HAL
open science

Prise en charge de l'infertilité à l'officine

Justine Peyronel

To cite this version:

Justine Peyronel. Prise en charge de l'infertilité à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03203717

HAL Id: dumas-03203717

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03203717v1

Submitted on 21 Apr 2021

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.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 19 / 04 / 2021

PAR

Justine PEYRONEL

Né(e) le 3 septembre 1995 à Avignon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Prise en charge de l'infertilité à l'officine

JURY :

Président :
- Mme Marie Anne ESTEVE

Membres :
- Monsieur Edouard LAMY
- Mme Audrey GNISCI
- Mme Coralie MENALE

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

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

BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU

	Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE M. Stéphane POITEVIN
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

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

Remerciements

Merci aux membres de mon jury

- Mr Edouard Lamy, merci pour votre implication dans la réalisation de ma thèse,
- Dr Audrey Gnicsi, merci de m'avoir tant appris sur votre métier
- Mme Marie Anne Estève, président du jury, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse,
- Mme Coralie Menale, de m'avoir accompagné tout au long de mes études et pour ton aide pour la réalisation de ma thèse

A mes parents, merci de m'avoir permis de réaliser mon rêve d'enfant et pour leur soutien,

A mon frère Julien, merci pour toutes ses heures à m'aider à réviser et ton soutien,

A ma famille, pour son soutien,

Merci aux C^2M,

A Catherine, pour ta patience infinie, tes nombreuses heures passées à m'aider, tous tes conseils, ton soutien depuis le tout début, je ne pourrais jamais assez te remercier pour tout ce que tu m'apporte,

A Mélanie, pour ta présence et pour m'avoir changé les idées quand j'en avais besoin, et surtout pour me supporter au quotidien,

A Sarah alias Claf, pour avoir pris le temps de découvrir mon monde et un nouveau vocabulaire,

A Dorine, ma plus belle rencontre de ces années d'études

A Ervenita, ma tutorée, voisine de pharmacie, et amie,

A mes tutorées Charlotte et Eva qui m'ont autant appris que ce que j'espère leur avoir appris,

Merci à mes amies de promo avec qui j'ai partagé de belles années et de bons moments : Estelle, Émeline, Émilie, Meryl

A Tiphaine, pour avoir partagé avec moi ton combat du quotidien,

A Colleen Hoover, pour avoir fait basculer la balance de mon cœur pour ce thème.

Sommaire

Remerciements 10

Sommaire 11

Table des illustrations 15

Figures 15

Tableau 17

Introduction 18

Partie 1 : Physiologie de la reproduction 20

1. La méiose 20

1.1. Les missions de la méiose 20

1.2. Finalité de la méiose 21

2. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique 21

3. Spermatogenèse et maturation épididymaire 24

3.1. La spermiogénèse 25

3.2. La maturation épididymaire 28

3.3. Finalité de la spermatogenèse 29

4. Ovogenèse, folliculogénèse et cycle ovarien 29

4.1. Mise en place de la réserve ovarienne 30

4.2. Déroulement de l'ovogenèse et de la folliculogénèse 30

4.3. L'ovulation 32

4.4. Phase lutéale ou post-ovulatoire. 32

4.5. Cycle utérin 32

4.6. Contrôle hormonal 33

5. Fécondation 34

5.1. Phénomènes préparatoires à la rencontre des gamètes 34

5.2. Interaction gamétique 36

5.3. 1er cycle embryonnaire 37

6. Deux premières semaines de vie embryonnaire 37
6.1. 1ère semaine 37
6.2. 2ème semaine 38
Partie 2 : Les étiologies de l'infertilité 39
1. Chez la femme 40
1.1. Troubles ovulatoires 40
1.2. Endométriose 43
1.3. Troubles tubaires 44
1.4. Anomalies utérines 46
1.5. Autre : 47
2. Chez l'homme 49
2.1. L'insuffisance testiculaire 49
2.2. Trouble de l'éjaculation 52
2.3. Causes vasculaires : varicocèle 52
2.4. Causes Infectieuses : 53
2.5. Causes anatomiques : 53
2.6. Causes congénitales : 54
2.7. Causes Génétiques : 55
2.8. Autre : 56
3. Causes communes d'infertilité 57
3.1. Pathologies liées à l'axe hypothalamo-hypophysaire 57
3.2. Pathologies endocrines 58
3.3. Causes environnementales 60
3.4. Causes médicamenteuses 65
3.5. Causes idiopathiques 66
Partie 3 : Prise en charge de l'infertilité 67
1. La primo-consultation 67

1.1. L'interrogatoire 67
1.2. Les 1ers examens cliniques réalisés 70
1.3. Tests et examens complémentaires 70
2. Techniques utilisées en PMA (tentatives en intra conjugal) 72
2.1. La stimulation ovarienne 73
2.2. Insémination intra utérine 86
2.3. Les techniques de fécondation in vitro 89
2.4. Préservation de la fertilité (73,74) 96
2.5. Dons de gamètes 98
3. Prise en charge chez l'homme 99
4. Prises en charge associées chez la femme 100
4.1. Supplémentation en acide folique 100
4.2. Traitements favorisant l'implantation de l'embryon 101
4.3. Antibioprophylaxie 103
4.4. Traitements associés à une pathologie 103
Partie 4 : La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'infertilité. 105
1. Réglementation 105
1.1. Prise en charge par la Sécurité sociale 106
1.2. Droits des patients en parcours PMA 106
1.3. Médicaments à prescriptions restreintes 107
2. Les traitements de l'infertilité dispensés à l'officine 108
2.1. La place du pharmacien 110
2.2. L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance 111
3. La place des compléments alimentaires dans la prise en charge de l'infertilité 123
3.1. Les compléments alimentaires chez la femme 124
3.2. Les compléments alimentaires chez l'homme 126

3.3. Rôle de l'équipe officinale sur la dispensation des compléments alimentaires 128

4. Autres rôles et conseils du pharmacien 128

4.1. Dépistage : la place des tests d'ovulation et de l'équipe officinale 128

4.2. Les prises en charges complémentaires 133

4.3. Précautions générales avant la grossesse 134

5. Répondre aux questions des patients 135

5.1. Questions fréquentes des patients 135

5.2. Les associations 139

6. Formation sur la prise en charge en infertilité 139

Conclusion 141

Lexique des abréviations 143

Bibliographie 144

Annexe 1 : questionnaire 156

Serment de Galien 157

Table des illustrations

Figures

FIGURE 1 : SCHEMA DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-GONADIQUE. 23
FIGURE 2 : GLYCOSYLATION DE LA FSH, LH ET HCG (8) 23
FIGURE 3 : APPAREIL GENITAL MASCULIN (102) 24
FIGURE 4 : SCHEMA DU TESTICULE (102) 24
FIGURE 5 : SCHEMA GENERAL DE LA SPERMATOGENESE (5) 25
FIGURE 6 : REGULATION HORMONALE CHEZ L'HOMME 27
FIGURE 7 : APPAREIL GENITAL FEMININ (103) 30
FIGURE 8 : REGULATION HORMONALE CHEZ LA FEMME 33
FIGURE 9 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE LA RELATION ENTRE L'AGE ET LA QUANTITE DE FOLLICULES CHEZ LA FEMME, D'APRES (24) 48
FIGURE 10 : TENTATIVES D'AMP EN 2018 72
FIGURE 11 : PROTOCOLE STIMULATION SIMPLE 86
FIGURE 12 : SCHEMA DE L'INSEMINATION INTRA UTERINE (68) 87
FIGURE 13 : PROTOCOLE IIU 89
FIGURE 14 : FIV VS ICSI 90
FIGURE 15 : SCHEMA FIV ET ICSI (71) 91
FIGURE 16 : PROTOCOLE LONG, AGONISTE LONG 92
FIGURE 17 : PROTOCOLE LONG, AGONISTE COURT 92
FIGURE 18 : PROTOCOLE COURT, AGONISTE COURT 93
FIGURE 19 : PROTOCOLE ANTAGONISTE A JOURS FIXES 94
FIGURE 20 : PROTOCOLE ANTAGONISTE A JOURS FLEXIBLES 94
FIGURE 21 : CYCLE SUBSTITUE 96
FIGURE 22 : REPARTITION DES PARTICIPANTS EN FONCTION DE L'AGE 109
FIGURE 23 : REPARTITION DES PARTICIPANTS EN FONCTION DU SEXE 109
FIGURE 24 : CONNAISSANCE D'UN COUPLE OU PERSONNE INFERTILE 109
FIGURE 25 : REPARTITION DES PARTICIPANTS EN FONCTION DE LEUR PROFESSION 109
FIGURE 26 : ROLE DU PROFESSIONNEL DE SANTE POUR LES COUPLES INFERTILES 110
FIGURE 27 : TAUX DE BONNES REPONSES (GONADOTHROPHINE) 112
FIGURE 28 : CONNAISSANCES CONCERNANT L'OVALEAP 112
FIGURE 29 : REPONSES FAUSSES SUR LES GONADOTHROPHINES 113
FIGURE 30 : TAUX DE BONNES REPONSES (CITRATE DE CLOMIFENE) 113
FIGURE 31 : CONNAISSANCES SUR LE CITRATE DE CLOMIFENE 113
FIGURE 32 : MAUVAISES REPONSES SUR LE CITRATE DE CLOMIFENE 114
FIGURE 33 : TAUX DE BONNES REPONSES (DECLENCHEMENT DE L'OVULATION) 114
FIGURE 34 : CONNAISSANCES SUR LE DECLENCHEMENT DE L'OVULATION 115
FIGURE 35 : SCHEMA D'OUVERTURE D'AMPOULES (83) 122
FIGURE 36 : DASTRI (84) 123

FIGURE 37 : PRESCRIPTION ET DELIVRANCE DE CA 128
FIGURE 38 : TESTS D'OVULATION : PERIODE DE TEST (96) 129
FIGURE 39 : TEST D'OVULATION : LA DEMANDE 131
FIGURE 40 : TEST D'OVULATION : CONTEXTE SUR CONSEIL DE L'EQUIPE OFFICINALE 132
FIGURE 41 : TEST D'OVULATION : CONTEXTE SUR DEMANDE DE LA PATIENTE 132
FIGURE 42 : TEST D'OVULATION : ORIENTATION MEDICALE APRES DEMANDE DE LA PATIENTE 133
FIGURE 43 : FORMATION SUR L'INFERTILITE 140
FIGURE 44 : FORMATS DE FORMATION 140

Tableau

TABLEAU 1 : LA MEIOSE 20
TABLEAU 2 : PARAMETRE SPERMATIQUE SELON L'OMS 35
TABLEAU 3 : ORIGINE DES HYPOGONADISMES TESTICULAIRES. D'APRES (26) 50
TABLEAU 4 : EFFETS DE L'HYPERPROLACTINEMIE CHEZ L'HOMME ET LA FEMME 57
TABLEAU 5 : EFFETS DE L'HYPERTHYROÏDIE CHEZ L'HOMME ET LA FEMME 59
TABLEAU 6 : EFFETS DE L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ L'HOMME ET LA FEMME 59
TABLEAU 7 : PRIMO CONSULTATION : INTERROGATOIRE DE LA FEMME 68
TABLEAU 8 : PRIMO CONSULTATION : INTERROGATOIRE DE L'HOMME 69
TABLEAU 9 : PRIMO CONSULTATION : INTERROGATOIRE DU COUPLE 69
TABLEAU 10 : 1ERS EXAMENS CLINIQUES CHEZ L'HOMME ET LA FEMME 70
TABLEAU 11 : EXAMENS COMPLEMENTAIRES CHEZ L'HOMME ET LA FEMME 71
TABLEAU 12 : AGONISTES LONG DE LA GNRH 75
TABLEAU 13 : AGONISTES COURTS DE LA GNRH 76
TABLEAU 14 : ANTAGONISTES DE LA GNRH 77
TABLEAU 15 : CITRATE DE CLOMIFENE 78
TABLEAU 16 : EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS COMMUNES DES GONADOTROPHINES 79
TABLEAU 17 : GONADOTROPHINES - FOLLITROPINE ALPHA 80
TABLEAU 18 : GONADOTROPHINES – FOLLITROPINE BETA ET DELTA 81
TABLEAU 19 : GONADOTROPHINES – MENOTROPINES 82
TABLEAU 20 : GONADOTROPHINES – AUTRES 83
TABLEAU 21 : OVITRELLE 84
TABLEAU 22 : MEDICAMENTS DE LA PHASE DE SOUTIEN LUTEAL 86
TABLEAU 23 : TRAITEMENTS ASSOCIES TEC ET ROV 96
TABLEAU 24 : TRAITEMENTS UTILISES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE MASCULINE 100
TABLEAU 25 : ACIDE FOLIQUE 101
TABLEAU 26 : TRAITEMENT FAVORISANT L'IMPLANTATION 102
TABLEAU 27 : METFORMINE ET INFERTILITE 103
TABLEAU 28 : TRAITEMENT DE L'HYPER-PROLACTINEMIE 104
TABLEAU 29 : RECAPITULATIFS DES SPECIALITES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE, PRESENTATIONS ET INFORMATIONS IMPORTANTES 119
TABLEAU 30 : COMPLEMENTS ALIMENTAIRES DE LA FERTILITE FEMININE 125
TABLEAU 31 : COMPLEMENTS ALIMENTAIRES DE LA FERTILITE MASCULINE 127

Introduction

L'infertilité : un sujet qui préoccupe de plus en plus les couples. Elle se définit par l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception. A savoir que *(1)* :

- Un couple sur sept sera amené à consulter une fois dans sa vie pour problème d'infertilité
- Un couple sur dix suit un traitement pour son infertilité

L'infertilité est présente (2) :

- Chez les femmes à hauteur de 33%
- Chez les hommes à hauteur de 20%
- Elle sera mixte dans 39% des cas. C'est-à-dire que les 2 membres du couple présentent un problème
- 15 à 25 % des infertilités ne trouvent pas de cause (3,4).

L'assistance médicale à la procréation (AMP) prend une part de plus en plus importante dans la prise en charge de ces couples.

Lors de mes stages et mes emplois d'été, j'ai été confronté à des ordonnances de procréation médicale assisté (PMA), mais je n'avais aucune formation et compétence dessus. C'est pourquoi j'ai décidé de faire ma thèse sur ce sujet, afin de m'informer et de pouvoir former d'autres personnes à mon tour sur le sujet.

En tant que pharmacien d'officine, nous dispensons des traitements dans la prise en charge de patients suivant des parcours d'assistance médicale à la procréation. Les pharmaciens d'officines sont au plus près de la population et sont parfois confrontés à des problématiques différentes, notamment sociales et ne sont pas toujours préparés à faire face aux divers cas. De plus, nos connaissances sur les traitements et protocoles réalisés dans les différentes structures sont limitées. Les traitements associés nous semblent pour certains inconnus, voire parfois comme prescrit hors AMM (autorisation de mise sur le marché) alors que les utilisations sont encadrées par des référentiels et des études menées par des pairs.

Ainsi se pose la question : Comment le pharmacien d'officine peut-il trouver sa place dans le parcours de l'assistance médicale à la procréation ?

Nous aimerions comprendre par quels moyens le pharmacien d'officine peut trouver sa place dans le parcours de la PMA, et comment améliorer les connaissances des pharmaciens d'officine pour qu'ils puissent répondre au mieux aux questionnements de leurs patients, ou pour faire face à une telle situation.

Le pharmacien a accès à un suivi des patients. Il peut être présent pour répondre à d'éventuelles questions s'il en connaît les réponses, ou encore avoir un rôle d'orientation auprès des hommes, femmes ou couples se présentant face à lui. La mise en place d'une formation plus approfondie sur le sujet permettrait également de pallier les manques de connaissances sur ce sujet.

Cette thèse a comme ambition d'analyser si la formation des pharmaciens d'officine concernant l'AMP est suffisante ou si elle doit être améliorée, et si les pharmaciens sont prêts à faire un pas dans ce sens.

Pour réaliser cette thèse, j'ai pu collaborer avec une gynécologue de l'AP-HM, le Dr Audrey Gnicsi, travaillant au centre de procréation médicale assistée de la Conception. Certaines données sont des protocoles réalisés dans le centre de l'hôpital la Conception. Il se peut que d'autres établissements n'utilisent pas les mêmes.

Nous aborderons dans un premier temps les bases de physiologie nécessaires à la compréhension des étiologies qui seront développées dans une deuxième partie. Par la suite nous aborderons les différentes stratégies de prise en charge. Et pour finir, nous verrons la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'infertilité.

Partie 1 : Physiologie de la reproduction

Dans cette première partie, nous allons revoir des bases de physiologie (5), nécessaires afin de comprendre l'origine de problèmes survenant dans différents cas d'infertilité.

Il est important d'aborder les processus de méiose et le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique qui sont à la base de l'ovogénèse et la spermatogenèse. Par la suite seront développée la fécondation et les deux premières semaines de vie de l'embryon.

1. La méiose

La méiose est le phénomène de conservation de l'information génétique entre individus. Il s'agit d'une division cellulaire nécessaire à la gamétogénèse. Elle permet la survie de l'espèce au travers d'un évènement complexe : succession de deux divisions cellulaires, précédée par une synthèse d'ADN, afin de permettre la formation de 4 cellules haploïdes à partir d'une seule cellule diploïde.

La méiose permet en même temps une réduction du nombre de chromosomes mais également un brassage de l'information génétique.

1.1. Les missions de la méiose

1.1.1. Réduction du nombre de chromosomes

La méiose peut se diviser en plusieurs parties comme suit dans le tableau.

Départ	Une cellule diploïde : • 2n chromosomes • 2C ADN
Préméiose : Synthèse de matériel génétique	Une cellule diploïde • 2n chromosomes • 4C ADN
Division 1 : Réduction des chromosomes (séparation des chromosomes homologues)	2 cellules • n chromosome • 2 C ADN
Division 2 : Séparation des chromatides sœurs	4 cellules haploïdes: • n chromosome • C ADN.

Tableau 1 : la méiose

n = nombre de chromosomes (chez l'Homme n = 23) / C = Chromatide

1.1.2. Brassage génétique

Il permet de créer une grande diversité d'individus.

Ce brassage se fait à travers deux phénomènes :

1. **Répartition ou ségrégation des chromosomes au hasard :** à ce stade, le nombre de variations possibles et de 2^n , soit chez l'Homme 2^{23} pour un total de 8.4×10^6 possibilités de répartition.
2. **Crossing-Over :** Il s'agit d'une recombinaison génétique entre 2 chromosomes identiques, sur les locus identiques aboutissant aux échanges de segments identiques.

Nb : C'est ici que l'on va retrouver le plus d'anomalies génétique (Syndrome de Turner / Klinefelter), par anomalie de ségrégation ou encore de non-disjonction autosomique (monosomie ou trisomie), ou encore les anomalies de structure (crossing-over inégaux).

1.2. Finalité de la méiose

Suite à la production de cellules haploïdes chez l'homme et la femme, la finalité sera la fécondation, permettant la reconstitution (à partir de deux cellules haploïdes), d'un être avec une cellule diploïde à 2n chromosomes.

- Chez la femme, le processus est discontinu. Il sera développé dans la partie ovogenèse.
- Chez l'homme, le processus est continu à partir de la puberté. Il sera développé dans la partie spermatogenèse.

2. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique permet la régulation de la fertilité. Un échange d'hormones permet le contrôle de l'axe mais également son rétrocontrôle.

L'axe se constitue de la manière suivante (figure 1) :

a) **L'hypothalamus** : constitué par des neurones à GnRH, il est régulé d'une part par les neurones à kisspeptine qui ont un effet stimulant sur les neurones à GnRH (2), mais également par les gonades qui vont produire des hormones permettant son inhibition ou son activation.

b) **L'hypophyse**, ou glande pituitaire : elle produit la LH et la FSH lorsqu'elle en reçoit l'ordre par la GnRH. Ces deux hormones vont aller jusqu'aux gonades pour exercer leurs effets.

c) **Les gonades** : une fois activé elles vont produire des hormones, œstrogènes ou progestérones pour les ovaires, et testostérones pour les testicules.

Les hormones sont transportées dans l'organisme grâce à la **SHBP** qui signifie *sex hormon binding globulin*. En plus de son rôle de transport, elle permet une régulation de l'effet des androgènes sur les organes cibles. Certaines pathologies peuvent avoir des répercussions sur la diminution du taux de SHBP dans le sang comme l'hypothyroïdie, le syndrome des ovaires polykystiques, l'obésité *a contrario* les contraceptifs oraux et les antiépileptiques vont augmenter son taux dans la circulation sanguine (6).

- **GnRH** signifie *Gonadotropin-Releasing Hormone*. Il s'agit de l'hormone produite par l'hypothalamus afin d'activer d'hypophyse. Elle est sécrétée de manière pulsatile toutes les 90 min (2). Cette pulsatilité est nécessaire au bon fonctionnement de l'axe. Elle est en partie régulée par la kisspeptine.
- **LH** signifie *Hormone lutéinisante* ou *lutéotropine*. Cette hormone est produite par l'hypophyse. Elle est responsable de l'ovulation chez la femme et d'une action sur les cellules de Leydig chez l'homme.
- **FSH** signifie *Hormone folliculostimulante* ou *follitropine*. Cette hormone est produite par l'hypophyse. Elle est responsable de la maturation folliculaire chez la femme, et d'une action sur les cellules de Sertoli chez l'homme.
- **Inhibines** : Elles sont produites par les ovaires et les testicules. Elles permettent un rétrocontrôle négatif sur la FSH.
    - **Chez la femme (2)**
        - Inhibine B : produite pas les follicules antraux en réponse à la sécrétion de FSH,
        - Inhibine A : produite par le corps jaune durant la phase lutéale.
    - Chez l'homme (7)
        - Inhibine B : produite pas les cellules de Sertoli, sous influence de la FSH
- **Kisspeptine** : il s'agit d'un neuropeptide important dans la régulation de la reproduction, influençant la stimulation des neurones à GnRH.

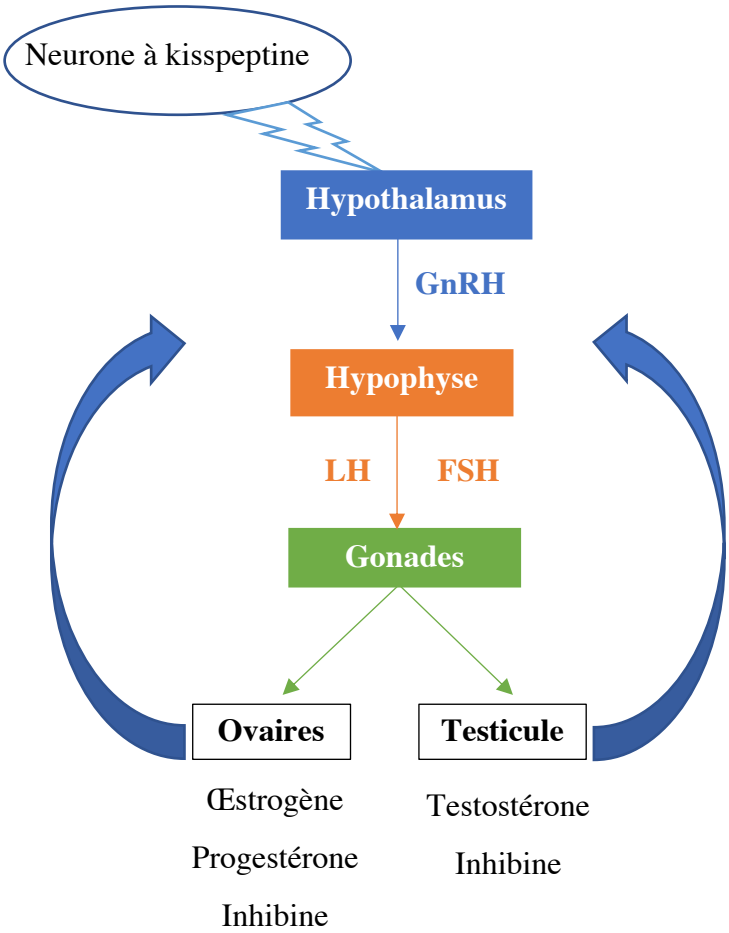

Figure 1 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

La gonadotrophine chorionique ou **hCG** est une hormone proche de la LH. Elles ont par ailleurs les mêmes effets sur les organes cibles (figure 2). L'hCG va être utiliser dans les traitements hormonaux dans différents cas.

Il existe une similitude dans la sous-unité alpha des trois hormones FSH, LH et hCG, seule la sous-unité beta diffère.

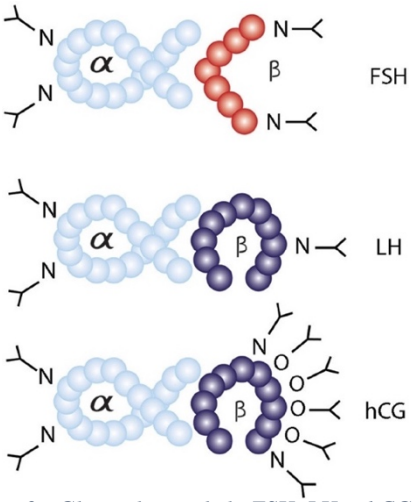

Figure 2 : Glycosylation de la FSH, LH et hCG (8)

3. Spermatogenèse et maturation épididymaire

La spermatogenèse correspond à l'ensemble des événements qui transforment une cellule germinale initiale (spermatogonie) en une cellule spécialité : le **spermatozoïde** (spz). Il s'agit d'un processus continu qui débute à la puberté et perdure jusqu'à la sénescence de l'organisme.

Elle se déroule au sein des organes reproducteurs masculin.

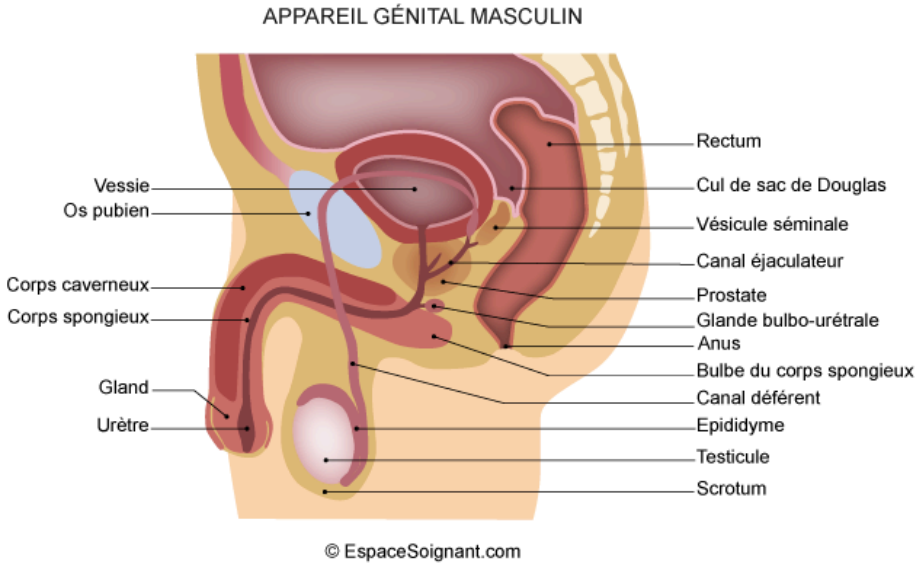

Figure 3 : Appareil génital masculin (102)

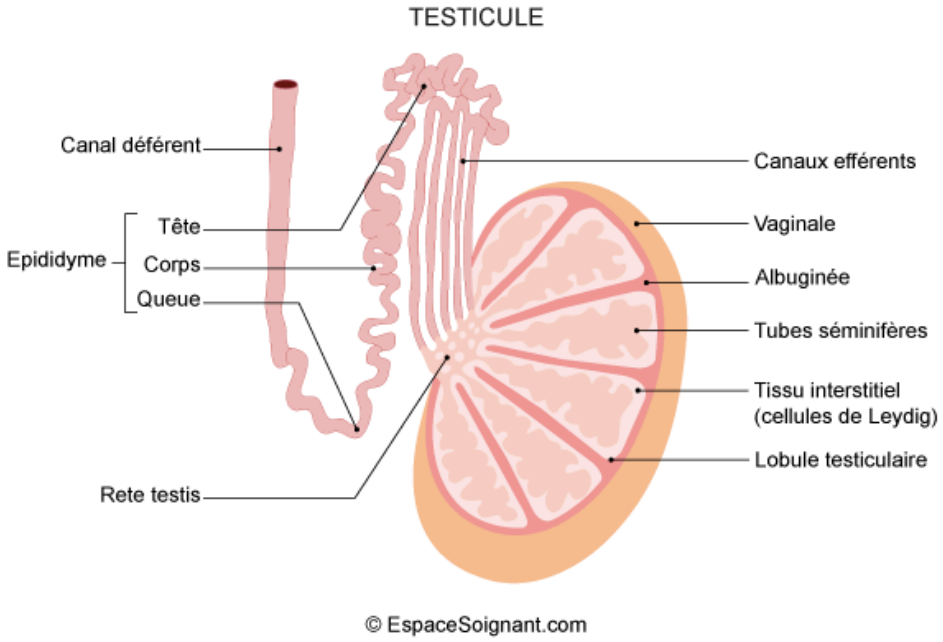

Figure 4 : Schéma du testicule (102)

La durée de la spermatogenèse chez l'homme est de 74 jours. **Toute atteinte de ce processus peut entraîner une infertilité masculine**, que ce soit en quantité ou en qualité des spz.

<u>Schéma général de la spermatogenèse :</u>

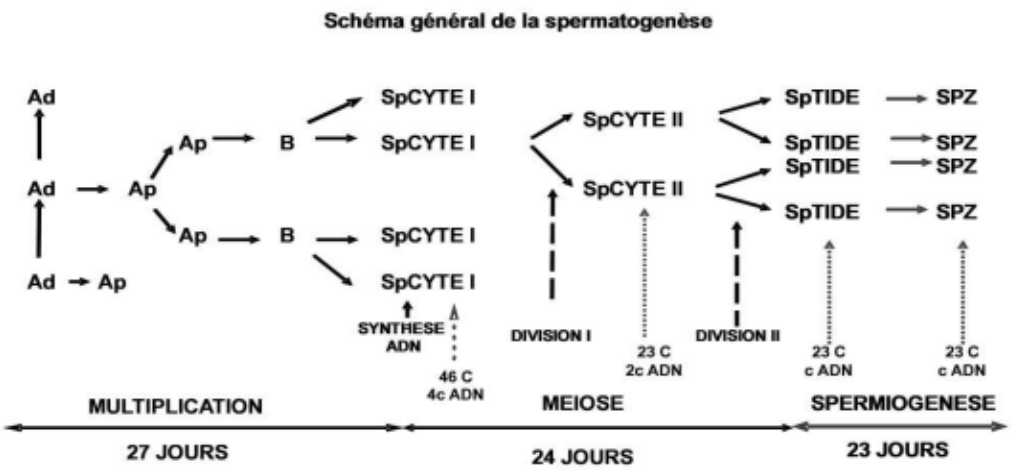

Figure 5 : Schéma général de la spermatogenèse (5)

La spermatogenèse se déroule dans les testicules qui se trouvent au niveau du scrotum. Les testicules ont deux fonctions :

- Exocrine : formation des spermatozoïdes via les tubes séminifères.
- Endocrine : formation d'androgène via les cellules de Leydig.

Les testicules contiennent des lobules, qui eux-mêmes contiennent les tubes séminifères. On compte environ 200 à 300 lobules par testicules. Un lobule est capable de contenir 1 à 4 tubes séminifères.

Les tubes séminifères contiennent les cellules de Sertoli et les cellules germinales. Les cellules de Sertoli vont remplir l'espace entre la membrane basale et la lumière du tube séminifère. Les cellules germinales seront les moins matures au pôle basal et les plus matures au pôle luminal.

3.1. <u>La spermiogénèse</u>

Elle se déroule dans les tubes séminifères et permet la différenciation de la spermatide obtenue après la méiose, en un spermatozoïde.

3.1.1. <u>Les modifications morphologiques, biochimiques et physiologiques</u>

- **<u>Formation de l'acrosome :</u>** localisé au pôle antérieur du noyau, il recouvre les 2/3 du noyau et contient des enzymes protéolytiques (hyaluronidase, pro acrosine).

- **Formation de flagelle :** à partir des centrioles (le 1er centriole permet les 1ères divisions mitotiques de l'embryon, le 2nd initie l'axonème), le flagelle s'ancre sur la tête du spz. L'axonème est la partie motrice du spz.
- **Modification cytoplasmique :** la membrane plasmique se plaque autour de la tête du spz, il sera phagocyté.
- **Réorganisation du noyau :** la réorganisation se fait par la taille et la forme du noyau. L'ADN sera extrêmement condensé à l'intérieur afin de réduire la taille du noyau.

3.1.2. Les cellules de Sertoli

Localisées dans les tubes séminifères, les cellules de Sertoli sont au contact des futurs spermatozoïdes à tous les stades de la spermatogenèse. Elles ont différents rôles cellulaires :

- Cohésion du tube séminifère
- Nutrition des cellules germinales
- Contrôle, maturation et migration des cellules germinales
- Spermiation (libération des spermatozoïdes dans la lumière du tube séminal)
- Sécrétion du fluide testiculaire
- Endocrinien : sécrétion d'AMH (hormone anti müllérienne), et d'ABP (androgen binding protein).
- Activité enzymatique

La cellule de Sertoli possède des récepteurs hormonaux à la FSH et à la testostérone.

3.1.3. Les cellules de Leydig

Les cellules de Leydig sont localisées à l'extérieur des tubes séminifères, mais sont tout autour afin de réaliser leur fonction de sécrétion d'androgènes. (Testostérone et DHEA). Elles possèdent également une activité d'aromatase, permettant la synthèse de 17β œstradiol et de différents facteurs de la régulation de la spermatogenèse à action locale.

3.1.4. Les systèmes de régulation

La spermatogenèse est régulée par 2 systèmes :

3.1.4.1. Régulation hormonale

L'axe hypothalamo-hypophysaire a une grande importance dans la régulation hormonale. La sécrétion de pics réguliers de GnRH au cours de la journée à partir de la puberté permet d'assurer une spermatogenèse régulière.

L'hypothalamus est responsable de la sécrétion d'une gonadoréline : la GnRH. Celle-ci va activer l'antéhypophyse, qui va à son tour libérer de la LH et de la FSH. Ces deux hormones vont agir en synergie.

