



**HAL**  
open science

# Annulation d'un cycle d'AMP : impact du protocole de stimulation

Clémentine Baert

► **To cite this version:**

Clémentine Baert. Annulation d'un cycle d'AMP : impact du protocole de stimulation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01812137

**HAL Id: dumas-01812137**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01812137>**

Submitted on 11 Jun 2018

**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.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Clémentine BAERT**

---

**Annulation d'un  
cycle d'AMP : impact  
du protocole de  
stimulation.**

**Thèse soutenue à la faculté de  
pharmacie de Rennes  
Le 21 décembre 2017**

devant le jury composé de :

**Mme Célia Ravel**

Professeur du laboratoire de biologie de la  
reproduction à l'hôpital Sud  
*Directrice de thèse*

**Mr Vincent Lagente**

Vice-doyen de la faculté de Pharmacie de Rennes  
et Professeur en pharmacologie  
*Président du jury*

**Mme Véronique Coatanlem**

Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine  
exerçant à la pharmacie Vouaux à Vezin-le-Coquet  
*Membre du jury*

**ANNEE 2017-2018**
**Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

<b>PROFESSEURS</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	BURGOT Gwenola	X	HDR	X
3	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
4	FAILI Ahmad		HDR	
5	FARDEL Olivier	X	HDR	X
6	FELDEN Brice	X	HDR	
7	GAMBAROTA Giulio		HDR	
8	GOUGEON Anne	X	HDR	
9	LAGENTE Vincent	X	HDR	
10	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
11	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
12	MOREL Isabelle	X	HDR	X
13	SERGEANT Odile	X	HDR	
14	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
15	TOMASI Sophie	X	HDR	
16	URIAC Philippe	X	HDR	
17	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
18	VERNHET Laurent	X	HDR	

<b>PROFESSEURS ASSOCIES</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

<b>PROFESSEURS EMERITES</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	
1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
2	ANINAT	Caroline	X	HDR	
3	AUGAGNEUR	Yoann			
4	BEGRICHE	Karima			
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn			
7	BRUYERE	Arnaud	X		
8	BUNETEL	Laurence	X		
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
10	COLLIN	Xavier	X		
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	
12	DAVID	Michèle	X	HDR	
13	DELALANDE	Olivier			
14	DELMAIL	David			
15	DION	Sarah			
16	DOLLO	Gilles	X	HDR	X
17	GICQUEL	Thomas	X		X
18	GILOT	David		HDR	
19	GOUAULT	Nicolas		HDR	
20	HITTI	Eric			
21	JEAN	Mickaël			
22	JOANNES	Audrey			
23	LECURIEUR	Valérie		HDR	
24	LE FERREC	Eric	X		
25	LE GALL-DAVID	Sandrine			
26	LE PABIC	Hélène			
27	LEGOUIN-GARDENNEC	Béatrice			
28	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X		
29	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
30	MINET	Jacques	X	HDR	
31	NOURY	Fanny			
32	PINEL-MARIE	Marie-Laure			
33	PODECHARD	Normand			
34	POTIN	Sophie	X		X
35	RENAULT	Jacques	X	HDR	
36	ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	PALAZZO	Claudio		
2	VICTONI	Tatiana	X	

## Remerciements

A mon président de thèse Mr Vincent Lagente,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et votre rapidité lors de mes sollicitations. Merci pour vos années d'enseignements qui me servent au quotidien.

A ma directrice de thèse, Mme Célia Ravel,

Vous m'avez accueillie chaleureusement à l'hôpital Sud de Rennes en me permettant pendant une semaine d'être dans votre service pour ma familiariser avec ce milieu. Vous m'avez proposé plusieurs sujets de thèse, vous m'avez guidée durant toute cette année, motivée et aidée. Je tiens à vous remercier grandement pour votre soutien.

A Véronique,

Merci d'avoir acceptée d'être dans mon jury de thèse, c'était important pour moi car tu m'as vue évoluer dans mon métier en passant d'étudiante en pharmacie à pharmacien et c'est en grande partie grâce à toi.

A Marie-Annick Paul sage-femme à l'hôpital Sud de Rennes,

Pour la gentillesse avec laquelle vous m'avez accueillie, j'ai beaucoup appris avec vous, vous avez su répondre à mes nombreuses questions.

A Guillaume Bouzillé statisticien à l'hôpital Sud de Rennes,

Pour votre travail sur l'analyse des données de Rennes qui a permis à ma thèse d'exister et d'aider par la suite le laboratoire dans sa pratique quotidienne.

A Mr Vouaux pharmacien d'officine,

Vous m'avez formée pour mon métier de pharmacien lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année et je vous en suis très reconnaissante.

A mes parents,

Merci pour tout, vous m'avez élevée avec la valeur du travail qui me permet d'en être ici aujourd'hui, merci de m'avoir soutenue, aidée pendant toutes ces années et encore maintenant.

A ma famille, Nico et Cécile, Alex et Fanny et tous les autres

A mes amis, Gwen, Ben, Lise, Agathe, Charles, Anne,

Pour toutes ces années d'études qui n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A Pierrick,

Mon amour, tu as su me soutenir à chaque instant, et de nouvelles aventures nous attendent prochainement...

## Serment de Galien

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

- 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.
- 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## Table des matières

Introduction .....	13
A. Description de la physiologie de la reproduction chez la femme .....	14
1. Anatomie clinique .....	14
2. Folliculogénèse .....	15
3. Ovogénèse.....	17
4. Le cycle menstruel.....	17
5. L'ovulation .....	19
6. L'axe hypothalamo-hypophysaire.....	19
B. Épidémiologie .....	22
1. Variations physiologiques :.....	22
2. Variations pathologiques de la fertilité .....	23
a. Infertilité féminine : .....	23
b. Infertilité masculine .....	24
C. Médicaments.....	25
1. Les différents médicaments utilisés en AMP .....	25
2. Agonistes de la GnRH .....	25
a. Chimie thérapeutique .....	26
b. Mécanisme d'action .....	26
c. Voie administration.....	26
d. Protocoles.....	26
3. Antagonistes de la GnRH.....	27
a. Chimie thérapeutique .....	27
b. Mécanisme d'action .....	27
c. Début du traitement.....	28



4. Clomid.....	28
5. Gonadotrophines .....	28
6. Progestérone .....	28
D. Déroulement d'un cycle d'AMP .....	29
1. Interrogatoire et bilan pré-AMP .....	29
2. Indications .....	31
3. Traitements .....	31
4. Monitoring .....	32
5. Déclenchement et transfert .....	33
6. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou SHO .....	34
7. Annulation .....	35
I - But de l'étude .....	37
II - Matériel et méthodes.....	38
A. Patientes .....	38
B. Protocoles d'AMP utilisés à Rennes .....	39
III - Résultats.....	44
IV - Discussion.....	47
Conclusion.....	49
Bibliographie .....	51
Annexes .....	54

## Liste des annexes

Annexe 1 : Fiches pharmacologiques des différentes molécules utilisées en AMP(37) .....	54
Annexe 2 : Différents protocoles utilisés dans la littérature .....	67

## Liste des illustrations

- Figures :

Figure 1 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin(1) .....	14
Figure 2 : La folliculogénèse dans un ovaire(6) .....	16
Figure 3 : Ovogénèse(7) .....	17
Figure 4 : Evolution de l'endomètre lors du cycle menstruel(9) .....	18
Figure 5 : rétrocontrôle négatif, phase folliculaire(11) .....	20
Figure 6 : rétrocontrôle positif, ovulation(11) .....	20
Figure 7 : rétrocontrôle négatif, phase lutéale(11) .....	20
Figure 8 : Evolution des taux de FSH et LH au cours du cycle menstruel(5) .....	20
Figure 9 : Evolution des taux d'E2 et de progestérone au cours du cycle menstruel(5) .....	21
Figure 10 : protocole court agoniste + varnoline .....	39
Figure 11 : Protocole court agoniste .....	39
Figure 12 : Protocole long/Agoniste retard .....	40
Figure 13 : Protocole long/Agoniste court dit lutéal .....	40
Figure 14 : Protocole agoniste double freinage .....	41
Figure 15 : Protocole long/Agoniste court dit lutéal .....	41
Figure 16 : Protocole court antagoniste + Varnoline .....	42
Figure 17 : Protocole court antagoniste + Ludéal .....	42
Figure 18 : Protocole court antagoniste .....	43

- Tableaux :

Tableau 1 : Population étudiée .....	38
Tableau 2 : Paramètres étudiés, comparaison avec ou sans annulation .....	44
Tableau 3 : Echec de la stimulation selon les causes d'abandon et le type d'arrêt.....	45
Tableau 4 : Analyse des odds ratio et de leur pertinence de différents critères .....	46

## Liste des abréviations

AA : Acide aminé

AC : Anticorps

AMH : Hormone anti-müllérienne

AMP : Assistance médicale à la procréation

BMI : Body mass index (=IMC)

E2 : Œstradiol

FIV : Fécondation in vitro

FSH : Follicle stimulating hormone

GnRH : Gonadotrophin releasing hormone

hCG : Gonadotrophine chorionique humaine

HMG : Human menopausal gonadotropin

ICSI : Intra cytoplasmic sperm injection

IM : intra-musculaire

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IST : Infections sexuellement transmissibles

LH : Luteinizing hormone

LP : libération prolongée

NSFP : Ne se fait plus

OMS : Organisation mondiale de la santé

SC : Sous-cutanée

SHO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

UI : Unité internationale

## Introduction

En France, le nombre de couple ayant des difficultés à concevoir un enfant naturellement augmente depuis plusieurs années. A la pharmacie, nous nous retrouvons face à ces couples ou à ces femmes venant chercher leur traitement sans avoir été préparés à comprendre leur parcours et les épreuves qu'ils traversent.

J'ai donc voulu me former sur le sujet au cours de ma thèse d'exercice. C'est avec une grande gentillesse que le professeur Ravel a accepté d'être ma maître de thèse et nous avons souhaité répondre à une problématique qui se pose dans les centres d'AMP à savoir quel protocole annulerait le moins les cycles d'AMP.

Je présenterai dans une première partie les notions importantes à connaître pour bien comprendre les mécanismes impliqués dans la physiologie de la reproduction, la place que prend l'AMP dans notre pays et enfin les différents médicaments et protocoles utilisés. Dans une deuxième partie, je traiterai des annulations selon les différents protocoles utilisés dans le centre d'AMP de l'Hôpital Sud de Rennes puis je discuterai de ces résultats en comparant les données recueillies à celles trouvées dans la littérature.

## A. Description de la physiologie de la reproduction chez la femme

### 1. Anatomie clinique

La femme possède des organes génitaux internes impliqués dans la reproduction (Figure 1), le but étant de produire un ovocyte viable qui une fois fécondé pourra s'implanter et se développer.

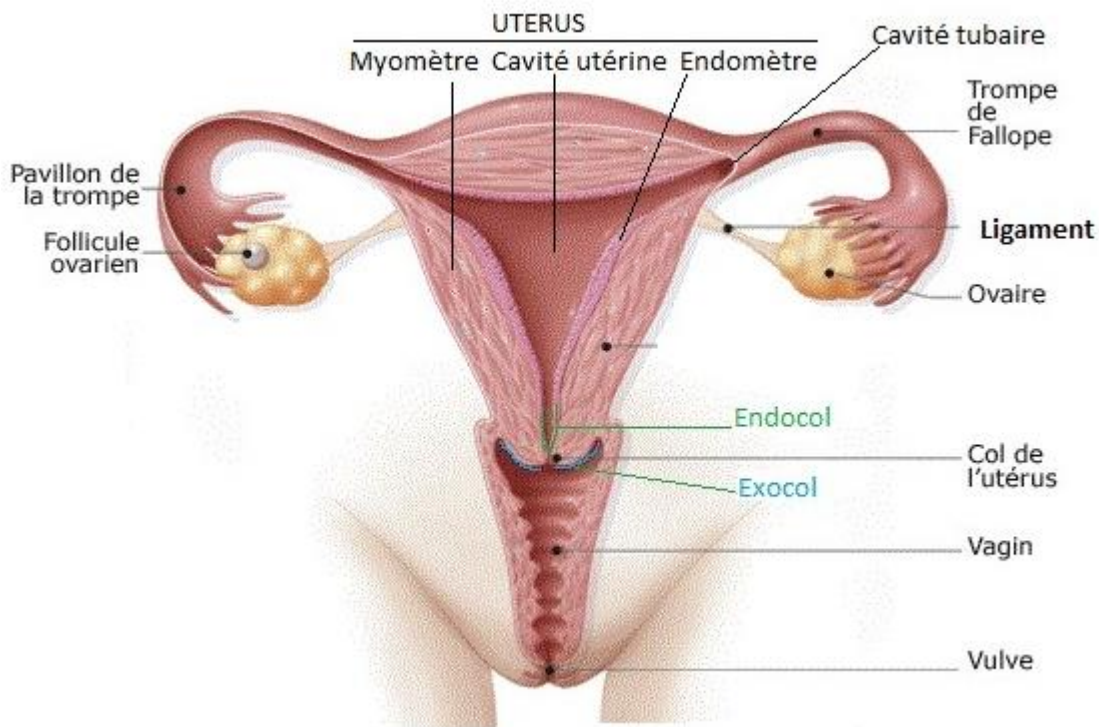


Figure 1 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin(1)

Le premier organe est le vagin qui sert à la copulation. C'est un conduit musculomembraneux situé entre vessie et uretère en avant, et rectum en arrière. Sa longueur est de 8 à 10cm. Son calibre est très variable en raison de sa grande compliance. (2)

A sa suite, on peut voir le col de l'utérus qui est la porte d'entrée de l'utérus. Il renferme la glaire cervicale, constituée de glycoprotéines et d'eau en proportion variable (3), qui selon la période du cycle, favorise ou empêche le passage des spermatozoïdes, il permet également la lubrification du vagin grâce à ses cellules glandulaires. Au cours de la délivrance, on observe une dilatation importante du col.

L'utérus est un organe musculaire creux destiné à contenir l'œuf fécondé pendant son développement et à l'expulser à terme. Il est creux en forme de poire inversée. Chez une femme adulte nullipare, sa taille moyenne est de 7,5 cm de long pour 5 cm de large, et 2,5 cm d'épaisseur. Il est principalement constitué de cellules musculaires lisses regroupant le myomètre et l'endomètre.

Dans la continuité de l'utérus, de chaque côté, se trouvent les trompes de fallope. Ce sont des conduits musculomembraneux qui permettent la communication entre les ovaires et la cavité utérine mesurant 10 à 12cm de long.

Enfin, les ovaires qui sont des glandes sexuelles où a lieu la folliculogénèse avec la formation des ovocytes. Chacun fait environ 4cm de long, 2cm de large, 1cm d'épaisseur et est maintenu par des ligaments.(2)

## 2. Folliculogénèse

L'ovaire a une double fonction :

- Gamétogène : Il assure la croissance, la maturation puis l'émission du gamète femelle, l'ovocyte.
- Endocrinienne : Il synthétise les hormones stéroïdiennes indispensables impliquées dans la reproduction.

Ces fonctions sont assurées chez la femme de la puberté jusqu'à la ménopause. Le processus de maturation des follicules s'appelle la folliculogénèse (Figure 2), c'est un phénomène complexe continu qui est marqué par la succession de différentes étapes, du développement du follicule jusqu'à sa rupture au moment de l'ovulation ou de son involution par atresie.

Les étapes majeures de la folliculogénèse sont :

- La formation des follicules primordiaux qui vont constituer le pool de cellules germinales disponible durant toute la période d'activité génitale.
- Le recrutement dans le pool de croissance afin de former un follicule primaire, secondaire puis tertiaire (4). Ce recrutement se compose de 4 étapes :
  - Initiation : 120-180 jours, conduit les follicules primordiaux quiescents aux stades primaire puis préantral.
  - Croissance basale : 65 jours, marquée par l'apparition et le développement de la cavité antrale ou antrum. La transition entre préantral et antral est marquée par un changement entre une régulation intraovarienne et une régulation principalement extraovarienne.



- Phase de sélection : 5 premiers jours du cycle, émergence d'un follicule dominant parmi une dizaine de follicules à antrum de 2 à 5mm. Au stade antral apparaissent les récepteurs à la FSH et le follicule sélectionné est celui dont les cellules de la granulosa acquièrent le plus rapidement le plus grand nombre de récepteurs à la FSH.
- Phase de maturation : 8 jours, permet au follicule d'achever son développement jusqu'à l'ovulation.(5)
- L'ovulation et la formation du corps jaune grâce au pic de LH. Le follicule va ensuite se différencier en corps jaune, cette étape s'appelle la lutéinisation. Le corps jaune joue un rôle central dans la régulation du cycle et le maintien de la gestation.(4)

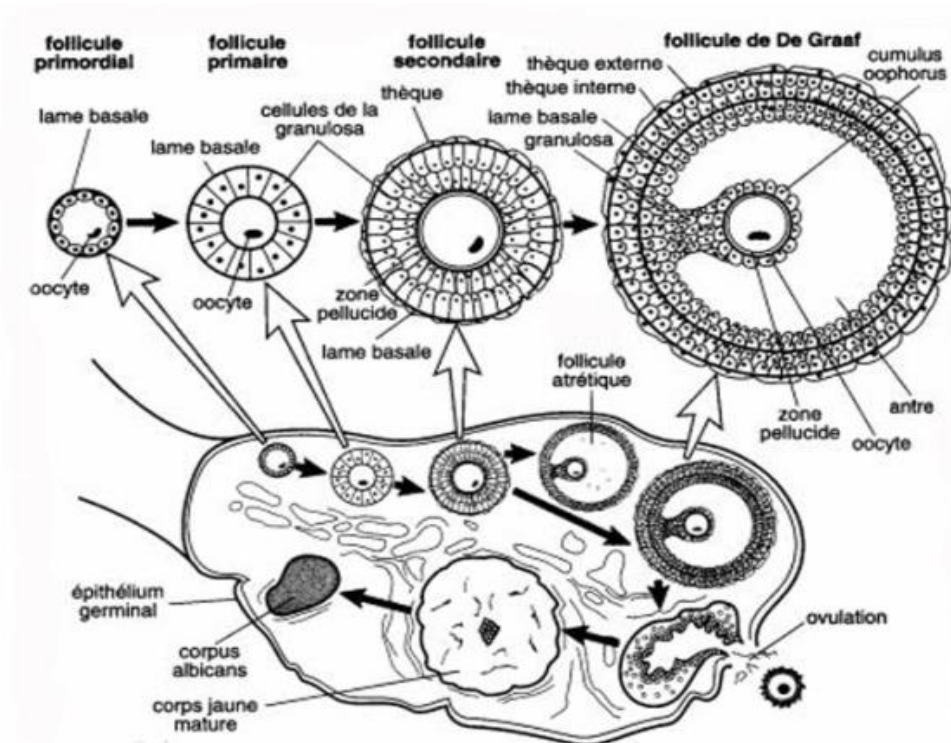


Figure 2 : La folliculogénèse dans un ovaire(6)

La folliculogénèse débute dès la vie fœtale à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse et s'achève à la ménopause. Un follicule se compose de différentes cellules : les plus externes sont les cellules de la thèque qui ont pour fonction d'apporter aux cellules de la granulosa les androgènes. Viennent ensuite les cellules de la granulosa qui servent de cellules nourricières, elles entourent l'ovocyte. Les follicules ovariens se formant dès la vie embryonnaire s'appellent des follicules primordiaux et constituent le pool de cellules germinales. On estime que 300 à 400 follicules seront ovulés lors de l'activité génitale de la femme alors qu'au 5<sup>ème</sup> mois de vie intra-utérine, le nombre de follicules est maximal et atteint 6 millions (4).

### 3. Ovogénèse

Elle correspond à la formation des ovocytes (Figure 3) qui se déroule au sein des follicules situés dans l'ovaire et qui débute lors de la vie embryonnaire.(7) L'ovocyte débute sa méiose jusqu'au stade diplotène de la prophase de 1<sup>ère</sup> division de méiose, on l'appelle alors l'ovocyte I. La méiose ne reprend qu'après le pic de LH jusqu'au stade de métaphase de 2<sup>ème</sup>. On dit alors que l'ovocyte est devenu « compétent », il est appelé ovocyte II et la méiose est de nouveau bloquée jusqu'à la fécondation.(4)

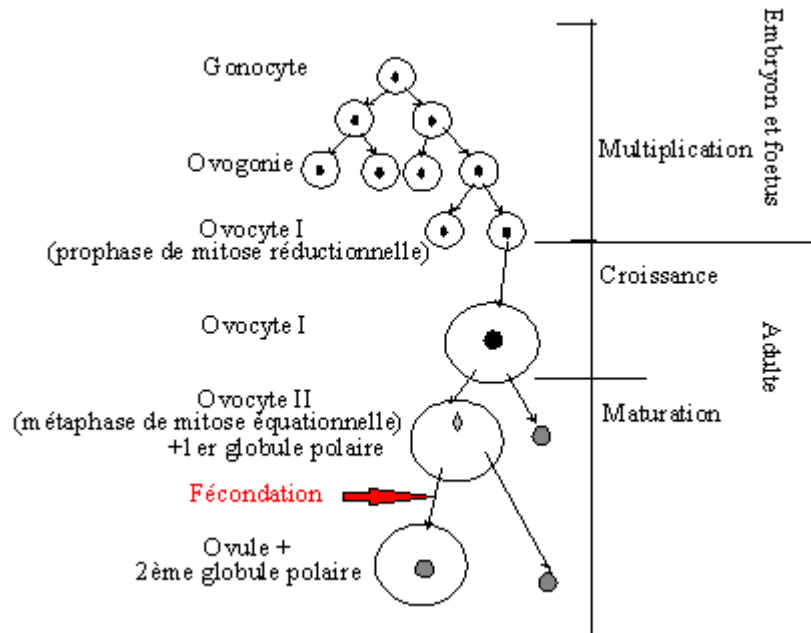


Figure 3 : Ovogénèse(7)

### 4. Le cycle menstruel

Chez la femme, la fonction de reproduction suit une évolution cyclique qu'on appelle le cycle menstruel. Ce processus entraîne des variations physiologiques et anatomiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien et du tractus génital féminin. Deux phénomènes vont être majeurs lors du cycle, l'ovulation avec la libération d'un gamète apte à être fécondé et la préparation de l'endomètre à une éventuelle implantation embryonnaire.

