *Actualités Pharmaceutiques* 52(527): 21-26.
- [58] Vuillet-A-Ciles, Hadrien, Jacques Buxeraud, et Yves Nouaille. 2013. « Les médicaments de la douleur : les antalgiques de palier II ». *Actualités Pharmaceutiques* 52(527): 27-30.
- [59] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). 2007. « Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35(9): 918-22.
- [60] Fusi, Carole, et Florence Bontemps. 2011. « L'assistance médicale à la procréation ». *Le Moniteur des pharmacies - Formation* (141 (Cahier N°2 du No 2908)).
- [61] Agence de la biomédecine. 2014. « Guide de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) ».
- [62] Laboratoire Organon. 2007. *Guide d'initiation aux techniques de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)*. 3e ed. Puteaux: Organon.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.