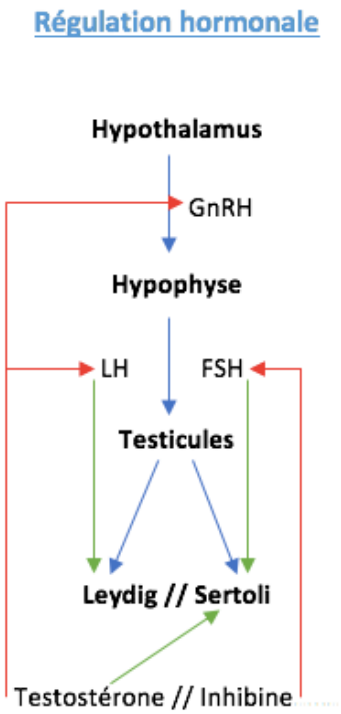

Figure 6 : Régulation hormonale chez l'homme

Rétrocontrôle négatif

Rétrocontrôle positif

- LH : action sur les cellules de Leydig. Elle active la synthèse d'androgènes dont la testostérone. La testostérone va avoir un rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse et l'hypothalamus.
- FSH : action sur les cellules de Sertoli. Elle active la synthèse d'ABP qui permet le transport de la testostérone, et d'inhibine B qui va inhiber les mitoses des spermatogonies. L'inhibine B va avoir un rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse.

3.1.4.2. Régulation thermique

La température a un rôle très important dans la spermatogenèse. Celle-ci doit se produire entre **34 et 35 °C.** Toute variation de température peut avoir un impact sur la qualité et la quantité de production de spermatozoïdes.

Des systèmes de régulation locaux vont permettre d'adapter la température locale via un système de contraction et de dilatation du dartos[1] en fonction de la température ambiante, afin de l'homogénéiser. Cependant ce système peut très vite être dépassé en cas de fièvre, ou en fonction de l'environnement professionnel.

3.2. La maturation épididymaire

Après la spermiation, les spermatozoïdes se retrouvent dans la lumière du tube séminal. Ils vont transiter jusqu'à la tête de l'épididyme. Les fonctions de l'épididyme ont pour but de rendre le spermatozoïde apte à la fécondation.

L'épididyme est organisé en 3 parties : la tête et le corps permettant les échanges avec les spermatozoïdes, et leur maturation. La queue de l'épididyme est quand-à elle un lieu de stockage pour les spermatozoïdes.

3.2.1. Les fonctions de l'épididyme

- **Sécrétion :** les protéines et glycoprotéines sont sécrétées afin d'agir sur la fertilité, la fixation à la zone pellucide, la prévention de la réaction acrosomique, ou encore la mobilité. On retrouve à ce niveau également la sécrétion d'inositol et de carnitine.
- **Réabsorption :** permet une augmentation de la concentration en spermatozoïdes par réabsorption d'eau.
- **Métabolique :** la réabsorption va stimuler la glycolyse et activer le système métabolique à l'AcéthylCoA. Il va y avoir une conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT).
- **Maturation :**
    - ***Structure / biochimique/ métabolique :*** le noyau du spermatozoïde va subir sa maturation finale et se condenser encore plus. Le cytoplasme et la membrane plasmique vont également subir leur maturation finale.
    - ***Mobilité fléchante :*** avec la mise en place d'un mouvement vibratile du spermatozoïde, la mobilité va s'accroître tout au long de la propagation au travers de l'épididyme. La mobilité est AMPc dépendante, ses substrats sont la Carnitine et l'actétylcarnitine.
    - ***Fixation à la zone pellucide :*** modification membranaire qui apporte une résistance et une stabilité au spermatozoïde et lui permet d'acquérir un « pouvoir

[1] Muscle scrotal

fécondant ». De plus, des modifications physico chimiques vont lui permettre de traverser la glaire cervicale.

3.3. Finalité de la spermatogenèse

Au final, le spermatozoïde est une cellule extrêmement différenciée et spécialisée dans ses rôles pour la fécondation et le développement embryonnaire.

4. Ovogenèse, folliculogénèse et cycle ovarien

Le cycle d'une femme se déroule normalement sur 28 jours. Il peut varier d'une femme à l'autre, cependant les cycles d'une même femme sont toujours fixes lorsqu'il n'y a pas de complications.

La première partie du cycle permet d'obtenir l'ovule, la deuxième partie permet de préparer la survenue d'une grossesse.

L'ovogénèse correspond à l'ensemble des événements qui transforment une cellule germinale initiale (ovogonie) en une cellule spécialité : l'ovocyte (cellule fécondable, bloqué en métaphase II). Il s'agit d'un processus non continu, qui débute à la vie fœtale. Il y a un arrêt à la naissance et ce jusqu'à la puberté où elle reprendra et perdurera jusqu'à la ménopause de la femme.

La **folliculogénèse** correspond à l'ensemble des processus par lesquels un follicule primordial (provenant de la réserve ovarienne) va se développer afin d'atteindre l'ovulation. Il s'agit d'un processus continu de la puberté à la ménopause de la femme.

L'ovogenèse et la folliculogénèse se situent au niveau du cortex ovarien, et se déroulent en partie en même temps.

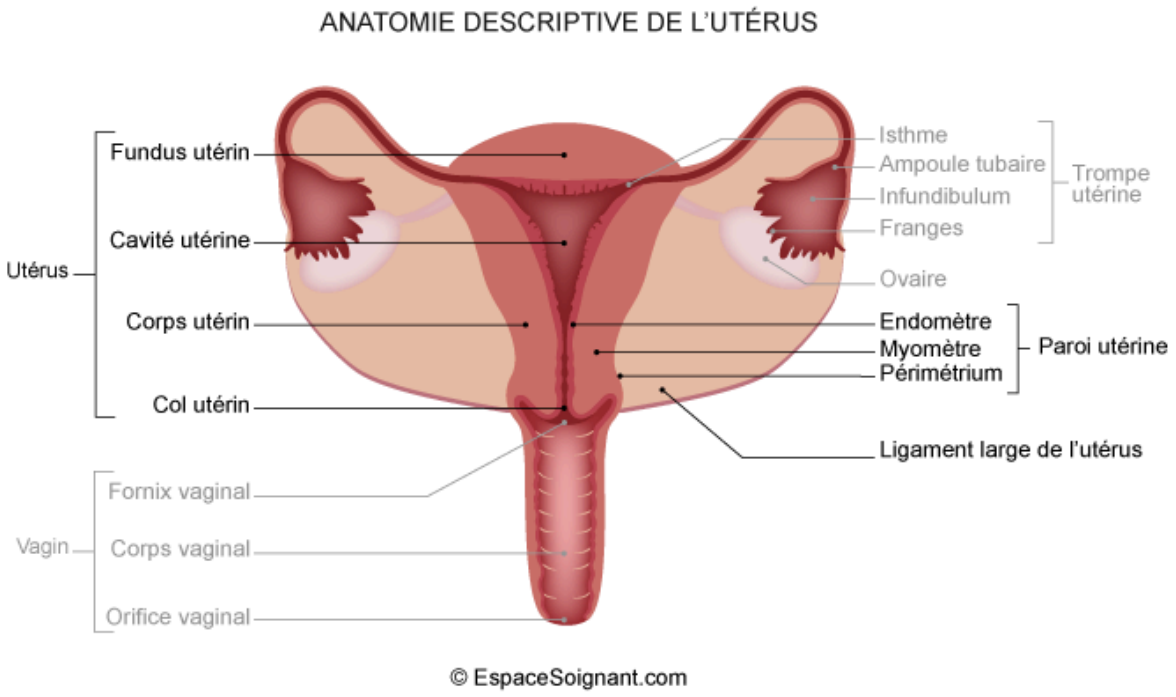

Figure 7 : Appareil génital féminin (103)

4.1. Mise en place de la réserve ovarienne

La réserve ovarienne est constituée par les ovocytes primordiaux. Ils apparaissent au cours de la vie fœtale à partir des ovogonies. Ils sont plusieurs millions avant la naissance, cependant ils vont subir de forts phénomènes d'apoptose. A la naissance, le stock définitif sera de 0,7 à 1 million d'ovocytes primordiaux répartis dans les 2 ovaires. Il y a par la suite une diminution de la réserve ovarienne jusqu'à la ménopause de la femme.

Finalement, seulement 300 à 400 de ces ovocytes vont aboutir à l'ovulation. Ce nombre est variable d'une femme à l'autre et en fonction des pathologies qu'elles peuvent rencontrer.

4.2. Déroulement de l'ovogenèse et de la folliculogénèse

Les processus d'ovogénèse et de folliculogénèse sont dépendants de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les neurones à GnRH, localisés dans l'hypothalamus, ont une sécrétion pulsatile de GnRH toutes les 90 minutes. Ces neurones vont être modulés en fonction de différents facteurs d'inhibition et de stimulation.

Il existe deux périodes distinctes dans le déroulement de l'ovogénèse : la période pré-antrale et la période antrale.

4.2.1. 1ere période : période pré-antrale

Une partie de cette première période est indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il s'agit des stades les plus primitifs qui vont entrer en croissance. Ils sont cependant dépendants de différents facteurs activant ou inhibant leur mise en croissance. Parmi eux, se trouve l'hormone anti müllérienne (AMH), qui a un effet inhibiteur sur la mise en croissance des follicules.

Cette période s'écoule sur plusieurs cycles, elle prend environ 120 jours (2). Plusieurs follicules vont entrer en croissance, et nombreux sont ceux qui vont subir un phénomène d'atrésie. Elle aboutit à la production de plusieurs follicules antraux sur chaque ovaire.

A partir des follicules primordiaux, vont se succéder différents stades de follicule :

- **Follicule primaire :** apparition de la zone pellucide qui recouvre l'ovocyte, elle-même entourée par une couche de cellule folliculaire.
- **Follicule secondaire :** les cellules folliculaires vont se multiplier et former la granulosa. Cette couche de cellules sera recouverte d'une thèque interne, responsable de la sécrétion d'œstrogènes.

4.2.2. 2eme période : période antrale

A partir des follicules antraux sélectionnés pour entrer dans la 2eme phase, ils vont avoir une sensibilité aux hormones endocriniennes provenant de l'AHH.

- **Follicule tertiaire (cavitaire jeune) :** apparition d'une thèque externe et synthèse d'un liquide folliculaire dispersé dans la granulosa.

- **Follicule tertiaire (cavitaire avancé) = follicule antral :** une cavité, l'antrum, prend une grande place dans le follicule. L'ovocyte se retrouve entouré d'une corona radiata, et est localisé d'un côté de l'antrum.

C'est le stade retrouver en début du cycle ovarien. En moyenne, 5 follicules sont observé par ovaire (9) et par cycle. Un seul sera sélectionné pour aboutir au follicule de Graaf.

- **Follicule tertiaire mur : follicule de Graaf :** l'antrum fait quasiment le tour de l'ovocyte, entouré par la corona radiata. Cette masse constitue le cumulus-oophorus qui sera rejeté lors de l'ovulation. Il s'agit du stade juste avant l'ovulation.

Il est possible de diviser la phase folliculaire en deux parties : précoce et tardive. Elle a une période variable comprise entre 12 et 20 jours (2).

Phase folliculaire précoce : de J1 à J7

- J1 correspond au 1er jour des règles, il s'agit du début du nouveau cycle, provoqué par la disparition du corps jaune du cycle précédent. Cela implique une diminution des taux d'œstradiol et d'inhibine A qui exerçaient ensemble un rétrocontrôle négatif sur la FSH.
- La FSH va augmenter, et se fixer sur les récepteurs de la granulosa. Les follicules les plus réceptifs seront choisis pour poursuivre leur croissance, les autres vont entrer en atrésie.

Phase folliculaire tardive : J8 à J14

Une augmentation du taux d'œstradiol et d'inhibine B, exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, sera observée. Un seul follicule sera alors sélectionné par un processus de dominance, FSH/LH dépendant.

4.3. L'ovulation

L'ovulation consiste en la rupture de la paroi du follicule, permettant la libération du complexe cumulos-ovocytaire (CCO) dans les trompes utérines. Le complexe sera capté par les franges du pavillon de la trompe. Elle a lieu en moyenne 36h à 40h après le pic de LH.

4.4. Phase lutéale ou post-ovulatoire.

Elle a une durée fixe de 14 jours. Après l'ovulation, le follicule va devenir le corps jaune. Les cellules folliculaires vont se multiplier, la thèque externe va s'épaissir, et la thèque interne va s'hypertrophier. Les cellules vont se charger en lutéine et vont produire la progestérone.

S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune va entrer en atrésie. Il va y avoir une chute de progestérone, ce qui déclenchera un nouveau cycle. Si la fécondation a lieu, le corps jaune sera maintenu tout au long de la grossesse.

4.5. Cycle utérin

Il s'agit d'un cycle en parallèle du cycle ovarien, qui permet la modification du tissu endométrial, afin de permettre la nidation de l'embryon. Il est synchronisé avec le cycle ovarien. Ce cycle est composé de 3 phases :

- J1 à J5 : période de menstruation. Il s'agit de la perte de l'endomètre du cycle précèdent. A ce stade, il y aura un faible taux de progestérone et d'œstrogène
- J6 à J14 : période de reconstitution de la muqueuse. Il s'agit d'une période sensible aux l'œstrogènes.
- J15 à J 28 : période de modification de l'endomètre pour réception d'un potentiel embryon. L'endomètre se vascularise énormément et prend un aspect dentelé. Cette période est sensible à la progestérone.

4.6. Contrôle hormonal

L'axe hypothalamo-hypophysaire est très important dans la régulation hormonale. La sécrétion pulsatile de GnRH à partir de la puberté permet d'assurer l'ovogénèse et la folliculogénèse.

L'hypothalamus est responsable de la sécrétion d'une gonadoréline : la GnRH. Celle-ci va activer l'antéhypophyse, qui va à son tour libérer de la LH et de la FSH. Ces deux hormones vont agir en synergie. Les œstrogènes vont avoir un contrôle positif sur la LH uniquement, jusqu'à la bascule du rétrocontrôle négatif sur la FSH et la GnRH, ce qui permet le déclenchement de l'ovulation.

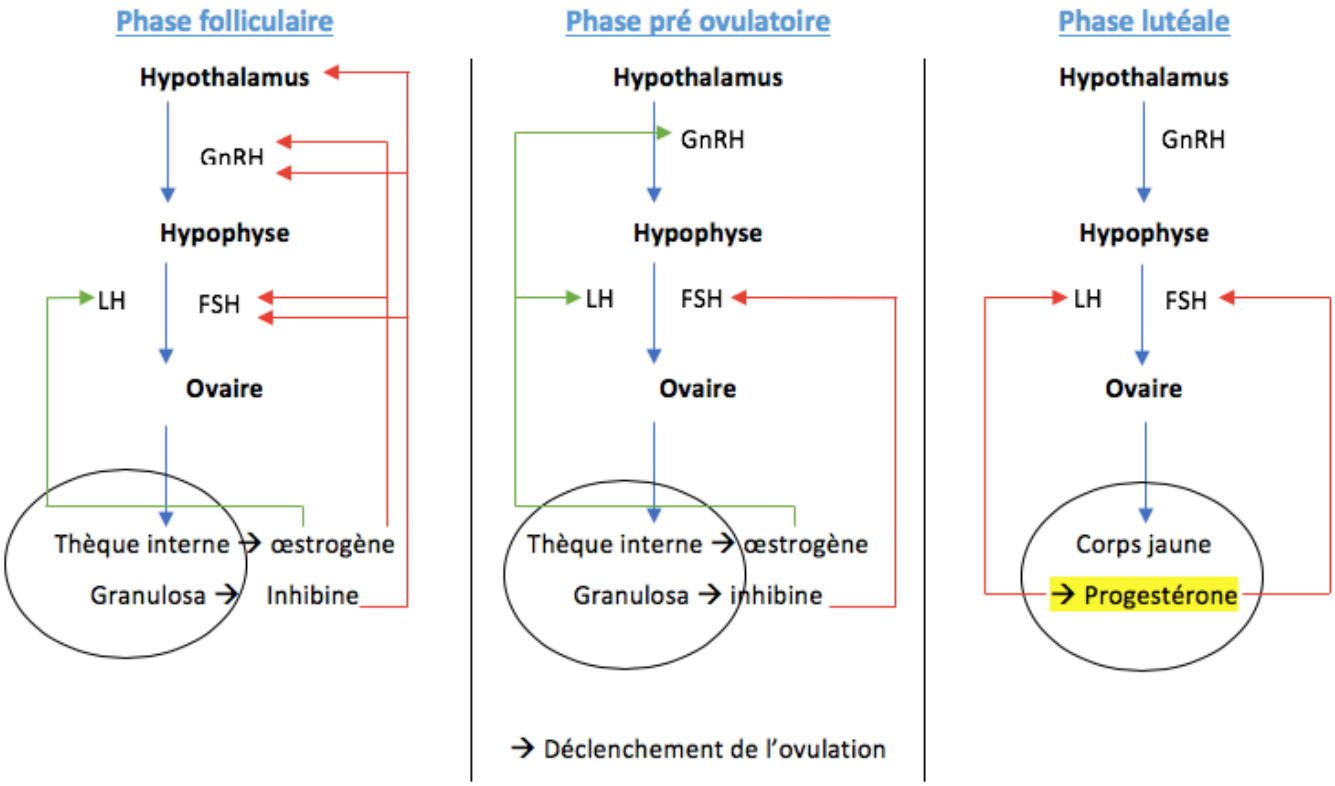

Figure 8 : Régulation hormonale chez la femme

Rétrocontrôle négatif

Rétrocontrôle positif

5. Fécondation

La fécondation est la fusion de deux cellules matures haploïdes en une seule cellule diploïde appelée le zygote, qui deviendra l'embryon. Le but de la fécondation va être de restaurer la diploïdie et de permettre un mélange chromosomique.

Chez l'Homme, la période de fécondation est inférieure à 5 J. Cela correspond à la période du cycle pendant laquelle le rapport peut être fécondant et aboutir à une grossesse.

5.1. Phénomènes préparatoires à la rencontre des gamètes

5.1.1. L'ovocyte

Le complexe cumulo-ovocytaire (CCO) est éjecté lors de l'ovulation, il sera alors capté par les franges du pavillon de la trompe afin d'être guidé *via* des cils des cellules tubaires et la motricité tubaire vers l'ampoule tubaire, lieu de la fécondation.

Une fois l'ovulation produite, l'ovocyte dispose de 24h pour être fécondé.

5.1.2. Le spermatozoïde

Le spermatozoïde va devoir parcourir un long trajet à travers différents milieux, ce qui va modifier différents paramètres :

- Élimination du liquide séminal
- Filtration des spermatozoïdes matures, sélection selon la mobilité et la morphologie
- Contrôle du nombre de spermatozoïdes entrant
- Capacitation

5.1.2.1. Traversée de vagin

L'éjaculation permet de déposer le sperme au contact du col. Il va y avoir une coagulation immédiate du sperme. Les spermatozoïdes vont se retrouver en suspension.

Il existe une forte hétérogénéité des spermatozoïdes dans l'éjaculat. L'OMS a défini, en 2010, les normes en limite inférieure des paramètres spermatiques :

Paramètre	Limite inférieure de référence
Volume du sperme	1,5 ml
pH	7,2
Nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat	39x 10^6
Concentration des spermatozoïdes par ml	15x10^6
Mobilité totale (progressif et non progressif)	40 %
Mobilité progressive	32 %
Vitalité	58 %
Morphologie (morphologiquement normaux)	4%

Tableau 2 : Paramètre spermatique selon l'OMS

5.1.2.2. Traversée du col utérin et de la glaire cervicale

Les spermatozoïdes vont se retrouver au contact de la glaire cervicale. Celle-ci forme un maillage de glycoprotéines permettant une sélection des plus mobiles, et permet de les isoler du liquide séminal. Elle constitue une 1ere barrière physiologique. Seulement 1% des spermatozoïdes vont traverser la glaire, ce qui correspond en moyenne à 3 millions de spermatozoïdes.

Certains des spermatozoïdes vont être stockés dans des cryptes cervicales, ce qui permet des libérations successives.

5.1.2.3. Traversée de l'utérus et du sphincter utéro-tubaire

La traversée se fait d'une part *via* la mobilité propre du spermatozoïde, mais également par le mouvement des cellules ciliées au niveau de l'endomètre. Le sphincter va constituer une 2éme barrière physiologique.

5.1.2.4. Traversée des trompes utérines

En moyenne 10 000 spermatozoïdes traversent les trompes. Ils seront ralentis à ce niveau et vont être de nouveau stockés afin d'être libérés par vague de 10 (environ). La traversée se fait de façon majoritaire grâce aux cellules ciliées du tissu épithélial des trompes, afin d'être conduit au niveau de l'ampoule.

5.1.2.5. Contact

En moyenne une centaine de spermatozoïdes seront sélectionnés pour être mis en contact avec le CCO dans l'ampoule.

5.1.3. Capacitation

La capacitation est une transformation du spermatozoïde lui conférant des propriétés nécessaires pour qu'il soit fécondant. Cela induit la perturbation de la membrane plasmique du spermatozoïde, et cela permettra :

- L'apparition de récepteurs spécifiques permettant la reconnaissance de la zone pellucide (ZP).
- Le déclenchement de la réaction acrosomique nécessaire pour la traversée de la ZP, en mobilisant les protéines nécessaires à celle-ci.

Cette transformation se fait au niveau de l'utérus et des trompes.

Nb *: La réaction de capacitation in vitro : elle peut être obtenue par lavage et centrifugation douce des spermatozoïdes.*

5.2. Interaction gamétique

Cette interaction entre le spermatozoïde et l'ovule se produit dans la partie de l'ampoule de la trompe et va aboutir à la fécondation. La durée entre la mise en contact (T0) et le début de la 1ere segmentation est de 30 h environ. Plusieurs étapes vont se succéder afin d'y parvenir.

- **Traversée du Cumulus-oophorus :** il s'agit de la traversée du spermatozoïde à travers les cellules folliculaires entourant l'ovocyte.
- **Reconnaissance de la zone pellucide et primo-fixation :** il s'agit d'une réaction spécifique d'espèce. La capacitation du spermatozoïde a permis la mise en place de récepteurs permettant une première fixation qui va déclencher la réaction acrosomique.
- **Réaction acrosomique, liaison secondaire à la zone pellucide et traversée :** dès la fixation primaire, la réaction acrosomique va se mettre en place. Il s'agit de la libération du contenu de l'acrosome et des enzymes s'y trouvant au niveau de la zone pellucide. Cela va modifier sa composition et permettre au spz de progresser à travers celle-ci (en plus de sa mobilité propre), en permettant la fixation secondaire lors de la mise en contact avec la membrane interne de l'acrosome. Une fois la traversée effectuée, le spermatozoïde se trouve dans l'espace périvitellin.
- **Fusion des deux membranes :** Des microvillosités provenant de l'ovocyte vont venir entourer la tête du spz, et vont permettre à la tête de s'enfoncer dans le cortex ovocytaire.
- **Activation de l'ovocyte :** La pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte va initier le processus d'activation ovocytaire. Il va y avoir une reprise de la méiose qui va permettre

l'obtention d'un pronucléus femelle. La fusion déclenche la libération de granules corticaux au niveau de la membrane plasmique ovocytaire, bloquant une possible polyspermie.

- **Formation de pronucléis :** La décondensation du noyau du spermatozoïde permet l'apparition d'un pronucléus mâle. La fin de la méiose femelle permet l'apparition du pronucléus femelle. On obtient le stade de zygote.

La femme va apporter les mitochondries nécessaires à la mise en place de la 1ere segmentation, elles vont se placer autour des deux pronucléis. Le spermatozoïde, quant à lui, apporte le centriole proximal qui va permettre la mise en place d'un fuseau nécessaire à la segmentation.

5.3. 1er cycle embryonnaire

Après la fécondation (J0), la 1ere division a lieu 36h après la mise en contact. Elle permet l'obtention d'un embryon à 2 blastomères. Cela correspond au J1 de l'embryon.

6. Deux premières semaines de vie embryonnaire

6.1. 1ère semaine

La 1ère semaine de vie de l'embryon (J1 à J7) correspond à la période préimplantatoire. Elle est caractérisée par de multiples divisions cellulaires.

Durant ce laps de temps, l'embryon migre de l'ampoule tubaire (lieu de la fécondation) vers l'utérus (lieu de l'implantation). L'implantation a normalement lieu dans l'endomètre utérin.

La migration se fait par la présence d'un fluide s'écoulant vers la cavité utérine, par la présence de cils tubaires mais aussi par la musculature de l'épithélium tubaire.

A partir du J4, l'embryon arrive à la jonction utéro-tubaire, il sera projeté dans la cavité utérine à J5, où il va flotter librement jusqu'au début de l'implantation.

L'implantation débute à partir de J6, après avoir expulsé la zone pellucide qui entourait jusqu'alors l'embryon. L'embryon va créer une brèche dans l'endomètre, où il va commencer à s'installer. Elle durera jusqu'à J 12 / J13.

***Nb** : In vitro la culture cellulaire se fait jusqu'à J5 / J6 avant d'être réinjectée dans la cavité.*

6.2. 2ème semaine

La 2ème semaine (J8 à J14) est caractérisée par l'implantation de l'embryon dans l'endomètre, il s'agit de la nidation. Il existe une fenêtre d'implantation pour l'embryon, entre J5 et J8. En dehors, la nidation ne sera pas possible.

L'endomètre, suite à la sécrétion de progestérone, se retrouve dans une phase sécrétoire. Il subit des modifications permettant l'implantation. De nombreuses glandes chargées en glycogène font leur apparition pour permettre la nutrition de l'embryon ainsi que de nombreux vaisseaux endométriaux. Afin de tolérer l'embryon de façon immunologique, une réaction dite « déciduale » va avoir lieu.

Durant cette période la femme ignore complètement sa grossesse, il s'agit donc d'une période critique avec des risques de fausses couches très précoces à la suite d'anomalies chromosomiques de l'œuf ou des facteurs externes : radiation, infection, ou encore la prise de médicament.

Partie 2 : Étiologies de l'infertilité

Dans cette partie nous allons développer les origines des possibles infertilités chez l'homme et la femme. Certaines étiologies sont mixtes, c'est-à-dire qu'elles peuvent toucher l'homme et la femme et impacter leur fertilité.

Il faut savoir que l'on parle souvent, à tort, de « ***stérilité*** » au lieu d'« ***infertilité*** ». Ces deux termes ne sont pourtant pas synonymes.

L'**infertilité** se définit, pour le Larousse, comme un « *état caractérisé par l'impossibilité pour une femme de mettre au monde un enfant viable* ». Cette définition diffère de celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pour laquelle elle se définit par « *l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception* » (10). Cet état n'est pas définitif. Il peut être corrigé par différentes techniques médicales.

- ***Exemple :*** *Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), est une pathologie pouvant avoir un effet néfaste sur la fertilité, mais des techniques d'assistance médicale peuvent contrer le problème et permettre au couple de concevoir un enfant.*

La **stérilité**, quant à elle, se définit pour le Larousse comme « *l'impossibilité pour un être vivant de se reproduire, quelle qu'en soit la cause* ». Cet état-là est caractérisé par son côté définitif, et ne peut pas être pallié par des techniques médicales.

- ***Exemple*** *: l'hystérectomie est un cas de stérilité. La femme ayant eu une ablation de l'utérus, elle ne pourra pas ou plus porter d'enfant.*

Ainsi l'abus de langage veut que l'on confonde souvent ces deux termes. Cependant, l'un laisse une opportunité de conception car une intervention reste possible afin de remédier à la situation tandis que l'autre est à caractère définitif.

Le bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire est essentiel à la reproduction chez l'Homme, de même que le bon fonctionnement des organes génitaux. L'atteinte de ces paramètres permet d'aborder la notion **d'hypogonadisme**, terme utilisé pour définir un dysfonctionnement de la reproduction chez l'Homme :

1. **Hypogonadisme hypergonadotrope (ou primaire/ primitif) :** Origine gonadique, ce sont les organes génitaux qui sont atteints, l'axe hypothalamo-hypophysaire fonctionne.

Dans ce cas les valeurs de FSH et de LH seront élevées, dans une tentative de faire fonctionner les gonades.

2. **Hypogonadisme hypogonadotrope (ou secondaire) :** les organes génitaux sont fonctionnels, c'est l'absence du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui est responsable de l'infertilité. Dans ce cas les taux de FSH seront « normaux » à diminués.

Abordons maintenant les différents troubles chez la femme, chez l'homme, ou encore ceux communs aux deux.

1. Chez la femme

Le cycle ovarien chez la femme est normalement finement régulé, cependant de nombreux problèmes peuvent interférer et perturber celui-ci. Parfois ce sont des problèmes mécaniques qui peuvent être la cause d'une infertilité féminine. Cependant, le paramètre le plus important pour la fertilité chez la femme reste l'âge.

1.1. Troubles ovulatoires

Les troubles ovulatoires sont les plus fréquemment retrouvés chez la femme, et sont souvent mis en cause dans l'infertilité féminine. Nous allons voir les causes principales de ces troubles.

1.1.1. Syndrome des Ovaires PolyKystiques (SOPK)

Le SOPK est une maladie hormonale qui touche 5 à 20 % des femmes dans le monde (2). Il crée des troubles ovulatoires et conduit à de nombreuses infertilités féminines. Il en est par ailleurs la 1ere cause en France chez les femmes jeunes (9).

Le SOPK présente trois symptômes clés :

- Trouble de l'ovulation : dysovulation, anovulation
- Hyper androgénie
- Syndrome métabolique (avec prédisposition à l'insulinorésistance et au diabète)

Une femme présentant 2 symptômes sur les 3 est susceptible d'être diagnostiqué pour un SOPK, après :

- Échographie pelvienne : follicules en surnombres (> 12) et/ou un volume de l'ovaire > 10 ml,

- Bilan hormonal : FSH, LH, prolactine, androgènes, TSH, glycémie et insulinémie, rapport LH/FSH (>1), hyper-androgénie, hyper-testostéronémie.
- Rejet de diagnostic pour toutes les autres pathologies pouvant induire une hyper-androgénie.

Le diagnostic d'un SOPK est souvent posé tardivement, lorsque la femme rencontre des difficultés à procréer (11). Plus de la moitié des femmes touchées par le SOPK souffrent d'un trouble de l'ovulation, ce qui signifie un problème de fertilité. Cela s'exprime par la présence d'une dysovulation ou d'une anovulation, car il n'y a pas de follicule dominant se développant au cours d'un cycle et donc pas d'ovulation. Il se peut qu'une ovulation ait lieu mais il n'y a pas de cycle fixe.

L'hyper-androgénie présente dans le SOPK est liée à :

- La LH, qui sera anormalement élevée au cours du cycle et ne sera plus uniquement présente lors des pics de LH déclenchant l'ovulation.
- L'insuline, qui va stimuler les cellules thécales et augmenter la quantité d'androgènes produite par les follicules. De plus cela crée une insulinorésistance.

Le SOPK prédispose à de nombreux risques obstétricaux pour la femme enceinte : diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie, prématurité et faible poids du nouveau-né. D'autre part, une augmentation du risque de fausse couche est présente dans 30% des cas pour une femme SOPK contre 15% chez une femme sans SOPK(2).

1.1.2. Insuffisance ovarienne

Tout d'abord, il faut savoir que l'insuffisance ovarienne est une pathologie fréquente. Elle touche 1 à 2 % de la population féminine. Elle a une prévalence qui augmente fortement avec l'âge et est considérée comme la 1re cause d'infertilité chez les femmes de plus de 35 ans selon l'Inserm (3).

On considère 2 cas dans l'insuffisance ovarienne (IO) :

- D'une part **l'IO simple**, liée à l'âge. Après 37,5 ans, (3) la qualité et la quantité des follicules diminuent fortement et cela a un impact sur la fertilité de la femme. Cependant c'est un **phénomène physiologique**.
- D'autre part, il y a **l'insuffisance ovarienne prématurée** (IOP). On parle d'IOP lorsque cela touche une femme de moins de 40 ans ayant une aménorrhée depuis plus de 4 mois

ou une spanioménorrhée. Dans ce cas, cela sera souvent dû à une cause génétique ou encore iatrogénique.

Dans tous les cas, il s'agit d'une situation à laquelle aucun traitement ne peut remédier. Cette insuffisance est causée par une perte du pool de follicules primordiaux disponibles à la naissance.

Elle peut être due à :

- Des mécanismes physiologiques ou physiopathologiques :
  - Déplétion[2] primitive de follicules primordiaux,
  - Blocage de la maturation folliculaire
  - Mécanisme d'atrésie folliculaire (mécanisme le plus fréquent)
- Causes génétiques :
  - Liée à l'X ou autosomique
- Des causes iatrogènes (Chimiothérapie, radiothérapie)
- Des causes auto-immunes
- Des causes virales (oreillons)

L'IO est une cause prioritaire dans la prise en charge de l'infertilité. Le taux de grossesse spontanée dans ces cas-là est faible : 4 à 6% seulement (2). Le temps est donc compté, la patiente sera fréquemment orientée vers une **préservation de la fertilité** féminine (cryoconservation d'ovocyte ou d'embryon).

1.1.3 Génétique

Parmi les causes génétiques, se trouve les causes liées à l'X et les causes liées aux autosomes. Ces troubles vont avoir un impact sur l'ovulation de la femme.

1.1.3.1 Liée à l'X

➥ **Le syndrome de Turner** (X0) : femme ayant une absence complète ou partielle d'un des deux chromosomes X. Ce syndrome atteint le fonctionnement des ovaires, mais également d'autres organes, principalement le cœur et l'aorte (30% des cas (12)). Plus de la moitié des femmes n'ont pas de symptômes apparents et le diagnostic de la pathologie n'est fait que dans l'enfance voir plus tardivement encore. Les organes

[2] Déplétion = diminution

génitaux sont normaux, mais ne fonctionnent pas. Les grossesses spontanées sont rares, de l'ordre de 1 à 2% (12).

Dans certains cas, on observe une « mosaïque » Turner. C'est-à-dire que certaines cellules présentent un caryotype 46 XX normal, et d'autres un caryotype 45 X0 anormal. Dans ce cas une grossesse peut avoir lieu de manière spontanée.

- *Prise en charge par fécondation in vitro (FIV) après un don d'ovocytes. Il existe un fort risque d'hypertension artérielle liée à une coarctation aortique*[3] *et de rupture d'anévrysme.*

➥ **Le syndrome de l'X fragile** (FSX) : anomalie génétique par inhibition de la transcription du gène FMR1. Le phénotype va dépendre du phénomène d'inactivation du X. Les anomalies génétiques sont plutôt rares chez la femme et les manifestations sont moins marquées (13). Les capacités ovariennes sont réduites et induisent une IOP (14).

➥ **Anomalie génétique du gène BMP15** : mutation hétérozygote du gène BMP15, semble induire une IOP (15).

1.1.3.2 Liée aux autosomes

➥ **Syndrome de Perrault** : Pathologie qui induit une malformation gonadique. Les organes sont de petites tailles, l'origine génétique est encore indéterminée(15).