La mise en place du cycle débute à la puberté avec le développement des caractères sexuels et l'apparition des règles. Celles-ci apparaissent aux alentours de 13 ans. Les cycles deviennent ovulatoires 18 à 24 mois après les premières règles. Chaque cycle dure en moyenne 28 jours et est divisé en 2 phases de 14 jours :

- La phase folliculaire : du 1<sup>er</sup> jour des règles jusqu'à l'ovulation. Le taux de FSH va progressivement augmenter en permettant ainsi la sélection du follicule dominant. Celui-ci va sécréter des quantités croissantes d'œstradiol sous le contrôle de la FSH,

qui va déclencher le pic de LH. Il signe l'ovulation qui a lieu le 14<sup>ème</sup> jour du cycle en moyenne et permet la libération de l'ovocyte.

- La phase lutéale : De l'ovulation jusqu'au retour des règles. Durant cette phase, le corps jaune va sécréter de la progestérone sous le contrôle de la LH (4). A la fin de la phase lutéale, si l'ovocyte n'est pas fécondé, le corps jaune régresse en 9 à 11 jours(3) les sécrétions d'œstradiol et de progestérone s'effondrent, les concentrations de FSH augmentent à nouveau ce qui déclenche un nouveau cycle(4). Si l'ovocyte est fécondé, il s'implante entre les 20 et 24<sup>o</sup> jours du cycle.

L'endomètre va subir des modifications durant le cycle (Figure 4), caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire et en l'absence de fécondation, une menstruation et une régénération. Ces modifications cycliques ont pour but de créer un environnement adapté à la nidation.(8)

- Phase proliférative : 14 premiers jours du cycle, sous la dépendance des œstrogènes. Sous l'effet des doses croissantes d'œstradiol, l'endomètre prolifère pour atteindre une épaisseur totale à mi-cycle d'environ 10mm.
- Phase sécrétoire : débute après l'ovulation et dure du 14<sup>o</sup> au 28<sup>o</sup> jour, sous l'influence de la progestérone. L'endomètre va se différencier, 8 jours après le pic de LH, l'endomètre est mature et peut recevoir l'embryon, c'est la fenêtre d'implantation.(9)
- Phase menstruelle : destruction tissulaire induite par la chute de progestérone(5), confirme que l'ovulation a eu lieu, la phase lutéale étant constante, elle permet de prédire la date de l'ovulation.
- Phase régénérative : débute au moment de la menstruation et correspond aux premiers jours de la phase proliférative.(8)

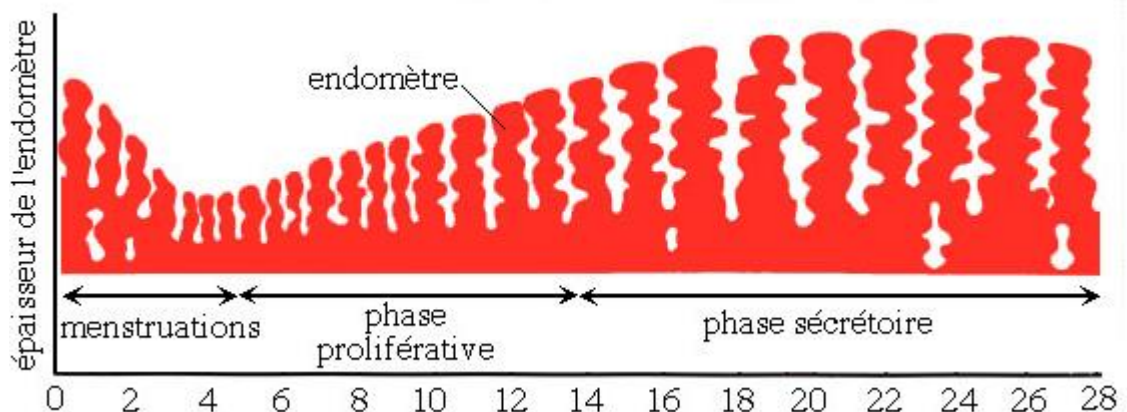


Figure 4 : Evolution de l'endomètre lors du cycle menstruel(10)

## 5. L'ovulation

L'ovulation est un processus inflammatoire qui conduit à la libération de l'ovocyte mûr après rupture du follicule ovulatoire. (11) Lorsque la décharge ovulante de LH se produit, elle déclenche une cascade d'événements conduisant à un remaniement de la structure du follicule préovulatoire, à sa rupture puis à la libération de l'ovocyte. Le pic de LH va aussi induire la reprise de la méiose ovocytaire et la lutéinisation de la paroi folliculaire.(4) Chez la femme, l'intervalle entre le pic de LH et l'ovulation est d'environ 36 heures.(5)

## 6. L'axe hypothalamo-hypophysaire

Il se met en place à la puberté généralement entre 8 et 10 ans, il aboutit au développement des caractères sexuels secondaires et des organes génitaux avec l'acquisition de la faculté de procréer. La première étape est l'augmentation progressive de la sécrétion pulsatile de GnRH libérée par les neurones à GnRH du noyau arqué de l'hypothalamus. La GnRH va stimuler les cellules gonadotropes hypophysaires, situées dans l'antéhypophyse, qui vont alors sécréter de la LH et de la FSH de manière pulsatile également.(4)

La GnRH est un décapeptide hypothalamique de dix acides aminés (AA). Les gonadotrophines hypophysaires FSH et LH sont des hormones glycoprotéiques. Elles sont formées de 2 sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . La sous-unité  $\alpha$  est formée de 92 AA, elle est commune aux 2 gonadotrophines. La sous-unité  $\beta$  est formée de 121 AA pour la LH et de 118 pour la FSH et c'est elle qui confère la spécificité biologique et immunologique de l'hormone.(12) La FSH stimule la croissance folliculaire, l'activité aromatasase des cellules de la granulosa, la sécrétion d'œstradiol et l'induction des récepteurs à LH sur les membranes de cellules de la granulosa.(5) La LH induit la reprise de la méiose de l'ovocyte et active des enzymes nécessaires à la rupture folliculaire et à l'ovulation. En deuxième partie de cycle, elle permet aussi la sécrétion de la progestérone par les cellules dérivées de la granulosa.(12)

Au cours du cycle, l'axe gonadotrope est finement régulé (Figure 5Figure 6Figure 7), l'œstradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH et LH au niveau hypothalamique en diminuant la synthèse et la sécrétion de GnRH et au niveau hypophysaire en diminuant la réponse des gonadotrophines à la GnRH, sauf au moment du pic ovulatoire où la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH est augmentée(4)

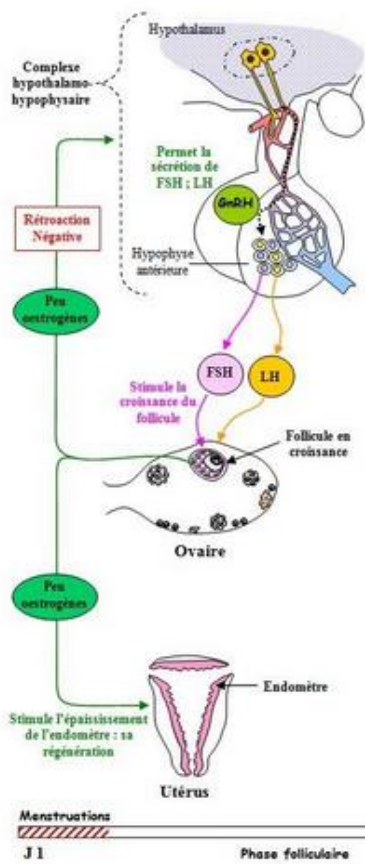


Figure 5 : rétrocontrôle négatif, phase folliculaire(13)

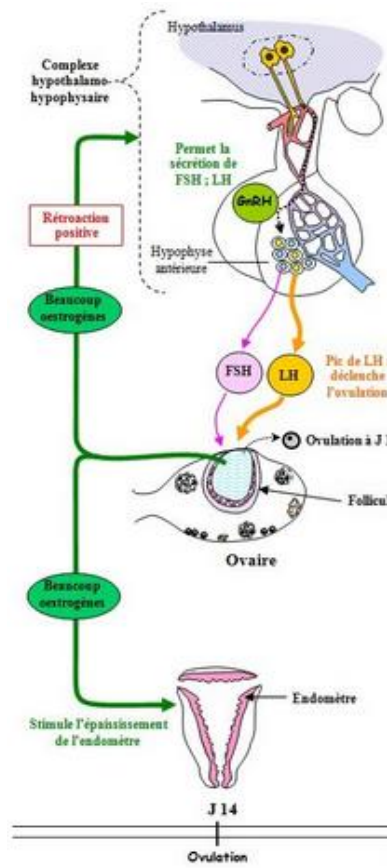


Figure 6 : rétrocontrôle positif, ovulation(13)

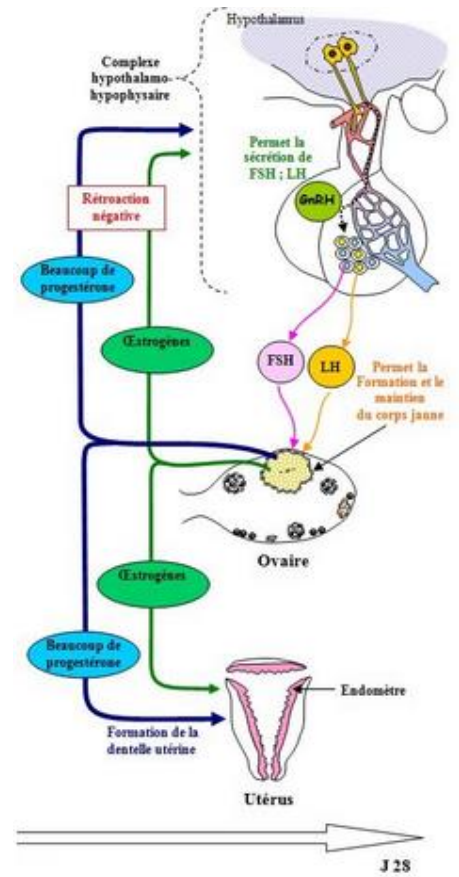


Figure 7 : rétrocontrôle négatif, phase lutéale(13)

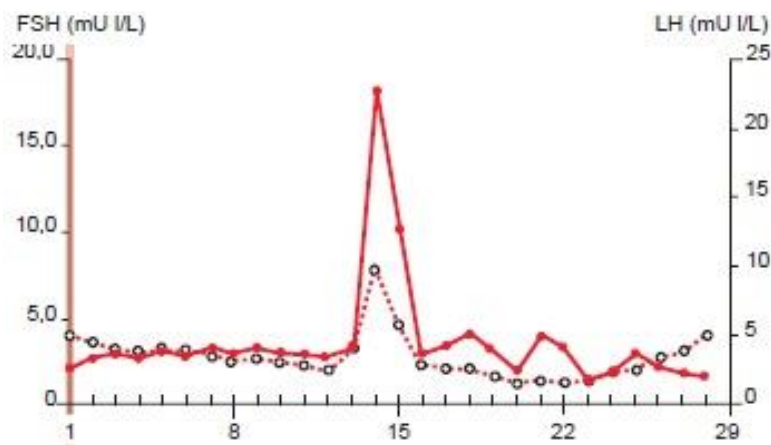


Figure 8 : Evolution des taux de FSH et LH au cours du cycle menstruel(5)

Le taux de FSH augmente en début de cycle puis baisse progressivement jusqu'au pic de LH. Cette baisse s'explique par le rétrocontrôle négatif de l'œstradiol. On observe ensuite un pic de FSH synchrone au pic de LH mais de plus faible amplitude suivi d'une chute de FSH qui reste bas pour ne remonter qu'un peu avant la fin du cycle.

Le taux de LH sera faible en début de cycle puis une forte augmentation avec un pic qui sera déclenché par un niveau d'œstradiol (sécrété par le follicule dominant) de plus de 150pg/mL pendant 36 heures, c'est pour cela que le pic de LH est décalé de 36 heures par rapport au niveau d'œstradiol. La LH retourne ensuite à une valeur basse pour le reste du cycle. (5) (Figure 8)

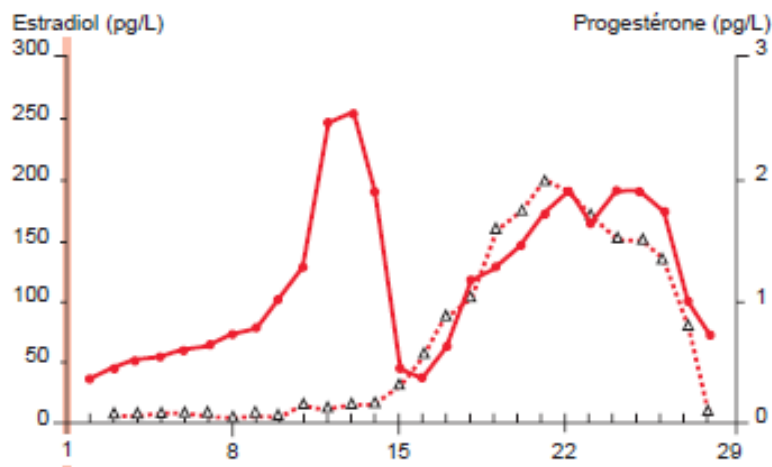


Figure 9 : Evolution des taux d'E2 et de progestérone au cours du cycle menstruel(5)

Le taux œstradiol s'élève lentement pendant 5 à 7 jours puis l'évolution est exponentielle la semaine suivante. On observe ensuite une chute avec une réascension des taux. La nouvelle chute d'œstradiol en fin de cycle est le signal clé qui permet l'augmentation de la FSH pendant la transition lutéofolliculaire autorisant l'initiation d'un nouveau cycle.(14)

Le taux de progestérone reste très bas pendant toute la première partie du cycle puis commence à s'élever au moment du pic LH. Il va rester élevé en plateau et chuter dans les heures qui précèdent l'apparition des prochaines règles.(5) (Figure 9)

## B. Épidémiologie

En France, l'infécondité involontaire qui correspond à l'absence de grossesse chez un couple ayant des rapports sexuels après 12 mois sans contraception est estimée à 18% par l'enquête nationale périnatale de 2003 et à 24% par l'observatoire épidémiologique de la fertilité en France de 2007-2008. Après 24 mois, respectivement 8% et 11%.

- Le pourcentage de couple sans grossesse après 1 an sans contraception est donc actuellement de l'ordre de 15 à 25% en France. Ces couples peuvent alors consulter un spécialiste de la fertilité qui pourra après bilan les orienter vers une aide médicale à la procréation.

Voici les différentes causes d'infécondité :

### 1. Variations physiologiques :

- Âge de la femme : la fécondabilité diminue progressivement à partir de 30 ans (même 25ans) et plus rapidement vers 35ans. Cela est dû à une diminution de la quantité ovocytaire, une augmentation du taux d'aneuploïdie (anomalie des chromosomes dans une cellule germinale), une plus grande durée d'exposition aux facteurs environnementaux et aux infections et une plus grande fréquence des pathologies génitales.(15) Entre 1995 et 2010, l'âge maternel moyen a augmenté de 28,6 ans à 29,7 ans.(16)
- Fréquence des rapports sexuels : C'est un élément déterminant dans la procréation, de manière logique, en l'absence totale de rapport sexuel, la fécondabilité est nulle. Avec moins d'un rapport par semaine, la fécondabilité reste inférieure à 20%. La fréquence optimale se situe plutôt entre 2 et 4 rapports par semaine.
- Fenêtre de fécondité : il existe une période du cycle qui est la plus fertile : la période péri-ovulatoire qui commence à l'apparition de la glaire et se termine dans les 12 heures suivant la maturation ovocytaire. Elle dure donc au maximum 6 jours. C'est le pic d'œstradiol qui entraîne une modification du mucus cervical. Les meilleurs taux de grossesse ont lieu 2 jours avant l'ovulation.(15)

## 2. Variations pathologiques de la fertilité

Elles ont différentes origines : masculines 22%, féminines 33%, mixtes 39% ou idiopathiques 7%.(17)

### a. Infertilité féminine :

- Dysovulation : 20 à 40% des cas. Les principales causes sont le syndrome des ovaires polykystiques, l'hyperprolactinémie, l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, l'insuffisance ovarienne prématurée, les tumeurs ovariennes.
- Causes mécaniques :
  - Cervicales : iatrogènes induites par une conisation, du laser ou un curetage.
  - Immunologiques (AC antispermatozoïdes) liées à une malformation congénitale, à un fibrome, un polype ou une infection (cervicite).
  - Obstruction tubaire : due à des IST, un antécédent de chirurgie comme l'appendicectomie, de salpingite ou de grossesse extra-utérine.
  - Les infections pelviennes
  - L'endométriose, retrouvée chez 20 à 50% des femmes infertiles.
- Facteurs environnementaux :
  - Le tabac : actuellement une femme sur 4 fume. La diminution de la fertilité est dose-dépendante (plus forte à partir de 10 à 15 cigarettes par jour) et durée dépendante (plus forte après 5 ans de tabagisme actif)
  - Le cannabis : par l'intermédiaire du delta-9-tétrahydrocannabinol, il va inhiber l'ovulation par action inhibitrice sur la FSH, le pic de LH et la synthèse des prostaglandines par l'ovaire. Le cannabis inhibe également le développement embryonnaire précoce, perturbe l'implantation et augmente le risque de fausse couche.
  - La nutrition : l'obésité augmente le risque d'infertilité et de troubles menstruels. En cas de faible poids, la femme va souffrir d'une hypo-œstrogénie, une hypertrophie de l'endomètre et des cycles longs à ovulation aléatoire.
  - Les facteurs environnementaux physiochimiques reprotoxiques : c'est-à-dire possédant un caractère toxique sur la reproduction et/ou le développement. Le bisphénol A, les phtalates ou les parabènes dont les données sont encore insuffisantes mais dont l'effet potentiel est à prendre en compte.



### b. Infertilité masculine

- Causes génétiques : anomalies chromosomiques chez 5% des hommes infertiles. La plus fréquente est l'aneuploïdie concernant particulièrement les chromosomes sexuels.
- Facteurs biologiques : les infections peuvent être à l'origine d'obstruction des voies spermatiques, de production d'anticorps antispermatozoïdes et d'une leucospermie qui génère un stress oxydant délétère pour les spermatozoïdes.
- Facteurs anatomiques :
  - La varicocèle (dilatation anormale des veines du plexus pampiniforme à l'intérieur du cordon spermatique) : son incidence est doublée chez les hommes infertiles (13 à 40%). Elle est responsable d'une oligoasthénospermie (diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité).
  - La cryptorchidie (absence du ou des testicules dans la ou les bourses) : Sa fréquence est de 1% à un an. 8 à 10% des hommes infertiles et 10 à 20% des hommes présentant une azoospermie (absence totale de spermatozoïde dans le sperme) ont été atteints de cryptorchidie.
- Facteurs environnementaux : substances chimiques : solvants organiques, les métaux lourds comme le plomb et le cadmium, les pesticides et les perturbateurs endocriniens. L'effet des radiations ionisantes comme l'effet de la chaleur chez des hommes à profession exposée comme les boulangers, cuisiniers, chauffeurs... La chaleur va diminuer le nombre, la vitalité et la mobilité des spermatozoïdes par blocage de la spermatogénèse, apoptose des cellules germinales, altération des cellules de sertoli et perturbation de la fonction épидидymaire. Le tabac comme pour les femmes avec une altération des paramètres spermatiques (nombre, mobilité, formes atypiques). Certains médicaments : les chimiothérapies notamment les alkylant (azoospermie potentiellement irréversible), l'iodothérapie (oligospermie réversible), certains immunosuppresseurs (azathioprine, sirolimus, tacrolimus), médicaments hormonaux (inhibiteur de la 5-alpha-réductase), antirétroviraux, antidépresseurs (ISRS et tricycliques), antiépileptiques.(15)

## C. Médicaments

### 1. Les différents médicaments utilisés en AMP

- Agonistes de la GnRH :
  - Triptoreline 0.1mg / Triptoreline embonate 3mg : Décapeptyl®
  - Nafareline acétate : Synarel®
  - ~~Busereline acétate~~ : Suprefact®
- Antagonistes de la GnRH :
  - Cétrorelis acétate 0.25mg (3mg NSFP) : Cétrotide®
  - Ganirelix : Orgalutran®
- Clomiphène citrate : Clomid®, Pergotime®
- Gonadotrophines :
  - FSH :
    - Follitropine alpha : Gonal-F®, Bemfola®, Ovaleap®
    - Urofollitropine : Fostimonkit®
    - Follitropine bêta : Puregon®
    - Corifollitropine alfa : Elonva®
  - HMG (Activité FSH prédominante) : Ménotropine : Ménopur®, Fertistratkit®
  - LH recombinante : lutropine alpha : Luveris®
  - FSH et LH : Follitropine alpha et lutropine alpha : Pergoveris®
  - hCG (activité LH) :
    - Gonadotrophine chorionique endo® (humaine)
    - Choriogonadotropine alpha : Ovitrelle®
- Progestérone : Crinone®, Estima®, Progestan®, Progiron®, Utrogestan®(18)

### 2. Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH vont avoir la même action que la GnRH naturelle. Ces molécules sont obtenues en substituant un D-aminoacide à l'AA de l'hormone naturelle ce qui lui confère une plus grande résistance à la dégradation enzymatique et une affinité supérieure pour les récepteurs de la GnRH par rapport à l'hormone native.(19) Ces protocoles représentaient avant l'arrivée des antagonistes de la GnRH plus de 90% des protocoles utilisés en FIV. Ils permettent d'éviter les ovulations prématurées et facilitent la programmation des cycles.(20)

### a. Chimie thérapeutique

La structure de la GnRH : pGlu 1 , His 2 , Trp 3 , Ser 4 , Tyr 5 , Gly 6 , Leu 7 , Arg 8 , Pro 9 , Gly 10-NH<sub>2</sub>.(21)

Les acides aminés en position 1 à 3 déterminent l'activité de la molécule, ceux en 1 et 10 correspondent au site de liaison avec le récepteur. La glycine en position 6 est le site de la protéolyse, la substitution de cet acide aminé augmente donc la demi-vie de la molécule en diminuant sa sensibilité aux protéases. Selon les modifications opérées, on obtient un agoniste ou un antagoniste.