➥ **Galactosémie** : déficit enzymatique de la galactose-1-phosphate uridyltransférase (GALT) (gène situé sur le chromosome 9). C'est une maladie rare, induisant des IOP chez les femmes porteuses de la mutation dans 60 à 70% des cas(15).

D'autres mutations de gènes sur les autosomes sont connues mais pour lesquelles peu de données existent, comme la mutation du récepteur de la FSH, ou encore du gène de l'aromatase. Ils sont responsables d'IOP chez la femme (15).

1.2. Endométriose

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique, due à la présence de tissus endométriaux en dehors de la cavité utérine. Dix pourcents des femmes seraient atteintes par cette pathologie (16).

[3] Rétrécissement localisé de la lumière aortique entrainant une hypertension artérielle.

Encore mal connue, l'endométriose semblerait avoir pour cause un flux rétrograde des menstruations (présent chez 90% des femmes mais seulement 10% présentent la pathologie (16)), ou encore une immunité déficiente (le tissu en dehors de la cavité n'est pas éliminé par les cellules de l'immunité) (16). Le diagnostic est très souvent tardif, 7 à 10 ans après l'apparition des premiers symptômes.

Ces foyers, en dehors de la cavité, sont soumis à l'influence hormonale, de même que l'endomètre. Des douleurs apparaissent de manière cyclique, en fonction du rythme menstruel de la femme, du fait de l'apparition de saignement extra-utérin. En fonction de leur localisation, un effet néfaste sur la fertilité est observé. Le plus souvent, ces foyers sont localisés au niveau (liste non exhaustive) :

- Des **ovaires**
- Des **trompes de Fallope** : peuvent avoir un impact sur la migration des spermatozoïdes et de l'embryon.
- Des **ligaments** de l'utérus
- De **l'utérus** : endométriose interne aussi appelée adénomyose (l'endomètre infiltre le myomètre)

L'endométriose peut donc atteindre tous les stades de la fertilité que ce soit l'ovulation, la migration des spermatozoïdes et de l'embryon, ou encore l'implantation.

Il existe 4 stades de la maladie, et la classification des lésions permet une corrélation avec pronostic de l'infertilité (classification AFS). Dans la prise en charge de l'infertilité, la chirurgie peut être envisagée comme traitement de référence. Si l'indication d'AMP est posée, les techniques suivantes seront envisagées :

- *Pour les niveaux I et II : l'**Insémination intra-utérine (IIU)** (une bonne perspective de prise en charge)*
- *Pour les stades plus avancés, la **FIV** sera privilégiée.*

Le risque de fausse couche est augmenté de 10% chez la femme atteinte d'endométriose (16).

1.3. Troubles tubaires

Ce sont des troubles qui créent une diminution de la perméabilité des trompes utérines. Cela empêche donc un passage des spermatozoïdes dans la trompe ou le passage de l'embryon vers la cavité utérine. On parle alors d'obstruction tubaire.

1.3.1. Obstructions tubaires

1.3.1.1. Hydrosalpinx

L'hydrosalpinx est une obstruction complète du pavillon, avec disparition des franges et distension liquidienne de la partie distale de la trompe. Il est souvent dû à une infection gynécologique (type Chlamydia), suite à une appendicite ou encore à de l'endométriose. Il peut être unilatéral ou bilatéral. C'est une pathologie qui touche 30% des femmes ayant une obstruction tubaire (17).

L'hydrosalpinx a des impacts négatifs sur les grossesses et une **FIV** sera souvent mise en place en cas de désir de grossesse. Malgré tout, on constate une réduction du taux d'implantation, du taux de grossesse et de grossesse menée à terme, même en cas de FIV. De plus, la présence de liquide qui passe dans la cavité tubaire a un effet négatif sur la nidation, créé une inflammation, et gène les spermatozoïdes lorsqu'ils sont présents. Il existe également une augmentation du risque de fausses couches.

- *Prise en charge chirurgicale : Salpingectomie*[4] *; ou exclusion tubaire ; ou sclérothérapie tubaire.*

1.3.1.2. Hématosalpinx

Il s'agit d'une accumulation de sang au niveau de la trompe de l'utérus, déformant la trompe et perturbant la fertilité. Cela apparait souvent lors de grossesse extra-utérine (GEU), mais pas seulement. C'est un phénomène qui apparait fréquemment avec l'endométriose, ou encore avec un DIU (dispositif intra-utérin), une chirurgie ou une maladie inflammatoire(18).

- *Prise en charge chirurgicale : Salpingectomie ; ou exclusion tubaire ; ou sclérothérapie tubaire.*

1.3.2. Séquelle d'ITSS : infection transmissible sexuellement et par le sang

Les maladies sexuellement transmissibles sont souvent responsables de salpingites. Il s'agit d'une infection génitale haute, qui touche les trompes de Fallope. Elle crée une inflammation à la suite d'une :

- Atteinte bactérienne (majorité des cas), parmi les bactéries misent en cause (19) :
  - *Chlamydiae trachomatis* est la plus importante : 60 % des cas
  - *Neisseria gonorrhoeae* : 5 à 10 %

[4] Retrait des trompes

- Mycoplasmes (*Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*) : 5 à 20 %

- Intervention médicale (rare) : interruption volontaire de grossesse avec curetage ou encore pose d'un stérilet.

L'inflammation va atteindre l'épithélium de revêtement des trompes et modifier leur morphologie (20), ce qui va avoir pour impact une mauvaise voire une impossibilité de migration de l'embryon, ou encore un blocage du passage des spermatozoïdes vers les ovaires. Les infections peuvent donc être la source d'obstruction tubaire de la femme, en créant des adhérences péri-tubaires, comprimant ainsi les trompes.

Fréquemment inaperçue car il n'y a pas de symptôme apparent, (50 à 70 % des cas (19)), elle n'est détectée que tardivement dans le cadre de recherche suite à l'apparition d'une infertilité.

1.3.3. Chirurgies antérieures

Une action chirurgicale peut avoir un impact néfaste sur la fertilité, une salpingite peut apparaître, de même que des synéchies. À la suite d'interventions, une hystéroscopie diagnostique sera nécessaire afin de prévenir leurs apparitions (21).

Dans le cadre d'intervention à la suite de péritonites (appendiculaires, endométriales), des troubles tubaires peuvent apparaître.

1.4. Anomalies utérines

Elles sont la cause d'infertilité mécanique chez la femme et vont nécessiter une prise en charge chirurgicale afin de remédier à la situation. De plus, elles sont souvent responsables d'une diminution de l'implantation et d'augmentation du risque de fausse couche.

Polypes, fibromes, septums, synéchies font parties ces anomalies utérines.

1.4.1. Polypes

Le polype se définit par la croissance anormale d'un tissu, au niveau du corps utérin : col, endomètre. Il peut avoir une présence unique ou multiple dans le corps utérin de la femme.

- *Prise en charge chirurgicale par une hystéroscopie opératoire* [5]

1.4.2. Fibromes

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes qui se développent au niveau du tissu musculaire de l'utérus. Leur apparition ne présente aucun risque de diffusion de tumeur au reste

[5] Visualisation directe de l'utérus associé à une action chirurgicale de prise en charge

de l'organisme. Ils sont soumis aux taux présents en œstrogène chez la femme. Leur localisation ainsi que leur taille est variable. Ils peuvent grossir et occuper tout l'intérieur de la cavité utérine (22). Cela a un impact sur la fertilité de la femme en fonction de leur taille et de leur localisation.

- *Prise en charge chirurgicale par une hystéroscopie opératoire*

1.4.3. Septums

Un septum est une cloison qui sépare deux cavités. Un développement d'une telle paroi au niveau de l'utérus peut engendrer une infertilité.

- *Prise en charge chirurgicale par une hystéroscopie opératoire*

1.4.4. Synéchies

Il s'agit d'une adhésion partielle ou complète des parois de certaines zones utérines (corps utérin, isthme et canal cervical)(21). Les synéchies vont, au cours du temps, se transformer en un tissu fibreux, ce qui va devenir encore plus contraignant pour un traitement.

Elles vont être responsables d'un impact sur la fécondation en bloquant la migration des spermatozoïdes, ou encore d'un défaut d'implantation de l'embryon par altération vasculaire de l'endomètre.

Les synéchies sont susceptibles d'apparaître notamment à la suite de :

- Un fibrome et à sa prise en charge.
- Une tuberculose utérine
- Une aspiration pour fausse couche ou IVG (interruption volontaire de grossesse)

À la suite d'une intervention chirurgicale, une hystéroscopie diagnostique sera nécessaire, comme contrôle, après 6 semaines en post-opératoire afin de prévenir leur apparition. Lors de la réalisation d'hystéroscopie, un gel anti adhérent est appliqué en prévention.

Au plus la prise en charge a lieu tôt (hystéroscopie opératoire), au mieux ce sera et l'intervention sera plus simple. Une fois la cavité restaurée, la grossesse peut être permise par une **FIV**(21).

1.5. Autre :

1.5.1. Age

L'âge est le 1er facteur influençant la fertilité féminine. C'est un élément très important à prendre en compte. Une diminution, en quantité et en qualité des ovocytes, à partir de 37 ans, est observée comme on peut le voir sur la courbe de diminution des follicules ovariens. Cette

diminution franche du nombre de follicules est due à un phénomène physiologique d'atrésie des follicules.

La fertilité chez la femme sera optimale à 25 ans, elle va commencer à diminuer de manière franche autour de 37 ans (qualité et quantité), et va devenir quasiment nulle après 45 ans(23).

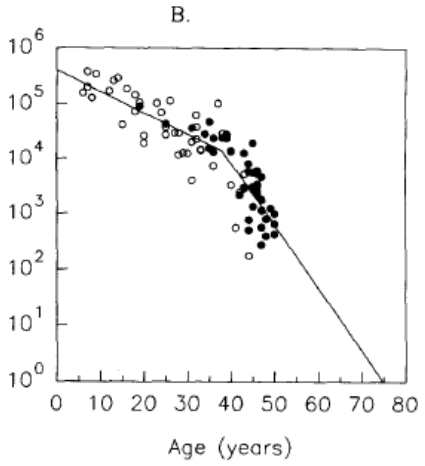

Figure 9 : Représentation graphique de la relation entre l'âge et la quantité de follicules chez la femme, d'après (24)

1.5.2. Situations particulières : Avortement spontané

Vingt à trente pour cent des femmes au cours des vingt premières semaines de grossesses auront une hémorragie et la moitié de ces femmes feront un avortement spontané (25). Ces fausses couches peuvent être dues à différents facteurs :

- Virus : Cytomégalovirus, herpèsvirus, rubéole
- Certaines pathologies : anomalies chromosomiques, anomalies de la phase lutéale
- Anomalies immunologiques
- Traumatismes ou anomalies utérines

Cependant des facteurs de risque existent et influencent d'autant plus la survenue de tels évènements : l'âge, les antécédents de fausses couches, le tabac, les médicaments ou toxiques (alcool, drogues). Les irrégularités dans la prise en charge de pathologies chroniques comme le diabète ou encore les troubles thyroïdiens sont aussi des facteurs défavorisant.

La notion **d'avortements spontanés à répétition** apparait quand il y a plus de deux ou trois avortements consécutifs. La détermination de leurs causes est importante. Ils peuvent être de causes :

- Maternelles (anomalies utérines, chromosomiques, ou suite à des pathologies chroniques mal contrôlées)

- Placentaires : due à des troubles chroniques préexistants et mal contrôlés
- Fœtales : due à une anomalie chromosomique ou génétique, anomalie anatomique

- *Prise en charge par un traitement éthologique si possible, cependant un grand nombre d'avortements restent d'origine inconnue.*

2. Chez l'homme

Chez l'homme, le système de reproduction se met en place à la puberté et permet le déclenchement de la spermatogenèse. Des problèmes peuvent apparaitre au cours de celle-ci, mais d'autres anomalies notamment génétiques ou mécaniques peuvent aussi survenir.

2.1. L'insuffisance testiculaire

L'insuffisance testiculaire se définit par un déficit en testostérone avec symptôme associé et / ou une diminution de la présence de spermatozoïdes (26). Il existe différents cas, soit une anomalie **testiculaire** soit une atteinte de **l'axe hypothalamo-hypophysaire,** voire les deux en même temps. Dans ce dernier cas, elles seront toujours acquises.

Les atteintes congénitales vont avoir différents effets, en fonction du moment où celles-ci vont se développer pendant la grossesse. Par exemple :

- Au 1er trimestre : absence de différenciation sexuelle embryonnaire si absence de testostérone, hormone nécessaire au développement des organes génitaux masculin. Si le déficit n'est que partiel, il peut y avoir une ambiguïté au niveau du sexe.
- Au 3ème trimestre : cryptorchidie, ou un micro-pénis.

Type	**Congénital**	**Acquis**
Primitif = testiculaire	○ Syndrome de Klinfelter (anorchidie) ○ Cryptorchidie ○ Défaut de synthèse de testostérone ○ Aplasie des cellules de Leydig ○ Syndrome de Nooan	○ Chimio ou radio thérapie ○ Infection testiculaire : oreillons, autres virus ○ Dose élevée de médicaments anti androgéniques (cimétidine, spironolactione, kétoconazole, flutamide, …)
Secondaire = Axe hypothalamo-hypophysaire.	○ Hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique ○ Syndrome de Kallmann ○ Syndrome de Prader Willi ○ Carence isolée en LH ○ Malformation de Dandy Walker	○ Hyper prolactinémie ○ Surcharge en fer ○ Médicaments : œstrogène, métoclopramide, opiacées…. ○ Syndrome de cushing ○ Cirrhose ○ Obésité
Mixte		○ Alcool ○ Vieillissement …

Tableau 3 : Origine des hypogonadismes testiculaires. D'après (26)

De manière générale, une atteinte primitive ne pourra pas répondre aux traitements de substitution hormonale. Si quelques spermatozoïdes sont présents (Oligospermie extrême, cryptorchidie), il est tout de même possible d'envisager une FIV par insémination intra cytoplasmique du spermatozoïde (ICSI).

Une atteinte secondaire va quant à elle pouvoir répondre aux traitements hormonaux substitutifs (gonadotrophines), car le déficit est hormonal.

Le syndrome de Kallmann est une maladie génétique créant un déficit en GnRH. Il touche plus fréquemment les hommes. Dans ce cas, on observera la présence de micro-pénis et de cryptorchidie, ainsi qu'une absence de puberté spontanée (27).

Ainsi, la prise en charge des hommes pour infertilité est envisageable. Il n'est donc pas impossible qu'au comptoir nous soyons amenés à délivrer des traitements hormonaux à des hommes. Le traitement généralement observé est le suivant :

- 3 injections /sem, associé à une dose de gonadotrophine et d'HCG *(Ovitrelle®)*.

Il est également possible d'orienter le patient vers une cryoconservation de sperme, afin de lui permettre de procréer plus tardivement, lorsqu'il le désirera.

2.1.1. Aspermie ou azoospermie

L'**aspermie** ou **azoospermie** se définit par l'absence de spermatozoïdes dans le sperme. Celle-ci peut être obstructive ou non obstructive.

2.1.1.1. Aspermie ou azoospermie non obstructive, sécrétoire

Lors d'une aspermie sécrétoire, une **absence de production de spermatozoïdes par les testicules,** est observée. Cela peut apparaitre à la suite d'une infection par exemple d'un hypogonadisme, ou une pathologie génétique. Dans ce cas on observe une variation du taux de FSH :

- Trop bas : hypogonadisme
- Trop élevé : anomalie génétique

Il y aura une atteinte de la taille des testicules(28).

2.1.1.2. Aspermie obstructive, non sécrétoire

Dans le cas de l'aspermie obstructive, la **production de spermatozoïdes a bien lieu**, mais ils sont **incapables de rejoindre l'extérieur**. Cela peut provenir d'une anomalie touchant les canaux, suite à une obstruction de celui-ci : épididyme, canaux déférents, canaux éjaculateurs. L'origine de cette obstruction peut être une infection, ou encore une pathologie comme la mucoviscidose.

Dans ce cas, le taux de FSH sera normal, la taille des testicules sera également normale. Il s'agit d'un simple obstacle sur la voie(28).

2.1.2. Oligoasthénotératospermie (OATS)

Il est nécessaire de définir les termes suivants :

- **Oligospermie** = présence d'une faible **concentration** de spermatozoïdes dans le sperme (oligo)
- **Asthénospermie = mobilité** altérée des spermatozoïdes. (asténo)
- **tératospermie** = spermatozoïdes anormaux, **malformés** (térato).

L'OATS peut être différenciée en différent cas de figure (28):

- **Sévère** : On parle dans ce cas de cryptozoospermie, le sperme sera très pauvre en spermatozoïdes. On considère l'homme comme s'il était azoospermique dans sa prise en charge.
- **Modérée** : On va rechercher d'autres facteurs responsables de l'infertilité. La prise en charge des autres facteurs sera favorisée pour permettre une conception naturelle.

2.2. Trouble de l'éjaculation

Les troubles de l'éjaculation sont peu fréquents chez l'homme (29). Il existe une difficulté des patients à verbaliser la présence d'un tel trouble. La recherche de l'origine des troubles va être nécessaire à la prise en charge.

2.2.1. Éjaculation rétrograde

L'éjaculation rétrograde (ER) se définit par un reflux de sperme dans la vessie lors de la phase d'expulsion (29). La présence de sperme sera observable lors de la miction suivante par l'homme. Elle peut être totale ou partielle. L'ER peut apparaitre suite à :

- Une intervention chirurgicale : des lésions apparaissent au niveau des fibres sympathiques et l'atteinte est souvent définitive.
    - *Une préservation de la fertilité masculine peut être proposée avant une telle intervention présentant ce risque d'apparition, si l'homme souhaite pouvoir procréer.*
- La prise de médicament : certains médicaments semblent être en cause (alpha bloquant), mais il y a un manque de preuve. Un changement de molécule est souhaitable lors de l'apparition du symptôme.
- Une atteinte neurologique, qu'elle soit centrale (ex : sclérose en plaques) ou périphérique (ex : diabète).

2.2.2. Anéjaculation

Souvent d'origine psychologique, le spermogramme, dans ce cas, sera totalement normal, mais l'infertilité sera présente. L'absence d'éjaculation vaginale en sera la source, mais la PMA ne rentre pas en jeu pour un traitement, sans avis psychologique. Elle peut être le reflet d'un refus de paternité pour l'homme(28). De même, elle peut apparaître lors du moment du recueil de sperme dans les techniques de PMA. Elle est là aussi un reflet de l'état psychologique du patient(30).

2.2.3. Blocage des canaux éjaculateurs

Il s'agit d'un blocage physique des canaux, qui ne permettent pas la sortie du sperme lors de l'éjaculation. Cela peut être dû à des infections à chlamydia, ou encore à des prostatites.

2.3. Causes vasculaires : varicocèle

Il s'agit d'une dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique. Cette atteinte peut être responsable d'une infertilité. Elle semble atteindre 10% de la population masculine selon le

CNGOF(28). Cette cause se retrouve chez 25% des hommes se présentant pour une infertilité au sein du couple(28). Le traitement se fera si les 4 conditions suivantes sont remplies (31) :

- Varicocèle palpable
- Infertilité du couple documenté
- Pas de problème de fertilité féminine ou curable
- Présence d'au moins 1 anomalie du spermogramme.

Chez les patients présentant une varicocèle, une OATS modérée sera retrouvé. Le traitement de la varicocèle permet de lutter en 1ere intention de l'infertilité. La FIV ou l'ICSI peuvent être envisagés s'il y a la présence de facteurs d'infertilité féminine, mais dans ce cas la prise en charge des varicocèles ne sera pas en 1ère intention(31).

- *Le traitement pour la varicocèle sera invasif : chirurgical ou par embolisation.*

2.4. Causes Infectieuses :

2.4.1. Prostatite

La prostatite est une inflammation locale au niveau de la prostate. L'apparition de cette inflammation peut être responsable d'une diminution des spermatozoïdes et de leur qualité. L'apparition d'une augmentation de la température chez l'homme, peut provoquer un dérèglement de la spermatogenèse.

2.4.2. Épididymite

De même, une inflammation de l'épididyme peut être source de perturbation durant la spermatogenèse, toute variation de température pourrait avoir un impact négatif.

2.4.3. Infections sexuellement transmissibles (IST)

L'Urétrite et l'épididymite peuvent être causées par des IST, comme la chlamydia. Les infections génitales se retrouvent responsables d'hypospermie et donc d'une infertilité qui y est liée (29).

2.5. Causes anatomiques :

2.5.1. Cancer testiculaire

Une prise en charge en cancérologie peut avoir des effets négatifs sur la fertilité. Une préservation de la fertilité sera alors mise en place avant tout traitement si c'est le souhait du patient.

2.5.2. Traumatismes et Chirurgies

Une opération chirurgicale rétro-péritonéale ou pelvienne peut être la cause d'une aspermie, ou d'une hypospermie chez l'homme (29). De plus, cela peut potentiellement être responsable d'une éjaculation rétrograde comme vu précédemment. Dans ce cas la mise en place d'une préservation de la fertilité sera favorisée.

2.5.3. Atteintes neurologiques

Elles sont responsables d'une aspermie ou encore d'éjaculation rétrograde. Une atteinte des nerfs centraux ou périphériques peut avoir cet effet négatif sur la fertilité masculine. Dans le cas de Sclérose en plaques, diabète, maladie de Parkinson, 30% des sujets peuvent être atteints par ce trouble (29).

2.5.4. Atteinte des canaux *vas déférents* et vasectomie

La vasectomie est une technique de contraception masculine. Normalement à visée définitive, elle consiste en la ligature des deux canaux déférents, empêchant ainsi les spermatozoïdes de rejoindre le liquide séminal et ainsi d'être expulsé (32). Cependant, il arrive que certains hommes souhaitent revenir sur cette décision. Dans ce cas, une prise en charge chirurgicale peut être envisagée, de même qu'une ponction des spermatozoïdes dans le but de réaliser une FIV ou une ICSI. La mise en place d'une autoconservation de sperme est possible avant la réalisation de la vasectomie.

Il faut savoir que la réversion de la vasectomie, en rendant la perméabilité aux canaux, va dépendre du temps depuis lequel la vasectomie a été réalisée. Le taux de succès de grossesses diminue inversement avec le temps de la durée de la vasectomie. De plus, pour une vasectomie supérieure à 10 ans, il y a en plus un risque de blocage de l'épididyme qui sera à prendre en charge (33).

2.6. Causes congénitales :

2.6.1. Cryptorchidies

Il s'agit d'une absence de déscente d'un (80% des cas) ou des deux testicules (20% des cas) au niveau des bourses (34).

Repérée chez le sujet jeune, la prise en charge sera chirurgicale, de préférence avant les 2 ans de l'enfant. Dans 1 à 2 % des cas, une atrophie secondaire du testicule peut survenir (35) et engendrer impact sur la fertilité.

2.6.2. Absence congénitale des canaux déférents

Dans ce contexte, l'agénésie[6] bilatérale des canaux déférents (ABCD) est souvent citée. Il s'agit d'une affection présente dès la naissance, de transmission autosomique récessive. Cela représente 6 à 8 % des cas d'aspermies obstructives(36).

Le diagnostic est souvent posé lors de la recherche d'étiologie pour infertilité. Il mettra en évidence une aspermie de faible volume (<1 ml), un sperme acide (pH<7.0), ainsi que l'absence ou la petite taille des canaux déférents à la palpation. Cette absence de canaux est également fortement présente dans les cas de mucoviscidose(37).

Le traitement de l'infertilité repose sur une ponction de spermatozoïdes et la mise en place d'une FIV ou d'une ICSI.

2.7. Causes Génétiques :

➥ **Syndrome de Klinefelter**

Il s'agit d'une anomalie chromosomique de nombre, le sujet présentant un caryotype de type « XXY ». Il ne s'agit pas d'une anomalie rare, jusqu'à un garçon sur 600 serait touché (38). Les manifestations physiques sont rares, et la connaissance de ce syndrome ne se fait que tardivement. Il existe alors un hypogonadisme primitif, une faible taille des testicules ainsi qu'une faible concentration en testostérone. A l'âge adulte, l'homme souffre d'infertilité due à une aspermie. La cause exacte n'est pas encore connue(38).

- Pour la prise en charge de l'infertilité, une AMP peut être mise en place à la suite d'une biopsie ou d'une ponction testiculaire. Si des spermatozoïdes sont trouvés, il sera alors envisagé de réaliser une FIV ou une ICSI.

➥ **Micro-délétion du chromosome Y**

Le chromosome Y est important dans la spermatogenèse, puisqu'il contient de nombreux gènes, qui interviennent dans la régulation de celle-ci. Deux à vingt pour cent des patients qui sont infertiles par dysfonction de la spermatogenèse ont une micro-délétion du chromosome Y (39).

- L'aspermie et l'oligospermie sévère sont des signes évocateurs d'un problème génétique.

[6] Absence de formation d'un organe ou d'un membre lors de l'embryogénèse.

Certaines régions semblent plus particulièrement responsables de la diminution de l'aspect quantitatif et qualitatif des spermatozoïdes. Ces micro-délétions peuvent être multiples chez une même personne et engendrer plus ou moins de problèmes dans la spermatogenèse.

- *Prise en charge par une ICSI afin de permettre aux couples d'avoir un enfant. Autrement, une grossesse pourra avoir lieu avec un don de sperme.*

➥ **Fibrose kystique ou mucoviscidose**

Les femmes sont peu influencées par cette pathologie contrairement aux hommes, sur le plan de la fertilité. La fonction sexuelle est normale mais les patients sont infertiles. La mutation du gène CFTR est responsable de nombreux effets, et 1 à 2 % des cas d'infertilité possède cette mutation, induisant une absence de canaux déférents(40).

- Absence ou atrophie des canaux déférents. Les spermatozoïdes ne peuvent pas sortir lors de l'éjaculation.
- Agénésie congénitale bilatérale des canaux déférents.
  - Dans ces cas une FIV est envisageable après ponction de spz, car ils sont produits, l'atteinte étant mécanique.

Cette atteinte est non curable chirurgicalement, mais peut possiblement être prise en charge par FIV ou ICSI. Les taux de grossesse seront de 66% chez le patient infertile (40).

Le caryotype et la recherche de mutation du gène CFTR sont proposés aux hommes présentant une absence bilatérale des canaux déférents et / ou vésicules séminales.

Le risque des atteintes génétiques est la transmission à la descendance, dès lors que la conception a lieu. En effet, les techniques d'AMP permettent de pallier seulement pour un temps au problème, car elles ne guérissent pas de la pathologie. Celle-ci peut donc être transmise à la descendance. Il est donc nécessaire de tester la conjointe avant la conception.

2.8. Autre :

2.8.1. Chaleur excessive : environnementale

L'hyperthermie au niveau scrotal va induire une apoptose des cellules germinales et une fragmentation de l'ADN spermatique. Ces cellules sont très sensibles à la variation de température, la spermatogenèse se déroulant 2 à 4 °C en dessous de la température du corps

humain(41). Les effets peuvent être transitoires ou permanents en fonction de l'intensité, de la fréquence ainsi que de la durée de l'exposition. La chaleur peut être endogène ou exogène :

- Endogène : obésité, varicocèle, fièvre
- Exogène : expositions professionnelles, bain chaud, sauna.
    - Attention la position assise avec jambes croisées ou vêtement trop serré augmente également la température au niveau scrotal.

Une simple perturbation thermique au cours du cycle de spermatogenèse peut induire une infertilité passagère. Il est important de le savoir lors d'une prise en charge par AMP.

3. Causes communes d'infertilité

Les causes communes d'infertilité regroupent toutes les pathologies, les médicaments consommés, l'environnement du couple, qui peuvent par leur présence induire des troubles de la fertilité, que ce soit chez l'homme ou chez la femme sans distinction. Par conséquent, des pathologies endocriniennes ainsi que l'environnement des patients seront misent en causes.

3.1. Pathologies liées à l'axe hypothalamo-hypophysaire

3.1.1. Hyperprolactinémie

La prolactine est une hormone synthétisée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Elle est régulée par l'hypothalamus qui a un effet inhibiteur *via* la dopamine (2). *A contrario*, la sérotonine ou les opioïdes ont un effet stimulant sur la sécrétion de prolactine et sur les cellules lactotropes(2).

La présence de la prolactine va être responsable d'une inhibition de la sécrétion pulsatile de la GnRH et va entrainer une altération du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur la sécrétion de gonadotrophine. Chez la femme, elle crée une inhibition de production de progestérone par les cellules de la granulosa.

Lorsqu'elle est produite en grande quantité, différents effets seront observables :

Chez l'homme	Chez la femme
- Trouble sexuel - Diminution de la libido - Gynécomastie	- Aménorrhée et galactorrhée (= facteur le plus important) - Diminution de la libido - Prise de poids - Signe d'hyperandrogénie

Tableau 4 : Effets de l'hyperprolactinémie chez l'homme et la femme

Il s'agit donc de l'apparition d'un hypogonadisme secondaire par altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

- Chez l'homme, une absence de production de spermatozoïdes sera observée.
- Chez la femme, une absence de maturation folliculaire et d'ovulation sera observée.

D'autre part, la prolactine a un effet inhibiteur sur la kisspeptine qui est impliquée dans le fonctionnement de l'axe hypotalamo-hypohysaire (2).

3.1.2. Tumeur hypophysaire (pituitaire)

Les tumeurs hypophysaires sont des adénomes dans la plus grande majorité des cas (42). L'adénome hypophysaire est une tumeur bénigne qui se développe au niveau de l'hypophyse. Cette tumeur peut causer des troubles hormonaux et déréguler l'axe hypothalamo-hypophysaire, engendrant des problèmes de fertilité chez l'homme et la femme (43), par excès ou carence d'hormone.

La surproduction de prolactine peut être présente, et engendre les mêmes troubles que vu précédemment chez l'homme et la femme au niveau de la fertilité.

En cas de surproduction d'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone), un syndrome de Cushing sera présent et va engendrer des troubles de la fertilité.

3.2. Pathologies endocrines

3.2.1. Diabète

Le diabète est une pathologie chronique. Quel que soit le type, une influence sur la fertilité peut être présente. Bien que les effets sur la grossesse soient connus avec des risques pour la mère et le fœtus, la présence d'une infertilité causée par la pathologie est moins reconnue.

Chez l'homme, des études tendent à démontrer un effet du diabète sur la qualité et la mobilité des spermatozoïdes. Ainsi, il y aurait une augmentation de la fragmentation de l'ADN au niveau de l'acrosome, due à la présence de stress oxydatif, ou encore des modifications de la composition du liquide séminal (44). Il serait également responsable de cas d'éjaculation rétrograde.

Chez la femme diabétique de type 1 notamment, l'absence d'insuline a une action au niveau des ovaires mais également de l'hypophyse. De même, l'absence de leptine (hormone de la satiété) n'a plus d'effet sur les neurones à kisspeptine ce qui influence l'axe hypothalamo-hypophysaire (45).

Le non-équilibre de la pathologie peut induire des fausses couches (25) et crée de nombreux risques pour la mère et le fœtus. Une bonne prise en charge permet de limiter les effets néfastes sur la fertilité. La programmation d'une grossesse est préférable chez la femme diabétique et une perte de poids, ainsi qu'une diminution du niveau d'hémoglobine glyquée est souvent nécessaire. Le taux doit être inférieur à 6 % sinon il existe une contre-indication à une grossesse (46).

3.2.2. Cause thyroïdienne

3.2.2.1. Hyperthyroïdie

L'état est dit thyréotoxique. L'effet observé sera une augmentation de la SHBG. Cela va avoir des effets différents chez l'homme et la femme :

Chez l'homme	Chez la femme
- Dysfonction érectile - Altération de la spermatogenèse	- Retard pubertaire - Anomalie menstruelle (20% des femmes atteintes) (2) - Causé par le tabagisme

Tableau 5 : Effets de l'hyperthyroïdie chez l'homme et la femme

De manière générale on observe une augmentation en estradiol et testostérone.

La prise en charge de la pathologie permet de rétablir rapidement la fertilité.

3.2.2.2. Hypothyroïdie

On a ici l'effet inverse de l'hyperthyroïdie, avec une diminution de la SHBG. Les effets d'une telle diminution sont :

Chez l'homme	Chez la femme
- Dysfonction érectile - Altération de la spermatogenèse : anomalie morphologique - Altération de la libido	- Trouble de l'ovulation - Anomalie menstruelle (20% des femmes atteintes) (2) - Échecs d'implantation, fausses couches.

Tableau 6 : Effets de l'hypothyroïdie chez l'homme et la femme

De manière générale, une diminution en estradiol et testostérone sera observée. Elle est souvent associée à une hyperprolactinémie (47).

La prise en charge de la pathologie permet de rétablir rapidement la fertilité.

__Nb__ : Chez la femme, il est recommandé d'augmenter de 30% des apports en hormones thyroïdiennes durant toute la grossesse. Dans le même sens, l'OMS recommande un apport d'iode augmenté de 175 à 200 µg/J. Cet apport doit être favorisé par l'alimentation(2).

3.2.3. Cause surrénalienne

La **maladie de Cushing** est secondaire à une hyperproduction hypophysaire d'ACTH causée par un adénome hypophysaire (48). On observe une hyper-androgénie.

- Chez la femme, cela se manifeste par des irrégularités du cycle et une virilisation(48)
- Chez l'homme, cela peut impacter l'axe gonadique et créer une hypertrophie testiculaire et ainsi avoir des répercussions sur la fertilité (49)

Hyperplasie congénitale des surrénales : déficit en 21-hydroxylase, par mutation d'un gène contrôlant la production de cortisol et d'aldostérone(50). L'augmentation de l'ACTH va conduire à cette hyperplasie et conduira à une situation d'hyper-androgénie (2).

Obésité : Génère une aromatisation des androgènes testiculaires et surrénaliens. Des œstrogènes seront alors retrouvés dans le tissu adipeux(41).

3.3. Causes environnementales

3.3.1. Tabac

Les effets du tabac sur la fertilité sont de plus en plus reconnus. Il s'agit d'une des causes les plus décrites dans le cadre de l'infertilité environnementale.

Chez l'homme :

Les mécanismes d'action du tabac sur la spermatogenèse sont multiples :

1. Présence de métaux lourds (plomb, cadmium) = impact sur la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes.
2. Inflammation
3. Stress oxydatif

Ces facteurs vont induire une diminution de l'activité mitochondriale des spermatozoïdes et de l'intégrité de l'acrosome du spermatozoïde. De plus, le tabac favorise l'augmentation de la fragmentation de l'ADN.

Il existe également de possibles dysfonctions érectiles, réversibles à l'arrêt de la consommation (51).

La diminution du tabac (<10 cigarettes / J) permettrait d'éviter ces effets, avec une réversibilité rapide : un cycle complet de spermatogenèse(41).

Chez la femme : La consommation de tabac a un effet (52) :

1. Sur les ovaires : crée une diminution de la qualité des ovocytes
2. Sur le cycle menstruel
3. Sur la sécrétion des hormones stéroïdiennes
4. Sur l'état des trompes jusqu'à la possible implantation de l'embryon au niveau de l'utérus.
5. Diminution du taux d'implantation, et augmentation du risque de fausses couches.

La présence du stress oxydatif ainsi que la présence de métaux lourds ont un fort impact sur la fertilité.

Le tabagisme actif est associé à un retard à la conception, indépendant des facteurs tubaires d'infertilité. Il existe une relation dose-effet, réversible à l'arrêt de la consommation. Ce risque est également évoqué pour le tabagisme passif (51).

3.3.2. Alcool

Le mécanisme d'action de l'alcool (éthanol) sur l'axe gonadotrope est double, à la fois sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur les gonades. Il désynchronise la sécrétion pulsatile de la GnRH, ce qui implique donc une diminution de la LH et de la FSH et conduit donc à un hypogonadisme partiel(41).

Chez l'homme, cela va induire une toxicité au niveau du testicule : cellule de Leydig et de Sertoli. La sécrétion de testostérone sera diminuée cela conduit à un hypogonadisme partiel (41).

Chez la femme, des effets sur le cycle menstruel, sur la synthèse des hormones stéroïdes, ou encore sur l'implantation de l'embryon semblent impactés par la prise d'alcool (52).

Dans le cadre d'une AMP, la consommation d'alcool joue un rôle dans les chances du succès de la grossesse. Chez l'homme, une consommation dans le mois ou la semaine précédant la conception a un impact. La consommation d'un verre par jour (12g) la semaine avant le recueil du sperme augmente le risque d'échec de la tentative et un effet négatif sur les caractéristiques des spermatozoïdes avant une tentative d'AMP seront également observées (41).

3.3.3. Drogues

3.3.3.1. Cannabis

Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée en France et dans le monde (41,52).

Chez la femme, la consommation de cannabis et ses effets sur la fertilité sont encore controversés. Il semblerait que sa consommation ait un impact sur le cycle menstruel, en perturbant la durée de la phase folliculaire et de la phase lutéale. De plus, cela semble avoir un impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc sur la régulation des gonades.

Cependant la consommation de cannabis est fortement mise en cause dans l'infertilité de l'homme. Sa consommation semble inhiber la libération de GnRH et réduire la libération de testostérone par les testicules. Elle induirait également l'apoptose des cellules de Sertoli. De plus, elle aurait un effet direct sur le spermatozoïde, en diminuant sa mobilité et en induisant un début de réaction acrosomique. L'action semble être dose dépendante(41).

S'il y a une prise de cette drogue et nécessité de mise en place d'une AMP, il faudra d'abord une prise en charge en addictologie avant toute intervention avec une possible intervention d'une aide psychologique.

3.3.3.2. Opioïdes

Les opioïdes et dérivés semblent responsables d'une augmentation de prolactine, comme vu précédemment, induisant une infertilité par hyperprolactinémie (2).

3.3.4. Le poids – Indice de masse corporelle (IMC)

Le poids et l'IMC qu'ils soient très faible ou très élevée, ont un impact sur la fertilité.

Chez l'homme un surpoids est source d'altération des paramètres spermatiques (3). L'obésité androïde semble avoir un impact plus important. Une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire secondaire est observée ainsi que l'apparition d'un hypogonadisme hypogonadotrope partiel suite à une hyper-oestrogénie acquise (aromatisation des androgènes en œstrogènes au niveau du tissu adipeux).

Une oligospermie est retrouvée en cas d'IMC : Trop faible : <18,5 ou trop élevée > 30, voire > 40 dans le cas d'obésité morbide.

De même, l'obésité diminue les chances de succès dans les AMP. Une prise en charge nutritionnelle est nécessaire avant toute mise en place d'une AMP.

Chez la femme, un surpoids augmente l'infertilité de 27% et une obésité l'augmente de 78% (3). Le risque d'anovulation est multiplié par 4 si la femme a un IMC > 32 Kg/m^2. Souvent, un terrain SOPK sera présent.

Le surpoids et l'obésité diminuent la fertilité et favorisent l'apparition d'avortement spontané précoce.

L'obésité abdominale est mise en cause mais les mécanismes sont multifactoriels et sont encore incompris. La perte de poids et le contrôle de l'hyper insulinémie favorisent l'ovulation et augmentent la fertilité chez la femme(2).

Cas particulier de la chirurgie bariatrique (53):

La prise en charge de l'obésité repose dans certains cas sur la chirurgie bariatrique. Celle-ci permet une diminution rapide et importante du poids du sujet. Cependant il y a des répercussions sur la fertilité.

- **Chez l'homme**, il n'y a pas d'atteinte mécanique sur le système reproducteur, mais les effets sur la qualité du sperme montrent des données contradictoires. Il est donc préférable de proposer une préservation de la fertilité pour les hommes souhaitant pouvoir procréer ultérieurement.
- **Chez la femme**, une perte du poids de 5 à 10% permettrait une reprise de l'ovulation, perturbée auparavant par l'importance du poids (si patiente atteinte du SOPK). Cependant, la HAS (Haute Autorité de Santé) recommande un report de grossesse jusqu'à 18 mois (temps nécessaire pour obtenir une stabilisation du poids) avant le début d'une grossesse.

3.3.5. Toxines : Pesticides, produits chimiques

Perturbateurs endocriniens : définit par l'OMS en 2002 comme « *une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations* »

Ils sont responsables d'une interaction avec le système hormonal et le dérèglent causant de nombreux effets, notamment sur la fertilité. Ils peuvent modifier la production naturelle des hormones : œstrogènes, testostérone. Ils interfèrent avec leurs mécanismes de synthèse, de transport, ou encore d'excrétion (54).

Ethers de glycols : produit reconnu toxique pour la fertilité. Chez l'homme, il crée une altération de la fonction spermatique et la baisse de la qualité spermatique ne semble pas réversible. Chez la femme enceinte l'atteinte embryonnaire et fœtale est fortement présente(55).

Pesticides : De nombreuses incertitudes sont présentes chez l'homme comme chez la femme. Des études complémentaires sont nécessaires pour démontrer leur impact sur la fertilité. Cependant un stress oxydatif semble être causé par les pesticides et serait un mécanisme d'atteinte chez l'Homme(56).

3.3.6. Métaux lourds

Mercure : reconnu comme toxique du système nerveux central, notamment *in utero* ou dans l'enfance, le mercure ne doit pas être négligé. Il se retrouve majoritairement dans l'alimentation (poisson) (57).

Plomb : reconnu comme agent toxique sans seuil, il se stocke en majorité dans le squelette et pour une longue durée. Les enfants sont les plus exposés et risquent une diminution du développement sexuel. Le plomb diminue également la qualité du sperme : diminution de la mobilité des spermatozoïdes et altération de la morphologie (41). Il est important pour le couple cherchant à procréer de connaitre les sources d'exposition afin de les éviter(58).

Cadmium : fortement retrouvé dans le tabac et aussi dans l'alimentation. Il a un impact négatif sur la grossesse avec un risque d'interférences avec la possibilité de concevoir un enfant (51). Chez l'homme, il provoque une diminution de la mobilité des spermatozoïdes et une altération de la morphologie spermatique(41).

3.3.7. Exercice excessif

Bien que l'activité physique soit fortement recommandée, une pratique trop intense a un impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur l'altération de la production d'hormone (notamment hypothalamique). Cela peut induire une infertilité, notamment lorsque l'apport alimentaire n'est pas suffisant pour l'activité pratiquée (3). Sera donc observée une potentielle absence d'ovulation ou de production de spermatozoïdes.

3.3.8. Ondes électromagnétiques

La présence de nouvelles technologies, de téléphone portable constamment à porter du corps, pose aujourd'hui des questions quant à l'impact des ondes sur la fertilité. L'effet est encore mal connu sur l'altération de la fertilité féminine et masculine. De nombreuses informations contradictoires sont retrouvées dans la littérature.

Une des cibles majoritaires semble être la mitochondrie, responsable de la production de ROS (*reactive oxygène species*). Une dérégulation de leur production semble être une cause potentielle. Cependant les études ne sont pas toujours fiables et un manque d'uniformité et de preuves sont encore présents(59).

Il semblerait cependant que les hommes présentant déjà des anomalies spermatiques soient plus sensibles à celles-ci (41).

3.4. Causes médicamenteuses

3.4.1. Chimiothérapies et Radiothérapies

La prise en charge de nombreux cancers altère la fertilité par la forte toxicité que cela implique. Que ce soit par la prise de chimiothérapie, ou encore de radiothérapie, voir des deux associés, une atteinte est possible et une préservation de la fertilité avant son altération doit être mise en place pour les personnes qui le souhaitent.

Le code de la santé publique définit à l'article L2141-11 (60) :

« TOUTE PERSONNE DONT LA PRISE EN CHARGE MEDICALE EST SUSCEPTIBLE D'ALTERER LA FERTILITE, OU DONT LA FERTILITE RISQUE D'ETRE PREMATUREMENT ALTEREE, PEUT BENEFICIER DU RECUEIL ET DE LA CONSERVATION DE SES GAMETES OU DE SES TISSUS GERMINAUX, EN VUE DE LA REALISATION ULTERIEURE, A SON BENEFICE, D'UNE ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION, OU EN VUE DE LA PRESERVATION ET DE LA RESTAURATION DE SA FERTILITE. »

3.4.2. Stéroïdes anabolisants androgènes - compléments alimentaires pour sportif

L'ANSES a établi un rapport relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse (61). Les stéroïdes sont souvent pris en tant que compléments alimentaires chez les sportifs pratiquant le culturisme. Bien qu'interdit en France, cela n'empêche pas certaines personnes de les consommer. Les précurseurs des stéroïdes anabolisants sont des précurseurs androgéniques qui sont transformés en dérivés de la testostérone. De nombreux effets indésirables sont présents, notamment dans le cadre de la fertilité :

- Chez l'homme cela provoque une gynécomastie, ou une hypertrophie des gonades et donc une potentielle infertilité. De plus cela peut engendrer des problèmes prostatiques par une augmentation de la concentration circulante des estrogènes.

- Chez la femme, sera observée une masculinisation, un hirsutisme ou une aménorrhée, contribuant à une infertilité.

3.5. Causes idiopathiques

L'infertilité idiopathique, souvent appelée infertilité inexpliquée, se définit par l'absence de cause définie, après un interrogatoire et les examens réalisés dans le cadre de la recherche d'étiologie. Entre 15 et 25 % des couples infertiles seraient touchés (3,4). Dans ce cas, l'infertilité ne peut être attribuée à aucun des deux membres du couple.

La cause de l'infertilité pourra être découverte plus tardivement, voire un problème d'ordre psychologique peut parfois en être la cause.

La prise en charge de l'infertilité se fera parmi le choix des techniques d'AMP actuellement disponibles.

Partie 3 : Prise en charge de l'infertilité

Dans cette troisième partie, nous allons aborder la prise en charge des couples infertiles, de la première consultation réalisée avec un gynécologue jusqu'à leur prise en charge médicamenteuse si celle-ci est nécessaire. Nous aborderons également les différentes techniques de procréation médicale assistée qui sont actuellement utilisées.

En 2018, 148 711 tentatives d'assistance médicale à la procréation (AMP) ont été réalisées en France dans les centres dédiés. Parmi ces tentatives, 96% ont été réalisées entre gamètes du couple, les 4% restant faisant intervenir un don de gamète (62).

1. La primo-consultation

La primo consultation est le premier rendez-vous pris par le couple afin de venir parler de leur problème d'infertilité. En moyenne, 1 couple sur 8 va se présenter pour des difficultés à concevoir, et 10% des couples restent infertiles après 2 ans de tentative de procréation (3).

1.1. L'interrogatoire

L'interrogatoire est **primordial** lors de la 1ere consultation.

Il arrive souvent que la femme fasse la démarche seule pour un premier rendez-vous, mais il est nécessaire que les deux membres du couple soient présents (2).

Le but est d'établir un lien de **confiance** avec le couple, d'en apprendre plus sur celui-ci et de rechercher les **éventuels éléments pouvant induire une infertilité**, en vérifiant les conditions nécessaires pour une conception naturelle, ou la mise en avant de potentiels facteurs de risques et des pathologies éventuelles présentent chez les membres du couple. Il permet aussi de mettre en avant **l'aspect psychologique** du couple, et de savoir si les deux parties désirent vraiment la même chose.

Il est important de rappeler la **confidentialité** de l'entretien. La prise en charge sera souvent pluridisciplinaire et les deux parties doivent pouvoir parler librement. Il est possible, dans certains cas, que des rendez-vous se fassent séparément, afin que les deux puissent répondre librement aux questions sans honte. Cela est le cas notamment des rendez-vous avec le

psychologue ou encore le sexologue, de sorte que **tous les éléments nécessaires** au dossier soient donnés.

Il faut reconstituer **l'historique** des deux membres du couple et préciser l'ancienneté de l'infertilité (qui correspond à la date d'arrêt de la contraception), et cela afin d'établir un 1er pronostic.

Dans un 1er temps, les recherches porteront sur :

- Date d'arrêt de la contraception
- Depuis quand le désir d'enfant est présent
- La fréquence, la régularité, et la conformité (pénétration vaginale) des rapports

Ensuite, il sera important de connaitre :

Chez la femme

Les 3 facteurs primordiaux suivants :
- **L'âge** :
  o Chez la femme, c'est un facteur très important dans l'infertilité. A partir de 37 ans, une forte chute de la réserve ovarienne est observée, ce qui nécessite une prise en charge rapide, mais également une diminution de la qualité ovocytaire.
- La recherche de consommation de **toxique** : Tabac, alcool, drogue (cannabis)
  o Tabac souvent mis en cause dans l'augmentation du délai d'obtention d'une grossesse et de risques obstétricaux.
- Le **poids** :
  o IMC >30kg/m² = diminution d'un facteur 4 les chances de grossesse par rapport à un IMC normal,
  o De même une anorexie avec un IMC trop bas, est défavorable pour la femme car entraine des troubles de l'ovulation

Tableau 7 : primo consultation : interrogatoire de la femme

Chez l'homme
- La **qualité du sperme :** c'est un élément de recherche essentiel - La **profession** : elle peut avoir un impact par des produits chimiques, la température du lieu (la chaleur peut avoir un effet négatif surtout chez l'homme) - La recherche de consommation de **toxique** : Tabac, alcool, drogue (cannabis)   o Chez l'homme le cannabis peut induire une infertilité

Tableau 8 : primo consultation : interrogatoire de l'homme

Chez le couple	
- L'alimentation - La pratique d'un sport de haut niveau - La durée de vie commune - L'existence d'une grossesse antérieure (chez les 2 membres de couple) - Les antécédents d'infections génitales (chlamydia : peut créer une obstruction des trompes) - Maladies congénitales	- Consanguinité - Pathologie générale : HTA, diabète, obésité - Cancer et chimiothérapie ou radiothérapie - Traitements en cours - Les antécédents chirurgicaux - Motivations du couple - État psychologique - Une dysfonction sexuelle

Tableau 9 : primo consultation : interrogatoire du couple

1.1.1. En particulier chez la femme

Sera recherché plus particulièrement chez la femme :

- **Description des cycles** : 1ere règles, régularité, dysménorrhée, abondance, ménorragie, métrorragie, aménorrhée,
- Douleurs pelviennes, date de leur apparition, chronologie et localisation,
- Antécédents gynécologiques et obstétricaux,
- Contraception utilisée,
- Antécédents maladies thromboemboliques,
- Recherche du dernier frottis.

1.1.2. En particulier chez l'homme

Sera recherché plus particulièrement chez l'homme :

- Antécédents personnels,
- Trouble de l'érection,
- Infertilité dans couples antérieurs,
- Urétrite,
- Épididymite,
- Torsion testiculaire.

1.2. Les 1ers examens cliniques réalisés

Femme	Homme
Examen général : morphologie, pilosité, taille, poids, IMC, tension artérielle **Examens gynécologiques** : vulve, vagin, hymen, col, toucher vaginal, seins, galactorrhée **Frottis ou *test HPV*** et **mammographie** si femme > 37 ans	**Examen général** : morphologie, pilosité, taille, poids, IMC, tension artérielle **Par urologue***, ou en 2eme intention pour un examen urologique - Gynécomastie - **Varicocèle** (varice du cordon spermatique) - Cicatrice d'intervention - Examen de la prostate

Tableau 10 : 1ers examens cliniques chez l'homme et la femme

*L'urologue aide à traiter, le gynécologue est présent pour le dépistage, et l'interprétation du spermogramme.

En 1ère intention, nous pouvons d'ores et déjà faire le point sur la vaccination (Rubéole = femme / Coqueluche = couples / Varicelle = *si femme non immunisée*)

1.3. Tests et examens complémentaires

Afin de ne pas appliquer un traitement inadapté voire inutile, des tests complémentaires vont être nécessaires. De plus, cela permet d'éviter d'éventuelles complications aux traitements envisageables.

Chez la femme	Chez l'homme

<u>1ere intention :</u>
- Le bilan hormonal +++
  o AMH, FSH, LH, inhibine B
  o TSH
  o Progestérone
- Sérologies :
  o Varicelle rubéole, toxoplasmose
  o VIH, syphilis, Hépatite B et C
  o CMV, HTLV
  o Chlamydia (risque d'anomalie tubaire)
- Échographie pelvienne avec le compte des follicules antraux
- *Hystérosalpingographie*[7]
- Courbe de température *(ne se fait plus en routine)*
- Test de Huhner ou test post-coïtal [8] (réalisation du test controversée)
 	
<u>2ème intention :</u>
- Hystéroscopie[9]
- Cœlioscopie[10] (surtout en cas d'endométriose évidente)
- Si IOP : recherche des syndromes de l'X fragile, et de Turner (45X) et *bilan des autres axes hypothalamo-hypophysaires*
	<u>1ere intention :</u>
	- Spermogramme[11],
	- Spermocytogramme[12]
	- Spermoculture[13]
	
	Suivi par :
	- Test de migration survie[14] (donne une valeur indicative sur le choix d'AMP le plus adapté)
	
	<u>2ème intention :</u>
	- Bilan hormonal
	  o FSH, LH, testosterone, prolactine, TSH, inhibine B
	- Échographie testiculaire et prostatique
	- Caryotype < 10 M/ml de spz (le plus souvent Klinefelter)
	- Recherche de micro-délétion du Chromosome Y si spz et volume < 1M/ml.

Tableau 11 : examens complémentaires chez l'homme et la femme

[7] Hystérographie = visualisation de l'utérus et des trompes grâce à un produit de contraste
[8] Réalisé pour la visibilité de l'interaction glaire cervicale / sperme
[9] Hystéroscopie = visualisation de l'utérus grâce à l'introduction d'un hysteroscope jusqu'à l'utérus.
[10] Cœlioscopie = visualisation de l'intérieur de la cavité abdominale à l'aide d'une caméra, possible intervention chirurgicale gynécologique.
[11] Spermogramme = Examen des différentes caractéristiques du sperme
[12] Spermocytogramme = Analyse de la morphologie des différentes parties du spz
[13] Spermoculture = Recherche de bactéries dans le sperme
[14] Migration des spz afin d'évaluer leur mobilité

Conclusion :

A la fin de cette 1ere visite et des différents examens, il faut distinguer :

- Le couple à priori fertile
- Le couple incapable de concevoir sans traitement
- La nécessité d'examens plus précis
- Une infertilité relative

Dans certains cas, il peut y avoir une urgence : diminution de la réserve ovarienne ou altération des spermatozoïdes. Il sera dans ce cas nécessaire de mettre en place une préservation de la fertilité.

2. Techniques utilisées en PMA (tentatives en intra conjugal)

La procréation médicale assistée permet à des couples infertiles de concevoir. D'après le rapport médical et scientifique 2019 de l'agence de biomédecine, en 2018, 148 711 tentatives d'AMP ont été recensées (62).

La technique d'insémination intra-utérine (IIU) occupe la plus grande partie des techniques d'AMP utilisés avec 47 187 tentatives. Concernant les différents types de fécondations *in vitro* (FIV hors ICSI et ICSI), l'ICSI occupe la plus grande partie avec 40 671 tentatives en 2018 soit 67% des tentatives, contre 19 688 tentatives pour les FIV hors ICSI. Le transfert d'embryon congelé (TEC) représente 41 165 tentatives en 2018.

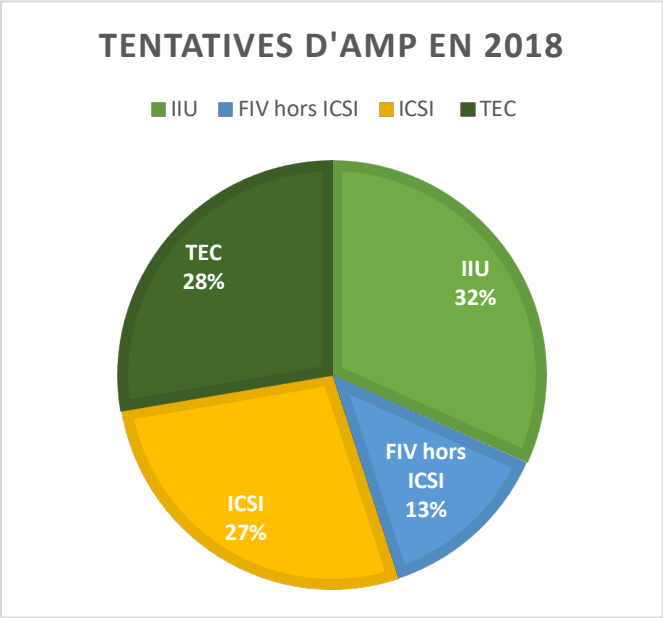

Figure 10 : Tentatives d'AMP en 2018

Les différentes techniques vont être abordées par la suite. Leur prise en charge fait intervenir différents traitements qui vont être disponibles en officine.

C'est à partir de ce moment-là que le pharmacien joue un rôle dans le processus de PMA. Il sera présent pour l'acte de dispensation et pour le suivi du couple.

2.1. La stimulation ovarienne

2.1.1. Utilité

Que ce soit une infertilité liée à l'homme, la femme ou encore mixte, le contrôle de la stimulation ovarienne est un élément essentiel qui va permettre la mise en place de toutes les techniques d'AMP. La stimulation constitue en elle-même, une solution éventuelle simple, lorsqu'une grossesse tarde à venir, sans technique d'AMP prévue pour la suite.

Elle reste à la base de toutes les autres techniques qui vont être mises en place dans le cadre d'une prise en charge de l'infertilité par une AMP.

2.1.2. But

L'objectif de la mise en place de la stimulation ovarienne est la maitrise de l'ovulation chez la femme. En effet, elle permet d'avoir un contrôle sur la croissance folliculaire ovarienne et sur le déclenchement de l'ovulation. La croissance folliculaire naturelle sera bloquée, et sera remplacée par un traitement adapté. Son contrôle est primordial dans la mise en place des techniques d'AMP.

2.1.3. Stimulation mono- ou multi-folliculaire

Il existe deux types de stimulation, la stimulation mono-folliculaire et la stimulation multi-folliculaire.

- **Stimulation mono-folliculaire** : utilisée dans le cadre de stimulation simple, d'insémination intra utérine (IIU), de transfert d'embryon congelé (TEC) ou de réchauffement d'ovocytes (ROV). Elle ne nécessite **pas de blocage de l'AHH**. Seront utilisés, uniquement, le citrate de clomifène ou les gonadotrophines et traitement associé pour favoriser une implantation de l'embryon.
- **Stimulation multi-folliculaire** : utilisée dans le cadre de FIV, ICSI. Elle va nécessiter un **blocage de l'AHH**, et donc l'utilisation de traitement le permettant (agonistes et antagonistes de la GnRH). Seront également utilisés les traitements permettant une stimulation et une favorisation de l'implantation de l'embryon.

2.1.4. Les traitements

Les stimulations vont plus ou moins déprendre des traitement suivants, en fonction de si la stimulation sera mono ou multi-folliculaire (63) :

- **Le blocage de l'ovulation : Agonistes de la GnRH, Antagoniste de la GnRH**
- **Les gonadotrophines et le citrate de clomifène (Clomid®)**
- **Les Inducteur de l'ovulation**
- **Les traitements de soutien et de maintien de la phase lutéale**

Ensemble, ces traitements vont permettre une induction de l'ovulation. A savoir que tout protocole d'induction de l'ovulation induit un risque intrinsèque d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

2.1.4.1. Agoniste de la GnRH

Les agonistes de la GnRH peuvent être utilisés dans les deux cas suivants :

- **Utilisation pour stimulation**. Présence d'un **effet « flair up »** induisant une augmentation d'hormone en début de prise, sur **48h** (2). Dans les protocoles agonistes courts, cela permet une stimulation rapide de la fonction folliculaire.
- **Utilisation pour la phase de désensibilisation**. Après la phase flair up, une **phase d'inhibition** de l'axe hypothalamo-hypophysaire se met en place. Cela permet le contrôle d'un pic éventuel de LH et l'inhibition des montées inter-cycliques de FSH.

Il existe des agonistes courts et des agonistes longs, les courts seront à administrer 1 fois par jour, tandis que les agonistes longs ne vont nécessiter qu'une seule administration et avoir un effet prolongé sur plusieurs jours.

	Agonistes longs	
	Décapeptyl® 3 mg	**Gonapeptyl® 3.75 mg**
DCI ***Classe***	Triptoréline Agoniste GnRH	Triptoréline acétate Agoniste GnRH
Indication	-Endométriose : max 6 mois -Infécondité féminine : induction de l'ovulation a visé d'une FIV -Traitement pré opératoire des fibromes utérins - Cancer du sein (hormono-dépendant)	- Fibrome, en préopératoire ou pour diminuer les douleurs et les hémorragies en cas de fibrome symptomatique -Endométriose confirmée symptomatique
Mécanisme d'action	Analogue de la GnRH naturelle entrainant la libération de gonadotrophines : augmentation de LH et FSH dans un premier temps puis diminution de leur taux.	
EI	L'effet d'arrêt de l'axe va induire la **diminution des œstrogènes** et donc favorisée les EI qui en découlent : - Diminution de la libido, sècheresse vaginale - Céphalée, maux de tête - Trouble du sommeil, de l'humeur, nervosité - Bouffée de chaleurs	
CI	Hypersensibilité, grossesse et allaitement	
Surveillance	- Peut diminuer la densité minérale osseuse - Risque de dépression	
Conseils et posologies	1 injection toutes les 4 semaines	1 inj toutes les 4 semaines

Tableau 12 : Agonistes long de la GnRH

	Agonistes courts	
	Décapeptyl® à 0,1	**Synarel® (pulv nasale)**
DCI ***Classe***	Triptoréline Agoniste GnRH	Nafaréline (acétate) Agoniste GnRH
Indication	- Infécondité féminine : intervient dans le protocole d'induction de l'ovulation.	- Endométriose - Désensibilisation hypophysaire dans un protocole d'induction de l'ovulation.
Mécanisme d'action	Analogue de la GnRH naturelle entrainant la libération de gonadotrophines.	
EI	- Liée à la diminution des œstrogènes - SHO	- Liée à la diminution des œstrogènes - Irritation de la muqueuse nasale
CI	Hypersensibilité, grossesse et allaitement	Hypersensibilité, hémorragie génitale non déterminée
Surveillance	- Peut diminuer la densité minérale osseuse - Risque de dépression	
Conseils et posologies	1 injection tous les jours à partir du 2ème jour du cycle. Jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation.	Avant administration : nettoyage du nez. Si prise de décongestionnant nasal : intervalle de 30 mins entre les 2 médicaments. Posologie : Une pulvérisation correspond à 200 microgrammes. - 1 à 2 pulv le matin - 1 à 2 pulv le soir

Tableau 13 : Agonistes courts de la GnRH

2.1.4.2. Antagoniste de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH interviennent pour la phase de désensibilisation. Ils n'ont pas d'effet « flair up » contrairement aux agonistes. Ils permettent directement l'obtention d'une phase d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cela permet le contrôle d'un pic éventuel de LH et l'inhibition des montées intercycliques de FSH.

Leur **effet est réversible à l'injection d'un agoniste** car l'affinité des antagonistes pour le récepteur est inférieure à celui des agonistes. Le Cétrotide® sera préférentiellement utilisé chez les patients obèses.

	Antagoniste de la GnRH		
	Orgalutran 0,25 mg®	**Fyremadel 0,25mg®** Biosimilaire Orgalutran®	**Cetrotide ®**
DCI ***Classe***	Ganirelix Antagoniste de la GnRH	Ganirelix Antagoniste de la GnRH	Cetrorelix Antagoniste de la GnRH
Indication	- Prévention des pics prématurés de LH, chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne		- Prévention des pics prématurés de LH chez les patientes incluses dans un protocole d'hyperstimulation.
Mécanisme d'action	Action compétitive sur les récepteurs de la GnRH, rapide, profonde, **réversible** induisant l'arrêt de la sécrétion de LH et FSH.		
EI	Réaction cutanée au point d'injection		- Réaction cutanée au point d'injection - SHO Sévère (peu fréquent)
CI	Hypersensibilité, grossesse en cours ou allaitement, pathologie ou altération rénale.		
Conseils et posologies	Injection abdominale, changement du point à chaque injection, favorisé une injection lente.		

Tableau 14 : Antagonistes de la GnRH

2.1.4.3. Médicament de la stimulation de la fonction ovarienne - Gonadotrophines et citrate de clomifène (Clomid®)

Le Clomid® (citrate de clomifène) est un traitement utilisé dans le but de stimuler la fonction ovarienne. Cependant, il arrive qu'en ville il soit prescrit en dehors des recommandations. La seule indication du traitement étant l'anovulation, notamment dû au SOPK. Il se peut en plus que le suivi par échographie ne soit pas forcément réalisé contrairement à des centres de procréation médicale.

Les gonadotrophines sont les médicaments de la stimulation ovarienne. Elles vont permettre d'induire une stimulation contrôlée, dans la prise en charge de l'infertilité.

Elles sont données dans le cadre de protocoles de FIV, en association avec d'autres traitements. Mais elles peuvent également être données seules dans le cadre d'une stimulation simple ou plus rarement en vue d'une Insémination intra-utérine. Elles interviennent également dans la prise en charge d'un hypogonadisme secondaire chez l'homme.

❖ Cas du Clomid®

	Médicament de la stimulation ovarienne **Clomid®**
DCI ***Classe***	Citrate de clomifène SERM = Selective Estrogen Receptor Modulators

Indication	Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :
	• Stérilité par anovulation ;
	• Stérilité par dysovulation :
	  ○ « Corps jaune inadéquat »,
	  ○ Phase lutéale courte,
	  ○ Syndrome des ovaires polykystiques.

Mécanisme d'action	Action par inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes au niveau hypothalamo-hypophysaire, ce qui induit une augmentation de la FSH et donc la maturation folliculaire.
EI	- Hypertrophie ovarienne, **trouble visuel** - Risque de grossesse multiple
CI	- Grossesse = effet tératogène et chez l'homme aussi - Kyste sauf SOPK - Adénome hypophysaire, hyperprolactinémie - Atteinte hépatique - Trouble de la coagulation
Surveillance	Sous surveillance médicale : Risque atrophie de l'endomètre. **Echographie**
Conseils	Une grossesse multiple est acceptée en PMA mais jusqu'à 2 follicules, d'où un contrôle attentif lors de cette période, on ne veut pas de grossesses multiples importantes : **attention certains praticiens ne font pas de suivi.** **On déclenchera max à 2/3 follicules matures**
Posologies	Dose initiale : 1 cp 50mg/J pdt 5 jours en début de cycle **avec monitorage** (écho a J12). • Si réponse monofolliculaire. : on peut continuer - max 6 cycles • Si réponses multifolliculaire : diminution à ½ cp par jour avec monitorage – max 6 cycles. Pas de réponse : on peut augmenter au maximum à 3 cp par jour max 6 cycles, si aucune réponse n'est observée : arrêt du traitement

Tableau 15 : Citrate de clomifène

❖ **Les gonadotrophines (en stimulation mono- ou multi-folliculaire)**

Les gonadotrophines ont pour but de **reproduire les effets des gonadotrophines naturelles**. Il s'agit de leur mécanisme d'action par un effet mimétique. Leurs modifications structurales ou leurs modes de fabrication vont différer et induire des différences avec les gonadotrophines naturelles, sans pour autant différer des effets recherchés.

Elles sont utilisées chez les 2 sexes :

- Chez la femme dans le cadre de développement de follicule mature
- Chez l'homme dans l'induction de la spermatogenèse

Elles ont toutes des effets indésirables (EI) et des contre-indications (CI) communes :

Effets indésirables Communs	Contre-indications Communes
- **Irritation au point d'injection** (liée au mode d'administration), - **Hyperstimulation** et risque de grossesse multiple, - Trouble digestif, - Choc allergique, - Accident thromboembolique (rare)	- Hypersensibilité à la substance, - Tumeur liée à l'Axe hypothalamo-hypophysaire : ovaire, seins, utérus, - Insuffisance gonadique primaire, - Saignements vaginaux d'origine indéterminée, - Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne (**hors SOPK**), - Malformation génitale incompatible avec la grossesse, - Myome utérin incompatible avec la grossesse

Tableau 16 : Effets indésirables et contre-indications communes des gonadotrophines

Nous allons voir dans la suite les différentes gonadotrophines classées selon leur origine.

➥ Développées à base de **<u>follitropine recombinante alpha</u>** (FSH), ce sont les hormones similaires aux gonadotrophines humaines.

	Follitropine alpha			
	Gonal-f®	Ovaleap® Biosimilaire Gonal-f	Bemfola® Biosimilaire Gonal-f	Pergoveris®
DCI ***Classe***	Follitropine alpha Gonadotrophine	Follitropine alpha Gonadotrophine	Follitropine alpha Gonadotrophine	Follitropine alpha Association avec LH Gonadotrophines
Indication	- Anovulation - Stimulation folliculaire - **Infertilité masculine** (hypogonadisme hypogonadotrope)			- Stimulation folliculaire
Mécanisme d'action	Effet mimétique des gonadotrophines naturelles.			Idem + action de la LH avec effet moindre comparé à la FSH
EI	Communs			
CI	Communes			
		Insuffisance testiculaire primaire		
Surveillance	Première injection sous contrôle médical			
Conseils et posologies	**<u>Chez la femme</u>** : De 25 à 450 UI - Stimulation ovarienne (AMP) : 150 à 225 UI à J2 ou J3 du cycle jusqu'à obtention d'un follicule puis suivi d'une injection d'hCG.			
	<u>Chez l'homme</u> : 150 UI 3 fois par semaine pendant 4 mois (minimum)			

Tableau 17 : Gonadotrophines - Follitropine alpha

- La **follitropine recombinante beta** (FSH) conçue par le génie génétique à partir de CHO (cellules ovariennes de hamster chinois), la séquence primaire est identique à celle humaine, cependant la glycosylation ne sera pas similaire à la FSH humaine.
- La **follitropine recombinante delta** est une FSH humaine, synthétisée à partir d'une lignée cellulaire humaine.