### b. Mécanisme d'action

Les agonistes entraînent d'abord une stimulation importante de la synthèse des gonadotrophines FSH et LH appelé effet flare-up. Secondairement, la désensibilisation hypophysaire entraîne la baisse de leur sécrétion. Le cycle naturel est supprimé et l'ovaire inactif en raison de l'absence de stimulation. La production d'œstradiol suit le même schéma, d'abord une augmentation puis après environ 2 semaines les concentrations baissent. L'intérêt de ces médicaments est de bloquer un éventuel pic de LH endogène qui induirait une lutéinisation prématurée ou une ovulation rendant aléatoire les résultats de l'aspiration folliculaire.

### c. Voie administration

L'absorption orale est impossible du fait de la dégradation digestive trop importante de la molécule.

### d. Protocoles

Les protocoles agonistes peuvent être débutés à 2 moments du cycle :

- Soit en phase folliculaire précoce, l'injection étant fixée le 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> jour du cycle
- Soit en phase lutéale, entre le 20<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> jour du cycle.(19)

2 protocoles sont recommandés :

- le protocole long a été le premier décrit et reste le plus utilisé en France (19). Ce protocole induit une désensibilisation hypophysaire pour obtenir une quiescence ovarienne avant la stimulation par gonadotrophines. La désensibilisation est constatée par une échographie à 3 semaines de traitement. L'agoniste peut être commencé en phase lutéale ou en phase folliculaire précoce. Il existe 2 modes d'administration : la forme quotidienne et la forme retard (LP). En général, il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG. Ce protocole est long et pose donc le problème de son coût.

- Le protocole court induit une libération initiale des hormones gonadotropes endogènes qui permet en association avec les gonadotrophines exogènes un recrutement folliculaire. Secondairement il induit une désensibilisation hypophysaire. L'agoniste est commencé en phase folliculaire précoce entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Son administration est quotidienne. Il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG. En pratique courante, le protocole court est moins utilisé et plutôt indiqué en 2<sup>ème</sup> intention ou dans les cas de mauvaises répondeuses.(19)

### 3. Antagonistes de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH vont avoir une action opposée à celle de la GnRH naturelle en bloquant son récepteur.

#### a. Chimie thérapeutique

Les antagonistes sont obtenus en substituant au moins 5 acides aminés occupant une position clé afin d'obtenir des agents plus puissants et plus résistants à leur dégradation et ayant une plus grande affinité pour le récepteur.

#### b. Mécanisme d'action

Les antagonistes agissent par blocage compétitif des récepteurs à la GnRH. La fixation de l'antagoniste au récepteur de la GnRH n'entraîne pas d'activation de la voie de signalisation habituelle de la GnRH et gêne la liaison de la GnRH endogène au récepteur. Ainsi les antagonistes provoquent une diminution immédiate des taux de FSH et LH quel que soit le moment du cycle où ils sont administrés. Les antagonistes ne limitent pas l'expression des récepteurs à la GnRH car l'hypophyse reste stimuable par la GnRH ou par ses agonistes.(19) C'est pour cette raison qu'il est possible de déclencher l'ovulation par un agoniste de la GnRH lors d'un protocole antagoniste. De la même manière, à l'arrêt d'administration de l'antagoniste, la réversibilité d'action est immédiate sans phase réfractaire.

Les antagonistes utilisés aujourd'hui sont la 3<sup>ème</sup> génération et mieux tolérés que les générations précédentes qui avaient des effets histaminiques.

### c. Début du traitement

Il existe un inconvénient lié au démarrage de la stimulation au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour des règles, c'est l'absence de quiescence ovarienne préalable qui est responsable d'une cohorte folliculaire moins homogène en début de traitement. Pour pallier cet inconvénient, on utilise lors du cycle précédent des œstrogènes naturels ou une pilule œstroprogestative. La prise doit se faire 1 jour avant pour les œstrogènes naturels et 5 jours avant pour la pilule. La poursuite de leur administration après la survenue des règles permet de programmer le cycle à convenance.(22)

#### 4. Clomid

C'est un anti œstrogène commercialisé depuis 1967.(23) Il agit par inhibition compétitive en se fixant sur les récepteurs aux œstrogènes. Au niveau de l'hypothalamus, ce blocage des récepteurs entraîne une diminution du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol avec une décharge de GnRH. L'augmentation endogène des taux de FSH et de LH ainsi induite, entraîne la croissance folliculaire. Il n'est presque plus prescrit en FIV.(17) Son utilisation seule entraîne une annulation du cycle dans 25 à 40% des cas (réponse insuffisante ou pic prématuré de LH). Il est plus largement utilisé en association avec les gonadotrophines.(24)

#### 5. Gonadotrophines

Elles vont avoir une action de stimulation sur l'ovaire, la FSH induit une multiplication des cellules de la granulosa et entraîne la croissance folliculaire, la LH agit sur la thèque interne et la granulosa permettant la sécrétion d'œstradiol. Les doses utilisées sont adaptées à chaque patiente et ajustées au cours de la stimulation selon les réponses obtenues.

La gonadotrophine chorionique humaine va être utilisée pour induire l'ovulation car elle a des effets biologiques communs à la LH.(17)

Toutes les gonadotrophines sont équivalentes, il n'existe pas de supériorité d'une gonadotrophine par rapport à une autre quand tous les aspects de leur utilisation sont pris en compte, elles ont toutes des résultats comparables en terme de taux de grossesses. Le choix dépend des habitudes de prescription du centre.(25)

#### 6. Progestérone

La phase lutéale va être soutenue par de l'administration de progestérone intra-vaginale car la stimulation de l'ovulation induit une hyperœstrogénie et l'utilisation d'agoniste ou d'antagoniste de la GnRH supprime la LH endogène.(24)

## D. Déroulement d'un cycle d'AMP

Deux types de fécondation peuvent être utilisés :

- la Fécondation In Vitro classique
- L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes.

Ce choix est sous la responsabilité du biologiste qui apprécie la qualité spermatique. En général, c'est le test de migration et de survie des spermatozoïdes qui permet de trancher quant à la technique utilisée.(17) Une analyse des données de la littérature a été faite par la cochrane library en 2015 qui permet de faire le point sur les traitements et les protocoles disponibles, ainsi que de déterminer les indications de l'AMP.(26)

### 1. Interrogatoire et bilan pré-AMP

Avant d'instaurer toute aide médicale à la procréation, un interrogatoire des 2 partenaires est nécessaire pour vérifier si cette aide est justifiée. Cet interrogatoire abordera de nombreux sujets, pour la femme, l'intérêt va se porter sur ses cycles, savoir s'ils sont réguliers, l'âge de ses premières règles. Des cycles menstruels longs (35-45 jours), une spanioménorrhée (cycles de plus de 45 jours), une aménorrhée (absence de règles depuis au moins 3 mois) doivent faire évoquer un trouble de l'ovulation La présence de cycles courts (moins de 25 jours) évoque plutôt une périménopause débutante ou une insuffisance lutéale.(27) Pour les 2, seront recherchés des maladies pouvant entraîner une diminution de la fertilité ou une stérilité, des opérations, leur métier... Enfin, la vie sexuelle du couple est importante à savoir la fréquence des rapports, les moments du cycle où ils sont pratiqués...(17)

Les recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge du couple infertile en décembre 2010 (28) définissent un bilan minimal à effectuer chez les 2 partenaires à savoir un contrôle de la perméabilité tubaire (hystéro-salpingographie), des dosages hormonaux (FSH, LH, E2 et AMH) et un spermogramme. Chez l'homme le taux d'AMH dans le plasma séminal est corrélé avec le nombre de spermatozoïdes et le volume testiculaire.

- Les dosages hormonaux sont réalisés à J3 ou J4
  - FSH : entre 10 et 15 UI/mL. Elle apprécie l'âge ovarien et repère les insuffisances ovariennes débutantes. Si elle est élevée on peut supposer une ménopause précoce, si elle est basse, cela est dû à une insuffisance hypophysaire.
  - LH : entre 2 et 8UI/mL, un taux élevé détecte un syndrome des ovaires polykystiques.
  - E2 : marqueur de la réserve ovarienne. Taux élevé >70pg/mL associé à une FSH normale traduit un début d'insuffisance ovarienne.(17)
  - AMH : C'est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa de l'ovaire de la 36<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine jusqu'à la ménopause. Son augmentation est progressive entre la naissance et la puberté. Elle est produite par les follicules du stade primaire jusqu'au stade antral précoce. Elle a un effet répressif sur l'expression de l'aromatase et des récepteurs à la LH et à la FSH, expliquant comment l'AMH diminue la sensibilité des follicules à cette hormone. Comme elle est sécrétée uniquement par les petits follicules en croissance, sa concentration plasmatique est un reflet du stock des follicules primordiaux.(29) Un taux entre 2,1 et 7,3 correspond environ aux femmes en âge de procréer entre 15 et 41 ans, un taux <1 marque une réduction de la réserve ovarienne.(30)
- Etude de la cavité utérine et des trompes de Fallope. Un test de transfert est réalisé pour mesurer la profondeur de la cavité utérine, on utilise un cathéter du même type que celui utilisé pour le transfert d'embryons. Il faut également vérifier qu'il n'y a pas d'obstacle au passage du cathéter dans le col et diminuer le niveau de stress de la patiente en lui montrant qu'il s'agit d'un geste doux et indolore.(24)
- Spermogramme/Spermocytogramme : Les critères d'un spermogramme normal ont été fixés par l'OMS en 1999 et révisés en 2010. Ils fixent les valeurs de volume, de nombre, la motilité, le pH... Le recueil doit être fait au laboratoire après 3 à 5 jours d'abstinence et en cas d'anomalie est répété 3 ou 4 mois plus tard

## 2. Indications

Chez les jeunes couples non infertiles, il ne faut pas se précipiter car des complications sont possibles comme une grossesse de haut rang et une hyperstimulation. Par contre si la femme a plus de 38 ans, la prise en charge doit être précoce. Classiquement, un délai d'un an de rapports réguliers, fréquents et à la bonne période du cycle sans fécondation doit amener à une prise en charge médicale.(17)

L'AMP sera proposée aux couples infertiles par infertilité tubaire, masculine, idiopathique ou avec endométriose (celle-ci doit d'abord être traitée surtout s'il existe des endométriomes car ceux-ci peuvent augmenter de volume sous l'effet de la stimulation, gêner l'examen échographique des ovaires lors du monitoring, perturber la ponction par aspiration de leur contenu épais et diminuer le nombre d'ovocytes recueillis). Certaines stérilités ne pourront pas être aidées par l'AMP et sont une contre-indication à savoir les stérilités utérines et les stérilités par anomalie de l'ovulation(24)

## 3. Traitements

Le but de la stimulation ovarienne au cours des FIV est de sauver de l'atresie un grand nombre de follicules de la cohorte. L'induction de l'ovulation a pour but d'obtenir un ou plusieurs follicules matures contenant un ovocyte fécondable, en évitant une grossesse multiple ou un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Cela nécessite une surveillance par un monitoring échographique et hormonal.(17) Par ailleurs, les protocoles utilisés permettent de prendre le contrôle du cycle.

L'intérêt des protocoles antagonistes par rapport aux protocoles agonistes est le confort d'utilisation des patientes avec :

- Prévention rapide et efficace du pic de LH car les antagonistes agissent en quelques heures comparés aux agonistes où il faut plusieurs jours
- Absence de symptômes de carence œstrogénique comme lors de la phase de désensibilisation dans les protocoles agonistes longs
- Absence d'effet flare-up sur la sécrétion des gonadotrophines
- Absence de risque de formation de kystes ovariens
- Diminution de la dose totale de gonadotrophines utilisées
- Diminution de la durée totale de la stimulation
- Diminution du coût global de la stimulation ovarienne



L'efficacité des protocoles antagonistes est comparable à celle des protocoles agonistes selon la Cochrane review de 2011. La sécurité d'utilisation des protocoles antagonistes est plus grande car ils entraînent moins de SHO, réduction du risque absolu de 4%. Ces protocoles sont particulièrement intéressants chez les fortes répondeuses ou les syndromes des ovaires polykystiques où la réduction absolue du risque atteint 10%.(22)

Quelques désavantages des protocoles antagonistes par rapport aux protocoles agonistes sont notables, ils sont utilisés depuis peu de temps, on a moins de recul sur ces protocoles et ils sont moins flexibles au niveau de la programmation.(31)

Pour le choix des protocoles, la jeune femme (moins de 30 ans) de bon pronostic bénéficie en première intention d'un protocole long agoniste, en revanche chez la femme un peu plus âgée il serait préférable d'utiliser un protocole antagoniste. En cas de réponse insuffisante, chez les femmes de mauvais pronostic, l'attitude la plus fréquente est de recourir aux protocoles agonistes courts.(32)

#### 4. Monitoring

Il permet de mesurer la croissance folliculaire et endométriale, le taux d'œstradiol, de progestérone et de LH (17) afin de repérer le moment adéquat du déclenchement et de cerner les situations à risques comme l'hyperstimulation ovarienne ou les réponses insuffisantes.

- Echographie pelvienne : elle se fait par voie vaginale, elle permet de voir le développement morphologique des follicules sur chacun des ovaires, de comptabiliser les follicules recrutés et de noter leur diamètre respectif. Ces données permettent de prendre les décisions appropriées sur la conduite de la stimulation ou le déclenchement. C'est un bon renseignement à moindre coût. L'épaisseur de la muqueuse endométriale sera également mesurée (si inférieure à 8mm le jour de l'administration d'hCG, mauvais pronostic).
- Œstradiolémie : le taux d'œstradiol plasmatique est d'autant plus élevé que le nombre de follicules recrutés est important et que leur volume (nombre de cellules sécrétantes) est augmenté. L'évolution la plus favorable est une augmentation progressive et constante.
- LH plasmatique : elle permet de détecter un pic de LH prématuré qui amène à une annulation du cycle.(24)

## 5. Déclenchement et transfert

Les critères de déclenchement sont à déterminer par chaque équipe, ils dépendent des habitudes de chacun pour mesurer les diamètres des follicules, de la méthode de dosage de l'œstradiolémie et du type de protocole choisi. Cependant la précision de la décision du déclenchement par hCG est un des facteurs les plus importants de pronostic, trop tôt l'hCG induit une atresie ovocytaire. En général, l'ovulation est déclenchée dès qu'au moins 3 follicules atteignent 17-18mm de diamètre et que l'œstradiolémie est >1000pg/mL

Le recueil ovocytaire se fait en général 36 heures après l'injection d'hCG, sous contrôle échographique avec une sonde endovaginale, l'aiguille est introduite par le vagin vers les ovaires.

Après avoir recueillis les ovocytes, il faut rapprocher les gamètes mâles et femelles dans le but d'obtenir un ou plusieurs embryons qui seront transférés dans l'utérus de la femme. Pour cela, 2 techniques différentes sont utilisées selon la qualité spermatique de l'homme :

- La FIV par simple rapprochement des gamètes. On va préparer une suspension de spermatozoïdes dont les caractéristiques sont aussi proches que possible de celles qui se trouvent dans le tractus génital féminin en cas de normospermie (normaux, mobiles, capacités, en nombre suffisant et débarrassés de toute trace de liquide séminal qui contient des inhibiteurs de la fécondation et des micro-organismes). Le nombre de spermatozoïdes nécessaire pour une FIV est d'environ 100000/mL pour un ovocyte.
- L'ICSI : cette technique est utilisée lors des stérilités d'origine masculine, un spermatozoïde unique est assisté à pénétrer dans la zone pellucide et donc faciliter la fécondation, un seul spermatozoïde par ovocyte est nécessaire. L'ovocyte sera maintenu et le spermatozoïde sera directement injecté dans le cytoplasme de l'ovocyte.

La fécondation va avoir lieu, la fusion des 2 gamètes haploïdes avec la création d'un nouvel individu zygote. Au niveau national pour l'année 2000, le taux de fécondation était de 57.6% pour les FIV et de 62% pour les ICSI. Les embryons viables seront ensuite transférés, maximum 3 mais généralement un ou 2 par transfert transcervical dans l'utérus en évitant de toucher le fond utérin(24) En général, il a lieu au 3<sup>ème</sup> jour de développement voire 5<sup>ème</sup> jour, stade blastocyste. Les embryons non transférés sont congelés.(17)

## 6. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou SHO

Le SHO est une des complications de la FIV, les troubles apparaissent en moyenne 6 jours après l'injection déclenchante d'hCG. Il est défini par une augmentation de la taille des ovaires (nombreux kystes lutéaux), associée à un épanchement des cavités séreuses, initialement abdominales pouvant atteindre la plèvre et le péricarde. L'épanchement serait en rapport avec une augmentation de la perméabilité de mésothélium, secondaire à la production par les multiples corps jaune d'un ou de plusieurs facteurs ovariens vasoactifs. L'augmentation de la perméabilité capillaire entraîne une hypovolémie et une hémococoncentration pouvant conduire à une insuffisance rénale fonctionnelle. L'hémococoncentration et l'hyperœstrogénie favorisent la survenue d'accidents thromboemboliques de localisation originale, car prédominant aux membres supérieurs(17).Le syndrome régresse généralement en 10 à 15 jours. Le risque dépend du nombre de follicules lutéinisables ce qui prend en compte les follicules mûrs et intermédiaires. Ce syndrome n'apparaît qu'après l'injection d'hCG dans un délai de 3 à 10 jours et est aggravé ou prolongé par le démarrage d'une grossesse.(33)

L'OMS décrit 3 types de SHO :

- Légère : inconfort pelvien, gros ovaires kystiques
  - Grade 1 distension abdominale et gêne
  - Grade 2 : grade 1 plus nausées, vomissements plus ou moins diarrhées
- Moyenne (3 à 6% d'incidence) : Grade 3 : grade 2 plus ascite échographique
- Sévère (0,5 à 2% d'incidence) : épanchements séreux, troubles hydroélectrolytiques, accidents thromboemboliques.
  - Grade 4 : grade 3 plus ascite clinique et/ou épanchement pleural ou dyspnée
  - Grade 5 : hémococoncentration, anomalies de la coagulation, anomalies de la fonction rénale.(24)

Le traitement est avant tout préventif. La première mesure est de modérer la stimulation par diminution des doses de gonadotrophines et de procéder à un monitoring attentif. En cas de risque de SHO avec plus de 20 follicules supérieurs à 11mm ou un œstradiol supérieur à 4000pg/mL, il est possible lors d'un protocole antagoniste de réduire significativement le risque de SHO en déclenchant par un agoniste de la GnRH(22)et les embryons seront congelés afin d'éviter la grossesse. Sinon, l'ovulation ne sera pas déclenchée et la tentative annulée.

Si l'hyperstimulation est installée, le traitement est adapté au degré de gravité.

- Les formes légères ne nécessitent pas de traitement spécifique : surveillance du poids, de la diurèse et des douleurs abdominales. Un repos à domicile est préconisé.
- La forme modérée : surveillance stricte des signes cliniques précédemment cités, le plus souvent en milieu hospitalier. Il sera prescrit une hydratation parfois par voie veineuse, une alimentation hyperprotidique et une anticoagulation préventive.
- Les formes sévères : hospitalisation et surveillance des signes cliniques et biologiques systématiques. Un traitement anticoagulant à visée préventive, une hydratation intraveineuse, une alimentation hyperprotidique sont prescrits. En cas de mauvaise tolérance, on discute d'une ponction d'ascite évacuatrice ou d'une perfusion d'albumine. L'emploi des diurétiques est controversé et ne s'applique que dans de rares cas en combinaison avec un remplissage vasculaire. Exceptionnellement des complications respiratoires, ou thromboemboliques peuvent survenir, nécessitant un transfert en réanimation. Le risque vital peut être engagé lors de la survenue d'une des complications citées précédemment. Il est donc impératif de prévenir cette pathologie afin de ne pas exposer les patientes à un risque vital pour un traitement qui lui, ne l'est pas.(17)

## 7. Annulation

Une annulation de protocole de FIV-ICSI correspond à l'arrêt du protocole après avoir commencé les injections de gonadotrophines et avant l'injection d'hCG. Quel que soit le protocole utilisé, entre 10 à 30% des cycles sont annulés.