	Follitropine beta	Follitropine delta
	Puregon®	Rekovelle®
DCI ***Classe***	Follitropine beta Gonadotrophine	Follitropine delta Gonadotrophine
Indication	- Anovulation - Stimulation folliculaire - **Infertilité masculine** (hypogonadisme hypogonadotrope)	Stimulation ovarienne contrôlée : FIV et ICSI en priorité
Mécanisme d'action	Effet mimétique des gonadotrophines naturelles.	Effet mimétique des gonadotrophines naturelles
EI	Communs	- Céphalée, fatigue - Gêne et douleur pelvienne - SHO - Nausée, vomissement diarrhée - Torsion ovarienne (rare) et risque thromboembolique rare. - Douleurs annexes
CI	Communes	
Surveillance	1ere injection sous contrôle médical direct	
Conseils et posologie	Anovulation : 50 UI pdt 7 jours, augmentation si aucune réponse Stimulation : 100 à 225 UI en dose initiale pdt 4 jours, ajustement individuel ensuite en fonction de la réponse Chez l'homme : 450 UI / semaine, répartie en 3 doses de 150 UI en association avec hCG : 3 à 4 mois avant réponse,	Posologie en fonction du taux l'AMH présente chez la femme et en fonction de son poids.

Tableau 18 : Gonadotrophines – Follitropine beta et delta

➥ Les **<u>ménotropines</u>** sont des associations de FSH et LH, dont l'activité de la FSH est supérieure à celle de la LH.

	Ménotropine	
	Fertistartkit®	Menopur®
DCI ***Classe***	FSH urinaire + LH Ménotrophine	FSH / LH placentaire Ménotropine
Indication	- Anovulation (après non-réponse au Clomid® - Stimulation folliculaire	- Anovulation - Stimulation folliculaire - **Infertilité masculine** (hypogonadisme hypogonadotrope)
Mécanisme d'action	Effet mimétique des gonadotrophines naturelles.	
EI	Communs	
CI	Communes	
Conseils et posologies	La poudre doit être reconstituée avant l'administration et l'administration doit être lente. Possible auto-injection - Anovulation : 75 à 150 UI sur 7 jours, réévaluation - Stimulation : 150 à 225 UI / J, max 450 UI	

Tableau 19 : Gonadotrophines – ménotropines

➥ Autres gonadotrophines

	Autres		
	Elonva®	Fostimonkit®	Luveris ®
DCI ***Classe***	Corifollitropine de longue durée d'action Gonadotrophine	Urofollitropine Gonadotrophine	LH Gonadotrophine
Indication	Stimulation ovarienne contrôlée	- Anovulation - Stimulation folliculaire	Stimulation du développement folliculaire en association avec une FSH
Mécanisme d'action	Effet mimétique des gonadotrophines naturelles		
EI	Communs		
CI	Communes		
Conseils	1 inj/ semaine	Anovulation : 75 à 150 UI sur 7 jours, réévaluation Stimulation : 150 à 225 UI / J	Poudre à reconstituer 75 UI par jour avec FSH

Tableau 20 : Gonadotrophines – autres

2.1.4.4. Déclenchement de l'ovulation

Le déclenchement de l'ovulation peut être simple ou double.

Afin de permettre ce déclenchement, il existe l'hCG chorionique. Aujourd'hui, il n'existe qu'un seul représentant : l'Ovitrelle®.

	Médicament d'induction de l'ovulation
	Ovitrelle®
DCI ***Classe***	Gonadotrophine chorionique humaine recombinante (*via* CHO) Hormone sexuelle et modulateur de la fonction génitale
Indication	- Déclenchement de la maturation folliculaire précoce, après utilisation de médicaments stimulant la croissance folliculaire. - Déclenchement de la maturation folliculaire finale - **Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogenèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités contenant de la FSH(64).**
Mécanisme d'action	Substitution de l'hormone lutéinisante (LH) et déclenchement de l'ovulation
EI	Fatigue, réaction au point d'injection, SHO, céphalée
CI	Hypersensibilité, tumeur hypothalamo-hypophysaire, ovaire, utérus, seins, hypertrophie ovarienne, kystes, Insuffisance ovarienne primaire
Surveillance	L'ovulation va se produire 36 à 40h après l'injection

Tableau 21 : Ovitrelle

Dans le cadre du déclenchement, si un protocole antagoniste est utilisé, il est possible de permettre le déclenchement par l'injection de Décapeptyl® 0,1mg :

- Déclenchement par l'injection de 3 ampoules de Décapeptyl 0,1 mg ®.
    - Dans le cadre d'un SHO, il est préférable d'utiliser ce mode de déclenchement (65)

Il est parfois possible d'envisager un protocole de double déclanchement associant dans ce cas :

- Une dose d'hCG : Ovitrelle ®
- 2 ampoules de Décapeptyl® 0,1mg

Ce protocole de double déclenchement est envisagé lorsque la qualité ovocytaire doit être améliorée (66).

2.1.4.5. Phase de soutien lutéal

Quelle que soit la technique qui sera utilisée pour lutter contre l'infertilité du couple (IIU, FIV, Induction d'ovulation, transfert d'embryon), une supplémentation en progestérone sera toujours associée à la prise en charge. En effet, il est impossible de savoir si l'endomètre sera de qualité ou n'aura pas été altéré à la suite d'une technique, sauf dans le cas de stimulation multi folliculaire (FIV) où les protocoles utilisés endommagent la qualité de l'endomètre. Cela permet en plus de soutenir le corps jaune produit après l'ovulation.

	Médicaments de la phase de soutien lutéal		
	• **Utrogestran 200®** • **Estima®** • **Progestan®**	**Duphaston®**	**Progiron®**
DCI ***Forme*** ***Classe***	**Progestérone** **Ovule** **Progestatif**	Dydrogestérone Comprimé voie orale **Progestatif**	Progestérone Injectable **Progestatif**
Indication	- Substitution dans les insuffisances ovariennes - Supplémentation en phase lutéale - Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles spontanée induit en cas d'hypofertilité primaire ou secondaire (Dysovulation ++) - Menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale (jusqu'à 12 semaines de grossesse)		Supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'une AMP chez la femme qui ne tolère pas de préparation vaginale.
Mécanisme d'action	Propriété de la progestérone = gestagène, anti estrogène, faible anti androgène, anti-aldostérone.		
EI	Pas d'intolérance par voie vaginale	Céphalées, migraines, troubles des règles	Céphalées, douleur abdominale, nausée, vomissement, constipation, tensions mammaires et douleur, perte vaginale
CI	Altération grave de la fonction hépatique	Hypersensibilité, tumeurs progestatifs dépendants, saignement vaginal d'origine inconnu	Hypersensibilité, saignement vaginal d'origine inconnu, altération hépatique, tumeur progestatifs dépendants, antécédents de trouble thromboembolique
Conseil	20 mg max par prise, jusqu'à 600 mg / J voir 1200mg Augmentation progressive de dose en FIV	1 à 3 CP selon cycle (Traitement favorisé au sien de l'AP-HM)	**Non remboursé**

	- 100mg à J 13 et J 14 - 200 mg de J 15 à J25 Jusqu'à 600 mg par jour répartie en 3 prises. Durée de la supplémentation jusqu'à J 60 voir jusqu'à 12 semaines de grossesse	Poso : 3 fois / Jour	

Tableau 22 : Médicaments de la phase de soutien lutéal

2.1.5. Protocole de stimulation simple

Dans le cadre d'une simple stimulation ovarienne de la patiente, ce sont simplement les gonadotrophines qui seront utilisées, sans intervenir sur un blocage de l'axe. Sauf exception, s'il est nécessaire de décaler le jour du déclenchement, dans ce cas il y aura également des injections d'antagonistes.

La patiente sera également suivie par échographie pour évaluer la réponse au traitement. Il y aura un déclenchement lorsque les follicules seront de taille suffisamment importante. L'ovulation aura lieu 36 à 40h après l'injection. Le couple devra avoir des rapports pour essayer de concevoir naturellement.

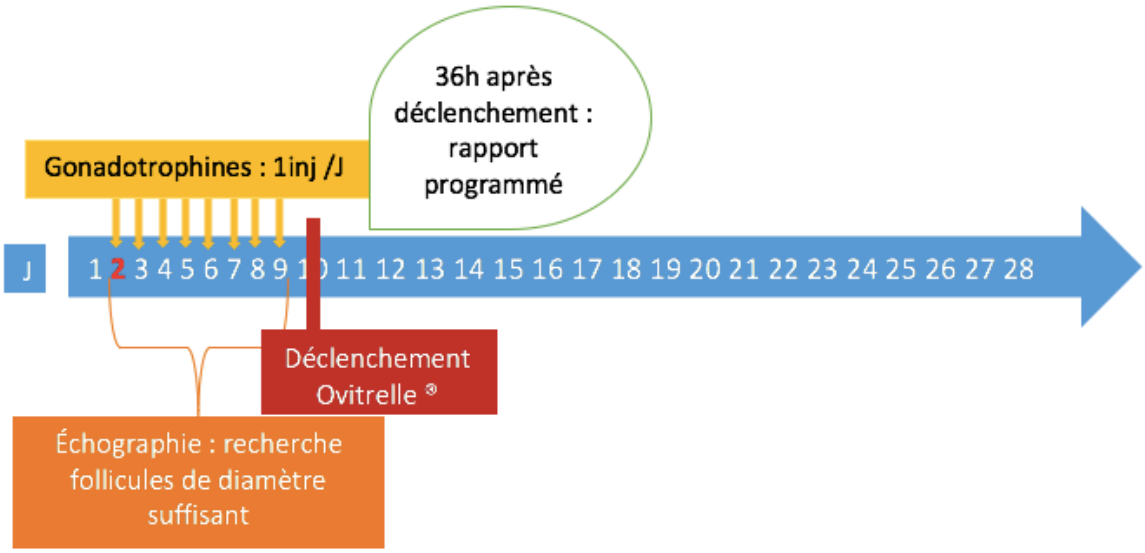

Figure 11 : Protocole stimulation simple

2.2. Insémination intra utérine

2.2.1. Principe

L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique qui consiste à injecter les spermatozoïdes (préalablement préparés) dans la cavité utérine en passant par le col de l'utérus, après induction de l'ovulation chez la femme. Cela permet d'éviter les problèmes liés à l'interaction des spermatozoïdes et de la glaire(67).

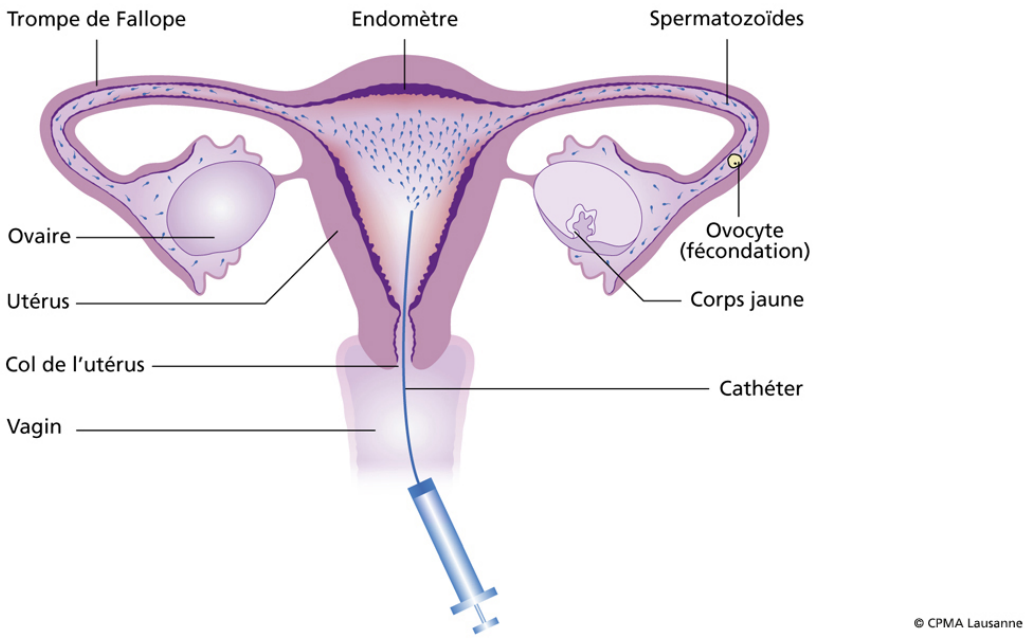

Figure 12 : Schéma de l'insémination intra utérine (68)

L'IIU est favorisée lorsqu'au moins une des trompes de la femme est **perméable** et que l'ovulation est homolatérale à la trompe perméable. Il s'agit de conditions obligatoires pour que la technique fonctionne. Cette technique sera préférentiellement choisie dans les cas suivants :

- La femme présente une anomalie au niveau du col de l'utérus : insuffisance qualitative et/ou quantitative de glaire cervicale, test de HÜNHER négatif, antécédent de conisation[15],
- L'homme présente une anomalie modérée de la qualité du sperme : **OATS,**
- L'homme présente un trouble de l'éjaculation,
- L'infertilité est inexpliquée après échec d'induction d'ovulation simple.

<u>La préparation du sperme :</u>

- Recueil du sperme (par masturbation) : une abstinence de moins de 7 jours et de plus de 48h avant le recueil est recommandée. En général, il est recommandé d'avoir 2 à 3 jours d'abstinence.

<u>Nb</u> : en cas de recours à un donneur des paillettes de sperme du donneur seront récupérés.

- Traitement *in vitro* :
    - Sélection des spermatozoïdes les plus mobiles

[15] Conisation : intervention chirurgicale permettant d'ôter une partie du col de l'utérus dans le but de prévenir un cancer du col de l'utérus.

- Amélioration de leur mobilité
- Lavage et centrifugation

Cas particulier de l'insémination intrapéritonéale : technique appliquée lorsqu'il est impossible de franchir le col. Il s'agit d'une injection des spermatozoïdes à travers la paroi du vagin pour atteindre directement le lieu de la fécondation. D'après l'agence de Biomédecine, entre 2016 et 2017, cette technique n'a pas été réalisée en France (69).

2.2.2. Protocole

Afin de permettre l'IIU, la femme va suivre un protocole de stimulation simple, où seront simplement utilisé les gonadotrophines, sans intervenir sur un blocage de l'axe. L'IIU se fait 36h après l'injection d'hCG, ce qui correspond au temps nécessaire pour que l'ovulation ait lieu. L'IIU peut avoir lieu 1h30 à 2h après le recueil du sperme et sa préparation.

Par la suite, une supplémentation en progestérone sera mise en place, afin de soutenir la phase lutéale chez la femme et sera poursuivie jusqu'au test de grossesse, 14j après l'IIU. Si la patiente tombe enceinte, le traitement sera poursuivi une semaine de plus.

La patiente sera suivie par échographie pour évaluer la réponse au traitement. A la suite de cette stimulation et lorsque les follicules observés sont de taille suffisante (entre 16 et 21 mm), l'ovulation sera déclenchée. La présence de 2 follicules est l'objectif recherché. Il se peut que des grossesses gémellaires soient présentes, et il est nécessaire d'informer le couple de ce risque. Vingt pour cent des grossesses seront gémellaires (67) du fait de l'induction de l'ovulation.

En cas de réponse trop importante de la patiente (> 2 follicules matures) la tentative sera annulée. S'il existe 3 follicules et qu'il s'agit de la dernière tentative de la patiente, en fonction du contexte, l'IIU sera tout de même envisagée.

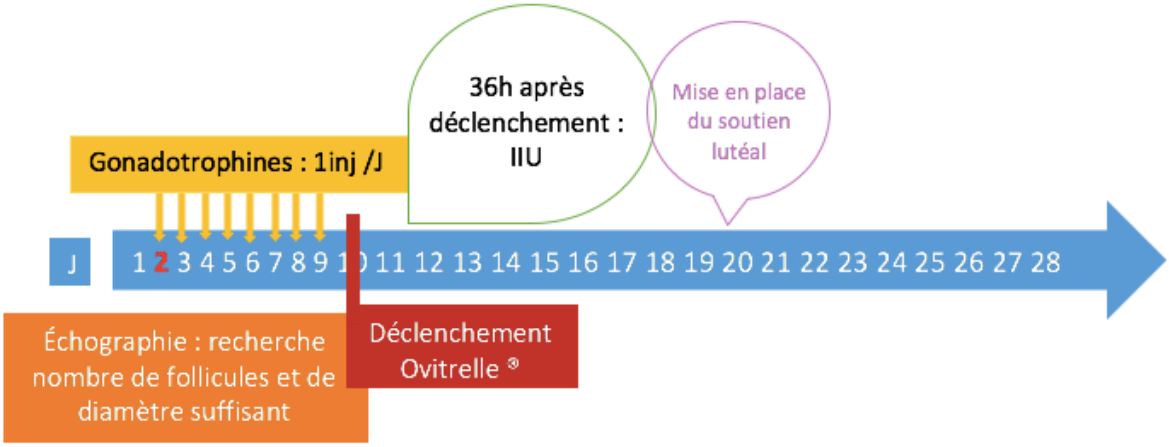

Figure 13 : Protocole IIU

L'IIU est une technique indolore pour la femme. Un test de grossesse sera réalisé 20 jours après l'injection afin de vérifier la réussite de la technique.

2.3. Les techniques de fécondation in vitro

2.3.1. Principe

La fécondation *in vitro* (FIV), est une technique dont le principe consiste en la mise en contact de l'ovule et du/des spermatozoïde(s) en dehors de la cavité utérine, avant d'être réinjectés, afin de poursuivre la grossesse de manière classique. Il existe deux possibilités, la FIV classique, qui met l'ovocyte au contact des spermatozoïdes et l'injection intra cytoplasmique (ICSI) où un seul spermatozoïde sera sélectionné pour être injecté directement dans l'ovocyte(70).

La FIV simple ou l'ICSI seront favorisées lorsque les conditions naturelles ne permettront pas la rencontre physique entre l'ovocyte et le spermatozoïde.

Elles se composent de 5 étapes :

1. La stimulation ovarienne
2. Le recueil des ovocytes et du sperme
3. La fécondation
4. Le transfert des embryons dans l'utérus
5. Le soutien lutéal

Toutes les étapes seront similaires dans les deux cas, exceptée l'étape de la fécondation. Dans l'ICSI la rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde nécessite au préalable :

- Le retrait de la *corona radiata* présente autour de l'ovocyte, à l'aide d'enzymes naturellement sécrétées par la femme afin de faciliter la pénétration du spermatozoïde. Cela correspond à l'étape de décoronisation,
- Un seul spermatozoïde sera sélectionné, et subira les modifications nécessaires, avant d'être injecté dans l'ovocyte. La suite sera similaire à la FIV classique.

Déroulement de la FIV :	**Déroulement de l'ICSI :**
Stimulation multi-folliculaire	
- Ovocytes = La ponction : dans les 36h suivant l'injection d'hCG. - Sperme. Il sera analysé et seuls les spermatozoïdes les plus mobiles seront sélectionnés.	
- Mise en contact entre l'ovocyte et les spz. - Incubation pendant 24h - Observation de la fécondation et des premiers stades de division cellulaire les jours suivants.	- Injection du spz dans l'ovocyte. - Incubation pendant 24h. - Observation de la fécondation et des premiers stades de division cellulaire les jours suivants.
Généralement à J2 ou J3, mais parfois à partir du stade de blastocyste (J5/6).	
Après la ponction, des hormones peuvent être prescrites, afin de favoriser l'implantation et d'épaissir l'endomètre, le but étant de favoriser l'implantation de l'embryon.	

Figure 14 : FIV vs ICSI

Lors d'une technique de FIV simple ou d'ICSI, plusieurs embryons sont obtenus. Ceux qui ne seront pas utilisés peuvent faire l'objet d'un transfert d'embryon congelé (TEC) ultérieurement.

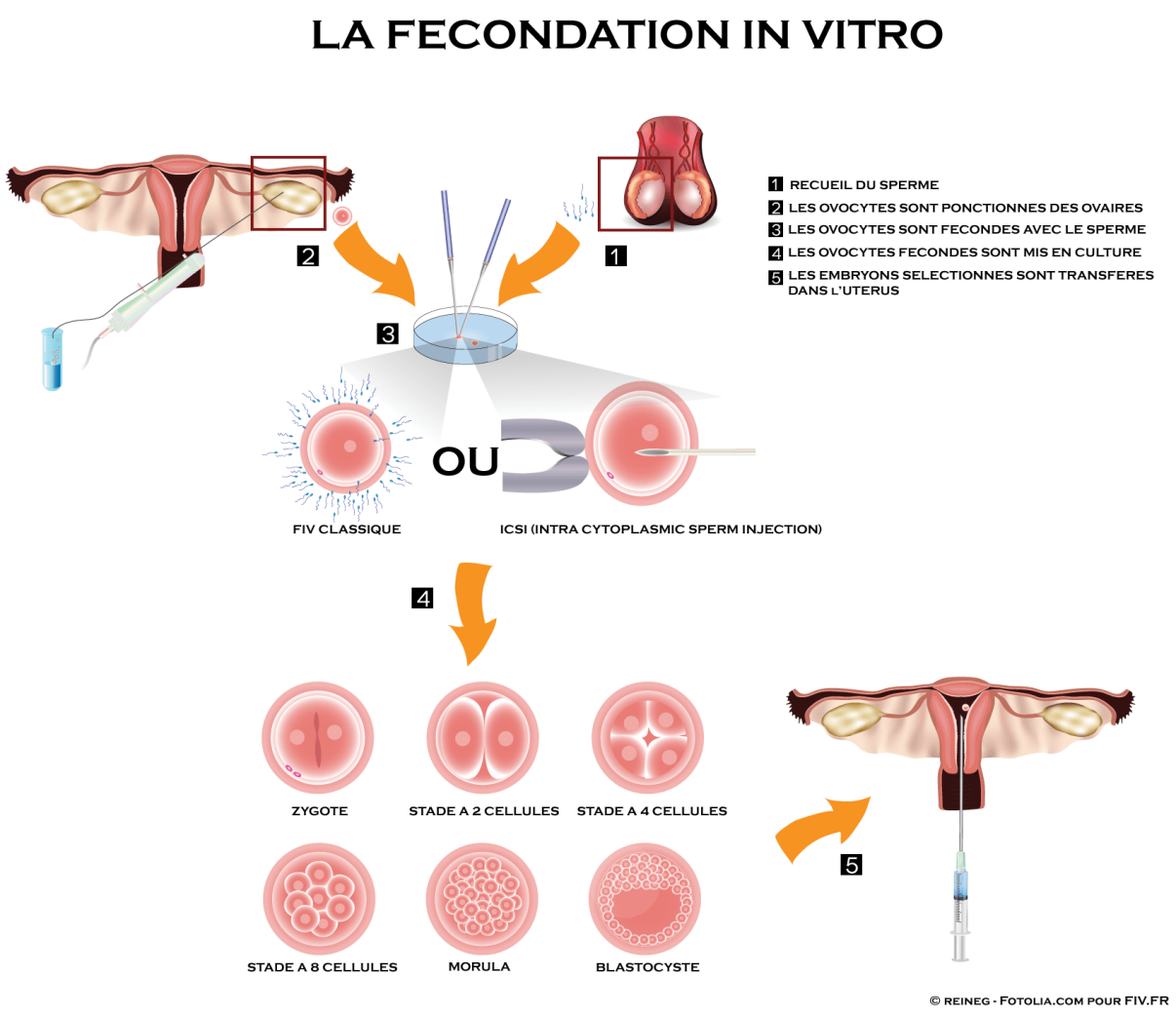

Figure 15 : schéma FIV et ICSI (71)

2.3.2. Les protocoles de stimulation multi-folliculaire en FIV ou FIV ICSI

Différents protocoles existent pour la stimulation ovarienne dans le cadre de FIV ou FIV ICSI. Certaines techniques sont à favoriser selon certaines pathologies.

Le but recherché lors de ces protocoles est bien souvent la désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les protocoles sont décrits ci-dessous.

2.3.2.1. Protocoles Agonistes

2.3.2.1.1. Agoniste Long

Il s'agit d'un protocole utilisé actuellement qui sera souvent favorisé en cas d'endométriose. Le principe est d'injecter (à J2 ou J22 du cycle) un agoniste de longue durée d'action qui va avoir un effet sur tout le cycle.

A J 15 du cycle, après l'injection, une échographie sera nécessaire en plus d'une prise de sang avec recherche de LH, des œstrogènes et de progestérone pour vérifier la « mise au repos des

ovaires » et l'absence de kystes fonctionnels. Ces hormones doivent avoir un faible taux. L'absence d'effet flaire-up est également recherché. Une vérification de l'état de l'endomètre sera réalisée, celui-ci doit être fin.

L'introduction des gonadotrophines se fera après le contrôle, pour une durée moyenne de 8 à 12 jours. Ensuite le déclenchement par Ovitrelle® sera effectué. Par la suite, un soutien lutéal va être envisagé.

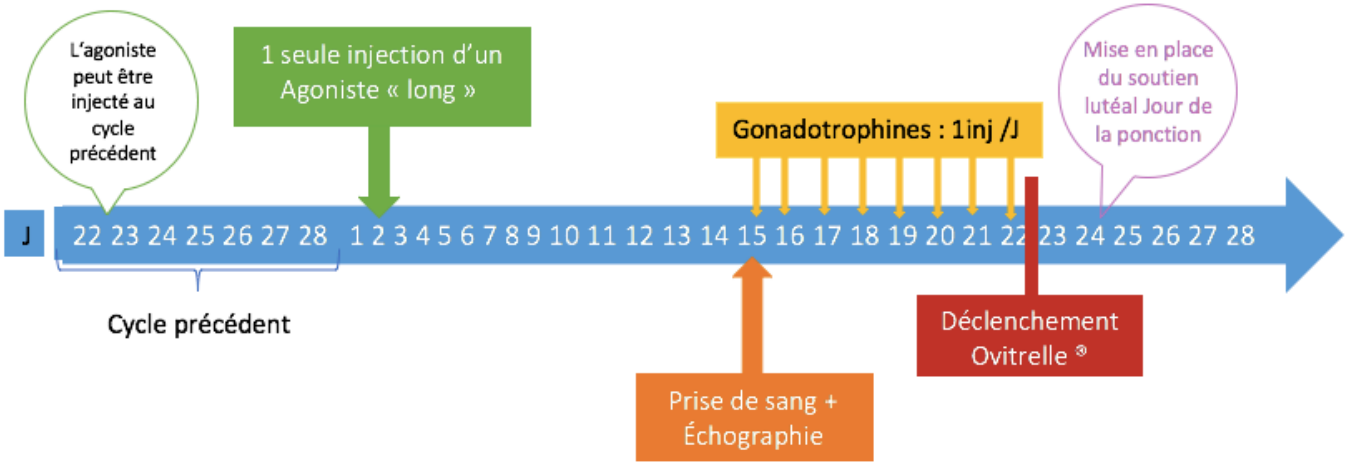

Figure 16 : Protocole long, agoniste long

2.3.2.1.2. Agoniste quotidien, protocole long

Il s'agit d'un protocole qui était davantage pratiqué antérieurement. Il reste cependant utilisé dans des cas de baisse de la réserve ovarienne.

Le principe est d'injecter un agoniste de courte durée d'action, avec une injection par jour. Il s'agit d'un protocole contraignant pour la patiente.

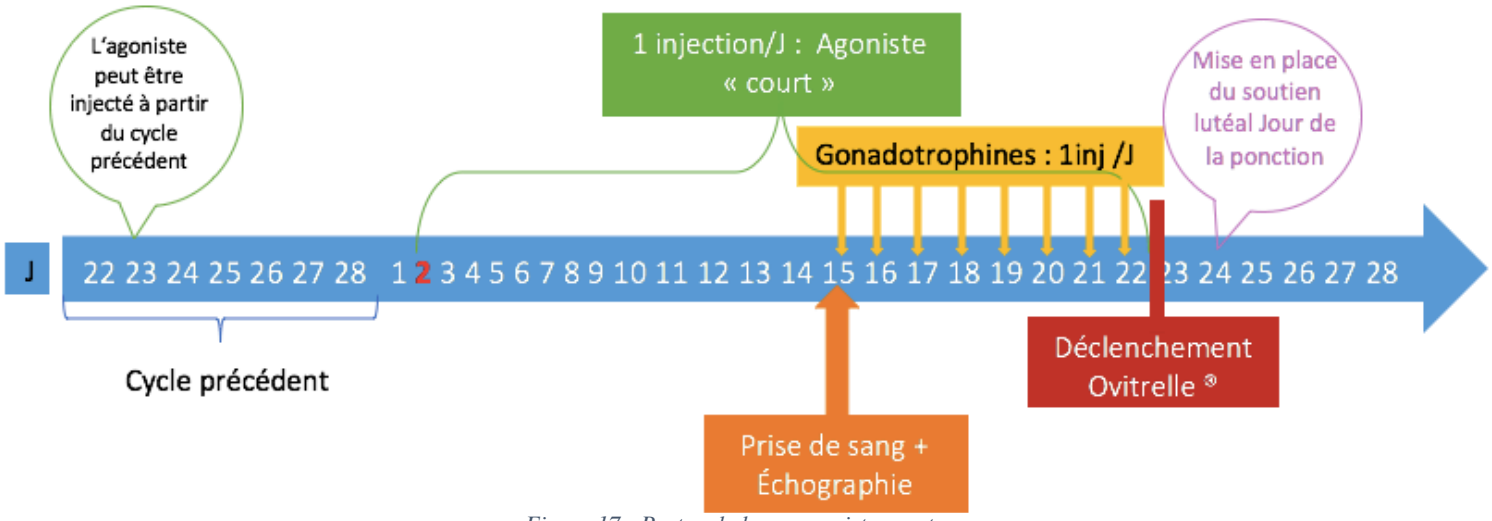

Figure 17 : Protocole long, agoniste court

2.3.2.1.3. Agoniste court

Il s'agit d'un protocole utilisé dans les cas de baisse importante de la réserve ovarienne.

Ce protocole se base sur l'effet « flair up » des agonistes. Ils sont injectés en début de cycle afin de stimuler la production d'un follicule. Par la suite, les gonadotrophines seront ajoutées. Le déclenchement se fera avec une dose d'hCG.

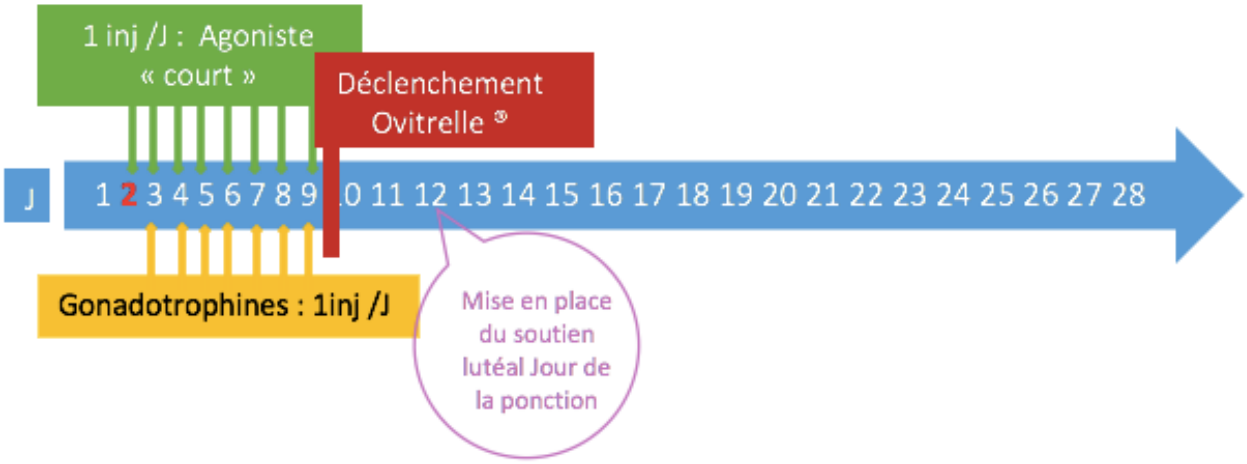

Figure 18 : Protocole court, agoniste court

2.3.2.2. Protocoles antagonistes

Il existe deux types de protocoles dans le cadre de l'utilisation d'antagonistes. Un dit « à jours fixes » c'est-à-dire que les traitements seront administrés à 4 ou 5 jours de stimulation par gonadotrophines. Et un autre dit « à jours flexibles », où la femme sera suivie quotidiennement par une échographie, à la recherche d'un follicule de taille supérieure à 14mm, avant d'ajouter le traitement antagoniste.

Dans ces protocoles, la mise en place d'un pré-traitement par œstradiol peut être envisagée afin de programmer le nombre de ponctions ovocytaires à réaliser dans un centre pour un jour donné.

2.3.2.2.1. A jours fixes

Les gonadotrophines commencent à être injectées à J2 du cycle de la femme, et seront injectées 8 jours consécutifs. A J6, soit 4 jours après le début des injections de gonadotrophines, les antagonistes vont commencer à être injectés, jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

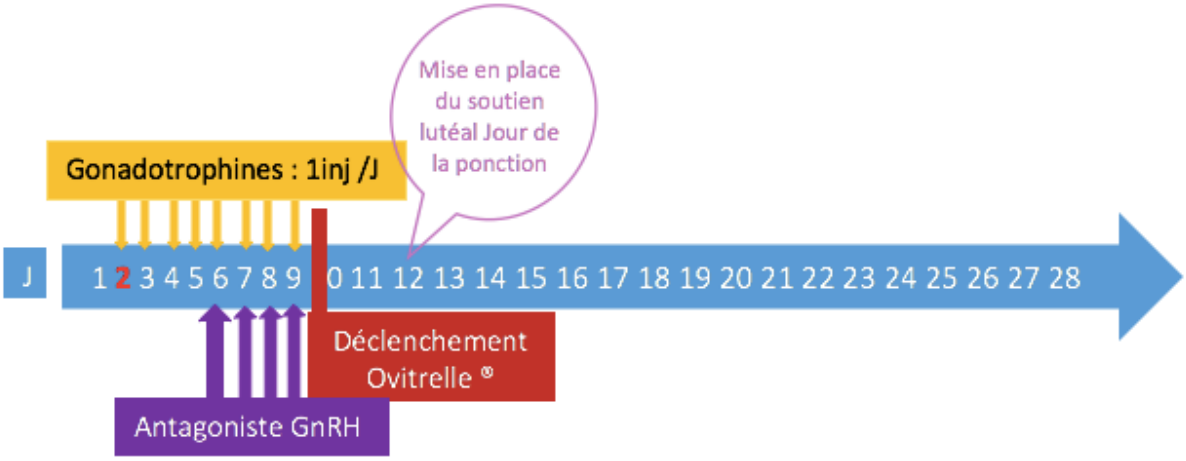

Figure 19 : protocole antagoniste à jours fixes

2.3.2.2.2. A jours flexibles

De même que pour le protocole à jours fixes, l'injection des gonadotrophines va débuter à J2 du cycle. Une échographie sera réalisée tous les jours. Lorsqu'un follicule de diamètre supérieur à 14mm est observé, l'antagoniste est ajouté.