Il existe différents critères qui vont amener les professionnels de santé à annuler un cycle :

- Réponse insuffisante :
  - recrutement de moins de 3 follicules
  - nécessité de stimuler avec des doses supérieures à 300UI d'hMG
  - chute d'œstradiolémie 2 jours consécutifs
  - pic d'œstradiolémie < 750pg/mL le jour du déclenchement
- Réponse excessive : risque de SHO
  - recrutement de plus de 25 follicules à l'échographie
  - taux d'œstradiol >5000pg/mL

Ces limites sont à ne pas franchir et généralement, selon les centres d'AMP, elles sont abaissées et chaque centre à ses propres critères.

- Atrésie folliculaire : arrêt de la maturation folliculaire qui se manifeste par une chute de l'œstradiolémie.
- Pic prématuré de LH : soit avant les critères de maturité entraînant alors une atrésie soit trop tôt par rapport à la décision médicale de déclenchement perturbant ainsi la programmation des événements.(24)

La gestion des annulations représente une importante problématique en FIV. Cette situation concerne 9 à 24% des cycles selon les études.(34)

## **I - But de l'étude**

Il s'agit d'analyser les facteurs liés à l'annulation d'un cycle d'AMP, en étudiant les différents protocoles utilisés et voir si certains annulent plus de cycles que d'autres. Cette étude a été faite à l'Hôpital Sud de Rennes sur une période s'étendant de 2008 jusqu'en Mars 2017.

## II - Matériel et méthodes

### A. Patientes

Le tableau ci-dessous (Tableau 1) nous montre la population étudiée avec une population totale de 2555 femmes.

*Tableau 1 : Population étudiée*

	Echantillon général (n = 2555)
<b>Age début stimulation (n = 2555)</b>	<b>33 ans (+/- 4.5)</b>
<b>BMI. (n = 2403)</b>	<b>24 (+/- 4.5)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Statut ovulatoire :</b></li> <li>• Ovulation normale</li> <li>• Anovulation centrale (WHO I)</li> <li>• Dysovulation (WHO IIa)</li> <li>• OPK (WHO IIb)</li> <li>• Insuffisance. ovarienne (WHO III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>2188 (86%)</b></li> <li><b>25 (0.98%)</b></li> <li><b>162 (6.4%)</b></li> <li><b>128 (5%)</b></li> <li><b>44 (1.7%)</b></li> </ul>
<b>Tabac principal :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jamais</li> <li>• Oui, avant (ex-fumeur)</li> <li>• Oui, actuellement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>1469 (61%)</b></li> <li><b>244 (10%)</b></li> <li><b>683 (29%)</b></li> </ul>

L'âge du début de stimulation est assez avancé (33 +/-4.5), c'est un âge où la fécondité a déjà diminué, les femmes ne sont plus aussi fertiles qu'à 20 ans. Le poids est normal mais dans la limite haute avant le surpoids qui peut être un frein dans la conception. Dans la majorité des cas, le statut ovulatoire était normal et 61% des femmes n'ont jamais fumé.

## B. Protocoles d'AMP utilisés à Rennes

Voici les différents protocoles qui ont été utilisés à l'hôpital : des protocoles agonistes courts ou longs ou antagonistes.

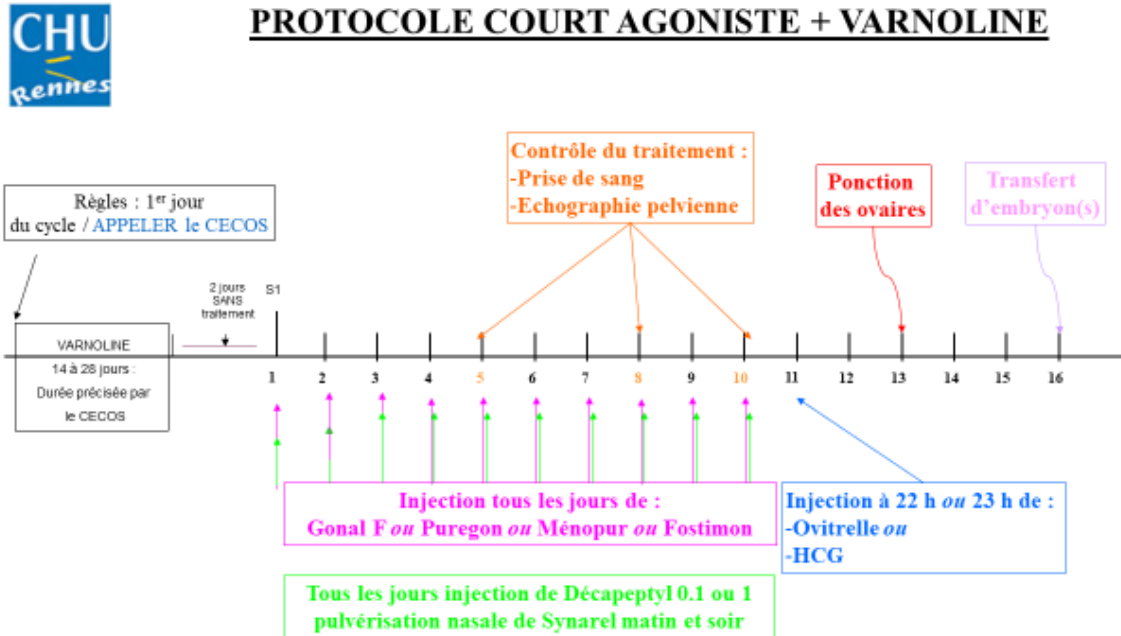


Figure 10 : protocole court agoniste + varnoline

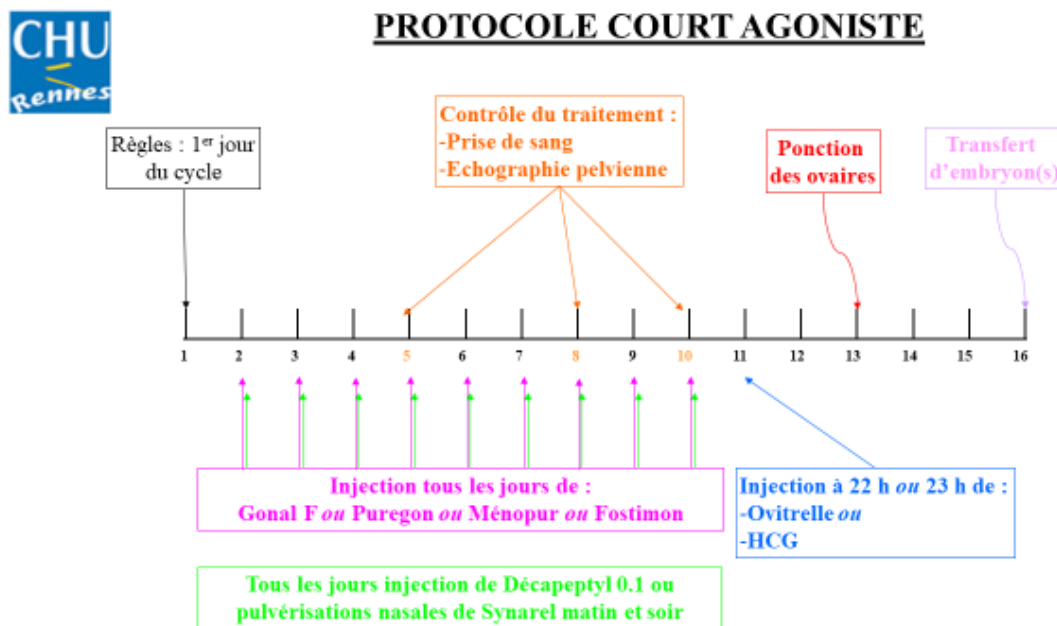


Figure 11 : Protocole court agoniste





## PROTOCOLE LONG/AGONISTE RETARD

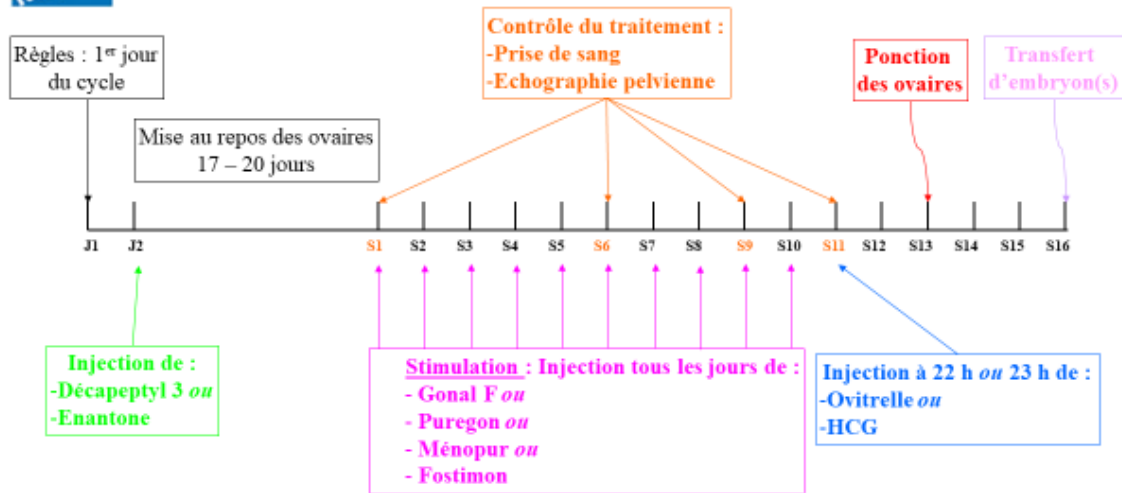


Figure 12 : Protocole long/Agoniste retard



## PROTOCOLE LONG/AGONISTE COURT dit « LUTEAL »

AVEC DECA journalier 0.1 mg ou Synarel 0,2

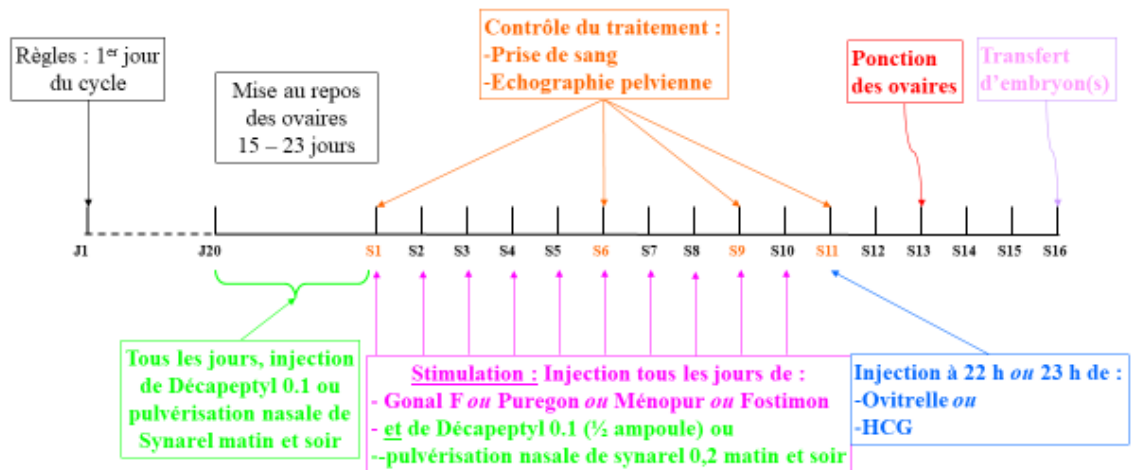


Figure 13 : Protocole long/Agoniste court dit lutéal



## PROTOCOLE AGONISTE Double freinage

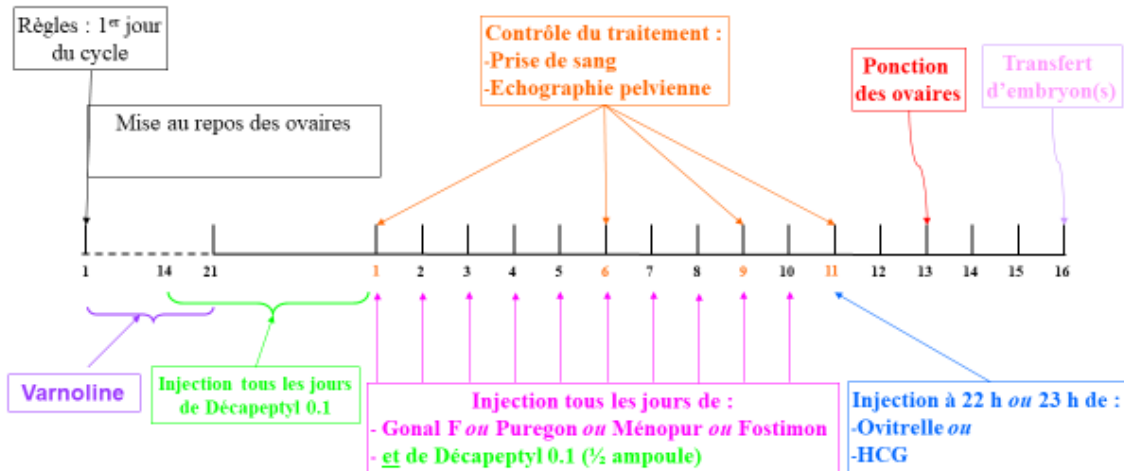


Figure 14 : Protocole agoniste double freinage



## PROTOCOLE LONG/AGONISTE COURT dit « LUTEAL » avec DECA 3mg

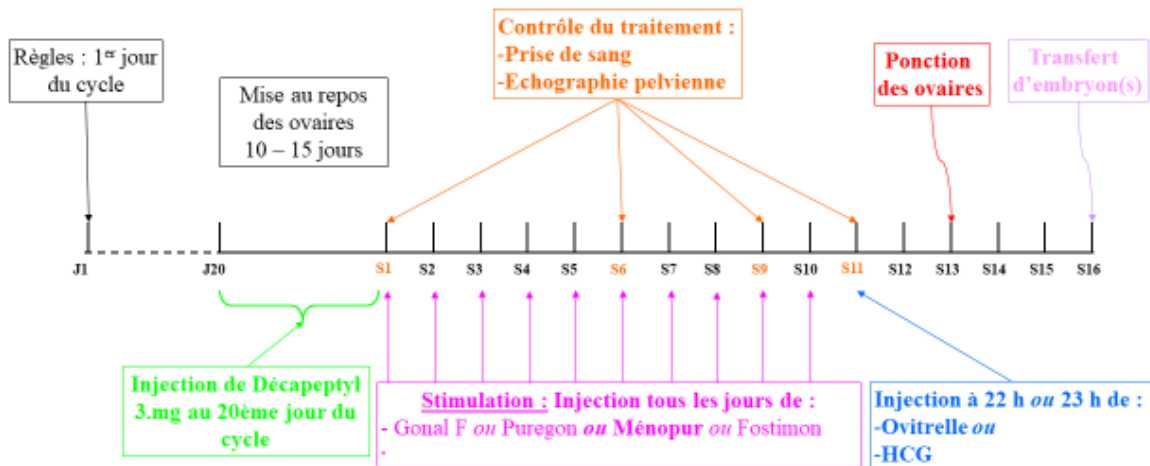


Figure 15 : Protocole long/Agoniste court dit lutéal



## PROTOCOLE COURT ANTAGONISTE +VARNOLINE

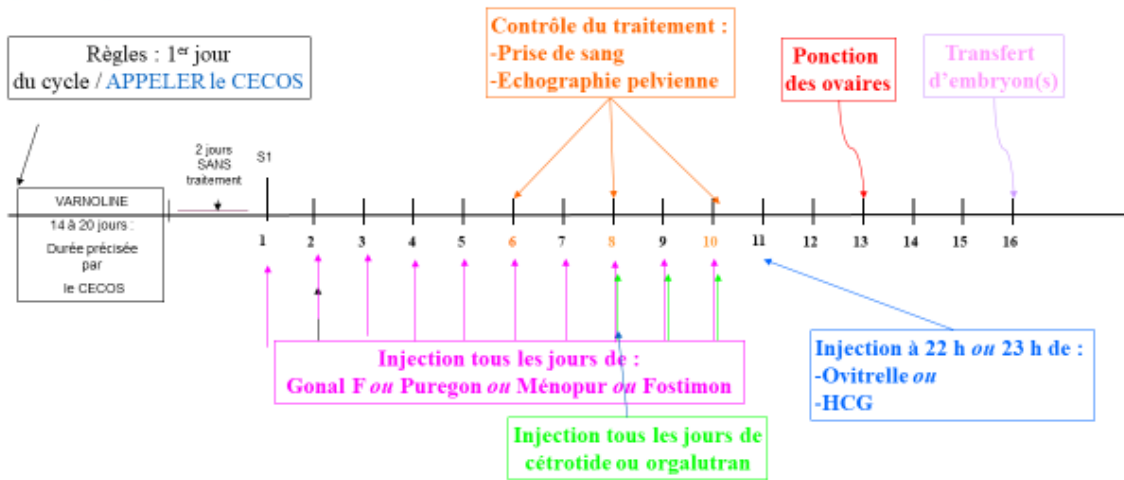


Figure 16 : Protocole court antagoniste + Varnoline



## PROTOCOLE COURT ANTAGONISTE +LUDEAL

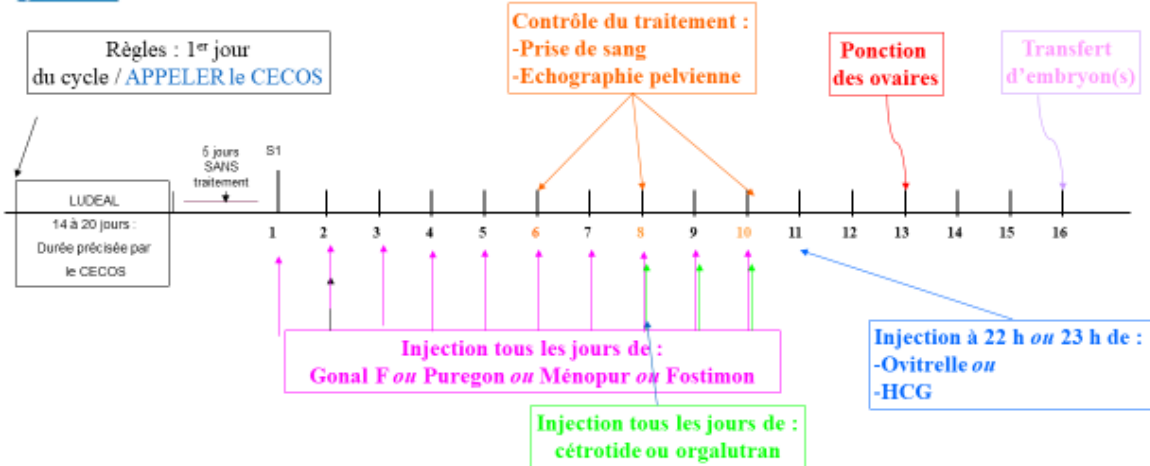


Figure 17 : Protocole court antagoniste + Ludéal



## PROTOCOLE COURT ANTAGONISTE

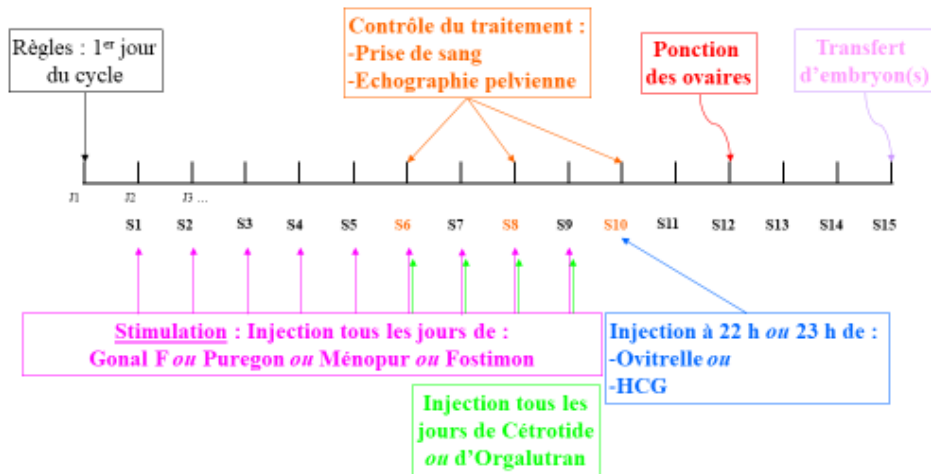


Figure 18 : Protocole court antagoniste

Remarques :

Il est possible d'avoir quelques saignements pendant la mise au repos des ovaires, sans conséquence pour la suite du traitement

Suivant la réponse au traitement, la ponction et le transfert peuvent être avancés ou reculés de quelques jours.

### III - Résultats

- Les annulations ont été considérées par les modalités suivantes : Abandon du cycle, Sans déclenchement, Suppression fiche informatique (information peu pertinente qui ne concernent que 19 patientes).
- Les modalités suivantes n'ont pas été considérées comme une annulation : Avec déclenchement, Fin de stimulation; Injection décapeptyl; Injection hCG.

Voici les différents paramètres étudiés (Tableau 2), ce tableau compare les résultats globaux avec les protocoles sans annulations et avec annulations.

*Tableau 2 : Paramètres étudiés, comparaison avec ou sans annulation*

	Overall (n = 5054)	Sans annulation (n = 3872)	Avec Annulation (n = 1182)
<b>FSH en mUI/ml. (n = 4595)</b>	<b>7.3 (+/- 11)</b>	<b>7.2 (+/- 8.9)</b>	<b>7.6 (+/- 16)</b>
<b>E2 en pg/ml. (n = 4569)</b>	<b>48 (+/- 67)</b>	<b>48 (+/- 72)</b>	<b>49 (+/- 45)</b>
<b>LH en mUI/ml. (n = 3700)</b>	<b>5.6 (+/- 3.2)</b>	<b>5.6 (+/- 3.1)</b>	<b>5.7 (+/- 3.6)</b>
<b>AMH en ng/ml. (n = 4728)</b>	<b>4.5 (+/- 14)</b>	<b>4.2 (+/- 3.4)</b>	<b>5.6 (+/- 27)</b>
<b>Protocole :</b>			
• <b>Antagoniste</b>	<b>1689 (33%)</b>	<b>1311 (34%)</b>	<b>378 (32%)</b>
• <b>Long/Agoniste Retard</b>	<b>1553 (31%)</b>	<b>1140 (29%)</b>	<b>413 (35%)</b>
• <b>Long/Agoniste Court</b>	<b>1067 (21%)</b>	<b>844 (22%)</b>	<b>223 (19%)</b>
• <b>Court</b>	<b>745 (15%)</b>	<b>577 (15%)</b>	<b>168 (14%)</b>
<b>Dose initiale de gonadotrophines en UI. (n = 4894)</b>	<b>170 (+/- 51)</b>	<b>170 (+/- 51)</b>	<b>160 (+/- 50)</b>
<b>Dose totale de gonadotrophines en UI. (n = 4894)</b>	<b>1800 (+/- 730)</b>	<b>1900 (+/- 700)</b>	<b>1200 (+/- 600)</b>
<b>Durée du traitement par gonadotrophines en UI (n = 4894)</b>	<b>10 (+/- 2.6)</b>	<b>11 (+/- 2.1)</b>	<b>7.3 (+/- 2.7)</b>

Les différents taux d'hormones observés semblent équivalents avec ou sans annulations. Dans les protocoles antagonistes ; environ 1/5 ont été annulés, 1/4 pour les longs agonistes retard, 1/5 pour les longs agonistes courts et 22.5% pour les agonistes courts. Concernant les doses de gonadotrophines utilisées, elles sont moindres lorsque le cycle a été interrompu mais cela semble évident puisque les femmes stoppent leurs injections avant la fin.

Le troisième tableau recense les différentes causes d'annulation (Tableau 3).

Tableau 3 : Echec de la stimulation selon les causes d'abandon et le type d'arrêt

	Echec (n = 1182)
<b>Cause d'abandon :</b>	
• Autres	<b>38</b> (3.5%)
• Chute E2	<b>46</b> (4.3%)
• Echec blocage	<b>122</b> (11%)
• Erreur de traitement	<b>26</b> (2.4%)
• Grossesse spontanée	<b>2</b> (0.19%)
• Inconnue	<b>1</b> (0.093%)
• Maladie intercurrente	<b>3</b> (0.28%)
• Ovulation prématurée	<b>1</b> (0.093%)
• Problème administratif ou personnel	<b>44</b> (4.1%)
• Progestérone inadéquate	<b>4</b> (0.37%)
• Réponse excessive	<b>360</b> (33%)
• Réponse insuffisante	<b>433</b> (40%)
<b>Type d'arrêt :</b>	
• Abandon du cycle	<b>1072</b> (91%)
• Sans déclenchement	<b>91</b> (7.7%)
• Suppression fiche informatique	<b>19</b> (1.6%)

Dans la majorité des cas, les annulations ont été dues à une réponse excessive ou insuffisante soit environ 73%, d'autres raisons sont également évoquées notamment l'échec du blocage à 11% qui se visualise lors des premières échographies avec des ovaires où les follicules ne sont pas homogènes. Le principal type d'arrêt est l'abandon du cycle, 7.7% des femmes sont allées jusqu'au bout des injections mais n'ont pas été déclenchées, probablement pour des problèmes de SHO.

Les prochains résultats s'interprètent comme une régression logistique (Tableau 4). Un Odds ratio (et surtout son intervalle de confiance à 95%) strictement supérieur à 1 traduit un surrisque d'annulation, au contraire lorsqu'il est strictement inférieur à 1, il traduit un sous-risque d'annulation. Pour les variables qualitatives, il est calculé par rapport à une modalité de référence (exemple : pour les protocoles les Odds ratio sont calculés par rapport au protocole utilisé comme référence qui est de type « antagoniste »). Pour les variables quantitatives, l'Odds ratio se réfère à la variation d'un point de la variable considérée. La notion de pval permet de traiter les résultats comme pertinents ou non à savoir que s'il est inférieur à 0.05, le résultat peut être considéré comme important.

Tableau 4 : Analyse des odds ratio et de leur pertinence de différents critères

	OR	pval
<b>Age début stimulation</b>	<b>0.987</b> [0.973;1)	0.0796
<b>BMI</b>	<b>1.03</b> [1.01;1.04)	<b>0.000211</b>
<b>Statut ovulatoire</b>		
• Anovulatoire centrale (WHO I)	<b>1.7</b> [0.966;2.98]	0.066
• Dysovulatoire (WHO IIa)	<b>1.22</b> [0.961;1.54]	0.103
• OPK (WHO IIb)	<b>1.83</b> [1.39;2.41]	<b>&lt; 0.0001</b>
• Insuff. ovarienne (WHO III)	<b>0.831</b> [0.434;1.59]	0.574
<b>Tabac_principal</b>		
• Oui, avant (ex-fumeur)	<b>1.15</b> [0.922;1.44]	0.213
• Oui, actuellement	<b>1.01</b> [0.863;1.17]	0.946
<b>FSH en mUI/ml</b>	<b>0.945</b> [0.755;1.18)	0.623
<b>E2 en pg/ml</b>	<b>1.26</b> [1.09;1.45)	<b>0.00137</b>
<b>LH en mUI/ml</b>	<b>0.971</b> [0.805;1.17)	0.754
<b>AMH_ng_ml</b>	<b>1.1</b> [1;1.22)	0.051
<b>Protocole</b>		
• Long/Agoniste Retard	<b>1.27</b> [1.07;1.5]	<b>0.00508</b>
• Long/Agoniste Court	<b>0.929</b> [0.765;1.13]	0.454
• Court	<b>1</b> [0.806;1.25]	0.977

## IV - Discussion

Les analyses de nos données concernant les annulations semblent indiquer que l'âge n'interfère pas, contrairement au poids. On peut considérer que des femmes en surpoids ou en sous-poids auront plus de chances que leur cycle soit annulé. Concernant le statut ovulatoire par rapport à une ovulation normale, seul le syndrome des ovaires polykystiques risque d'annuler plus un cycle, ce qui peut s'expliquer par le fait que les ovaires seront plus sensibles aux gonadotrophines et ces femmes ont plus de risque de développer un SHO.

Le tabac ne semble pas jouer un rôle dans les annulations.

Selon les dosages des différentes hormones, seul celui de l'œstradiol semble être plus à même de décider d'une annulation ou non. En effet, lorsque le taux d'œstradiol est trop élevé, le risque pour la femme de développer un SHO était important, au contraire, un taux trop bas signifierait qu'il n'y a pas eu assez de follicules matures dans les ovaires, l'annulation serait donc dû à une réponse insuffisante.

Parmi les différents protocoles (sachant que le protocole de référence pris ici est l'antagoniste), le protocole long/agoniste retard montre qu'il annule plus les cycles. Quant aux 2 autres, les résultats attendus seraient les mêmes.

Nous ne retrouvons pas tout ) fait les mêmes conclusions que dans la littérature. En effet, deux métaanalyses (Cochrane Library) ont été récemment publiées. La première review(35) compare les protocoles agonistes entre eux chez des femmes suivant un protocole d'AMP par FIV ou ICSI en matière d'efficacité et de sécurité. Ils ont incluent 37 essais cliniques pour 3872 femmes qui ont commencé dès le début des FIV jusqu'en avril 2015.

Les résultats sont les suivants concernant les annulations :

- Long versus court : pas de différence mais dans le groupe des faibles répondeuses on remarque qu'il y a moins d'annulations pour les protocoles longs.
- Long versus ultracourt : pas de différence
- Court versus ultracourt : pas de différence
- Long lutéal versus long folliculaire : pas de différence
- Long continu versus long arrêté : pas de différence
- Long versus long en diminuant la dose d'agoniste : pas de différence
- Long versus long en continuant l'agoniste après l'hCG : pas de différence
- Long versus long en commençant 3 semaines avant la stimulation : pas d'étude
- Court versus court arrêté : pas de différence.



On peut donc en conclure qu'il n'existerait pas de différence entre les protocoles agonistes entre eux, cependant les résultats donnés par cette review sont de faible qualité. En effet, les données étaient parfois peu nombreuses voire absentes et les protocoles n'ont pas tous été correctement décrits.

La deuxième review(36) compare les protocoles agonistes longs par rapport aux protocoles antagonistes chez des femmes suivant un protocole d'AMP par FIV ou ICSI en matière d'efficacité et de sécurité. Ils ont incluent 73 essais cliniques pour 12212 femmes qui ont commencé dès le début des FIV jusqu'à mai 2015.

Leurs conclusions sont les suivantes, concernant les annulations, les protocoles antagonistes sont associés à une incidence plus faible d'annulation en raison de moins de SHO. Cependant, on recense plus d'annulations due à une faible réponse ovarienne. L'incidence d'un SHO chez les femmes suivant un protocole long agoniste est de 11% alors que pour un protocole antagoniste elle est de 6 à 9%. Cependant, les protocoles antagonistes annuleraient plus de cycle à cause d'une réponse insuffisance, son incidence est de 6% pour les protocoles longs agonistes et de 7 à 10% pour les protocoles antagonistes.

## Conclusion

Il existe une différence entre l'étude menée à Rennes et les données retrouvées dans la littérature, nous avons vu que les protocoles long agoniste retard étaient plus à risque d'annuler les cycles de stimulation, ceci peut s'expliquer par le fait que pour ces protocoles, on utilise qu'une seule injection d'agoniste ce qui ne permet pas de moduler les doses selon la réponse de la femme.

Il serait peut-être préférable d'opter pour des protocoles antagonistes chez les normorépondeuses car le risque de SHO est toujours à prendre en compte. Les avantages des protocoles antagonistes sont nombreux par rapport aux protocoles agonistes et permettent aux femmes une meilleure observance et tolérance. Les traitements par antagonistes sont plus courts, moins coûteux, utilisent moins de doses totales de gonadotrophines et lorsqu'un SHO est suspecté, on peut quand même déclencher l'ovulation par une injection d'agoniste. Les agonistes restent le traitement de référence car plus ancien et pour des femmes ayant une insuffisance ovarienne ils sont plus adaptés surtout les protocoles courts.

J'ai choisi ce sujet pour être plus à l'aise au comptoir lorsque je reçois des ordonnances d'AMP, le professeur Ravel m'a gentiment invitée pendant une semaine au laboratoire du CECOS à l'hôpital Sud, j'ai pu suivre Mme Paul qui est sage-femme. J'ai pu voir le suivi des protocoles de stimulation avec les échographies endovaginales permettant de mesurer les follicules et l'épaisseur de l'endomètre. Je suis allée aux différents staffs qui se font chaque jour pour discuter de la conduite à tenir concernant les différentes patientes à savoir continuer ou non les gonadotrophines, changer ou non leur dosage... Et également celui qui discute des différents types de protocoles et de l'inclusion des patientes dans les protocoles d'AMP. J'ai pu participer à une journée sur le don de gamète qui a été très riche en informations et permet d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutique. Toute cette semaine m'a permis de mieux comprendre ce milieu et de ne pas être bloquée au comptoir lorsqu'une patiente nous demande un stylo de gonal alors que son ordonnance n'est pas forcément valide, si nous pharmacien ne délivrons pas le médicament c'est tout un cycle qui est arrêté pour la patiente qui a commencé plusieurs semaines auparavant, toutes les attentes d'un couple qui sont arrêtées avec tout l'aspect psychologique qui en découle. Il faut savoir aider ces couples dans ces moments pas toujours faciles qui finissent souvent par des moments de bonheur.

NOM et Prénom : BAERT Clémentine

TITRE DE LA THESE

Annulation d'un cycle d'ATP: impact de  
protocole de stimulation.

22 NOV. 2017

Rennes, le 13/11/2017  
Le Président de thèse : **Prof. Vincent LAGENTE**  
**INSERM UMR 991**  
LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE  
ET PHARMACOLOGIE MOLECULAIRE  
Faculté de Pharmacie, Université de Rennes 1  
CS 34317 - 2, av du Prof Léon Bernard  
35043 RENNES Cedex, France  
Le Directeur de thèse :  
Professeur Gilles RAVER  
Diplômé et Responsable de l'ECV  
[Signature]

VU et Permis d'imprimer  
Le Président de l'Université de Rennes1.  
[Signature]  
P/le Président et par dérogation  
le Vice-Président

## Bibliographie

1. Généralités sur l'appareil génital féminin. Disponible sur : <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-genital/plan-genital-feminin/appareil-genital-feminin/>
2. Kamina P, Richer J-P, Scépi M, Faure J-P, Demondion X. Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. EMC-Gynécologie, 10-A-10 2003.
3. Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, et al. Cycle menstruel. EMC-Gynécologie 2011;1-17 [Article 30-A-10] 2011
4. Bachelot A. Physiologie ovarienne. EMC-Endocrinologie-Nutrition 2013;10(3):1-11 [Article 10-027-A-10]
5. Detoeuf M, Thalabard J-C, Goubillon M-L. Cycle menstruel. EMC-Gynécologie, 30-A-10 2001.
6. Guénard H, Boisseau MR, Carré F, Deviller P, Hanoune J, Harf A, et al. Physiologie Humaine. Editions Pradel. 1996.
7. Formation des ovocytes et ovulation - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse Disponible sur: <http://www.chu-toulouse.fr/formation-des-ovocytes-et>
8. Bergeron C. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. EMC-Gynécologie 31-L-10 2006.
9. Christin-Maitre S. Chapitre 1 - Cycle menstruel. In: Raccah-Tebeka B, Plu-Bureau G, éditeurs. La Contraception en Pratique. Paris: Elsevier Masson; 2013.
10. systrepr.htm. Disponible sur: <http://www.afblum.be/bioafb/systrepr/systrepr.htm>
11. Bénard J, Grynberg M. Physiologie ovarienne. EMC - Gynécologie 2016; 11(1) : 1-9 [Article 30-A-05]
12. Dubest C, Pugeat M. Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle. EMC - Endocrinologie. décembre 2005;2(4):231-40.
13. C.bantegnies, lycée de Blaye cours de première S. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/bantegnies/premiere-s/chapitre-viii?tmpl=%2Fsystem%2Fapp%2Ftemplates%2Fprint%2F&showPrintDialog=1>
14. Maitrot L, Christin-Maitre S. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC Endocrinologie-Nutrition, 10-027-B-10, 2008.
15. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. EMC-Gynécologie 2014;9(2) : 1-7 [Article 738-C-10]
16. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2012;41(2):151-66.
17. Frydman R, Rossin B, Davy C, Olivennes F, Marchetti C, Dewailly D, et al. La revue du praticien. 2006;56(56):477-519.

18. D. Vital Durand CLJ. Dorosz : Guide pratique des médicaments. 2017<sup>e</sup> éd. Maloine;
19. Letouzey V, Reyftmann L, Brunet C, Dechaud H, Hedon B. Agonistes de la « gonadotropin releasing hormone » (GnRH). EMC-Gynécologie, 90-A-80, 2009.
20. Olivennes F. Choix d'un protocole de stimulation ovarienne avec analogue en Fécondation In Vitro. Les JTA. Disponible sur: [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=974](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=974)
21. Coussieu C. Exploration de la fonction de reproduction versant féminin. Paris: Bioforma; 2004.
22. Cédric-Durnerin I. Antagonistes de la « gonadotropin-releasing hormone » en aide médicale à la procréation. EMC-Gynécologie 2017;12(2) : 1-10 [Article 91-A-50]
23. Jacquesson L, Belaisch-Allart J, Ayel J-P. L'induction de l'ovulation. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 déc 2010;39(8):S67-74.
24. Grenaud É, Dechaud H, Aligier N, Hedon B. Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). EMC-Gynécologie, 755-A-10, 2003, 16p.
25. Porcu G. Choix des gonadotrophines. Les JTA. Disponible sur: [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=1457](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1457)
26. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No : CD010537.
27. Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 6 - Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In: Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique. Paris: Elsevier Masson; 2012 p.63-79.
28. Hédon B, Ayel J-P, Fauconnier A, Barrière P, Belaisch J, de Crecy M, et al. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. Vol. 39. 1-342 p.
29. Seroka-Vanhove A, Sonigo C, Roche C, Grynberg M. Quoi de neuf en 2014 sur l'hormone anti-müllérienne ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2014 43, 559-571. Elsevier Masson.
30. Les indicateurs d'AMH. Hormone Anti-Müllérienne pour évaluer votre potentiel de fertilité. Disponible sur: <https://www.anti-mullerienne.fr/4-les-indicateurs-d-amh.html>
31. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Rombauts L, Devroey P. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod Update. août 2006;12(4):333-40.
32. Rossin B, Pouly J-L, Belaisch-Allart J, de Mouzon J. La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines. Gynécologie Obstétrique Fertil. nov 2009;37(11-12):864-72.
33. Ardaens Y. L'ovaire : folliculogénèse et troubles de l'ovulation. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 36(2007) - Hors-série 2. 31-36.

34. Lamazou F, Fuchs F, Grynberg M, Gallot V, Herzog É, Fanchin R, et al. Annulations en fécondation in vitro : mauvais pronostic, mauvaises répondeuses, ou variabilité de la réponse à la stimulation ? Analyse de 142 annulations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2012) 41, 41-47.
35. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. In: *The Cochrane Collaboration*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Issue 11. Art No : CD006919.
36. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. In: *The Cochrane Collaboration*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. Issue 4; Art No : CD001750.
37. Vidal 2017: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2017.

## Annexes

### Annexe 1 : Fiches pharmacologiques des différentes molécules utilisées en AMP(37)

#### A. Propriétés communes des médicaments injectables.

##### 1. Surveillance et prescription

Ces médicaments sont soumis à une surveillance particulière et leur prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou en gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.

##### 2. Mode d'emploi

Pour les flacons et poudre, il faudra reconstituer la solution qui devra être utilisée immédiatement après reconstitution. On prélève le solvant contenu dans l'ampoule à l'aide d'une seringue puis on l'injecte dans le flacon contenant la poudre en agitant doucement le flacon d'un mouvement circulaire. La suspension doit être homogène et ne pas contenir d'agglomérats. On injectera le produit à l'aide de la deuxième aiguille prévue à cet effet.

Les stylos sont eux déjà prêt à l'emploi et peuvent être réutilisés une fois ouverts, on peut les conserver à une température ne dépassant pas 25°C pendant 28 jours. Avant ouverture et pendant sa durée de conservation, il peut être conservé hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 3 mois sans être réfrigéré à nouveau.

Tous les stylos se conservent au réfrigérateur, les flacons et poudre eux peuvent être conservés à une température ne dépassant pas 25°C.

##### 3. Effets indésirables

- Des réactions localisées au site d'injection telles qu'érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons, et sont généralement légères et transitoires.
- Un SHO d'intensité légère à modérée.

##### 4. Mise en garde et précaution d'emploi

On veillera à changer de site d'injection tous les jours.

## B. Agonistes GnRH

### 1. Présentation des spécialités

- Décapeptyl® 0.1mg, Triptoréline : Poudre et solvant pour solution injectable en sous-cutané.
- Décapeptyl® 3mg, Triptoréline pamoate : Poudre et solvant pour suspension injectable intra-musculaire, forme à libération prolongée sur 28 jours.
- Synarel® 0.2mg, Nafaréline acétate : Solution pour pulvérisation nasale à 0.2mg/dose.

### 2. Mécanisme d'action

Ce sont des analogues d'hormones entraînant la libération de gonadotrophines. La triptoréline et la nafaréline sont des décapeptides de synthèse analogue de la GnRH naturelle. Leur administration prolongée entraîne une inhibition de la sécrétion de gonadotrophines supprimant par conséquent les fonctions testiculaire et ovarienne. Ce traitement assure donc la suppression du pic de LH et permet une folliculogénèse de meilleure qualité ainsi qu'un recrutement folliculaire augmenté. Ce blocage de l'axe hypophyso-gonadique est réversible après l'arrêt du traitement.