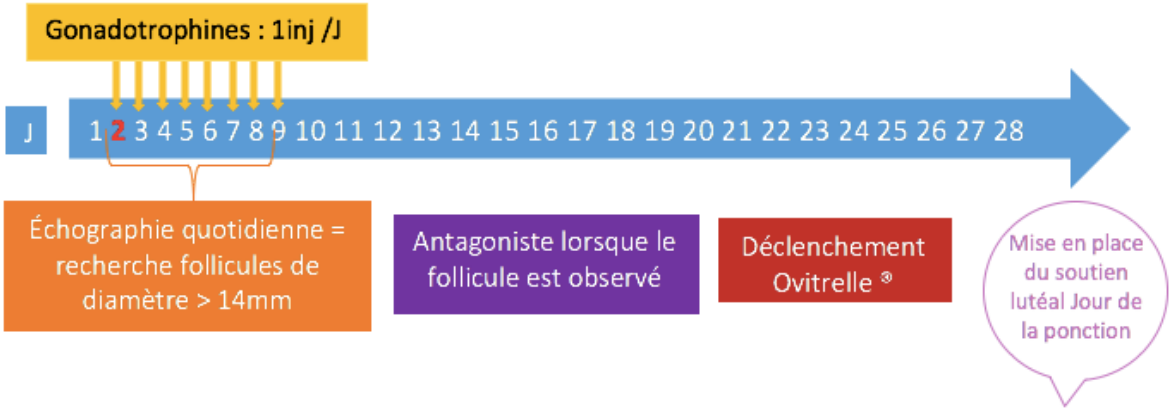

Figure 20 : protocole antagoniste à jours flexibles

2.3.3. Transfert d'embryon congelé (TEC) et Réchauffement d'ovocytes (ROV)

Lorsqu'une technique de fécondation *in vitro* est réalisée, plusieurs ovocytes sont prélevés et plusieurs embryons sont préparés.

Ils ne pourront pas tous être injectés dans la cavité utérine. Ceux non utilisés peuvent faire l'objet d'une congélation. Attention, le processus de congélation/décongélation n'est pas sûr

pour tous les embryons / ovocytes. Certains ne résisteront pas à la technique et ne pourront pas être utilisés par la suite(72).

Après décongélation, ils pourront être utilisés afin de permettre une nouvelle tentative de grossesse, **sans réitérer un traitement de stimulation multi-folliculaire**.

Les TEC ou les ROV peuvent être réalisés en **cycle spontané**, **stimulé** ou encore en **cycle substitué**.

Concernant le cycle substitué, il s'agit d'un traitement substitutif hormonal (TSH), utilisé quand l'ovulation mono-folliculaire est impossible (ex : SOPK, insuffisance ovarienne, ou chez les patientes endométriosiques). Il nécessite, parfois, au préalable une injection de décapeptyl® 3 mg, notamment lorsque les patientes sont endométriosiques ou lorsque la patiente est receveuse d'ovocyte (en synchronisation avec la donneuse).

Dans ce cadre, seul l'endomètre va être stimulé afin qu'il soit prêt à accueillir l'embryon, le traitement commence à J1 du cycle.

La patiente va prendre un traitement hormonal substitutif, un cycle artificiel va être réalisé en deux temps :

1. Dans un premier temps, il y aura une supplémentation en œstrogènes uniquement.
2. Dans un deuxième temps, lorsque l'endomètre sera assez épais, une association avec de la progestérone sera ajouté. A partir de ce moment-là, la planification du transfert et le jour seront déterminés, en fonction du nombre de jours de l'embryon.

Le traitement œstrogène et progestérone va être prolongé trois mois après le début de la grossesse, car il y a une absence de corps jaune. A partir de 3 mois, le placenta va prendre le relais.

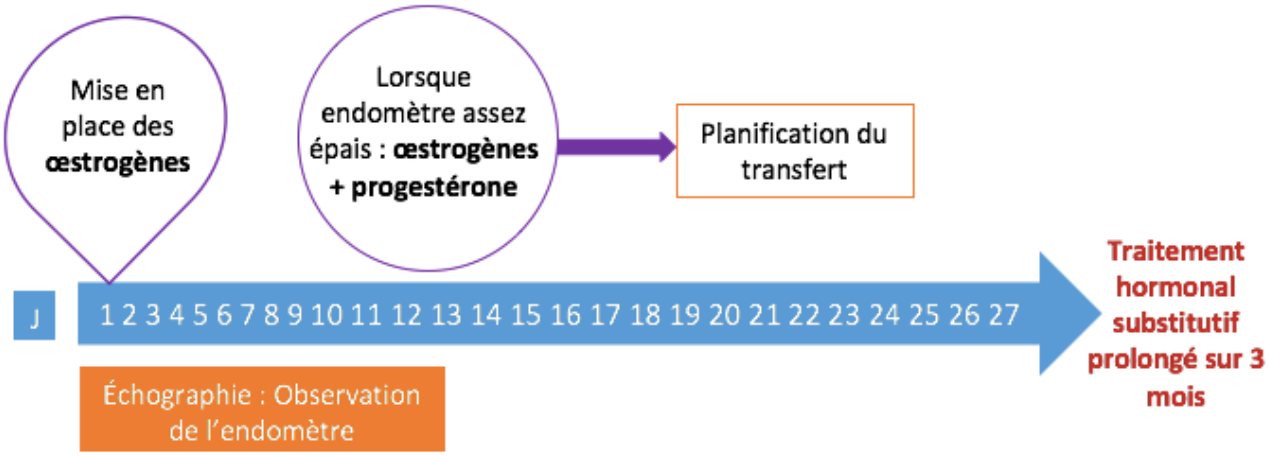

Figure 21 : Cycle substitué

Médicament		Indication	Posologie	Conseil
Estradiol 17 β	**Provames ®**	Stimule la prolifération de l'endomètre	Posologie variable, adaptée selon le médecin.	Dès 1er j des règles
	Patch vivvelledot®/ thais Setp®		2 patchs en simultané : 75 à 100 µg	Patch à changer tous les 2 jours.
Progestérone - Ovule **Utrogestran 200® / Estima® / Progestan®**		Propriété gestagène	Posologies variables mais pouvant aller jusqu'à : 2 ovules matin, midi, soir	Les posologies sont parfois très élevées et différentes de celles rencontrées dans l'AMM.

Tableau 23 : Traitements associés TEC et ROV

2.4. Préservation de la fertilité (73,74)

Dans le cadre de chimiothérapie, de radiothérapie ou de tout traitement nocif pour les organes reproducteurs, la loi de bioéthique du 6 août 2004, impose à chaque praticien d'informer ses patients sur les techniques de préservation de la fertilité, avant toute mise en œuvre du traitement. Chez les personnes souhaitant avoir des enfants, une préservation *via* la conservation des gamètes devra être proposée, afin de remédier au déficit futur et permettre une grossesse grâce aux techniques d'AMP (60).

2.4.1. Préservation de la fertilité féminine

Il existe à ce jour 3 techniques de préservation de la fertilité féminine :

1. **Cryoconservation embryonnaire**
   - Proposée uniquement aux **couples** (il sera nécessaire d'être toujours en couple et que les deux membres soient toujours en vie au moment du transfert).
   - Cette technique comporte 3 étapes :
     - Stimulation de l'ovulation,
     - Ponction folliculaire,
     - FIV.
   - C'est l'embryon qui sera conservé par congélation, le transfert embryonnaire pourra être réalisé lorsque le couple le souhaitera.

2. **Cryoconservation ovocytaire**

Il s'agit d'une technique qui concerne uniquement la femme, qu'elle soit en couple ou non.

- Principe : mise en place d'un protocole de stimulation ovarienne suivie d'une ponction d'ovocytes et pour finir « vitrification [16]» des ovocytes prélevés.
- Lorsque la femme aura décidé d'avoir un enfant, (avant ses 43 ans pour une prise en charge par la sécurité sociale) ou le pourra, une technique de FIV pourra être envisagée à partir des follicules stockés, suivis par un transfert embryonnaire.

3. **Cryoconservation de tissus ovariens** = en cours de développement
   - Il s'agit d'une technique qui concerne uniquement la femme, qu'elle soit en couple ou non et elle nécessite une intervention chirurgicale, afin de récupérer le tissu ovarien.
     - Une autogreffe des morceaux qui auront été cryoconservés, pourra permettre la reprise d'une activité normale du tissu et d'obtenir une grossesse (naturellement, ou après FIV).
     - Une autre technique, encore expérimentale laisse espérer qu'un développement de la croissance folliculaire *in vitro* permettrait d'obtenir des ovocytes matures, qui pourraient être utilisés par la suite.

[16] Vitrification = Technique de congélation ultrarapide qui consiste à plonger les cellules dans l'azote liquide, à -196°C, au lieu de procéder à une congélation lente comme pour le sperme. La vitrification évite la formation de cristaux qui altéraient dans l'ovocyte lors de la décongélation(73).

Le choix de la technique sera discuté avec les membres de l'équipe pluridisciplinaire et la femme et/ou le couple.

2.4.2. Préservation de la fertilité masculine

1. **Cryoconservation du sperme**

- Congélation du sperme après prélèvement :
  - Par masturbation
  - Par chirurgie (fonction de l'âge du patient, de son état général, situation d'urgence) ou de l'étiologie de l'azoospermie
- Mise à disposition des spermatozoïdes après décongélation pour IIU ou FIV.

2. **Cryoconservation de tissus testiculaires** = en cours de développement

- Cette technique nécessite une intervention chirurgicale, afin de récupérer le tissu testiculaire. Deux cas d'utilisation sont en cours de développement :
  - Une maturation *in vitro* des cellules germinales
  - Une réimplantation du tissu prélevé par une greffe qui permettrait une restauration de la fonction testiculaire.

2.5. Dons de gamètes

En 2018, 4% de l'activité de l'AMP concernait le don de gamètes. Parmi les enfants conçus par AMP, 5,1% sont nés par un don de gamètes (62). Le recours au don est envisagé par le couple lorsque (75) :

- Un des conjoints ne possède pas de spermatozoïdes ou d'ovocytes,
- Les gamètes présentent des anomalies qualitatives ou/et quantitatives,
- Altération de la fonction de reproduction à la suite de traitements agressifs,
- Risque de transmission d'une maladie génétique grave à l'enfant.

À la suite d'un don d'ovocytes, seule la FIV sera envisageable, tandis que à la suite d'un don de sperme, toutes les techniques d'AMP seront envisageables.

Contrairement aux idées reçues, en France, le donneur ne peut pas être choisit par le couple, d'après la loi de bioéthique. Cela est dû au fait que les donneurs et les receveurs ne peuvent connaitre leurs identités respectives. Cependant, l'attribution dépend dans la mesure du possible du groupe sanguin et des caractéristiques physiques principales. Pour rappel, en France, le don est volontaire, gratuit et anonyme.

Des modifications de la loi de bioéthique sont en cours, une levée de l'anonymisation des donneurs sera possible à la majorité de l'enfant née par un don. De fait, le don de sperme ne sera accepté que si le donneur accepte d'être identifié.

3. Prise en charge chez l'homme

Dans la prise en charge de l'infertilité masculine, seuls les hypogonadismes secondaires, ou hypogonadismes hypogonadotropes seront pris en charge de manière pharmacologique, si cela est possible. Le traitement *via* gonadotrophines permet de mettre en fonctionnement les gonades qui ne sont pas atteintes et de rétablir la spermatogenèse.

Ce sont des traitements qui vont être dispensés à l'officine. Tout comme pour la femme, le pharmacien intervient dans le circuit de prise en charge du patient, lors de la délivrance du traitement.

Médicament	Indication	Posologie	Conseil
Gonadotrophines ayant l'AMM			
Follitropine α Gonal-f®, Ovaleap®, Bemfola®	**Infertilité masculine** (hypogonadisme hypogonadotrope)	75 UI - 3 fois par semaine pendant 4 mois (minimum)	Conseil lié à la gestion des EI, notamment suite aux injections.
Follitropine β Puregon®		450 UI / semaine, répartie en 3 doses de 150 UI en association avec hCG : 3 à 4 mois avant réponse.	
Ménotropine (ménopur)		75UI à 150UI, 2 à 3 fois par semaine, pendant 90J jours, en association avec une gonadotrophine chorionique.	
hCG			
Ovitrelle®	Stimulation de la sécrétion de testostérone.	Injection de « 8 clics », soit 80 µg 3 fois par semaine, en même temps que la gonadotrophine(64).	Sortir le stylo du frigo 5 à 10 min avant l'injection.

Tableau 24 : Traitements utilisés dans la prise en charge de l'infertilité masculine

Une antibioprophylaxie, en cas d'antécédent de prostatite grave, peut être mise en place dans la prise en charge du patient.

On retrouve également chez l'homme la possible prescription de vitamine E, C ou de complexe vitaminique. Cela sera développé dans la 4eme partie.

4. Prises en charge associées chez la femme

4.1. Supplémentation en acide folique

L'OMS recommande une supplémentation pour « *Toutes les femmes, dès qu'elles commencent à essayer de concevoir un enfant et jusqu'à 12 semaines de gestation* »(76).

Les risques liés à une carence sont :

- Spina bifida,
- Anomalie de fermeture du tube neural,
- Anencéphalie.

Ce sont des anomalies qui se constituent très tôt au cours de la grossesse (3eme et 4eme semaines), d'où la nécessité d'agir en antéconceptionnel et jusqu'à 3 mois de grossesse.

Il faut dans un premier temps favoriser son apport par les aliments riches en folates : légumes verts à feuilles, légumes secs, agrumes.

Une supplémentation sera ensuite mise en place. Il existe les 2 cas suivants :

1. Supplémentation de **5mg/J** pour les femmes à risque élevés de carence et souhaitant une grossesse.
    - Facteurs de risque de carences :
        - Femmes fumeuses, alcooliques, obèses,
        - Femmes multipares,
        - Adolescentes,
        - Milieux socio-économiques défavorisés,
        - Femme épileptique ou sous traitement anti convulsivants,
        - Hyperhomocystéinémie.
2. Pour les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir, une supplémentation systématique est préconisée, mais à une dose inférieure de **0,4 mg/J**.

Médicament	**Indication**	**Posologie**	**Conseil**
Acide folique	Prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes en âge de procréer qui désirent concevoir.	1 comprimé par jour à prendre à partir du mois précédant la conception et jusqu'à 3 mois après la conception, sans interruption.	• Administration par voie orale. • Prendre avant les repas.

Tableau 25 : Acide folique

4.2. Traitements favorisant l'implantation de l'embryon

Certains traitements peuvent être administrés dans le but de favoriser l'implantation de l'embryon.

- **L'estradiol** est parfois utilisé en prétraitement afin de favoriser l'implantation de l'œuf et pour stimuler l'endomètre, dans le cadre de TEC et de ROV (avec blocage ovarien ou si patiente ménopausée).

Dans certains cas, après concertation et fonction du bilan auto-immun de la patiente, ou à la suite de réunions de concertation pluridisciplinaire concernant la thrombophilie de la patiente, des traitements peuvent être mis en place :

- **L'acide acétylsalicylique** : il induirait une réduction de la résistance des vaisseaux sanguins, ce qui favoriserait la perfusion tissulaire au niveau ovarien et endométrial (77).
    - Les études cliniques montrent que des doses allant jusqu'à 100 mg par jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées. Elles vont nécessiter une surveillance spécialisée (78).
- La **méthylprednisolone** : active sur les médiateurs de l'inflammation, elle agirait sur l'endomètre afin de favoriser l'implantation de l'embryon (77).

Médicament	**Indication**	**Posologie**	**Conseil**
Estradiol 17 β **Provames ®**	Stimule la prolifération de l'endomètre, favorise l'implantation et soutien de la grossesse.	2mg, matin et soir à partir du 25ème jour du cycle précédent	Lors du 1er jour des menstruations, la patiente contacte la sage-femme afin de prévoir avec elle le début du protocole de stimulation. Uniquement dans le cadre de protocoles antagonistes.
Acide acétylsalicylique	• FIV, IIU • Fausse couche à répétition • Pré éclampsie	Jusqu'à 100 mg / J	Risque d'ulcère : à prendre pendant le repas.
Méthylprednisolone	FIV : diminution de médiateurs de l'inflammation impliqués dans la perte d'embryon après implantation.	Une dose /J en 1 prise A partir de J20 avant le transfert	A prendre le matin avec le petit-déjeuner. Les EI sont mineurs en cas d'utilisation sur une courte durée.

Tableau 26 : traitement favorisant l'implantation

4.3. Antibioprophylaxie

À la suite des différentes interventions réalisées dans le cadre d'AMP (hystérosalpingographie, hystéroscopie), un risque infectieux est présent. Cependant, l'antibioprophylaxie n'est pas souvent envisagée, car elle ne présente aucun bénéfice. Si l'infection se présente elle sera alors prise en charge selon le protocole mis en place.

En revanche, dans certains cas l'antibioprophylaxie peut être envisagée. C'est le cas dans le cadre d'endométriose sévère(79).

4.4. Traitements associés à une pathologie

4.4.1. SOPK

Nous avons vu dans le SOPK, qu'une insulinorésistance pouvait faire son apparition, et perturber la fertilité. Afin de lutter contre cela, la metformine peut être envisagée comme traitement associé dans la prise en charge de l'infertilité, en association avec le Clomid®, dans le but de traiter l'anovulation créée par le SOPK.

Médicament	Indication	Posologie	Conseil
Metformine	Induction de l'ovulation chez SOPK	850 mg 2/J max sur 6 à 12 cycles	• Attention au jeûne prolongé. • A prendre pendant le repas pour lutter contre les troubles gastro-intestinaux, la perte de poids, la dysgeusie associée • Surveillance de la fonction rénale (créat), possible variation de la dose en fonction des EI ressentis.
	En association au clomifène si résistance et : - Femme « âgée » - Et / ou présentant une obésité viscérale		

Tableau 27 : Metformine et infertilité

4.4.2. Hyper- prolactinémie (homme et femme)

La prise en charge de l'hyperprolactinémie féminine ou masculine, peut se faire par la bromocriptine et la Cabergoline. Ce sont des dérivés de l'ergot de seigle. Ils inhibent la sécrétion de prolactine. L'hyperprolactinémie doit être confirmée avant la mise en place du traitement (77).

Médicament	Indication	Posologie	Conseil
Bromocriptine	Hyperprolactinémie	1,25 à 2,5 la 1ère semaine, augmentation progressive chaque semaine, max 15mg /J Arrêt après 6 mois de stabilité ou de grossesse confirmée.	Recherche de la prolactinémie mensuelle. Surveillance d'amélioration des signes
Cabergoline **Dostinex®**	Hyperprolactinémie : par inhibition de la sécrétion	Initiale : - 0.5mg /1 par sem. - 0.25mg/2 par sem. Augmentation de 0.5 mg tous les mois jusqu'à réponse désirée.	Semble avoir un meilleur profil de tolérance que la bromocriptine.
	Prévention du SHO (non officiel)	0.5 mg - 1/j dès le jour du déclenchement pdt 7j	

Tableau 28 : Traitement de l'hyper-prolactinémie

4.4.3. Fibrome

L'ulipristal (ESMYA®) était indiqué dans la prise en charge du fibrome utérin. Cependant en mars 2020, l'ANSM annonce que « *Suite à la survenue d'un nouveau cas d'hépatite fulminante en Europe dans le cadre de l'utilisation de l'ulipristal dans le traitement des fibromes utérins, la Commission européenne a demandé à l'Agence européenne des médicaments (EMA) de procéder à une nouvelle réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament ESMYA. Dans l'attente des conclusions, l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament est suspendue dans toute l'Europe*. » (80).

Il n'est donc plus prescrit dans la prise en charge du fibrome.

Partie 4 : La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'infertilité

Dans cette quatrième et dernière partie, nous allons aborder le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'infertilité, de la réception de l'ordonnance aux conseils qui vont pouvoir être donnés aux patients.

Le pharmacien a une place importante dans la vie du couple qui souhaite procréer, notamment avec les traitements que nous avons à disposition dans nos officines. Il faut donc savoir comment agir et réagir face à certaines situations.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé un questionnaire à destination de l'équipe officinale, dans le but d'évaluer leurs connaissances actuelles et leurs réactions dans certaines situations. Les réponses à ce questionnaire seront analysées et intégrées tout le long de cette partie en fonction du thème abordé (*cf* questionnaire en annexe).

Nous verrons dans un premier temps des rappels sur la réglementation et les médicaments à prescription particulière. Puis, quelques repères pour les traitements disponibles à l'officine, ainsi que les compléments alimentaires. Pour finir, nous parlerons des conseils associés que le pharmacien peut transmettre aux patients, ainsi que les questions fréquentes rencontrée au comptoir.

Nb *: Nous allons pour la suite essentiellement nous baser sur la prise en charge de l'infertilité féminine. Cependant certaines parties seront valables autant pour les hommes que pour les femmes.*

1. Réglementation

Certaines notions de réglementation sont importantes à aborder pour commencer.

1.1. Prise en charge par la Sécurité sociale

Lors de l'identification d'une infertilité chez le couple et pour la mise en place de bilans et de traitements adaptés, les patients peuvent recourir à une prise en charge à 100% par l'assurance maladie. Celle-ci s'obtient sur demande du médecin traitant, qui devra remplir un formulaire de prise en charge ouvrant **les droits au 100%** (Article L-322-2-12 du code de la sécurité sociale) pour une **durée de 2 ans.** Le médecin traitant élabore le protocole de soins, en concertation avec le patient et le ou les autres médecins correspondants qui interviennent dans le suivi. Ce protocole permet de donner les informations sur les actes et prestations nécessitant l'ALD. Cela peut être fait de manière électronique, grâce au protocole de soins électronique (PSE) qui sera transmis directement à la caisse d'assurance maladie pour une validation.

Les actes dans le cadre de l'infertilité sont pris en charge à 100 **% jusqu'au 43eme anniversaire** de la femme**,** pour au maximum (81) :

- **6** inséminations artificielles,
- **4** fécondations in vitro.

Le compteur sera **remis à zéro pour chaque grossesse obtenue**, que cette grossesse ait été menée à terme ou non. Une nouvelle série d'actes peut être accordée pour obtenir une deuxième grossesse.

Remarque *: Dans le cadre de l'extension de l'assistance médicale à la procréation à toutes les femmes, via un projet de loi relatif à la bioéthique, les couples femmes homosexuelles pourront recourir à l'AMP. Pour l'instant, et ce jusqu'à application du projet de loi, seuls les couples hétérosexuels peuvent bénéficier d'une prise en charge pour l'AMP. Une personne célibataire ne peut pas non plus en bénéficier.*

1.2. Droits des patients en parcours PMA

Les patients entrants dans le parcours de la PMA, peuvent bénéficier d'absence sur leur lieu de travail pour la réalisation de celui-ci. Les informations nécessaires se trouvent dans le code de la santé publique.

Article L1225-16 (60):

« La salariée bénéficie d'une autorisation d'absence ***pour se rendre aux examens médicaux obligatoires*** *[…] dans le cadre de la surveillance médicale de la grossesse et des suites de l'accouchement.*

La salariée bénéficiant d'une assistance médicale à la procréation dans les conditions prévues […] bénéficie d'une autorisation d'absence pour les actes médicaux nécessaires.

*Le **conjoint salarié** de la femme enceinte ou bénéficiant **d'une assistance médicale à la procréation** ou la personne salariée liée à elle par un pacte civil de solidarité ou vivant maritalement avec elle **bénéficie également d'une autorisation d'absence pour se rendre à trois de ces examens médicaux obligatoires ou de ces actes médicaux nécessaires pour chaque protocole du parcours d'assistance médicale au maximum**. »*

1.3. Médicaments à prescriptions restreintes

Nous avons vu dans la 3eme partie les traitements utilisés dans la prise en charge de l'infertilité, masculine ou féminine. Cependant, certains traitements ont des prescriptions restreintes :

Concernant les **gonadotrophines** leur prescription est réservée à certains médecins spécialistes :

- Par un endocrinologue,
- Par un gynécologue-médical,
- Par un gynécologue-obstétricien.

Certaines gonadotrophines peuvent être prescrites par d'autres spécialistes dont la liste n'est pas exhaustive.

Elles nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement qui sera effectuée par le médecin selon les modalités prévues par l'AMM.

L'Ovitrelle®, gonadotrophine chorionique humaine recombinante, est également soumise aux mêmes règles de prescription que les gonadotrophines.

Concernant les **antagonistes de la GnRH** (Cetrotide®, Orgalutran®, Fyremadel®), leur prescription est également réservée à certains spécialistes :

- Par un endocrinologue,
- Par un gynécologue-médical,
- Par un gynécologue-obstétricien,
- En maladies métaboliques.

De même, ils nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement qui sera effectuée par le médecin selon les modalités prévues par l'AMM.

Concernant les **agonistes de la GnRH et le citrate de clomifène**, ils n'ont pas de prescription restreinte.

La prescription de **substitution de la progestérone** après une technique de FIV sera toujours envisagée et sera, dans ce cadre, prescrite par le gynécologue en charge du patient, mais ne fait pas l'objet d'une prescription restreinte.

2. Les traitements de l'infertilité dispensés à l'officine

Les femmes seront les plus concernées par les traitements que l'on dispense à l'officine, la prise en charge médicamenteuse chez les hommes étant plus rare.

Dans cette thèse, un questionnaire à destination de l'équipe officinale a été réalisé. Le questionnaire comporte 17 questions permettant, dans un premier temps, de classer les participants en fonction de leur sexe, leur âge et leur profession (pharmacien ou préparateur en pharmacie). Puis fait suite une série de questions à choix multiples concernant les traitements courants à l'officine. Une série de propositions permet d'évaluer les réactions dans les situations de délivrance de complément alimentaire et de test d'ovulation. Le questionnaire se conclut par des questions sur une éventuelle formation sur l'infertilité.

- Moyen de diffusion : via lien informatique par : SFPF SUD, réseau de pharmacie Avignon, démarchage dans les officines, réseaux sociaux regroupant des pharmaciens et préparateurs en pharmacies.
- Pas de type de pharmacie particulière. Toutes réponses de pharmacies de divers environnements sont attendues.

Résultats du questionnaire : 70 personnes ont participé à ce questionnaire : 60 femmes et 10 hommes. Les classes d'âges représentées sont les suivantes :

- 18- 25 ans : 7 réponses
- 26-39 ans : 29 réponses
- 40-59ans : 34 réponses

- 60 et plus : 0 réponse

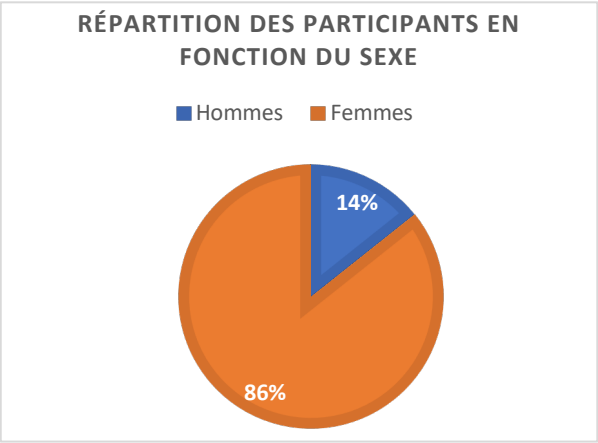

Figure 23 : répartition des participants en fonction du sexe

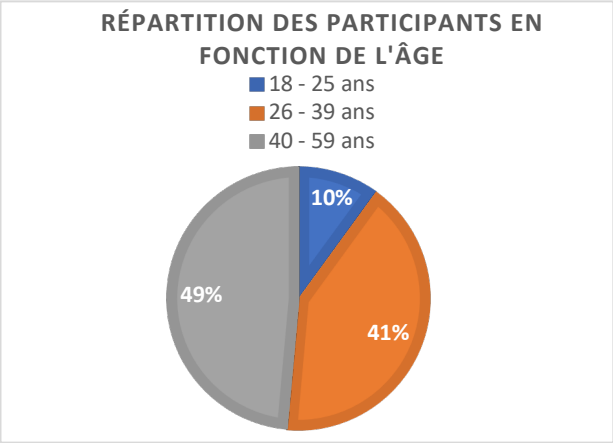

Figure 22 : répartition des participants en fonction de l'âge

Parmi les participants, 54 sont des pharmaciens et 16 sont des préparateurs en pharmacie. Parmi eux 94 % connaissent un couple ou une personne suivant / ayant suivi un parcours de traitement pour infertilité.

Figure 25 : répartition des participants en fonction de leur profession

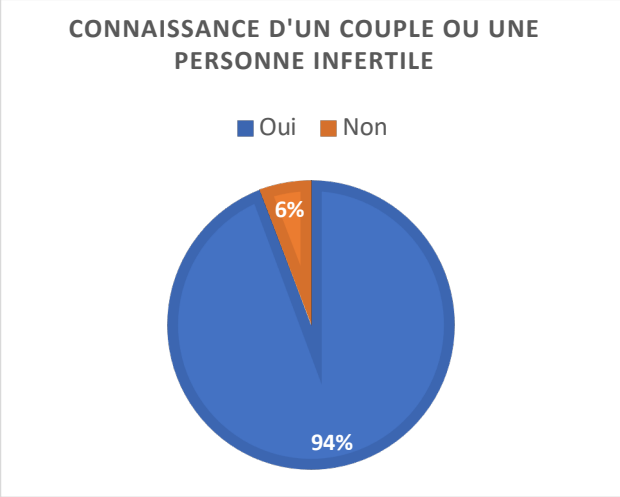

Figure 24 : Connaissance d'un couple ou personne infertile

A la question : « *Quels rôles estimez-vous avoir ou aimeriez-vous avoir auprès des patients infertiles ?* » Les réponses des professionnels de santé sont les suivantes :

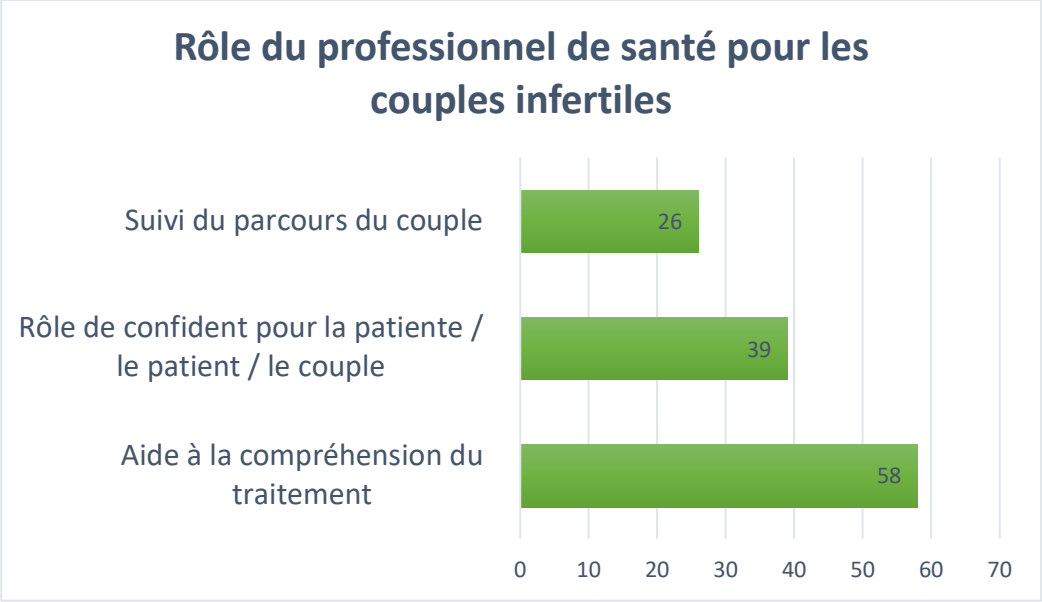

Figure 26 : Rôle du professionnel de santé pour les couples infertiles

D'autres réponses ont pu être apportées par les répondants, notamment :

- **Coopération avec les IDE** lors des protocoles
- S'assurer **d'avoir le traitement à temps**

Les questions suivantes et leurs résultats seront abordés dans les différentes parties.

2.1. La place du pharmacien

Pour de nombreuses femmes, vivre une stimulation ovarienne est compliqué. Cela implique de nombreuses contraintes dans leur vie à la fois personnelle et professionnelle. Cela peut également être une source de stress, du fait de la recherche des traitements et leur disponibilité à l'officine.

La stimulation va nécessiter une adaptation de l'emploi du temps personnel pour pouvoir suivre au mieux le traitement. Les 10 à 15 jours du début de cycle vont être contraignants. Il sera donc important d'informer la patiente de la nécessité d'assouplir son emploi du temps, pour qu'elle puisse suivre son traitement le mieux possible.

Le pharmacien doit être conscient qu'une fois sortie de l'officine, la patiente se retrouve plus ou moins seule. Elle doit avoir compris son traitement et être capable de faire les injections elle-même ou avoir pris contact avec une IDE qui puisse lui faire ses injections.

L'obtention des traitements, souvent chers et nécessitant un transport par le froid, peut-être une contrainte pour le pharmacien. En effet, ils ne sont pas forcément en stock et sont généralement

livrés dans la demi-journée suivante. Cependant, la patiente peut avoir besoin très rapidement de son traitement. Il est donc souvent nécessaire que la pharmacie soit au courant du traitement suivi par la patiente, afin d'anticiper la mise à disposition et donc de commander à l'avance les médicaments.

2.2. L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance

Nous allons voir les différentes étapes pour l'analyse pharmaceutique, de la réception de l'ordonnance, en passant par le contexte et la prescription jusqu'aux conseils associés (conservation, gestion des oublis et des effets indésirables).