### 3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité systémique de la triptoréline avoisine 100 %. Sa demi-vie d'élimination est de 3 à 5 heures, donc elle sera éliminée en moins de 24 heures et ne sera pas présente dans la circulation au moment du transfert d'embryon. Le métabolisme en de plus petits peptides et en acides aminés se produit principalement dans le foie et les reins. La triptoréline est surtout excrétée dans l'urine.

La nafaréline passe rapidement dans la circulation générale après administration intranasale. Sa biodisponibilité est en moyenne de 2,8 %. La demi-vie plasmatique est comprise entre 2 et 4 heures. Le produit est éliminé par voies rénale (50 %) et fécale (50 %) essentiellement sous forme de métabolites inactifs.

### 4. Indications

Ils sont utilisés dans le traitement de l'infécondité féminine en association avec les gonadotrophines dans la désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons.



## 5. Posologie

- Décapeptyl® 0.1mg : 1 injection par jour par voie sous-cutanée à administrer dès le début de la stimulation ovarienne jusqu'à la veille du jour fixé pour le déclenchement.
- Décapeptyl® 3mg : Une injection unique est administrée à partir du 2<sup>e</sup> jour du cycle. L'association aux gonadotrophines débute après l'obtention de la désensibilisation hypophysaire (taux des estrogènes plasmatiques inférieur à 50 pg/ml), en général une quinzaine de jours après l'injection.
- Synarel® : Il existe 2 protocoles, un court à 400µg/ jour avec une pulvérisation de 200µg le matin dans une narine puis une le soir dans l'autre narine et un long qui débute comme le protocole court avec une augmentation à 800µg/jour en faisant 2 pulvérisations matin et soir. Ce protocole est mis en place en cas d'échec de désensibilisation lors d'un précédent cycle. Le traitement doit être débuté soit au début de la phase folliculaire (2<sup>e</sup> jour du cycle), soit au milieu de la phase lutéale.

## 6. Contre-indications

- Décapeptyl® : Grossesse et allaitement
- Synarel® : Hémorragie génitale de cause non déterminée
- Les 2 : Hypersensibilité

## 7. Mise en garde et précautions d'emploi

Concernant le Synarel®, un éternuement pendant ou immédiatement après l'administration de la dose peut affecter l'absorption du produit. Une répétition de la dose est alors recommandée.

## 8. Interactions médicamenteuses

Si l'utilisation d'un décongestionnant nasal est nécessaire pendant le traitement avec la nafaréline, il est recommandé de l'administrer au moins 30 minutes après la nafaréline.

## 9. Effets indésirables

Affections	Très fréquent	Fréquent
Psychiatriques	D : Troubles du sommeil  D+ S : Trouble de l'humeur, diminution de la libido	S : Augmentation de la libido S  D+S : Dépression, nervosité

Du système nerveux	Céphalées	D : Sensation vertigineuse S : Paresthésies
Vasculaire	Bouffées de chaleur	S : Hypertension, hypotension
De la peau et des tissus sous cutané	D : Hyperhidrose D+ S : Acné, séborrhée	S : Hirsutisme, diminution de la densité osseuse
Des organes reproducteurs et du sein	D : Affection mammaire, dyspareunie, saignement génital, SHO, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, S : Atrophie mammaire D+ S : sécheresse vulvovaginale	D : Douleur mammaire S : Ménopause artificielle, hémorragie utérine, endométriose (aggravation)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	D : Asthénie	D : Réaction au site d'injection : douleur, gonflement, érythème et inflammation, œdèmes périphériques S : Œdème de la muqueuse nasale
Du métabolisme	S : Prise de poids	D : Poids augmenté S : Perte de poids
Respiratoire	S : Rhinite	
Musculo-squelettiques et systémiques	D : Myalgies	D : Spasme musculaire, douleur dans les membres D + S : Arthralgies
Du système immunitaire		Hypersensibilité médicamenteuse (douleur thoracique, dyspnée, prurit, éruption, urticaire, érythème)
Gastro-intestinale		D : Nausée, douleur abdominale, gêne abdominale
Endocriniennes		D : déficit en œstrogènes

## 10. Mode d'emploi

Synarel® : A conserver à température ambiante et à l'abri de la lumière et de l'humidité. Avant la première utilisation, il faut amorcer la pompe en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes. Bien se moucher pour faciliter l'absorption du produit. Pencher légèrement la tête en avant, boucher une narine avec le doigt, introduire l'embout dans l'autre narine et exercer une pression ferme et rapide sur le flacon en inspirant doucement. Pencher ensuite la tête légèrement en arrière pour assurer une bonne répartition du produit vers l'arrière du nez.

Pour assurer un fonctionnement correct de la pompe, nettoyer l'embout avant et après chaque utilisation de façon à enlever tout résidu, en tenant le flacon en position horizontale et en plaçant l'embout sous un filet d'eau.

### C. Antagonistes GnRH

#### 1. Présentation des spécialités

- Cétrotide® cétrorélix acétate 0.25mg, Poudre et solvant pour solution injectable en sous-cutané à 0,25 mg/mL.
- Orgalutran® Ganirélix 0.25mg, Solution injectable prête à l'emploi par voie sous-cutanée à 0,25 mg/0,5 mL.

#### 2. Mécanisme d'action

Ce sont des antagonistes de la GnRH, ils vont moduler l'axe hypothalamo-hypophysaire en se liant de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. La suppression se produit rapidement, de manière profonde et réversible et se maintient pendant la poursuite du traitement, sans la stimulation initiale que l'on constate avec les agonistes de la GnRH. Le but de ces médicaments est de retarder le pic ovulatoire et par conséquent l'ovulation.

#### 3. Pharmacocinétique

Les biodisponibilités du Cétrotide® et de l'Orgalutran® après injection par voie sous-cutanée sont respectivement de 85 et 91%. Les demi-vies d'élimination sont d'environ 12 et 13 heures avec une élimination principalement par les selles (75%).

#### 4. Indications

Ces médicaments sont indiqués dans la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée. Ils sont utilisés en association avec les gonadotrophines.

## 5. Posologie

Le contenu d'un flacon de cétrorélix ou une seringue pré-remplie de ganirélix sera administré une fois par jour, à intervalles de 24 heures, soit le matin, soit le soir par injection sous-cutanée. Le cétrorélix s'administre plutôt dans la paroi abdominale inférieure alors que l'injection de ganirélix se fait de préférence dans la cuisse. Si l'administration a lieu le matin, elle commence vers S5-S6 et doit se poursuivre jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation. Si c'est le soir, on commence vers S5 et la dernière injection a lieu le soir précédent l'induction de l'ovulation.

## 6. Mode d'administration

Les réactions au site d'injection peuvent être réduites en choisissant des sites d'injection différents pour espacer les injections consécutives sur un même site et en injectant le produit lentement pour faciliter l'absorption progressive du produit.

## 7. Contre-indications

- Hypersensibilité. C+O
- Pendant la grossesse et l'allaitement. C+O
- Patientes présentant une insuffisance rénale sévère C
- Pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique. O

## 8. Mise en garde et précautions d'emploi

La première injection de l'un de ces médicaments doit être réalisée sous la surveillance d'un médecin pendant 30 min et dans des conditions où d'éventuelles réactions allergiques/pseudo-allergiques (y compris des réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital) peuvent être prises en charge immédiatement. La patiente pourra pratiquer elle-même les injections suivantes, à condition qu'elle soit informée des signes et symptômes pouvant révéler une hypersensibilité, des conséquences d'une telle réaction et de la nécessité d'une intervention médicale immédiate.

Orgalutran® : Allergie au latex : Le conditionnement de ce médicament contient du latex issu de caoutchouc naturel pouvant occasionner des réactions allergiques

## 9. Effets indésirables

Cf EI communs des médicaments injectables.

## 10. Interactions médicamenteuses

Pas d'étude.

### D. Inducteurs de l'ovulation

#### 1. Clomid®

Comprimés per os dosés à 50mg.

##### a. Mécanisme d'action

Il agit par inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes au niveau hypothalamique qui entraîne une élévation de FSH responsable de la maturation folliculaire. La maturation folliculaire s'accompagne elle-même d'une montée de la sécrétion d'œstradiol qui favorise la survenue d'un pic de LH qui déclenche l'ovulation et la formation d'un corps jaune sécrétant.

##### b. Pharmacocinétique

Après administration orale, le produit est bien absorbé, l'élimination est principalement fécale.

##### c. Indications

Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV).

##### d. Posologie

Clomid® est administré à raison de 2 comprimés par jour du 2<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour du cycle suivi d'hMG pendant plusieurs jours afin d'entraîner la maturation de plusieurs follicules.

##### e. Contre-indications

- Hypersensibilité au clomifène ou à l'un des excipients.
- Affections hépatiques sévères ou récentes.
- Hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée.
- Tumeurs « hormono-dépendantes ».
- Kystes organiques de l'ovaire.
- Troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.

## f. Effets indésirables

- Affections des organes de reproduction et du sein : SHO
- Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : Risque modéré de grossesse multiple incluant des grossesses simultanément intra et extra-utérines ; le risque d'une grossesse extra-utérine est augmenté après une cure de Clomid®.
- Affections oculaires : sensation de vision trouble, persistance des images lumineuses, phosphènes, scotomes scintillants sont observés dans environ 2 % des cas (fréquence augmentant avec la dose totale reçue). Ces troubles visuels disparaissent habituellement en quelques jours, voire quelques semaines, après l'arrêt du traitement. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés ont été rapportés, même après l'arrêt du traitement. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles surtout après une augmentation des doses et/ou de la durée du traitement. Leur apparition lors de toute cure nécessite l'arrêt immédiat de Clomid® et contre-indique toute cure ultérieure.
- Affections gastro-intestinales : Gêne abdominale (distension, ballonnement).

## 2. Gonadotrophines

### a. Présentation des spécialités

- Follitropine alfa (FSH) :
  - Bemfola® : stylo unidosé injectable par voie sous-cutanée 75UI, 150UI ; 225UI; 300UI et 450UI.
  - Gonal-F® : injectable par voie sous-cutanée soit poudre et solvant en monodosé à 75 UI ou en multidosé à 1050 UI.  
Soit stylo multidosé à 300 UI, 450 UI et 900 UI
  - Ovalep® : stylo injectable par voie sous-cutanée à 300 UI, 450 UI et 900 UI
- Urofollitropine (FSH) : Fostimonkit® poudre et solvant injectable par voie sous-cutanée à 75 UI, 150 UI, 225 UI et 300 UI.
- Follitropine bêta (FSH) : Puregon® : Flacons de solution injectable par voie intramusculaire ou sous-cutanée à 50 UI et 75 UI.  
Stylo injectable par voie sous-cutané à 300 UI, 600 UI et 900 UI.
- Corifollitropine alfa (FSH) : Elonva® : Stylo injectable par voie sous-cutanée à 100 µg et 150 µg
- Lutropine alfa (LH) : Luveris® : Poudre et solvant pour solution injectable SC à 75 UI
- Ménotropine (hMG) activité FSH + LH avec un ratio 1/1:
  - Menopur®: Flacons pour solution injectable par voie sous-cutanée et intramusculaire à 75 UI : et flacon + seringue préremplie de solvant pour solution injectable par voie sous-cutanée à 600 UI.

- Fertistartkit® : poudre et solvant pour solution injectable par voie sous-cutanée ou intramusculaire à 75 UI et à 150 UI.
- Follitropine alfa (FSH) + Lutropine alfa (LH) : Pergoveris® : Poudre et solvant pour solution injectable par voie sous-cutanée à 150 UI/75 UI.
- Gonadotrophine chorionique endo® (hCG) : poudre et solvant pour solution injectable intramusculaire à 1500 UI et 5000 UI.
- Choriogonadotropine alfa : Ovitrelle® : solution injectable par voie sous-cutanée à 250 µg.

#### b. Mécanisme d'action

Les gonadotrophines vont servir à augmenter le nombre de follicules en formation et stimuler leur développement et leur maturation.

L'injection d'hCG va déclencher l'ovulation, développer le corps jaune et stimuler la sécrétion de progestérone.

#### c. Pharmacocinétique

La biodisponibilité absolue des gonadotrophines FSH et hMG like est d'environ 70% après administration sous-cutanée. La demi-vie terminale est d'environ 24 heures. L'élimination est essentiellement rénale.

Pour la lutropine alfa, la biodisponibilité est d'environ 60%, sa demi-vie terminale est plus courte, 10-12 heures. Son élimination est rénale.

Pour la corifollitropine alfa, la demi-vie d'élimination est très longue ce qui lui permet d'avoir une concentration suffisante pour maintenir la croissance de follicules multiples pendant une semaine. Ceci justifie le remplacement des 7 premières injections de FSH par une seule injection d'Elonva®. Sa biodisponibilité absolue est de 58%. Son élimination est rénale.

#### d. Indications

Les gonadotrophines sont indiquées pour stimuler la croissance folliculaire multiple dans le cadre des techniques d'AMP (FIV-ICSI). L'ajout de LH est utilisé chez les femmes ayant des déficits sévères en LH.

Ovitrelle® et Gonadotrophine chorionique endo® sont indiqués dans le déclenchement de l'ovulation.

#### e. Posologie

Le schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 100 à 225 UI de follitropine alfa par jour, en commençant le 2ème ou 3ème jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au-delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu en moyenne vers le dixième jour de traitement (de 5 à 20 jours).

Une injection unique de 250 µg ou de 5000 UI à 10 000 UI d'hCG est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines.

La dose d'Elonva® est basée sur le poids et l'âge. Une dose unique de 100µg est recommandée chez les femmes ≤ 60kg et ≤ 36 ans. Une dose unique de 150µg est recommandée chez les femmes :

- > 60kg, quel que soit l'âge ;
- ≥ 50kg et > 36 ans.

Fostimonkit® et Fertistartkit® doivent être administrés lentement.

#### f. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Tumeur hypothalamique ou hypophysaire
- Hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien non dû à un syndrome des ovaires polykystiques
- Saignements gynécologiques d'étiologie inconnue
- Carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

#### g. Effets indésirables

- Affections du système nerveux : céphalées, vertige
- Affections gastro-intestinales : douleur et distension abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, constipation.
- Affections musculosquelettiques et systémiques : dorsalgie, sensation de lourdeur
- Affections des organes de reproduction et du sein : kystes ovariens, hypersensibilité mammaire, douleurs pelviennes
- Affections vasculaires : bouffées de chaleur



## E. Progestérone

### 1. Présentation des spécialités

- Estima®, Progestan®, Utrogestan® : Capsule molle orale ou vaginale à 100 mg ou 200mg
- Crinone® : gel vaginal à 80mg/g, contenant un applicateur vaginal délivrant 1.125g de gel soit 90mg de progestérone.
- Progiron® : solution injectable à 25mg par voie sous-cutanée ou injection intramusculaire.

### 2. Mécanisme d'action

Ce sont des progestatifs, les propriétés de ces médicaments sont comparables à celles de la progestérone naturelle c'est-à-dire gestagène, antioestrogène, faiblement antiandrogène et antialdostérone. La progestérone va transformer l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire, elle est nécessaire pour augmenter la réceptivité de l'endomètre pour l'implantation d'un embryon. Une fois l'embryon implanté, la progestérone agit pour maintenir la grossesse.

### 3. Pharmacocinétique

Pour les capsules vaginales, l'absorption de la progestérone par la muqueuse vaginale est rapide, l'élévation des taux plasmatiques se fait dès la première heure. Son élimination est principalement urinaire.

Crinone® repose sur un système de libération prolongée à base de l'association des polymères carbomère et polycarbophile, qui entraîne l'adhésion du gel à la muqueuse vaginale. On parvient ainsi à une libération continue de progestérone pendant 72 heures au maximum. Sa biodisponibilité relative est d'environ 20 % par rapport à l'administration IM. La demi-vie d'élimination est comprise entre 34 et 48 heures.

### 4. Indications

Par voie vaginale : Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV).

Progiron® : Supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme adulte stérile ne pouvant pas utiliser ou tolérer les préparations vaginales.

## 5. Posologie

Quelles que soient l'indication et la voie d'utilisation (orale ou vaginale), la posologie ne devra pas dépasser 200 mg par prise. Chaque capsule doit être insérée profondément dans le vagin. Pour les cycles de FIV, la posologie recommandée est de 400 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises, à partir du jour de l'injection d'HCG jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse. Crinone® ne requiert qu'une application par jour, à partir du transfert d'embryons et pendant 30 jours après la confirmation de la grossesse. Progiron® est administré une fois par jour à partir du prélèvement des ovocytes jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

## 6. Contre-indications

- En cas d'altérations graves de la fonction hépatique. P
- Hypersensibilité C+Progiron
- Saignements vaginaux n'ayant pas fait l'objet d'un diagnostic. C+Progiron
- Cancer du sein ou des organes génitaux, connu ou suspecté. C+Progiron
- Porphyrie. C+Progiron
- Thrombophlébite, troubles thromboemboliques, accident vasculaire cérébral ou antécédents de ces pathologies. C+Progiron
- Fausse couche précoce incomplète ou grossesse arrêtée. C+Progiron
- Antécédent de jaunisse idiopathique, prurit sévère ou pemphigoïde gravidique pendant la grossesse. Progiron

## 7. Mise en garde et précautions d'emploi

Les capsules sont à conserver à l'abri de l'humidité et en général, les produits ne doivent pas dépasser la température de 25°C.

## 8. Interactions médicamenteuses

Crinone® ne doit pas être administré simultanément avec d'autres traitements par voie vaginale. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Progiron® : Certains médicaments connus pour leur effet inducteur du cytochrome P450-3A4 hépatique peuvent augmenter l'élimination de la progestérone et ainsi diminuer sa biodisponibilité. Par opposition, le kétoconazole et d'autres inhibiteurs du cytochrome P450-3A4 peuvent diminuer l'élimination de la progestérone et ainsi augmenter sa biodisponibilité.

### 9. Effets indésirables

- Affections psychiatriques : somnolence.
- Affections gastro-intestinales : crampes, distension et douleur abdominales, nausées, vomissements, constipation
- Affections des organes de reproduction et des seins : spasme utérin, hémorragie vaginale, sensibilité mammaire, perte vaginale, gêne et inflammation vulvo-vaginal.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : céphalée

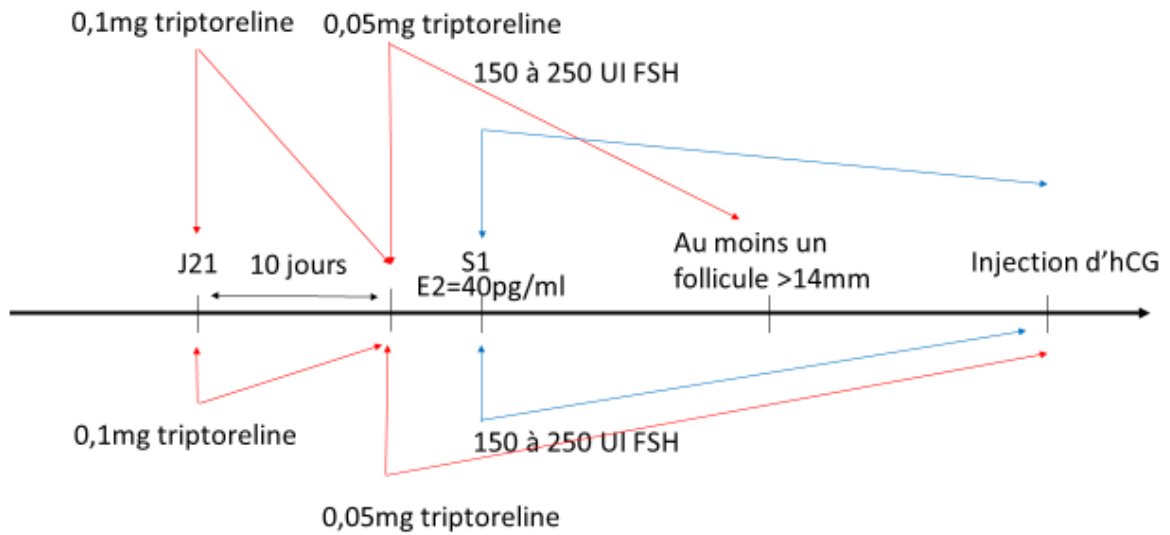
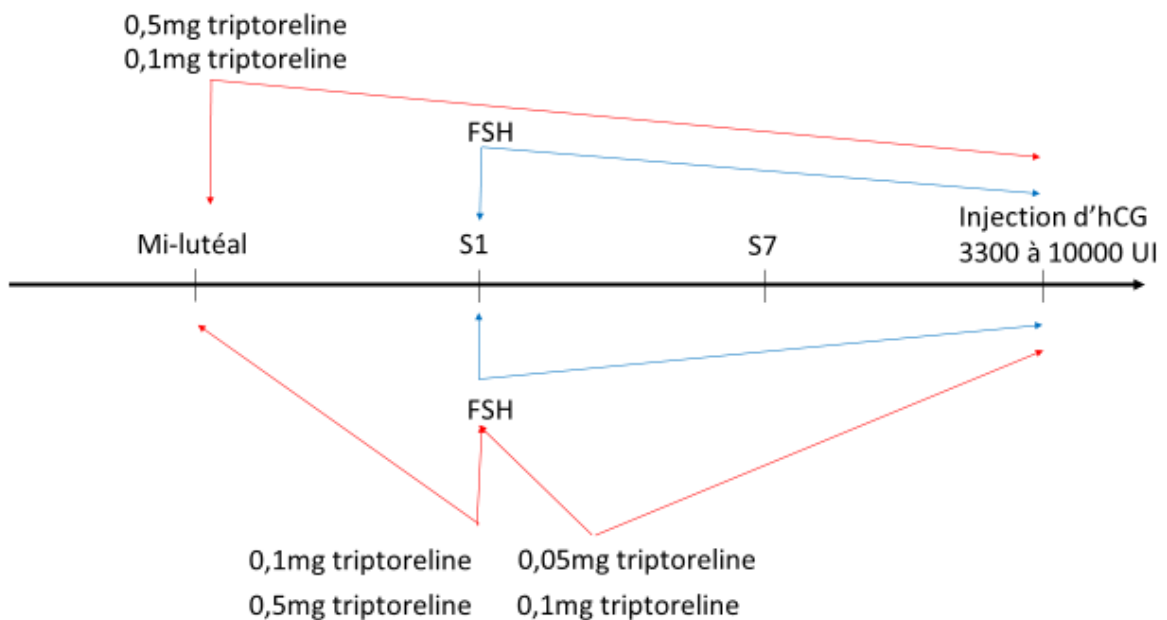
### 10. Mode d'emploi

L'application de Crinone® au moyen de l'applicateur se fera de préférence le matin et en position allongée, les genoux légèrement pliés. Ouvrir l'applicateur, l'introduire profondément dans le vagin en position allongée et appuyer fermement sur son extrémité.

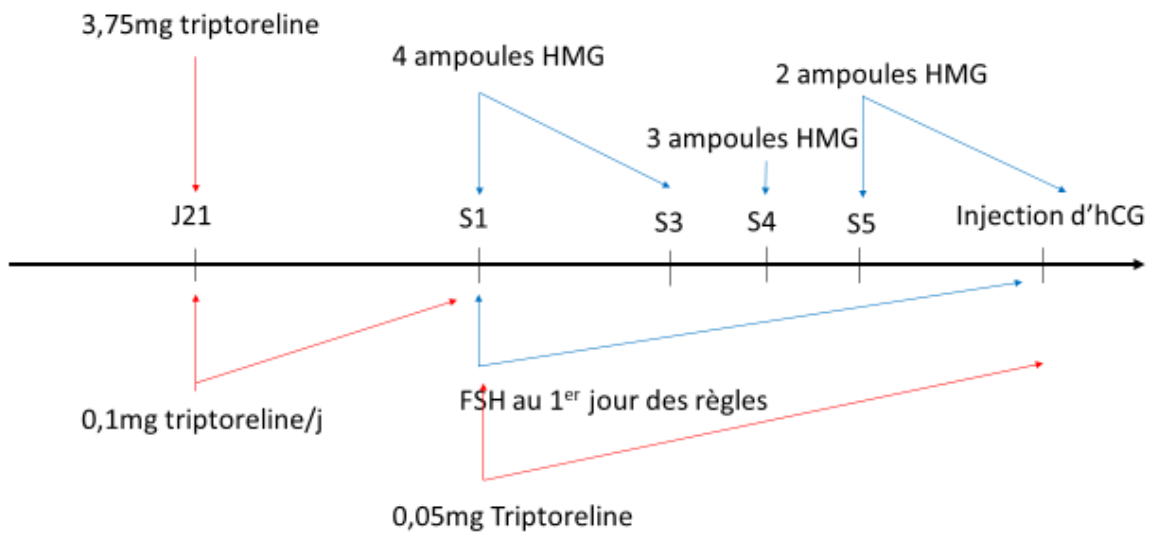
Progiron® est administré soit par voie intramusculaire au niveau du quadriceps de la fémoral de la cuisse droite ou gauche par injection profonde avec l'aiguille formant un angle à 90°) soit par voie sous-cutanée devant la cuisse ou le bas du ventre en pinçant la peau et en enfonçant l'aiguille de 45 à 90°.