2.2.1. Réception de l'ordonnance

Dès la réception de l'ordonnance, le rôle du pharmacien va être d'analyser le destinataire du traitement, mais également le rédacteur de celle-ci, afin de vérifier la conformité de l'ordonnance.

Certains médicaments utilisés dans la prise en charge de l'infertilité étant à prescription restreinte, le pharmacien doit être vigilant.

2.2.2. Le contexte

La grande majorité des prescriptions seront pour les femmes qu'elles suivent un parcours en AMP ou un simple parcours. Néanmoins, certains hommes vont recevoir des traitements par gonadotrophines et vont également exiger notre attention.

L'équipe officinale peut s'interroger sur le contexte autour du couple et de leur parcours. Ce qui a poussé le couple, ou la patiente seule (dans certains cas) à consulter ou à demander un avis médical. Il faut également se pencher sur la conclusion que le médecin a donnée afin d'appréhender au mieux la validité de l'ordonnance. L'équipe officinale doit également se renseigner sur ce que la patiente a compris sur son traitement, vérifier que le couple est bien informé sur la prise en charge et les procédures qui vont suivre.

Remarque *: Un traitement qui semble particulier et en non-respect de l'AMM peut dans certains cas être logique et spécifique à une prise en charge en AMP. Il ne faut pas se bloquer sur ce type de prise en charge et refuser une délivrance.*

2.2.3. La prescription

2.2.3.1. Connaissance de l'équipe officinale sur les traitements de l'infertilité

Trois questions ont été posées dans le but d'observer les connaissances de l'équipe officinale au travers du questionnaire. Une sur une gonadotrophine, une concernant le citrate de clomifène (Clomid®) et une concernant le déclenchement de l'ovulation.

Résultats du questionnaire :

Concernant la gonadothrophine, Ovaleap® (fillitropine alpha) :

Résultat : Aucune réponse totalement juste n'a été donnée

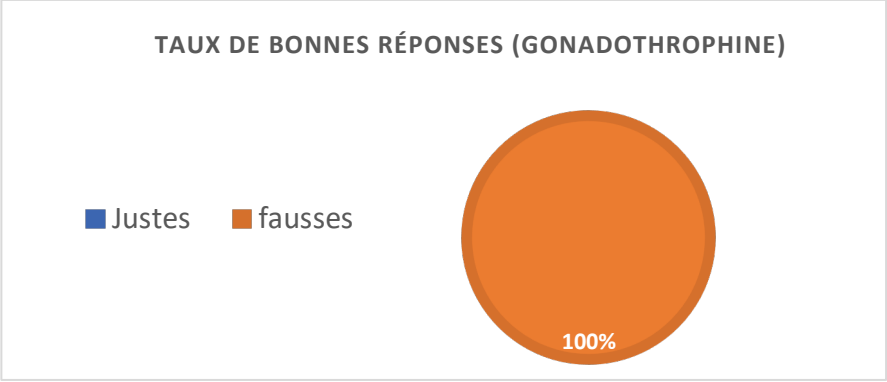

Figure 27 : Taux de bonnes réponses (gonadothrophine)

État des connaissances : Parmi les répondants 94 % reconnaissent un traitement de l'infertilité féminine. Seulement 26 % pour l'infertilité masculine. Les FIV sont plus associées à ce traitement (63 %), les IIU le sont moins (26 %).

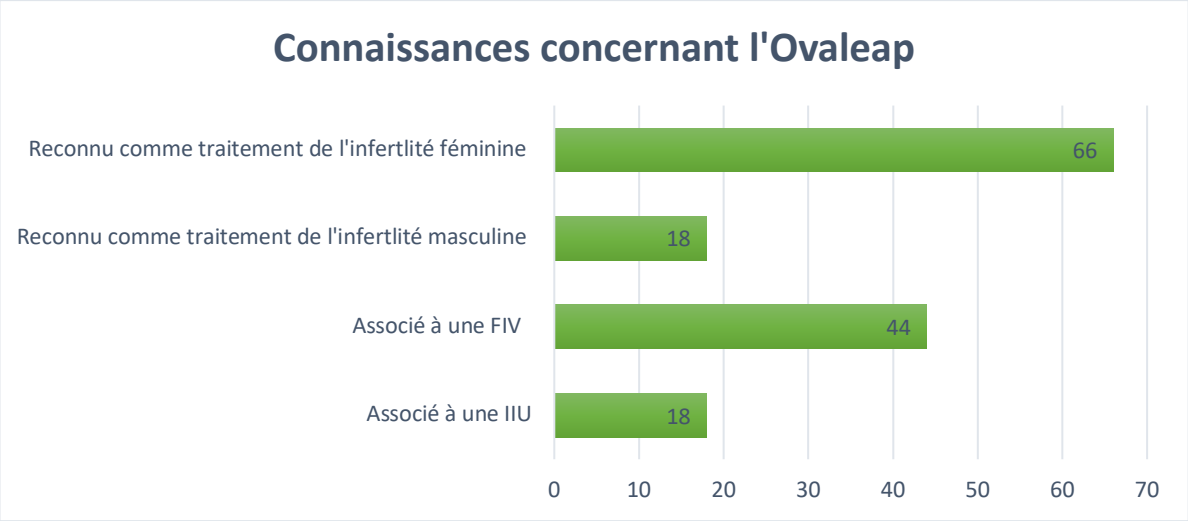

Figure 28 : Connaissances concernant l'Ovaleap

Erreurs fréquentes : Parmi les répondants, 43 % pensent qu'un stylo administrateur est fourni avec de traitement Ovaleap®, ce qui est faux. *(Cf tableau partie 2.2.4.2 : conservation)*

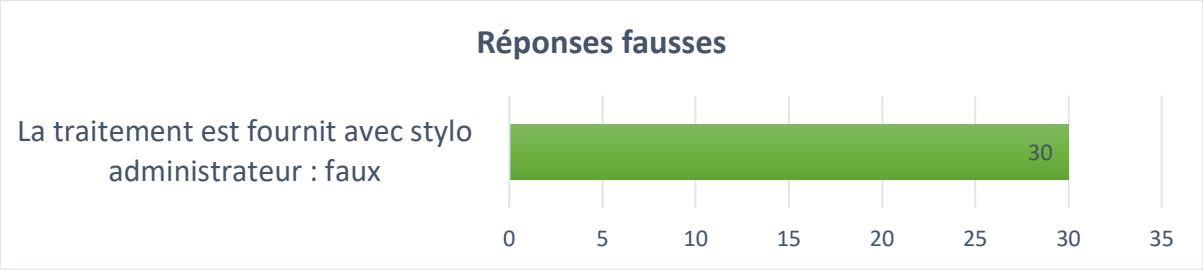

Figure 29 : Réponses fausses sur les gonadothrophines

Concernant le Clomid® (citrate de clomifène) :

Résultats : 5 bonnes réponses ont été données

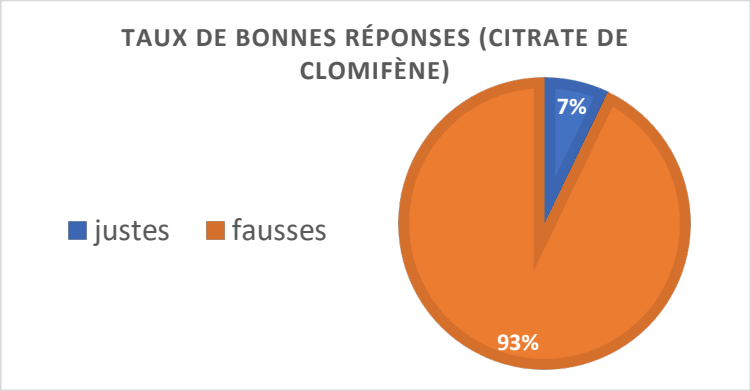

Figure 30 : taux de bonnes réponses (citrate de clomifène)

État des connaissances : les connaissances concernant le Clomid® diminuent en fonction des spécificités liés au traitement. Tous les répondants l'associent au traitement de l'infertilité féminine. Il est reconnu dans l'anovulation dans 59% des réponses, mais seulement 17% savent qu'il peut être associé à de la metformine.

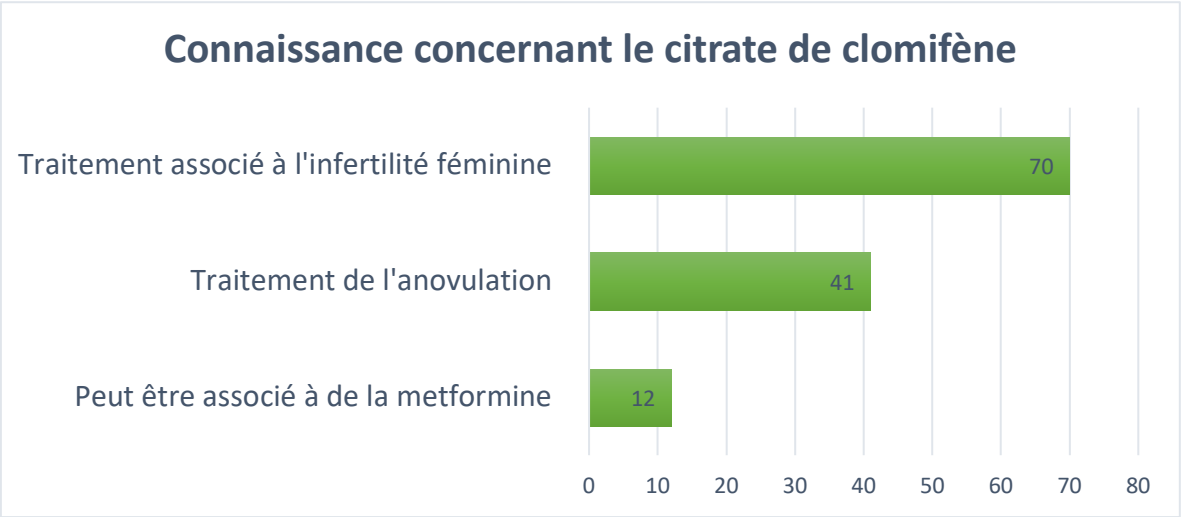

Figure 31 : connaissances sur le citrate de clomifène

Erreurs fréquentes : peu de réponses fausses sont observées, cependant le traitement par citrate de clomifène nécessite un suivi par échographie (20% d'erreur), et n'étant destiné qu'au traitement de l'anovulation, il n'est pas prescrit chez l'homme (7% d'erreur).

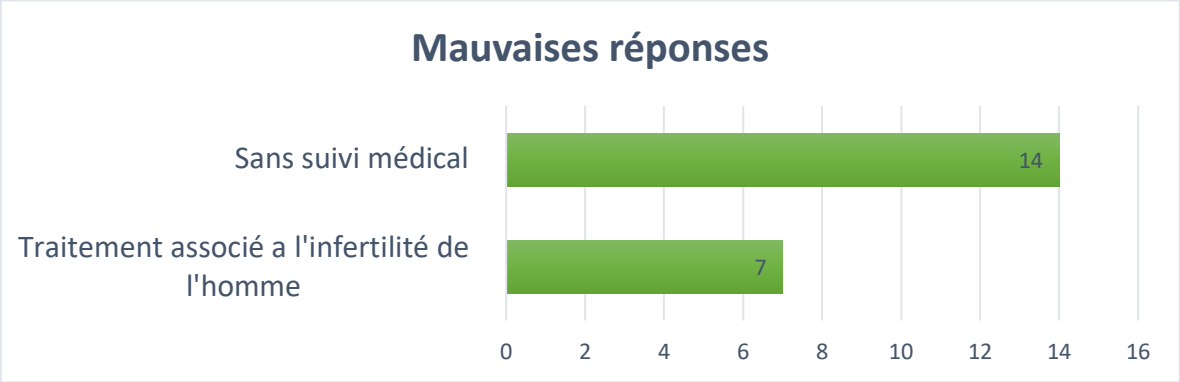

Figure 32 : Mauvaises réponses sur le citrate de clomifène

Concernant le déclenchement de l'ovulation :

Résultats : 3 bonnes réponses ont été données

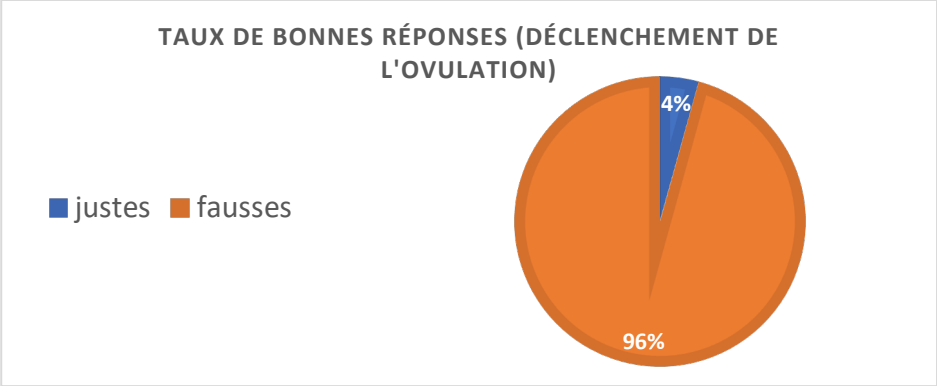

Figure 33 : taux de bonnes réponses (déclenchement de l'ovulation)

État des connaissances : parmi les réponses, le déclenchement par l'Ovitrelle® est largement connu par les participants (91%), cependant les autres déclenchements eux sont moins connu (20% pour le double déclenchement et 12 % pour le déclenchement avec 3 doses de Décapeptyl® 0,1mg).

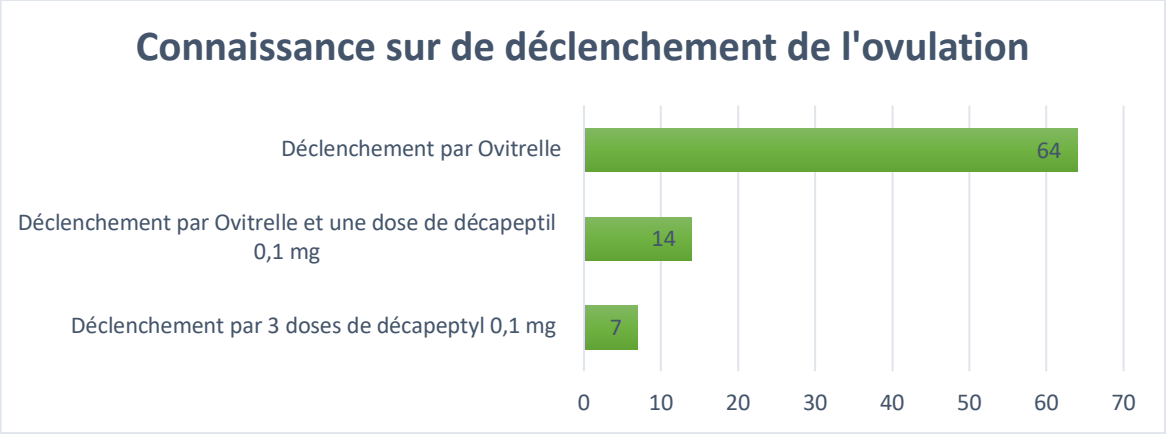

Figure 34 : connaissances sur le déclenchement de l'ovulation

Conclusion

Sur l'ensemble du panel, **une seule personne** (un pharmacien) a donné 2 réponses correctes sur les 3 posées. Nous pouvons constater que sur 70 participants, très peu de bonnes réponses ont été données. Les pharmaciens et préparateurs ne possèdent pas toutes les connaissances concernant les différents traitements de la PMA. Cependant, les traitements sont quand même reconnus pour leurs indications les plus évidentes.

2.2.3.2. Analyse de la cohérence

En fonction de l'ordonnance reçue et des explications fournies par le patient, l'équipe officinale doit se poser les questions suivantes :

- **Est-ce que la prescription comporte les traitements nécessaires à la prise en charge ?**
- **Est-ce que ceux-ci sont cohérents avec la prise en charge ?**

Exemples *:*

- *Dans le cas du citrate de clomifène (Clomid®), il est parfois prescrit par un médecin généraliste sans affirmation d'une anovulation et sans suivi échographique. Il n'est pas cohérent de prescrire le Clomid® dans d'autres cas que les dysovulations et anovulations (majoritairement SOPK).*
- *Une prescription de traitement hormonal substitutif n'est pas anormale chez une femme non ménopausée. Il peut s'agir d'une stimulation de l'endomètre simple.*
- *Dans une prise en charge pour SPOK, il peut y avoir une prescription de metformine sans diabète démontré.*

2.2.3.3. Recherche d'une contre-indication

➥ **Le patient présente-t-il des contre-indications au traitement ?**

Il faut connaitre les contre-indications communes à toutes les classes : **hypersensibilité**, grossesse, allaitements.

Les traitements vont intervenir sur les hormones produites par l'axe hypothalamo-hypophysaire et seront contre indiqués dans **les tumeurs liées à l'axe hypothalamo-hypophysaire** (ovaire, seins, utérus), ou hormonodépendantes.

- A**ntagonistes de la GnRH** : contre indiqués en cas de pathologie **rénale** ou d'altération rénale.
- **Gonadotrophines** : les contre-indications sont :
  - Insuffisance gonadique primaire,
  - Saignements vaginaux d'origine indéterminée,
  - Kystes ovariens ou hypertrophie ovarienne (**hors SOPK**),
  - Malformation génitale incompatible avec la grossesse et Myome utérin incompatible avec la grossesse.
- **Clomid®** (**citrate de clomifène**) : les contre-indications sont :
  - Grossesse,
  - Kyste (hors SOPK),
  - Adénome hypophysaire, hyperprolactinémie,
  - Atteinte hépatique,
  - Trouble coagulation,
  - Troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.

2.2.3.4. Recherche de la nécessité d'une surveillance particulière

Dans les protocoles de stimulation, un **suivi échographie** et une **prise de sang** sont nécessaires.

> ***Remarque*** : *Il faut être vigilant face **aux patientes** lâchées avec un traitement **sans suivi** et à la potentielle survenue d'EI qui ne pourront pas être prévenus sans suivi.*

2.2.4. Conseil d'administration

S'il s'agit d'une première délivrance, cette étape demande au pharmacien d'être vigilant car les patients ne sont pas capables de réaliser les techniques d'administrations. Une IDE peut intervenir dans la prise en charge dans ces cas-là et venir réaliser l'administration du médicament.

2.2.4.1. Les injections : utilisation

Lors de la dispensation, le matériel nécessaire à la reconstitution (si nécessaire) et à l'administration du médicament doit être fourni.

En pratique, l'administration par injection devra se dérouler de la manière suivante :

- Préparer les éléments nécessaires à l'administration sur un plan de travail propre
  - Compresse avec désinfectant,
  - Aiguille : conserver le capuchon externe de l'aiguille pour pouvoir le jeter plus facilement après administration,
  - Stylo +/- cartouche,
  - Boite DASRI : gestion des déchets,
  - Document pour suivre les injections.
- Se laver les mains à l'eau et au savon avant manipulation
- Désinfecter le site d'injection : abdomen, haut de la cuisse, bras
- Retirer le capuchon de l'aiguille et amorcer l'aiguille pour vérifier que l'écoulement se fait correctement (quelques unités suffisent)
- Sélectionner la dose à administrer
- Insérer l'aiguille au niveau d'un pli cutané
- Attendre 10 secondes avant de retirer l'aiguille.
- Après injection, effectuer un léger massage circulaire pour favoriser la dispersion du traitement
- Jeter l'aiguille dans une poubelle DASRI adaptée avec le capuchon externe

Conseil : *Afin de limiter les douleurs aux points d'injections liées au froid, sortir le produit 15 à 30mins avant l'injection.*

Il existe des vidéos permettant d'expliquer la mise en place et comment réaliser l'injection, en fonction du produit utilisé.

Exemple *: Conseil d'administration ovaleap Pen®* http://www.ovaleappen.fr/

2.2.4.2. Conservation

La grande question pour les patients comme pour les professionnels de santé est la suivante :

Doit-on conserver les produits au frais ?

- ➥ Certains produits sont destinés à être conservés au frais avant reconstitution ou administration. Il se peut également que les produits puissent être conservés à température ambiante, mais leur délai de conservation sera diminué et devra inclure le temps d'utilisation. (*cf.* tableau 29)

Remarque *: relativiser si un patient n'a pas mis son injection au froid. Il faut regarder les modalités de conservation avant de donner un avis.*

De même :

Quels sont les matériaux à fournir en plus du produit ?

- ➥ Le tableau suivant récapitule les données de conservation et le matériel nécessaire à fournir en fonction de la présentation des produits, il est en partie inspiré du cahier du moniteur des pharmacie (82).

Lorsque du matériel est à fournir, il est nécessaire de mettre à disposition des patients :

- Seringue(s) de 2,5ml
- Aiguilles :
  - Une intramusculaire pour la reconstitution
  - Une sous-cutanée pour l'administration

Le nombre de chaque élément dépend du nombre d'administration, et de flacons à reconstituer.

Spécialité	**Présentation**	**A retenir**
Gonadotrophines		
Elonva® (FSH)	Boite de 1 seringue pré remplie Dosages : 100 ou 150 μg	Forme LP nécessitant 1 seule administration par semaine En association avec un antagoniste **Conservation** : entre 2 et 8°C ou 1 mois max à T°<25°C
Bemfola B® (FSH)	Boite de 1 stylo pré rempli Dosages : 75, 150, 225, 450 UI	Stylo à usage unique **Conservation** : entre 2 et 8°C ou à T°<25°C max 3 mois
Gonal-F ® (FSH)	Boite de 1 stylo pré remplis multi doses Dosage : 300, 450, 900UI Boite de 1 flacon a 75UI, à reconstituer. (1050 UI disponibles)	**Conservation** : entre 2 et 8°C ou à T°<25°C max 3 mois **Après ouverture** : conservation max de 28 jours à température ambiante
Ovaleap® B (FSH)	Boite de 1 cartouche multi doses Dosages : 300, 450, 900UI	Utiliser le stylo OvaleapPen **Conservation** : entre 2 et 8°C ou à T°<25°C max 3 mois **Après ouverture** : conservation max de 28 jours à température ambiante
Puregon® (FSH)	Boite de 5 flacons à 50UI Boite de 1 cartouche à 300, 600, 900 UI	**Conservation** : entre 2 et 8°C ou à T°<25°C max 3 mois **Flacons** : fournir une seringue et une aiguille pour le prélèvement et une pour l'injection **Cartouches** : utiliser le stylo PuregonPen (1 stylo tous les 2 ans remboursé). Conservation 28 jours après ouverture
Pergoveris ® (FSH/LH)	FSH/ LH : 150/50 UI Boite de 1 ou 10 flacons de solution à reconstituer	Flacon à usage unique Fournir les seringues et aiguilles pour la reconstitution et l'injection **Conservation** : température ambiante < 25°C
Luveris ®(LH)	Boite de 1 ou 3 flacons de solution à reconstituer	Flacon à usage unique Fournir les seringues et aiguilles pour la reconstitution et l'injection **Conservation** : température ambiante < 25°C
Menopur® (FSH/LH)	Boite de 5 flacons à 75 UI Boite de 1 flacon à 600 UI de solution à reconstituer	75 UI : flacon à usage unique. Fournir seringues, et aiguilles pour reconstitution et l'injection 600UI : flacon réutilisable à **conserver** au réfrigérateur. **Après reconstitution** : conservation max de 28 jours à T°<25°C
FertistartKit ® (FSH/LH) et hCG	Boite de 5 ou 10 kits a 75 ou 150UI de solution à reconstituer	Flacon à usage unique **Conservation** : T°<25°
fostimonKit ® (FSH)	Boite de 1 ou 5 kits à 75 UI, 150,225, 300UI de solution à reconstituer	Flacon à usage unique **Conservation** : T°<25°C
Rekovelle ® (FSH)	Boite de 1 stylo pré rempli 12, 36 ou 72 mg.	**Conservation** : entre 2 et 8°C ou à T°<25°C max 3 mois (la période de 3 mois inclut la période d'utilisation après ouverture) **Après reconstitution** : conservation max de 28 à T°<25°C
Analogues de l'hCG		
Ovitrelle ®	Boite de 1 stylo pré rempli	**Conservation** : entre 2 et 8°C Tourner la molette du stylo jusqu'à 250. L'injection se fait à une heure précise
Agonistes de la GnRH		
Synarel ®	Boite de 1 flacon (= 60 doses), pulvérisation nasale	A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Decapeptyl ® 0.1 mg	Boite de 7 flacons de solution à reconstituer	Flacon à usage unique. Fournir seringues et aiguilles pour la reconstitution et l'injection
Decapeptyl ® 3mg LP	Boite de 1 flacon de solution à reconstituer	Flacon à usage unique
Antagoniste de la GnRH		
Cetrotide ®	Boite de 1 flacon de solution à reconstituer	Flacon à usage unique **Conservation** : entre 2 et 8°C ou à température ambiante max 3 mois
Orgalutran® et fyremadel ®	Boite de 1 ou 5 seringues pré remplie(s)	Pas de modalité de conservation particulière.

Tableau 29 : Récapitulatifs des spécialités dans la prise en charge de l'infertilité, présentations et informations importantes

2.2.4.3. Que faire en cas d'oublis

Dans le cadre des injections de gonadotrophines, d'agonistes GnRH ou d'antagonistes GnRH, à la suite d'un oubli de prise, l'administration doit être réalisée le plus rapidement possible après observation de l'oubli.

Remarque : Un oubli ne prédit pas un échec de la stimulation ou qu'un arrêt de la stimulation est nécessaire. Une évaluation de la situation sera effectuée avec une échographie et une prise de sang.

Conseil *: Dans le cadre de l'Ovitrelle®, l'injection doit être réalisée en moyenne* ***36h avant le rendez-vous fixé par le centre****. Il s'agit du délai nécessaire pour obtenir l'ovulation à la suite du déclenchement. Il est essentiel de respecter ce délai au maximum car il y a un risque, en cas d'oubli, que l'ovulation n'ai pas encore eu lieu lors de la ponction, et par conséquent que rien ne soit prélevé.*

2.2.5. Gestion des effets indésirables (EI)

Nous allons maintenant aborder les principaux EI qui sont gérables à l'officine et ceux qui nécessitent une réorientation médicale.

2.2.5.1. Douleur, hématome, irritation au point d'injection

De manière générale, les injections vont avoir ces effets d'irritation. Afin de gérer au mieux cet effet, le pharmacien peut conseiller de :

- Sortir le produit du frigo 15 à 30 mins avant l'injection,
- Varier les lieux de l'injection à chaque fois.

2.2.5.2. Douleur abdominale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Des douleurs abdominales légères à modérées peuvent apparaitre avec les traitements de stimulation folliculaire (gonadotrophine et citrate de clomifène). L'équipe officinale peut conseiller une prise en charge par du paracétamol et / ou du phloroglucinol en conseil.

Attention, l'équipe officinale devra **orienter vers une consultation médicale** dans les cas suivant car il se peut s'agir d'un SHO :

- Présence de **fortes douleurs** abdominales,
- Nausées, vomissement et / ou diarrhée,
- Prise brutale de poids.

2.2.5.3. Effets indésirables liés à la diminution des œstrogènes

L'arrêt de l'axe hypothalamo-hypophysaire va induire la diminution des œstrogènes et ainsi favoriser les EI qui en découlent. Les effets de cet arrêt se rapprochent de ceux ressentis par la femme lors de la ménopause :

- Diminution de la libido, sècheresse vaginale,
- Céphalée, maux de tête,
- Trouble du sommeil, de l'humeur, nervosité,
- Bouffées de chaleurs.

L'équipe officinale doit en informer la patiente lors de la délivrance du traitement.

2.2.5.4. Thrombose

Les douleurs ou œdèmes peuvent être le signe d'un trouble thromboembolique, de même que des douleurs à la poitrine. Ces effets indésirables, rares, sont liés aux gonadotrophines. L'équipe officinale devra alors réorienter la patiente vers son médecin en urgence.

2.2.5.5. Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaitre avec le traitement par Clomid® (citrate de clomifène) et apparaitre sous la forme d'une sensation de vision trouble, une persistance des images lumineuses, de phosphènes, ou de scotomes scintillants.

Leur apparition nécessite un arrêt immédiat du traitement et contre-indique toute autre réutilisation. L'équipe officinale doit dans ce cas réorienter la patiente vers son médecin et signaler l'arrêt du traitement.

L'équipe officinale peut informer que ces troubles visuels disparaissent habituellement en quelques jours, voire quelques semaines, après l'arrêt du traitement.

2.2.6. Conseils supplémentaires

2.2.6.1. Faire un plan de prise

En fonction du plan prévu, l'équipe officinale conseille un plan de prise à donner à la patiente afin qu'elle ait en mémoire les recommandations et les informations pour suivre au mieux son traitement.

Confectionner le plan de prise en fonction d'un calendrier sera plus simple à suivre pour la patiente, si cela est possible.

2.2.6.2. Ampoule & reconstitution

Casser l'ampoule nécessaire à la reconstitution du produit à injecter n'est parfois pas chose aisée. L'équipe officinale conseillera d'utiliser une compresse pour éviter de se couper et recommandera de suivre le schéma suivant :

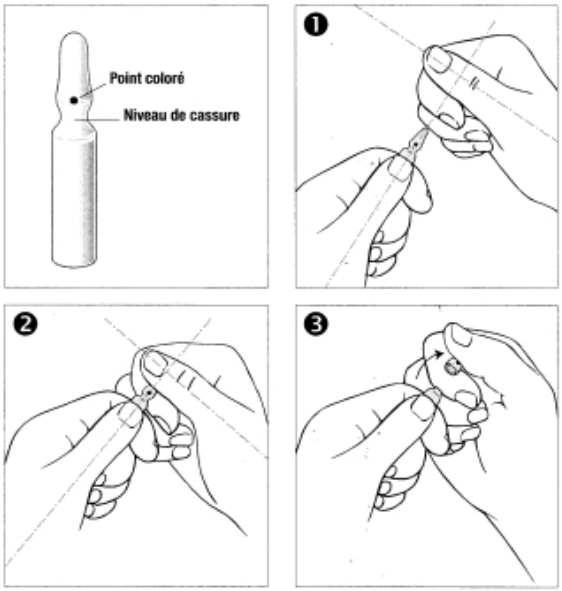

Figure 35 : Schéma d'ouverture d'ampoules (83)

Avant l'ouverture vérifier que le produit n'est pas présent dans la tête de l'ampoule. Si c'est le cas, tapoter celle-ci afin d'en faire redescendre le contenu.

Le pouce doit être placé sur le point noir, puis on force sur ce point, ainsi cela sera plus facile. Par la suite, la patiente réalisera le prélèvement du liquide qui sera à injecter dans le flacon.

2.2.6.3. Procédure de gestion des déchets

Après l'injection, avoir une boîte DASRI, solide, pour l'élimination des produits piquants / tranchants a portée de main.

La taille de la boîte doit être sélectionnée en fonction des besoins du patient (nombre d'injections, stylo à usage unique ou non).

- Aiguille seule ou à stylo
- Seringue avec aiguille solidaire
- Stylo avec aiguille sertie ou rétractable

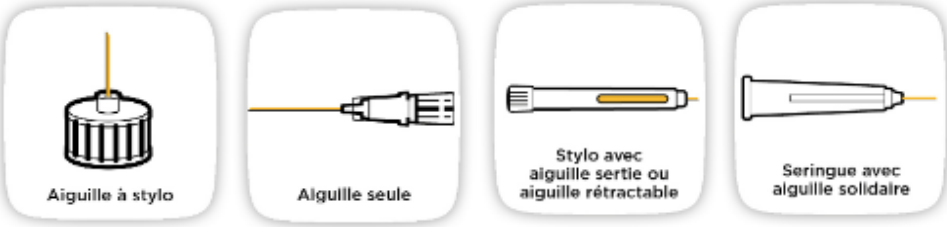

Figure 36 : Dastri (84)

3. La place des compléments alimentaires dans la prise en charge de l'infertilité

Les compléments alimentaires (CA) sont de plus en plus consommés en France (85). Ils ont pour but de contribuer à améliorer les apports nutritionnels des consommateurs. Ils sont utilisés dans divers contextes de la vie quotidienne. Ils sont également retrouvés dans le cadre de la fertilité. Cependant, l'équipe officinale doit garder à l'esprit que les CA ont des effets qui restent faibles et qu'ils manquent de preuve d'efficacité. Ils ne sont pas une alternative au traitement mais peuvent avoir un effet valorisant.

Les CA ne sont pas soumis à la même réglementation que les médicaments. L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur. Des vitamines et minéraux sont fréquemment associés à d'autres substances dans les CA.

Les vitamines et minéraux sont essentiels au bon fonctionnement de l'organisme, c'est pourquoi en cas de carence, une supplémentation peut représenter un intérêt mais toujours sous contrôle d'un professionnel de santé et dans le cadre d'une alimentation équilibrée. Un apport trop élevé en vitamines n'améliore pas les performances pour un corps en bonne santé, et est responsable d'effets toxiques en cas de surconsommation (86).

Parmi les minéraux et dans le cadre de l'infertilité, le zinc et le sélénium sont pour régulièrement cités (87) :

- Le zinc : intervient dans l'activité de plus de 200 enzymes, notamment celles qui participent à la protection contre les radicaux libres et celles qui sont impliquées dans la synthèse protéique.
- Le sélénium : constituant indispensable de certaines enzymes anti-oxydantes. Il participe ainsi à la lutte contre les radicaux libres. Il a également un effet stimulant sur l'immunité et contribue aux réactions de défense de l'organisme.

Les vitamines sont impliquées dans de nombreuses fonctions biologiques au sein de l'organisme. Pour rappel, il existe 2 grandes classes de vitamines :

- Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) : elles ont un fort potentiel de stockage (au niveau du tissu adipeux, du foie). Il existe un risque de toxicité par surdosage de vitamine liposoluble au sein de l'organisme.
- Les vitamines hydrosolubles (B et C) : moins bien stockées dans l'organisme, le risque de surdosage est moins élevé. Elles sont facilement éliminées dans les urines.

Les compléments achetés sur internet ne sont souvent pas gage de qualité et encore moins d'efficacité, et peuvent s'avérer dangereux pour la santé.

En tant que professionnel de santé, la sensibilisation des patients aux risques et à la qualité des achats de produit sur internet est nécessaire. Le conseil que le pharmacien peut apporter en supplément est une valeur ajoutée et un point fort de son métier.

3.1. Les compléments alimentaires chez la femme

De nombreux compléments alimentaires sont présents dans les rayons en pharmacie. Cependant leurs compositions diffèrent et les propriétés des éléments apportés ne sont pas les mêmes.

Les compléments seront souvent donnés sur une période longue, comprenant l'avant grossesse et la grossesse. L'équipe officinale doit donc être attentive aux besoins de la femme et surtout à la composition des compléments.