## Annexe 2 : Différents protocoles utilisés dans la littérature

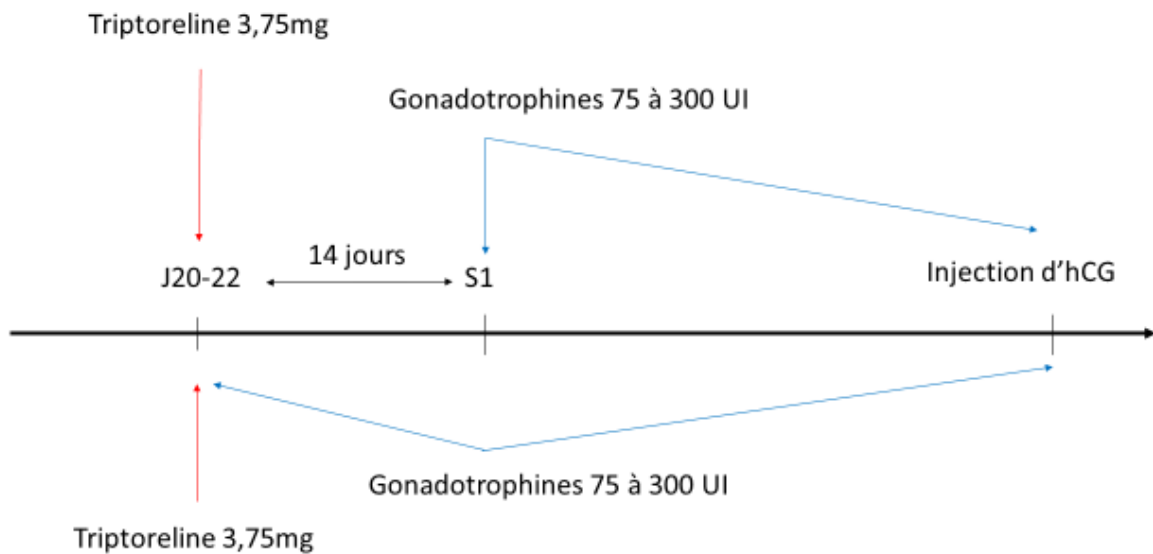
## A. Agoniste versus Agoniste

**Long lutéal versus long lutéal****Long lutéal versus long lutéal**

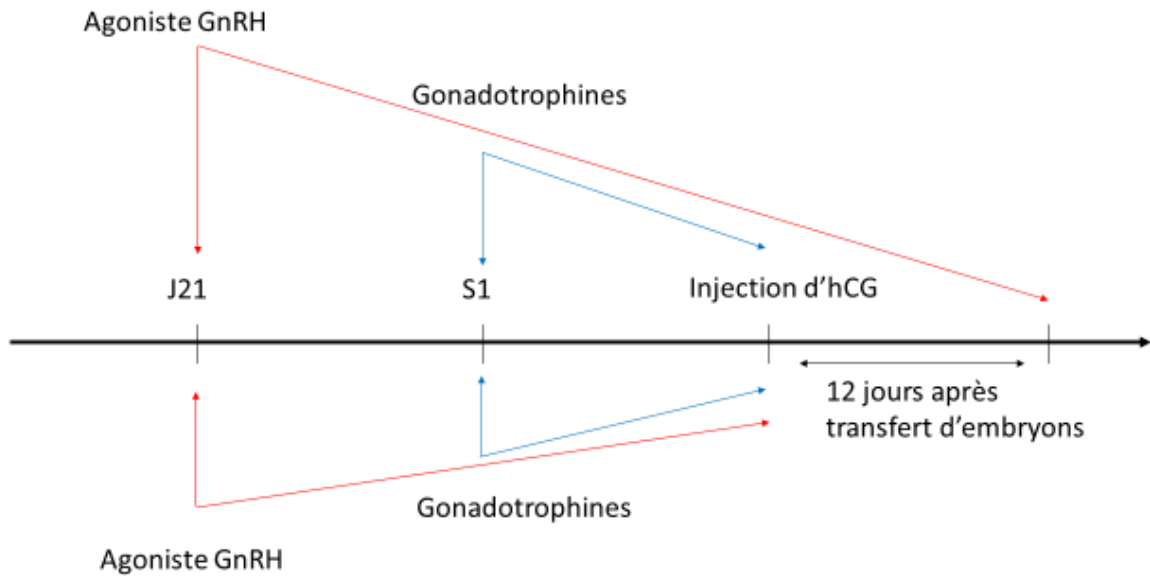
## Long lutéal versus long lutéal



## Long lutéal versus long lutéal

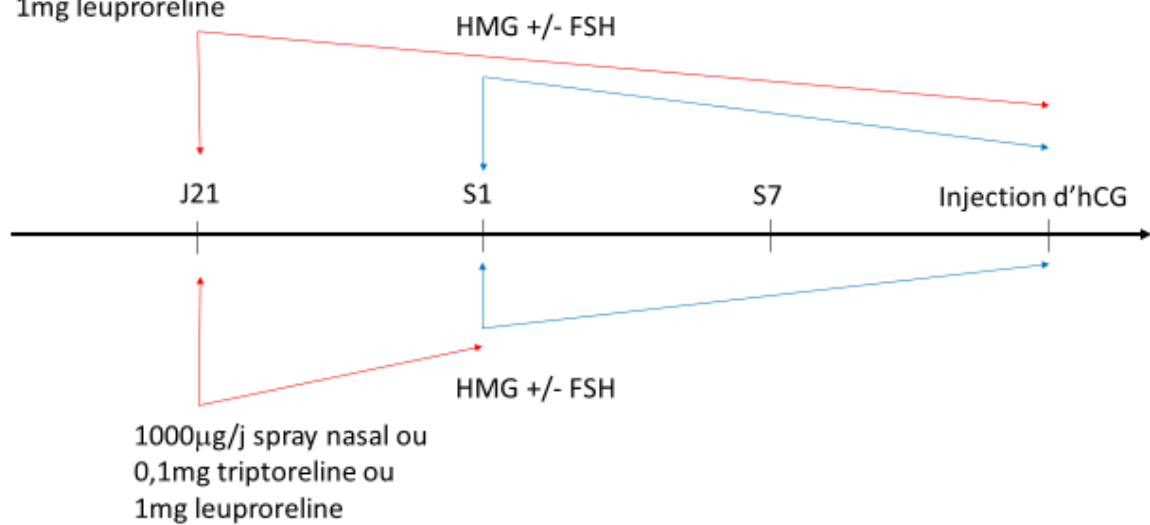


## Long lutéal versus long lutéal

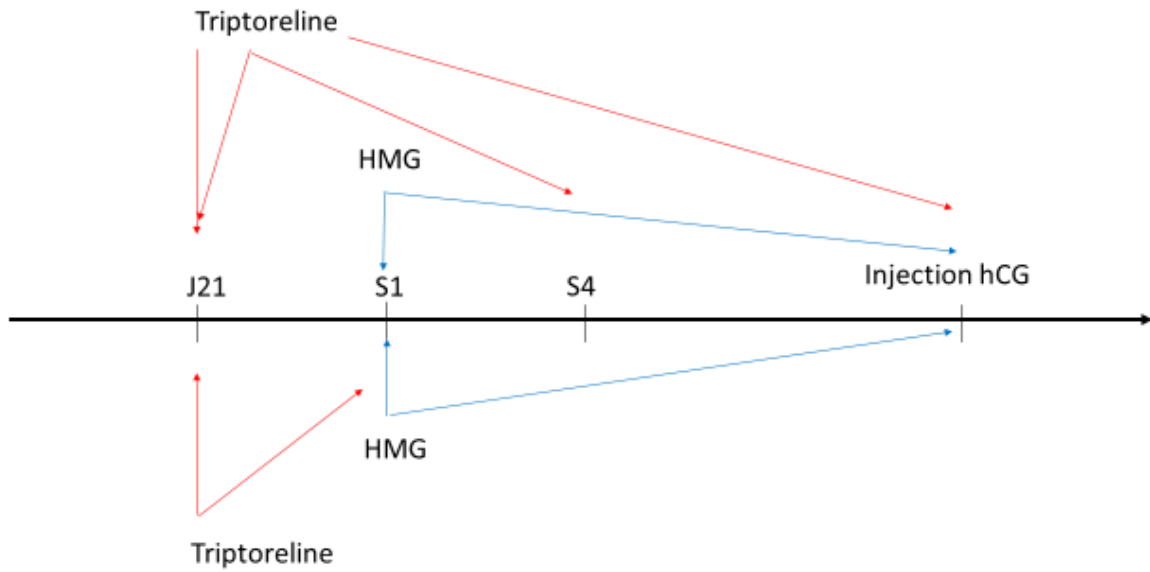


1000µg/j spray nasal ou  
0,1mg triptoreline ou  
1mg leuprorelina

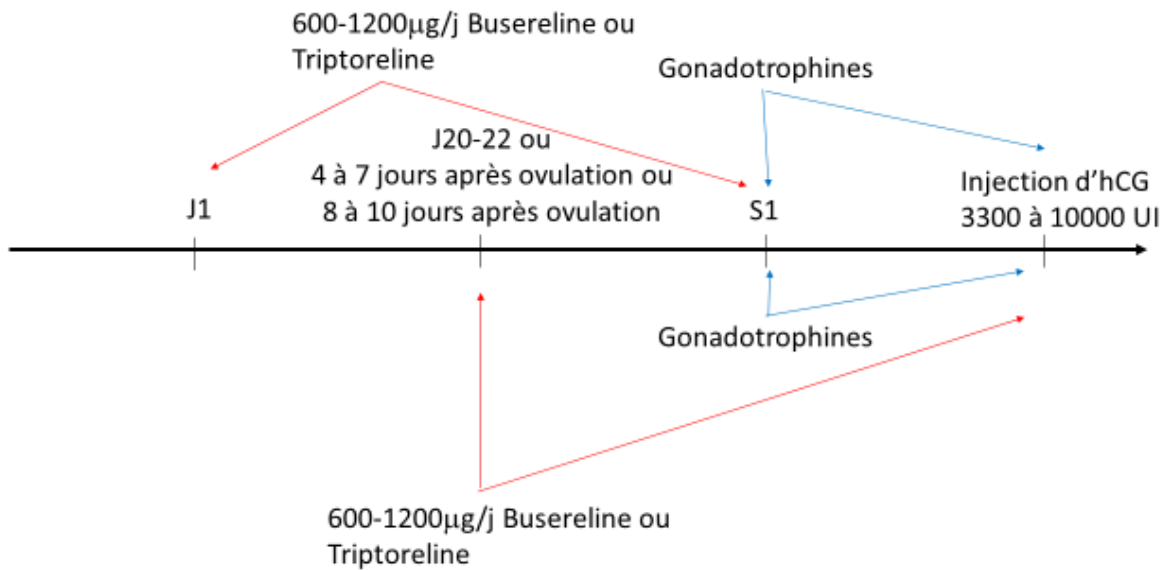
## Long lutéal versus long lutéal



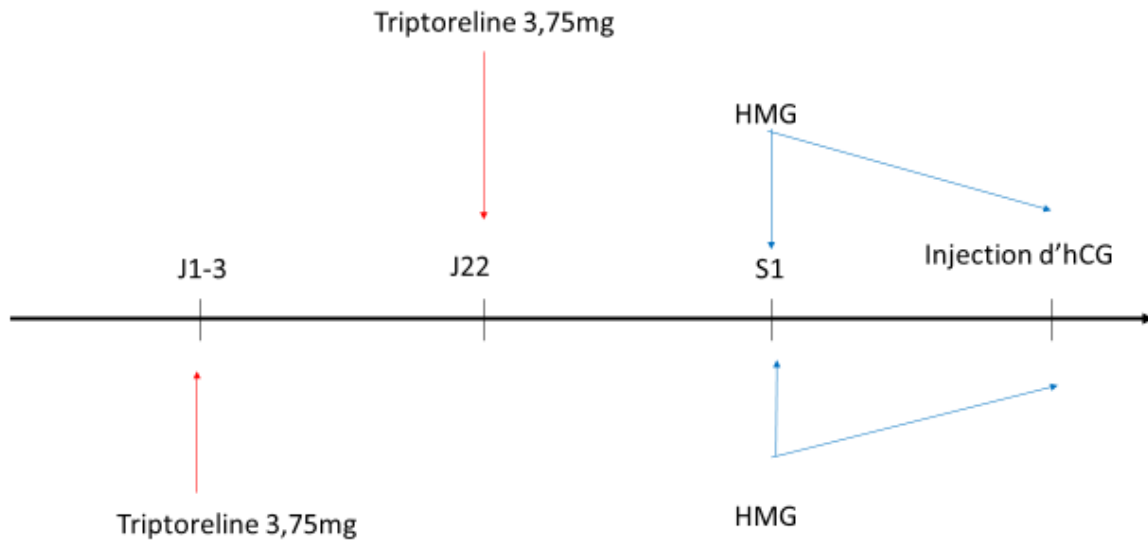
## Long lutéal long lutéal



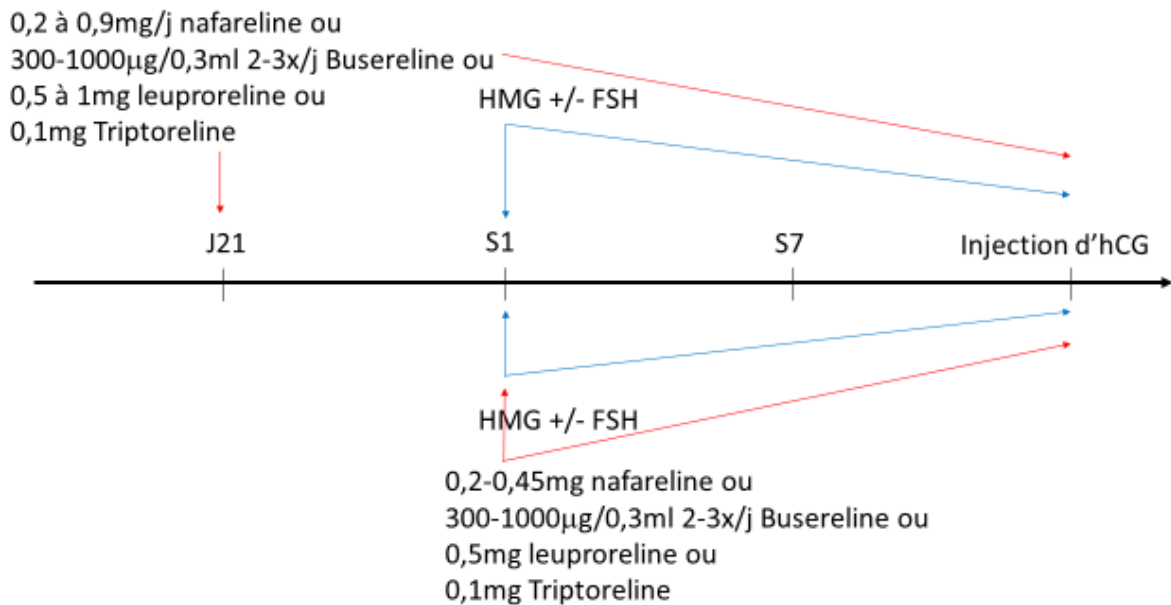
## Long folliculaire versus long lutéal



## Long lutéal versus long folliculaire

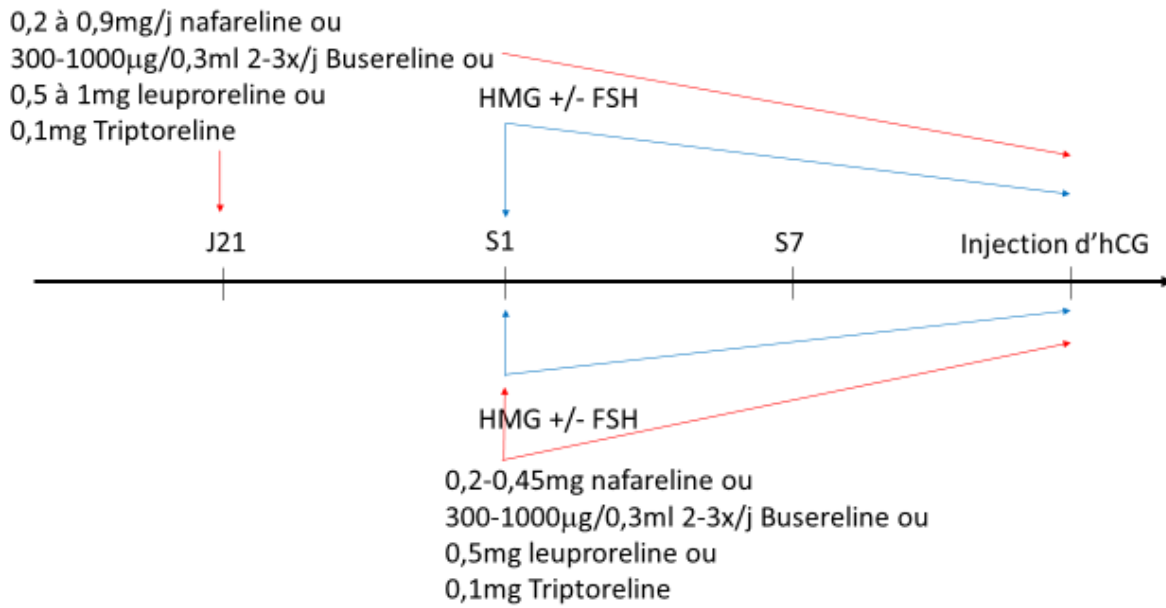


## Long lutéal versus court

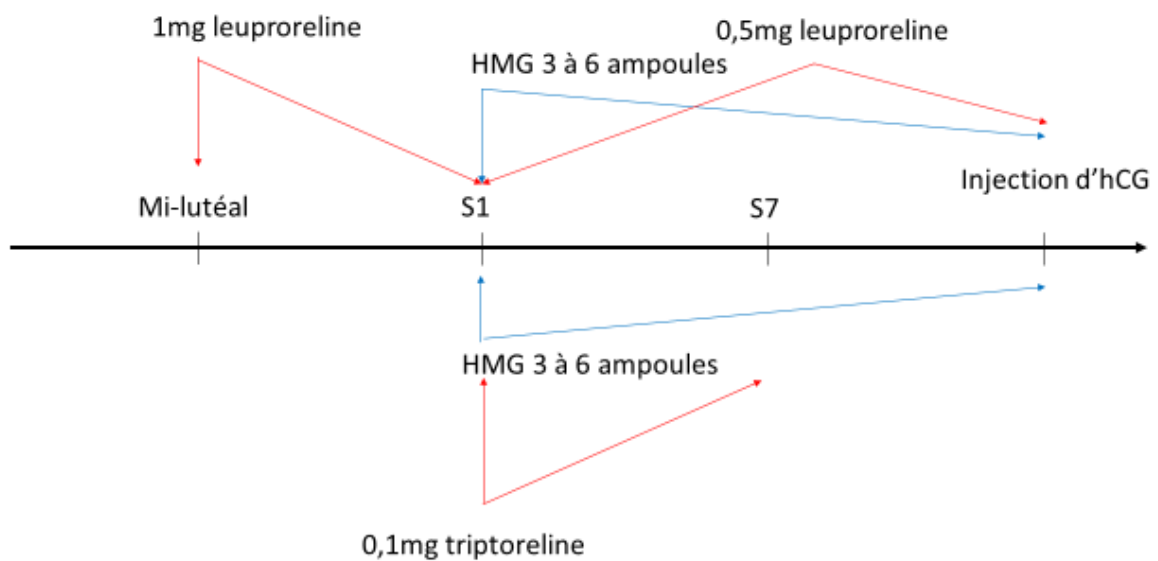




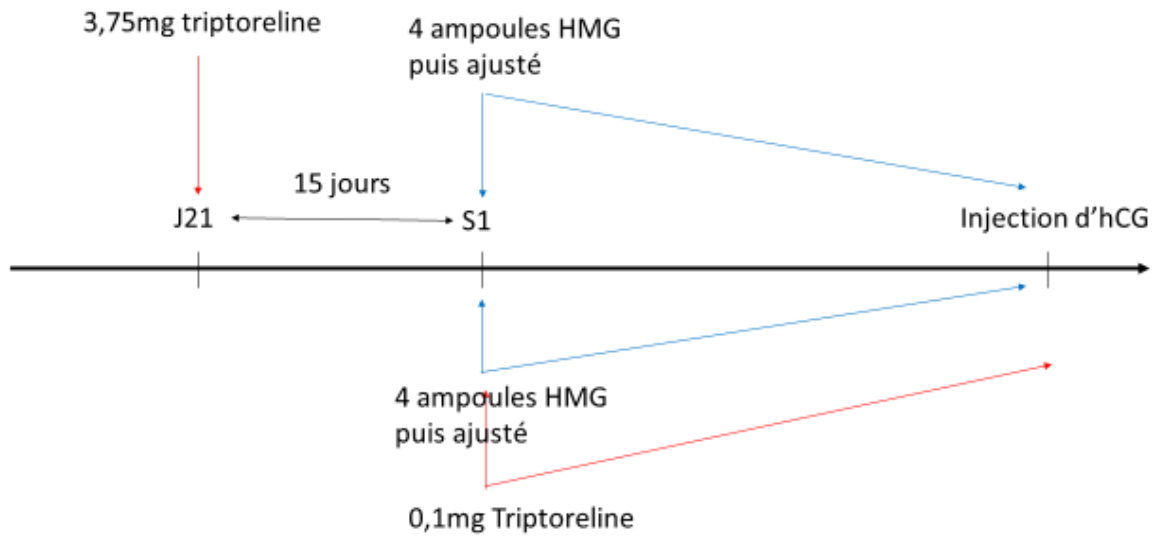
### Long lutéal versus court



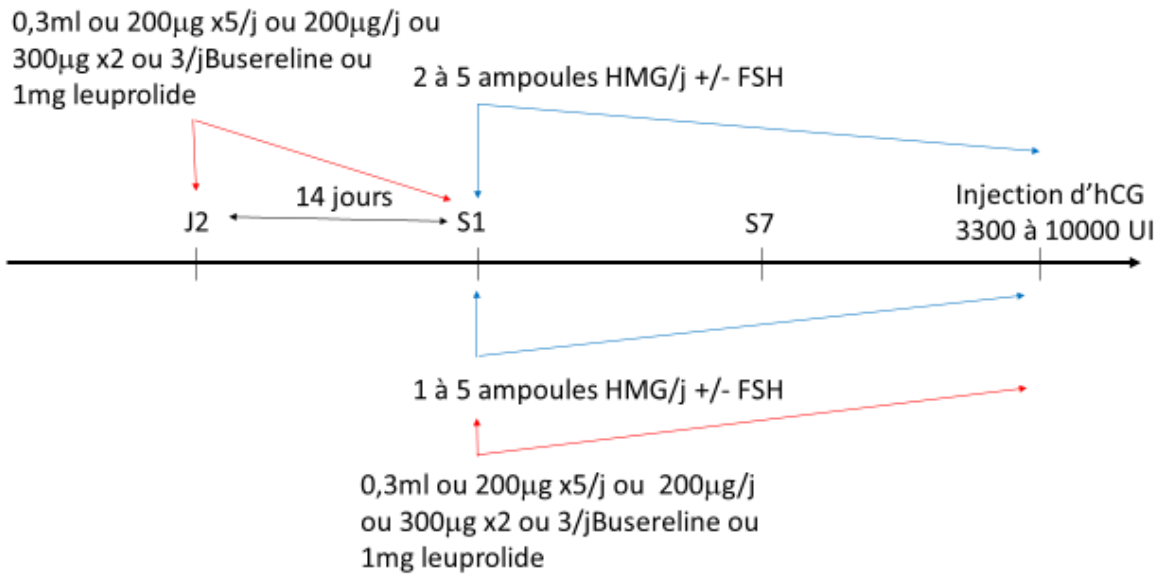
### Long lutéal versus court



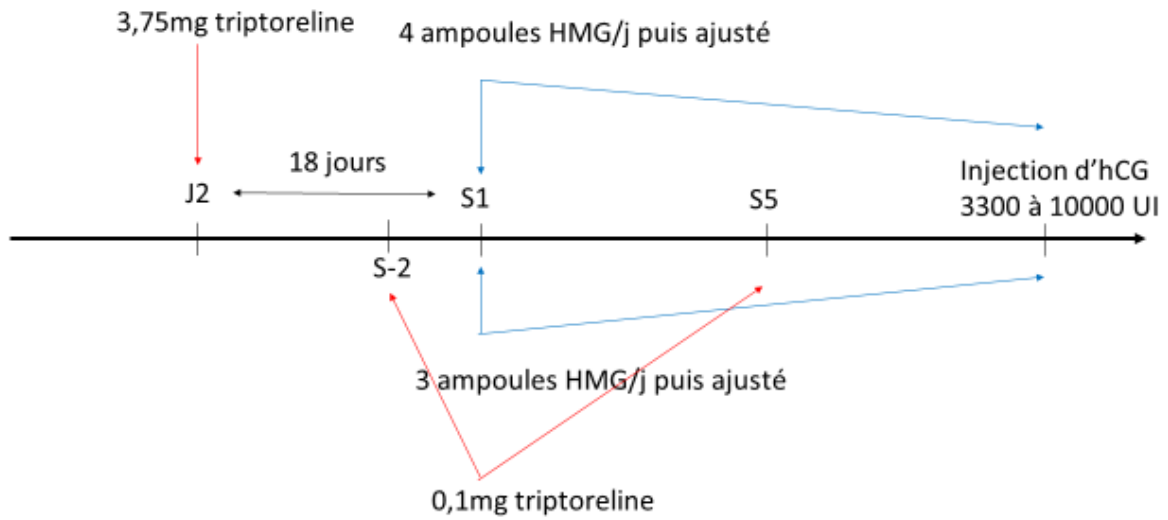
### Long lutéal versus court



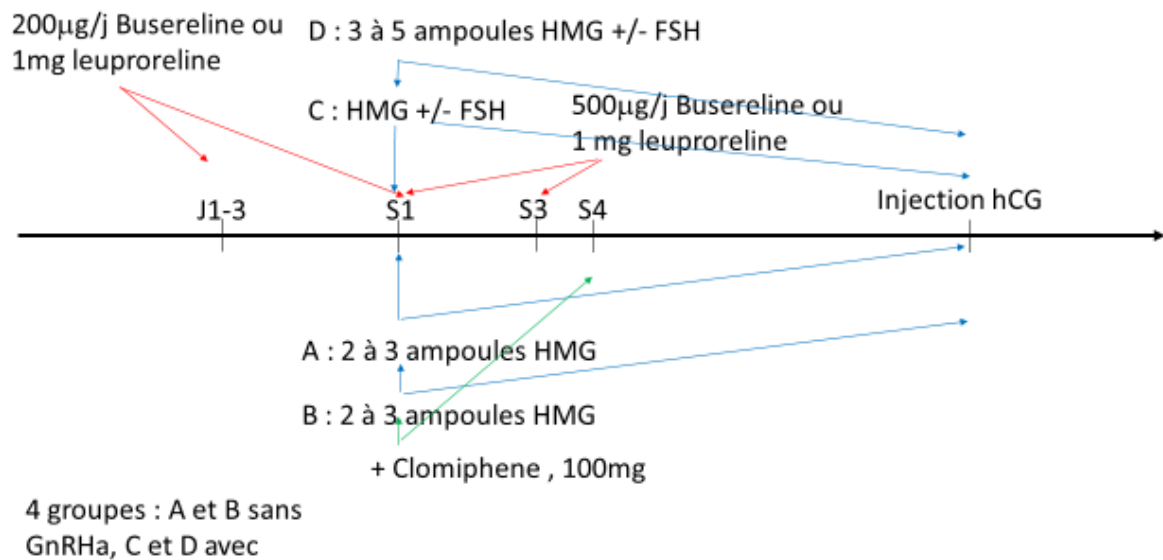
### Long folliculaire versus court



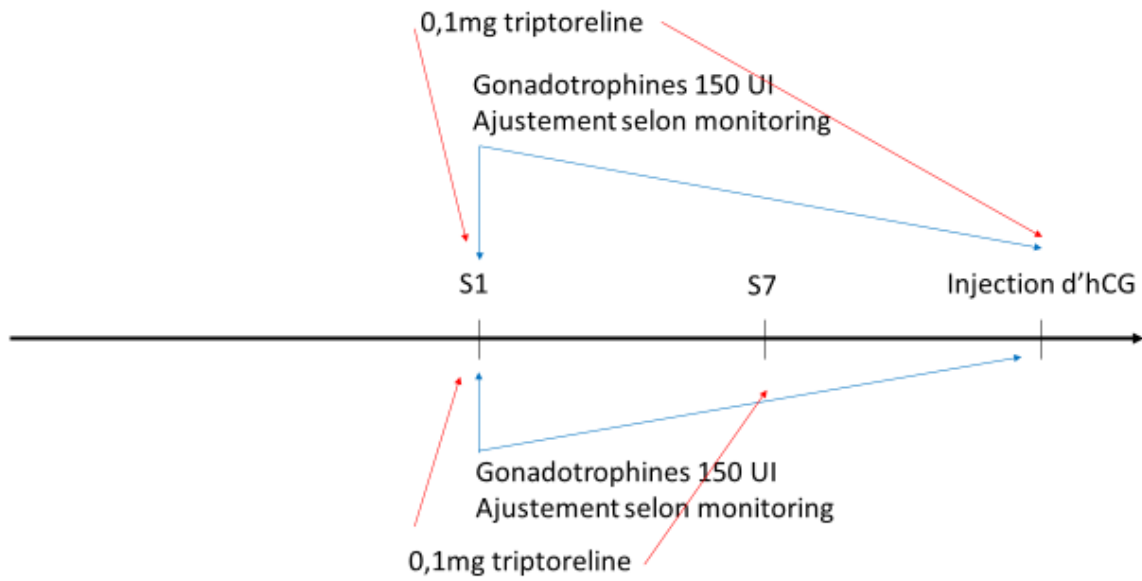
## Long folliculaire versus court



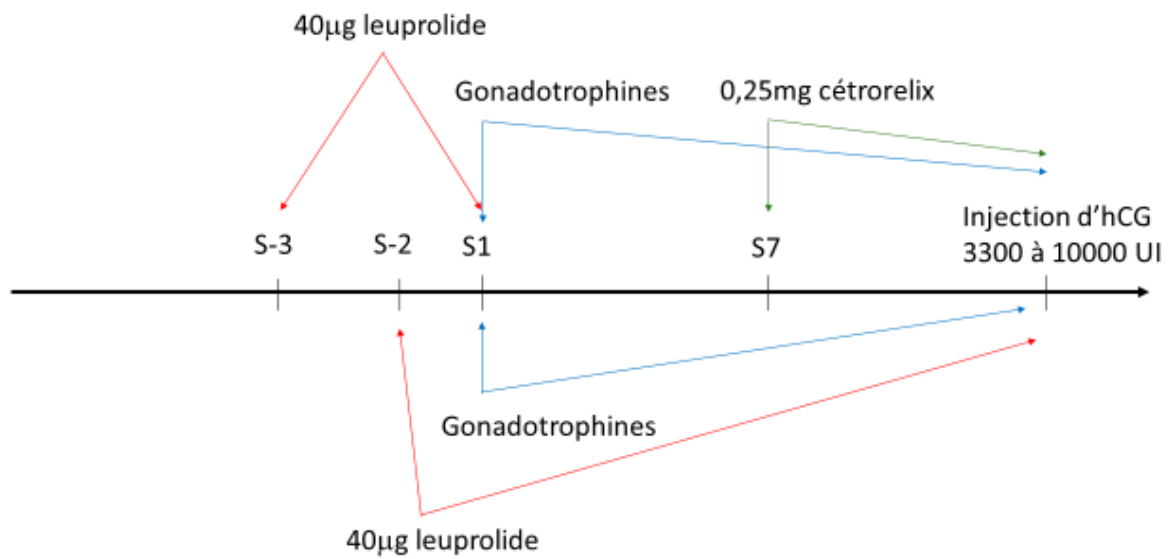
## Long folliculaire versus ultracourt



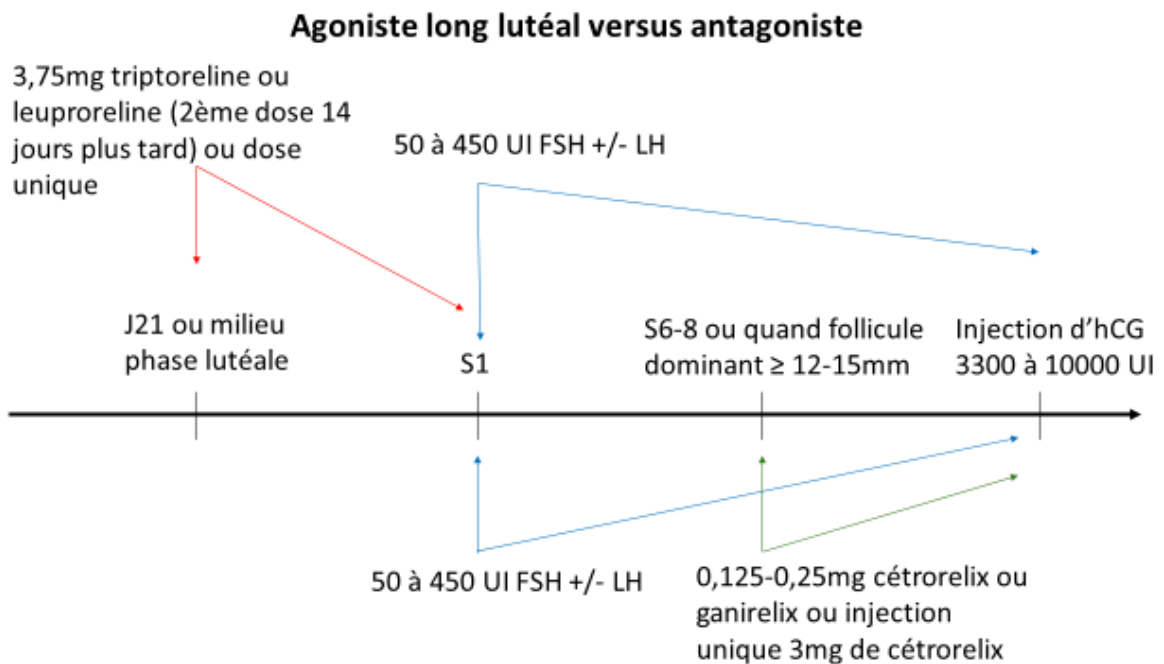
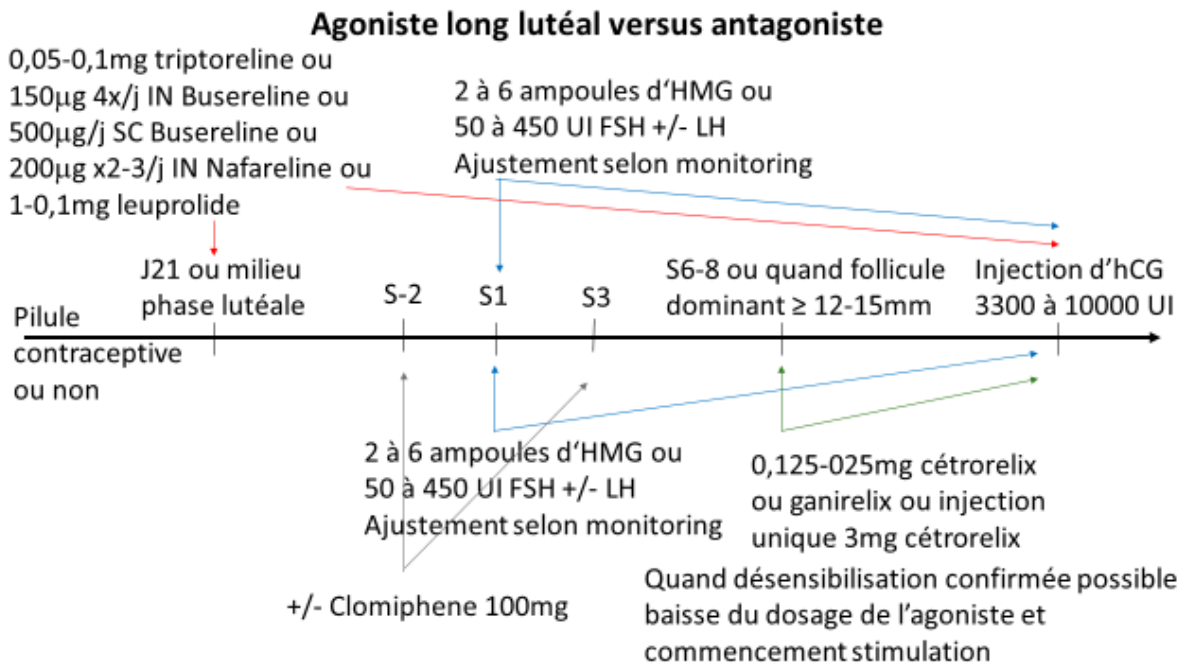
### Court versus court



### Ultracourt versus court



## B. Agoniste versus Antagoniste



U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES	N°
<p><b>BAERT Clémentine : Annulation d'un cycle d'AMP : impact du protocole de stimulation.</b>  70 feuilles, 18 illustrations, 0 graphiques, 4 tableaux, 30 cm.  Thèse : Pharmacie; Rennes 1; 2017 ; N° .</p>	
<p>Résumé français  Depuis plusieurs années, la prise en charge des couples infertiles ne cessent d'augmenter, nombreux sont ceux qui ont recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation que ce soit par FIV ou ICSI. Nous avons voulu traiter d'un sujet précis de l'AMP qui est les annulations. Ils nous semblaient important de déterminer si un protocole annulait plus les cycles d'AMP qu'un autre. Pour cela, nous avons analysé les données recueillies à l'Hôpital Sud de Rennes, du début des protocoles jusqu'en mars 2017 et ensuite nous les avons comparées à celles retrouvées dans la littérature.</p> <p>Résumé anglais  For several years, the care of infertile couples keeps to increase, many of them use the reproductive techniques assisted wether it's IVF or ICSI. We wanted to deal with a specific subject of the ART which is cancellations. It seemed important to us to determine if one protocol was cancelling more cycles than another one. So we analysed the data collected at l'Hôpital Sud in Rennes from the beginning of the protocols to march 2017 and then we compared it to those found in the littérature.</p>	
Rubrique de classement : Médical	
Mots-clés : FIV, ICSI, Assistance médicale à la procréation, hormone de libération des gonadotrophines	
Mots-clés anglais MeSH : IVF, ICSI, Assisted reproductive technology, Gonadotrophin-Releasing Hormone	
<p>Président : Monsieur LAGENTE Vincent</p> <p>JURY : Assesseurs : Mme RAVEL Célia (directrice de thèse)  Mme COATENLEM Véronique (pharmacien, membre du jury)</p>	