Parmi les vitamines ayant un impact sur la fertilité, les vitamines **B6 et C** sont régulièrement misent en avant. Cependant, il est difficile d'analyser les effets des micronutriments dans la fertilité féminine. En effet, les exclusions fréquentes des femmes enceintes dans les recherches et le suivi difficile de ces patients une fois le parcours commencé, limitent les données perçues.

L'équipe officinale devra faire attention à la composition des compléments alimentaires, notamment sur les éléments suivants : **inositol, acide folique**.

3.1.1. L'inositol / myoinositol

3.1.1.1. Dans les compléments alimentaires

Chez la femme il a été démontré par certaines études qu'en cas de SOPK, l'utilisation de l'inositol (ou myoinositol) ou vitamine B7 a un effet positif sur **l'augmentation du taux d'ovulation** et le **rétablissement des cycles menstruels** (88). Cependant, un manque de preuves et des résultats parfois contradictoires en fonction des études sont retrouvés (89). Néanmoins les analyses montrent tout de même un effet de la vit B7 sur la qualité de l'embryon. Les recherches sont essentiellement faites dans le cadre de patientes atteintes des SOPK.

Dans les rayons des pharmacies, il y a souvent qu'une seule marque de CA pour la fertilité. La présence ou non de l'inositol n'est pas toujours connue. Ainsi, **la substitution n'est pas possible entre tous les compléments.** Dans le tableau suivant sont regroupés certains compléments alimentaires retrouvés en officine et classés en fonction de la présence ou non en myo-inositiol.

Compléments sans myo-inositol	Compléments avec myo-inositol
- Gestarelle G ® - Conceptio femme ® - Proxeed women ® - Suvéal conception ® - Ergynatal ® - Feminabiane conception® - Femibion grossesse® - Autres (liste non exhaustive)	- Gametix F ® - Zytolia ® - Gynositol ® - Infolic ® - Ovunol®

Tableau 30 : Compléments alimentaires de la fertilité féminine

Remarque : il faut bien conseiller la patiente en fonction de sa pathologie et des effets recherchés.

3.1.1.2. L'inositol dans l'alimentation

L'inositol semble montrer un effet bénéfique sur la fertilité. La Vit B7 se retrouve dans l'alimentation notamment dans : les légumes, les céréales, les fruits. Parmi les plus riches on retrouve : la lécithine de soja, le riz complet, le sarrasin, l'avoine, l'orge. Cette vitamine se trouve également dans certaines protéines animales (bovin et porc).

3.1.2. L'acide folique

Certains compléments proposent des doses de vitamine B9 supérieure à la complémentation recommandée pour les femmes sans antécédents. L'association du complément et d'une supplémentation n'est, dans ce cas, pas recommandée.

L'acide folique seul est pris en charge par l'assurance maladie, mais le complément alimentaire lui ne fait pas l'objet d'une prise en charge.

Remarque : *Attention aux compléments alimentaires contenant de l'acide folique associé à une prescription d'acide folique. Il faut choisir l'un des deux.*

3.2. Les compléments alimentaires chez l'homme

Les compléments alimentaires ayant pour but l'amélioration de la fertilité masculine sont aussi prescrits par les médecins. Mais ils peuvent également être proposés par le pharmacien d'officine.

Certains éléments de leur composition montrent plus d'effet que d'autres, mais les preuves d'efficacité restent cependant limitées comme c'est le cas chez la femme.

Le plus de preuves d'efficacité dans la lutte contre les troubles de l'infertilité ont été rapportés pour les composés suivants (90) :

- **L-carnitine** : action sur le nombre de spermatozoïdes, leur morphologie et leur mobilité
- **Vitamine C** : action sur la mobilité, la morphologie et la concentration des spermatozoïdes
- **Vitamine E** : action sur mobilité, la morphologie et la concentration des spermatozoïdes, ainsi que leur survie
- **Zinc** : action sur la mobilité, anti oxydant.
- **Coenzyme Q10** : action sur le nombre de spermatozoïdes, leur morphologie et leur mobilité

La plupart de ces éléments ont un effet antioxydant. L'équipe officinale doit veiller à ne pas conseiller de trop l'utilisation d'antioxydant. En effet, il existe un paradoxe de « l'antioxydant » pour lequel trop d'antioxydants sont parfois responsables d'un effet inverse à celui recherché (91).

Dans le tableau suivant sont regroupés certains compléments alimentaires retrouvés en officine.

Compléments alimentaires pour homme
- Conceptio homme - Proxeed - Gametix M - Autres (liste non exhaustive)

Tableau 31 : Compléments alimentaires de la fertilité masculine

Remarque : Il est ainsi possible de voir des prescriptions de vitamine E (Toco 500®), dans le cadre d'une prise en charge de l'infertilité masculine pour son effet antioxydant.

3.2.1. L'inositol dans la fertilité masculine :

L'inositol est naturellement présent chez l'homme. Il est produit à partir de glucose dans les cellules de Sertoli. Son impact a été étudié dans la fertilité masculine.

Bien que des recherches plus importantes aient été menées chez les femmes, la littérature est plus pauvre sur les études de l'effet du myo-inositol chez l'homme.

Des études *in vitro* montrent une amélioration des paramètres spermatiques (92). Néanmoins, il existe peu d'études *in vivo* sur ces recherches.

Une étude réalisée par Calogero en 2015, montre une amélioration des paramètres spermatiques, de l'inhibine B, chez les patients OATS et chez les patients « sains » *vs* groupe contrôle. Les patients semblent recevoir du myo-inositol et acide folique en sachet et donc probablement des compléments dit « féminins » (93).

Une étude de Gulino, réalisée en 2016 montre une augmentation du nombre de spermatozoïdes sans amélioration des autres paramètres, avec utilisation du myo-inositol (94).

Une question se pose alors : **Est-il possible de voir des prescriptions de CA pour femme chez un homme, dans le but de donner de l'inositol ?**

A l'heure actuelle, il est difficile de les recommander à la lueur de si peu de données (95). Cependant, si cela se révèle réellement intéressant avec de nouvelles études, les compléments pourraient être identiques à ceux données chez les femmes.

3.3. Rôle de l'équipe officinale sur la dispensation des compléments alimentaires

Au travers du questionnaire réalisé par les équipes officinales, une question sur la délivrance de CA sur prescription médicale à montrer les résultats suivants :

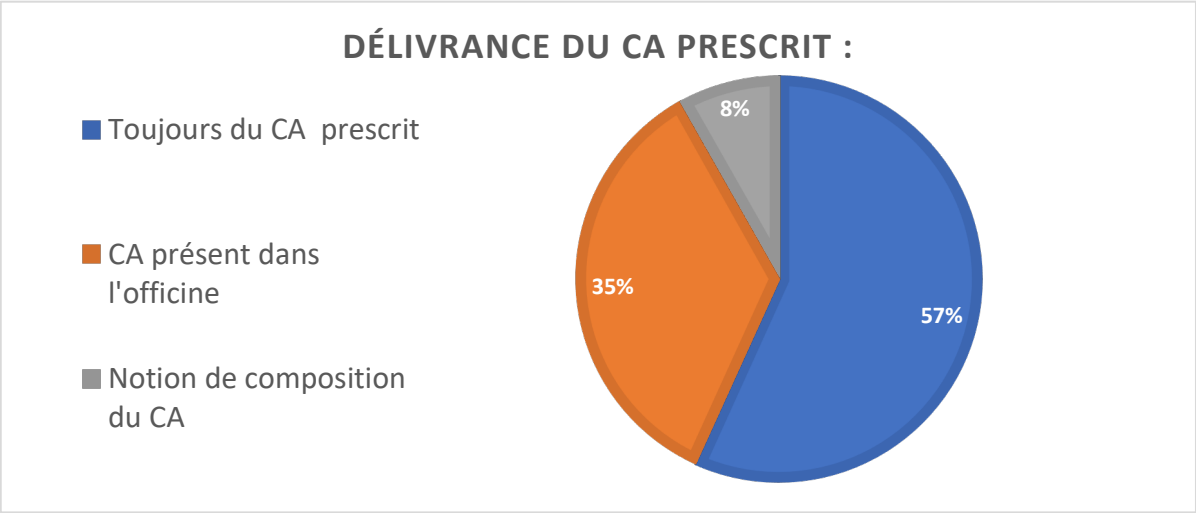

Figure 37 : prescription et délivrance de CA

D'autres réponses pouvant être apportées, il apparait dans certains cas que les membres de l'équipe officinale comparent la composition du CA prescrit par le médecin avec celui présent dans l'officine. Si la composition ne diffère peu ou pas, alors ils semblent donner celui présent dans leur officine, sinon ils commandent celui prescrit. La volonté du patient rentre également en ligne de compte dans le choix du complément délivré.

La notion de conscience éclairée, permet ainsi à l'équipe officinale de prendre la décision la plus adaptée pour le patient. Connaitre sa pathologie, d'où provient la demande et dans quel but le complément est prescrit permet de répondre au besoin.

4. Autres rôles et conseils du pharmacien

4.1. Dépistage : la place des tests d'ovulation et de l'équipe officinale

4.1.1. Définitions

- **Qu'est-ce qu'un test d'ovulation ?**

Il s'agit d'un test d'autodiagnostic qui permet la détection du pic d'ovulation (mesure du taux de LH dans les urines) afin de déterminer les jours les plus fertiles du cycle menstruel.

Le test peut être utile en cas de **cycle irrégulier** (si le cycle est régulé il est possible de déterminer sans test la période idéale).

Nb : Attention ce test n'améliore pas la fécondité. Si un problème existe, il ne va pas le résoudre.

- **Comment utiliser le test ?**

Les tests sont mis à disposition dans les officines. Les laboratoires conseillent, dans l'idéal, d'avoir une idée de la durée du cycle, et de se référer au tableau suivant, pour savoir quand débuter le test :

Durée de votre cycle en nombre de jours	21 ou moins	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41 ou plus
1er jour du cycle où débuter votre test	5	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	17 jours avant vos prochaines règles

Figure 38 : Tests d'ovulation : période de test (96)

L'équipe officinale doit conseiller le test pour un cycle irrégulier. Il sera alors difficile de déterminer la date de début du test.

Remarque *: Attention les tests disponibles présentent un nombre limité de bandelettes.*

Le test est à réaliser plusieurs jours de suite, afin de détecter la période de fertilité, ou son absence.

Conseil : Réaliser préférentiellement le test le matin au réveil. Ou après 4h de rétention des urines minimum.

4.1.2. La demande

- **D'où provient la demande ?**
  - De la patiente
  - D'une plainte de la patiente qui vous oriente vers un test d'ovulation

L'équipe officinale ne doit valider la demande que s'il existe une **irrégularité des cycles**.

Conseil : Attention, il est important de rappeler à la patiente que le test n'est utile qu'en cas de **cycle irrégulier**.

Attention, l'équipe officinale doit être consciente de l'effet des tests d'ovulation sur le couple. Ils engendrent souvent des rapports sexuels programmés / ciblés pouvant induire une dysfonction sexuelle au sein de celui-ci.

4.1.2.1. Orientation vers un spécialiste

- **Quand doit-on orienter la patiente vers un spécialiste ?**

Il n'y a pas de réponse précise. Mais cela dépend des circonstances :

- **Orientation vers un spécialiste** : L'équipe officinale orientera la patiente / le couple si elle détecte : une patiente avec un problème antérieur, si elle essaye d'avoir des enfants depuis plus d'un an sans succès, avec arrêt de la contraception.
- **Absence d'orientation** : L'équipe officinale n'orientera pas la patiente vers un spécialiste si celle-ci ne vient que pour se « rassurer ». Si elle ne détecte pas de problème dans l'immédiat. Cependant, si la grossesse tarde malgré tout à venir alors elle pourra réorienter vers un spécialiste.

Pour rappel, le taux de fécondité chez la femme est de 25% seulement lorsqu'il est maximal c'est-à-dire à 25ans, il diminue progressivement jusqu'à devenir quasiment nul a 45 ans. Ainsi cela peut prendre du temps pour obtenir une grossesse et l'équipe officinale doit en informer les patientes.

4.1.2.2. Approche psychologique

Les tests d'ovulation peuvent être la source d'une dysfonction sexuelle au sein du couple. Pendant les mois où le couple cherche à procréer, il s'installe un rythme de rapport sexuel programmé / ciblé autour des ovulations de la femme. Cela peut également être le cas sans présence du test.

L'équipe officinale doit être attentive à ce genre de situation. Le fait de se focaliser sur les ovulations perturbe la sexualité du couple, et construit une « mécanique » pour celui-ci.

L'équipe officinale doit informer la patiente / le couple que la fréquence des rapports sexuels a un impact sur la fertilité. Un rapport un jour sur 2 est plus efficace que quotidiennement et une abstinence de plus de trois à cinq jours à un impact négatif sur la qualité du sperme. Si les rapports ne se font que sur les 4 jours les plus fertiles dans le mois, alors la qualité de sperme sera diminuée. Il se peut que la femme considère les autres jours de non-fertilité comme « périodes inutiles » si elle estime qu'il n'y a aucune chance de concevoir, cela ne favorise pas

les chances de procréer. Dans le même sens, l'équipe officinale doit savoir que plus le désir sera ancien et moins il y a de rapports dans le couple.

Il existe également un stress autour de la réussite ou non de l'acte qui peut impacter sur l'acte en lui-même. L'équipe officinale se doit d'être rassurante afin de limiter le stress autour de l'acte.

4.1.3. L'équipe officinale de la dispensation de tests d'ovulation

Au travers du questionnaire réalisé par les équipes officinales, des questions sur la dispensation des tests d'ovulation était proposée.

La 1ere question était : « **Dans quel contexte les tests d'ovulation sont-ils conseillés ?** »

Parmi les 70 répondants, 54 d'entre eux le conseille sur demande de la patiente et 16 vont le conseiller d'eux-mêmes.

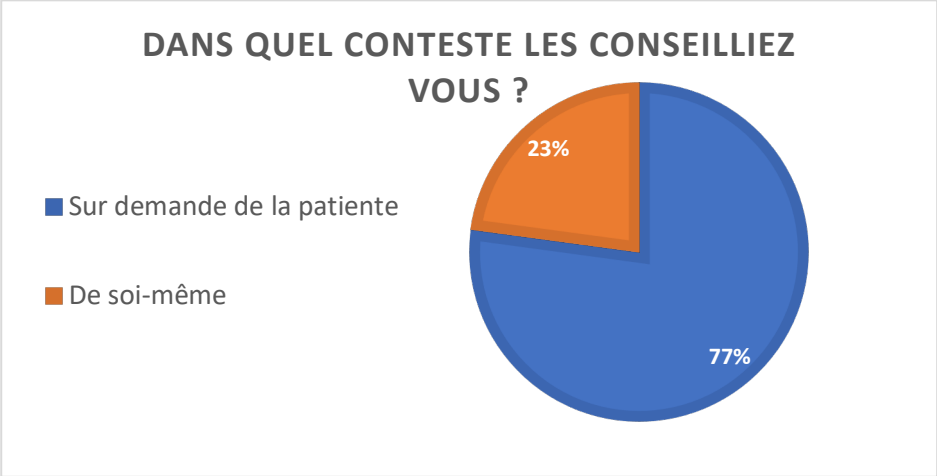

Figure 39 : Test d'ovulation : la demande

Lorsque les tests sont conseillés par un professionnel de santé, ils se font : (sur 16 répondants)

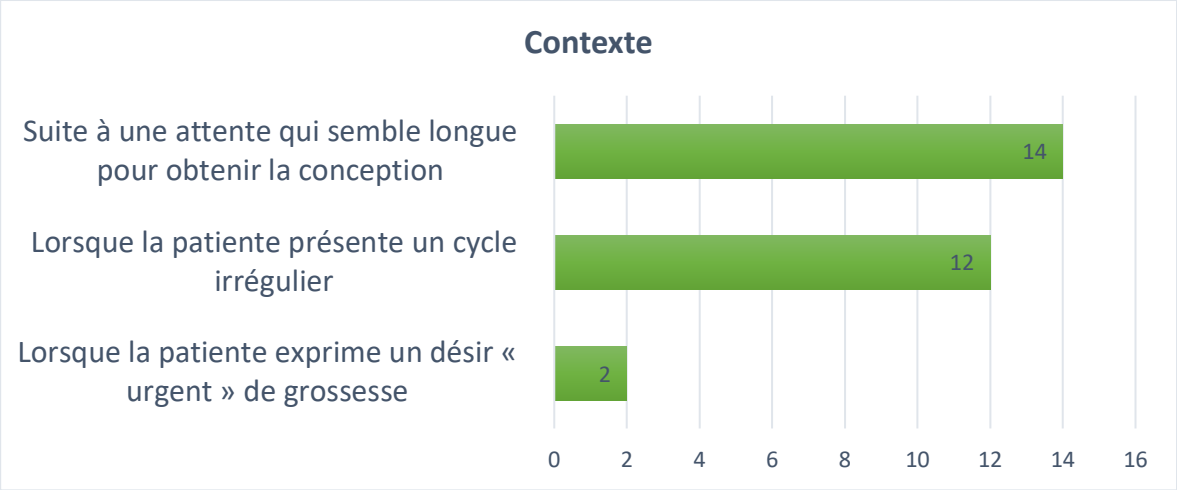

Figure 40 : test d'ovulation : contexte sur conseil de l'équipe officinale

<u>Lorsque les tests sont demandés par la patiente, l'origine de la demande provient :</u> (sur 54 répondants)

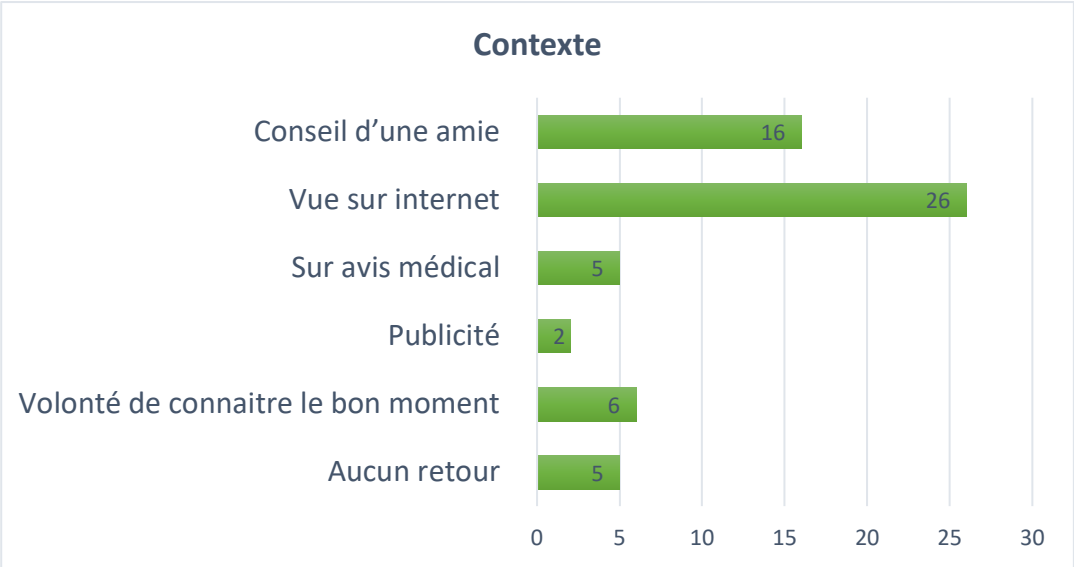

Figure 41 : Test d'ovulation : contexte sur demande de la patiente

Dans ce cas, 56 % des participants n'orientent pas la patiente vers un spécialiste.

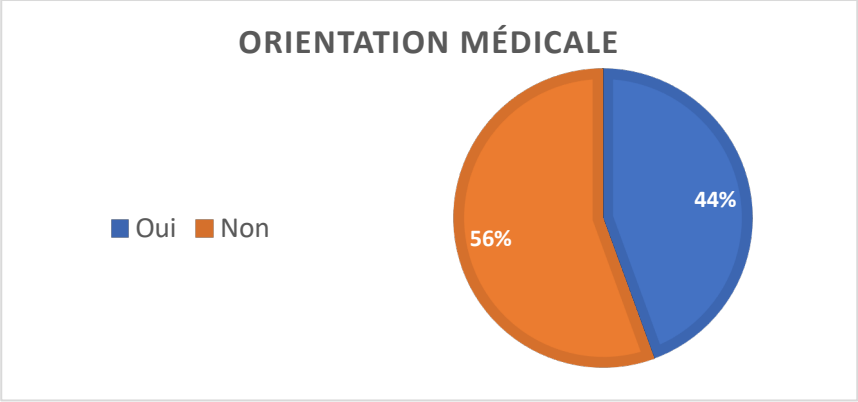

Figure 42 : test d'ovulation : orientation médicale après demande de la patiente

Il n'existe pas de réponse adaptée à cette question d'orientation médicale. La réponse doit être prise au cas par cas pour voir si elle est nécessaire. La demande d'un test d'ovulation peut également être un signal d'alarme pour l'équipe officinale, afin de lui faire prendre conscience qu'un potentiel problème survient chez le couple et qu'une orientation vers un professionnel de santé adapté est nécessaire.

Il reste cependant nécessaire que l'équipe officinale soit attentive à l'approche psychologique, car le fait de se focaliser sur les ovulations perturbe la sexualité du couple et peut être une source de problème supplémentaire.

4.2. Les prises en charges complémentaires

Les protocoles d'AMP peuvent être lourds à supporter et être sources de stress pour les deux membres du couple. C'est pourquoi des prises en charges complémentaires peuvent être proposées, notamment dans le but de réduire le stress (77).

L'équipe officinale peut donc suggérer en accompagnement du parcours de soin les méthodes suivantes :

- **Acupuncture** :
  - Augmente taux d'implantation, de grossesse et de naissance vivante lors de FIV
  - Autre effet positif : relaxation, diminution : de l'anxiété, de la douleur et de l'utilisation de sédatif (77).
  - Semblerait pouvoir aider les hommes avec azoospermie ou oligospermie mais il est nécessaire d'avoir plus d'études sur le sujet (104).

Attention, les méthodes suivantes n'ont pas de preuves concluantes :

- **Homéopathie, naturopathie, ostéopathie** : Pas d'études concluantes

- **Supplémentation phytothérapie** : Pas d'études concluantes, attention au risque d'interaction avec les médicaments parfois non connus.

4.3. Précautions générales avant la grossesse

4.3.1. Les règles hygiéno-diététiques

Il est nécessaire que le couple comprenne l'enjeu majeur que représente une vie saine et une alimentation saine, qui pourront favoriser la survenue d'une grossesse spontanée, ou pas, mais qui vont aider dans tous les cas à créer un bon environnement (105).

La gestion du poids est essentielle pour le couple. Ne pas être en surpoids mais également pas en maigreur extrême, permet une amélioration de la fertilité. Une alimentation saine et variée permet de maintenir un poids adéquat. L'alimentation de type méditerranéenne est le régime alimentaire équilibré le plus favorable. Il favorise la diversité, afin de permettre un changement d'alimentation sur le long terme. Savoir se faire plaisir est important, cependant, ne pas faire trop d'excès est parfois nécessaire durant cette période compliquée pour le couple.

Il est essentiel d'arrêter les toxiques (tabac, drogue, alcool, caféine) pour la femme comme pour l'homme.

- Le tabac diminue la fertilité naturelle chez la femme et encore plus lors d'une tentative de FIV(97)
- Arrêt de consommation du cannabis (97)
- La caféine exerce un effet dose dépendant sur les taux de grossesse en FIV, de même qu'un effet hormonal. Il est recommandé de limiter à deux tasses de café / thé par jour, et de limiter les boissons énergisantes contenant de la caféine (97)

4.3.2. Activité physique

L'activité physique est fortement liée aux règles hygiéno-diététiques. Du fait de ses qualités reconnues pour un bon entretien de soi, elle permet également de lutter contre le stress. L'activité physique permet aussi une meilleure régulation hormonale (attention cependant à ne pas en abuser).

Pour l'homme il est préférable de ne pas porter des vêtements trop serrés, qui pourraient comprimer les testicules (105).

4.3.3. Vaccination

Il est recommandé d'effectuer les vaccinations suivantes pour les couples ayant un désir de grossesse, et surtout pour la femme qui encourt plus de risque si elle contracte ces pathologies durant sa grossesse (106) :

- **Coqueluche** : application stratégie du « *cocooning* » pour protéger l'enfant à venir : vaccination des deux membres du couples et des proches afin qu'ils soient protégés contre la maladie et ne la transmettent pas à l'enfant (107).
- **Rubéole** : attention la grossesse doit être évitée durant le mois qui suit cette vaccination
- **Rougeole**
- **Varicelle** : si pas naturellement immunisé (surtout chez la femme)

En période hivernale, il est fortement recommandé au couple de réaliser une **vaccination antigrippale**.

Nb *: Les vaccinations contre la rubéole, la tuberculose et la varicelle doivent être évitées pendant la grossesse autrement dit les vaccins vivants inactivés ne doivent pas être utilisés.*

4.3.4. Soins dentaires

Il est important que l'hygiène dentaire soit surveillée chez les deux membres du couple. L'apparition d'un foyer infectieux peut perturber la fertilité de celui-ci. Une augmentation de la température corporelle peut perturber les phénomènes physiologiques, notamment sur la production de spermatozoïdes. Elle peut augmenter le risque de fausse couche ou de non-nidation de l'embryon (97).

5. Répondre aux questions des patients

5.1. Questions fréquentes des patients

L'équipe officinale va être confrontée à différentes questions du couple / des patients vis-à-vis de leur prise en charge lors de leur parcours en AMP. Ainsi, les questions / réponses suivantes peuvent apporter un support pour y répondre.

Comment être sure du 1er jour du cycle ?

- Il s'agit du 1er jour avec saignements francs.

Qu'est-ce que le spermogramme ? Comment se déroule-t-il ?

- Le spermogramme est un examen essentiel pour évaluer la fertilité masculine.
- Le recueil se fait par masturbation au laboratoire, dans un récipient stérile.
- L'OMS recommande, avant la réalisation du spermogramme (98) :
    - D'avoir uriné

Conseil : Boire 1/2 litre d'eau la veille, et 1/2 litre d'eau le matin de l'examen. Il n'est pas nécessaire de garder la vessie pleine avant l'examen

- De s'être lavé soigneusement les mains et la verge

Cet examen est difficile à réaliser dans un environnement médical. L'équipe officinale doit rassurer sur le fait que le résultat obtenu n'est pas définitif. De même elle doit rappeler que l'abstinence n'est pas recommandée pour plus de 5 jours, afin de ne pas altérer avec la qualité du sperme.

Les traitements qui me sont prescrits pour les tentatives sont-ils faciles à obtenir à la pharmacie ?

- La plupart des traitements ne sont pas en stock dans les pharmacies et doivent donc être commandés à l'avance (24h, parfois d'une demi-journée sur l'autre).

Attention : l'équipe officinale doit veiller avant la mise à disposition du traitement, de bien avoir tout le matériel nécessaire pour l'injection :

- Aiguilles, seringues
- DASRI pour une bonne gestion des déchets

Puis-je faire mes injections moi-même ?

- Oui, toutes les injections peuvent être réalisées par vous-même. Vous pouvez cependant également faire appel à une IDE si vous avez une ordonnance avec « injections par IDE à domicile »

A quelle heure dois-je faire mes injections ?

- L'équipe officinale doit recommander l'injection en fonction des protocoles, et de leur monitorage éventuel. Elle doit également rappeler l'importance de respecter une tranche horaire homogène pour la réalisation des injections sur plusieurs jours consécutifs. **Attention, pour la dernière injection (déclenchement de l'ovulation), l'horaire précisé par le médecin doit être strictement respecté**.

Faut-il être à jeun pour les prises de sang ?

- Aucune des prises de sang durant la prise en charge ne nécessite d'être à jeun.

Cependant s'il est nécessaire pour une prise de sang d'être a jeun, cela sera préciser par le médecin.

Dois-je garder le traitement au frais ?

- Cela dépend des produits : *cf. tableau récapitulatif*

Remarque *: Ne pas stresser la femme en cas d'oubli hors du frigo si le traitement peut être conservé à température ambiante. Cependant, bien avertir sur les traitements qui doivent être conservés au frigo. Attention cependant à ne pas exposer les produits à plus de 25°C en général, attention aux fortes chaleurs.*

Combien de temps dure la stimulation ? Puis je connaitre / prévoir la date de la ponction ?

- La stimulation dure entre 9 et 14 Jours sauf exception. L'équipe médicale détermine le moment optimal pour la ponction ou l'insémination en fonction de la réponse ovarienne. Date transmise au plus tard 48h à l'avance.

Peut-on avoir des rapports sexuels pendant la prise en charge ?

- Oui : une abstinence de plus de 5 jours n'est pas recommandée avec une ponction, ou une insémination. Il faut rester libre et éviter les rapports « mécaniques ». Cependant il vaut mieux avoir un rapport sexuel le jour du déclenchement, plutôt que la veille du recueil.

Comment se déroule le recueil de sperme ?

Il se déroule dans les mêmes conditions que le spermogramme :

- Le recueil se fait par masturbation au laboratoire. Dans un récipient stérile.
- L'OMS recommande, avant la réalisation du spermogramme (98):
    - D'avoir uriné

Conseil : Boire 1/2 litre d'eau la veille, et 1/2 litre d'eau le matin de l'examen. Il n'est pas nécessaire de garder la vessie pleine avant l'examen

    - De s'être lavé soigneusement les mains et la verge

Cet examen est difficile à réaliser dans un environnement médical. L'équipe officinale doit rassurer sur le fait que le résultat obtenu n'est pas définitif. De même elle doit rappeler que l'abstinence n'est pas recommandée pour plus de 5 jours, afin de ne pas altérer avec la qualité du sperme.

L'insémination est-elle une technique douloureuse ?

- L'insémination passe par les voies naturelles et est indolore.
- La patiente peut reprendre une activité normale rapidement après l'insémination

La FIV est-elle une technique douloureuse ?

- **La ponction est-elle un acte douloureux ?**
    - La ponction permet de recueillir les ovocytes matures lors d'une technique de FIV. Le recueil est réalisé par voie vaginale sous écho-guidage à l'aide d'une aiguille creuse.
    - Cette procédure est fréquemment réalisée sous anesthésie locale ou générale.
    - Après la ponction, il est possible de ressentir des douleurs abdominales (gérable par du paracétamol, attention pas d'AINS). Il se peut également qu'il y ait des saignements (liés au passage de l'aiguille pour la ponction) : attention à ne pas utiliser de tampon (risque d'infection) et éviter bain, sauna, ou encore piscine (99)
- **Le transfert d'embryon est-il un acte douloureux ?**
    - Le transfert d'embryon est réalisé par voie vaginale. Il est indolore.
    - Après le transfert, la patiente peut reprendre une vie normale après quelques dizaines de minutes.

Quand peut-on recommencer une tentative d'AMP ?

- Il faut se sentir prête physiquement et psychologiquement : accorder de l'importance à ce ressenti.
- Si des embryons ou ovocytes ont été congelé : il est possible de recommencer dès le cycle suivant ou attendre.
- Dans le cas de l'insémination, il est possible d'enchainer les cycles

Pourquoi cela n'a pas fonctionné ?

- La plupart des embryons ne s'implantent pas
- 20 à 30 % de grossesses seulement sont obtenues après une technique de d'AMP
- La fécondité du couple par cycle est faible même sans AMP (25% max)
- D'autres causes d'échec peuvent être diagnostiquées

Comment augmenter mes chances de grossesse ?

- Il existe des facteurs environnementaux qui peuvent influencer comme le tabac, l'alcool, le cannabis, le surpoids. Une modification de ces facteurs peut avoir un effet favorable sur les chances de grossesse.
- Des compléments alimentaires peuvent vous être proposés.

5.2. Les associations

L'équipe officinale va être confrontée à des patients qui auront appris qu'ils sont atteints de pathologies limitant leur fertilité, ou encore qu'ils entrent dans un parcours de PMA. Il sera alors parfois judicieux de les orienter vers des groupes ou des associations permettent de mieux comprendre leur pathologie ou leur parcours et de pouvoir en discuter avec d'autres personnes.

Concernant l'endométriose :

L'équipe officinale a la possibilité d'orienter vers l'association Endofrance : https://www.endofrance.org/association-endofrance/ Ou vers l'association française d'action contre l'endométriose, agrée par le ministère de la santé ENDOmind : https://www.endomind.org/ . Il existe une FAQ sur ces sites permettant de répondre à d'éventuelles questions des patientes.

Concernant le Syndrome des ovaires polykystiques :

L'équipe officinale a la possibilité d'orienter vers l'association Esp'OPK : https://www.esp-opk.org/

Concernant l'AMP :

Pour les couples entrants dans le parcours de l'AMP, il est possible de les orienter vers l'association BAMP collectif qui regroupe des patients et ex-patients de l'AMP, de personnes infertiles, stériles ayant recours aux techniques d'AMP. Il s'agit également d'une association de parents et futurs parents d'enfant nés via AMP et l'AMP dons de gamètes : https://bamp.fr/

6. Formation sur la prise en charge en infertilité

A la fin du questionnaire, les participant ont pu répondre à une question concernant leur volonté de réaliser ou non une formation. Parmi les répondants, 62 seraient favorables à une formation.

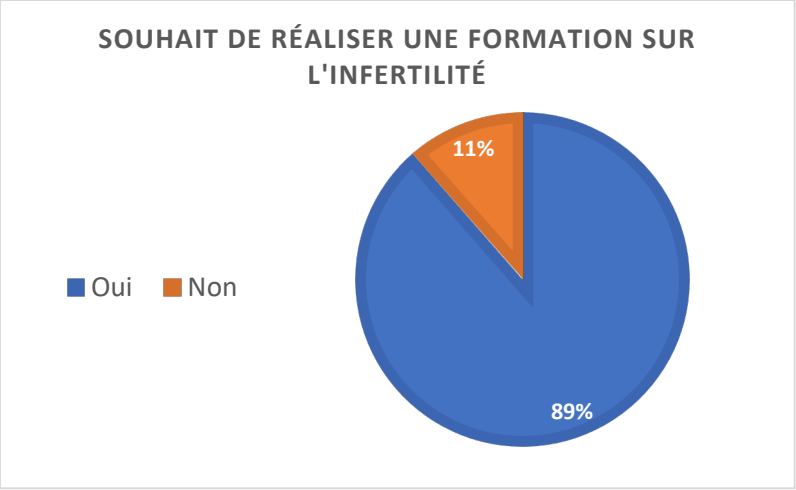

Figure 43 : formation sur l'infertilité

Parmi les 62 participants qui seraient intéressés, les formes choisies sont représentées dans le graphique suivant.

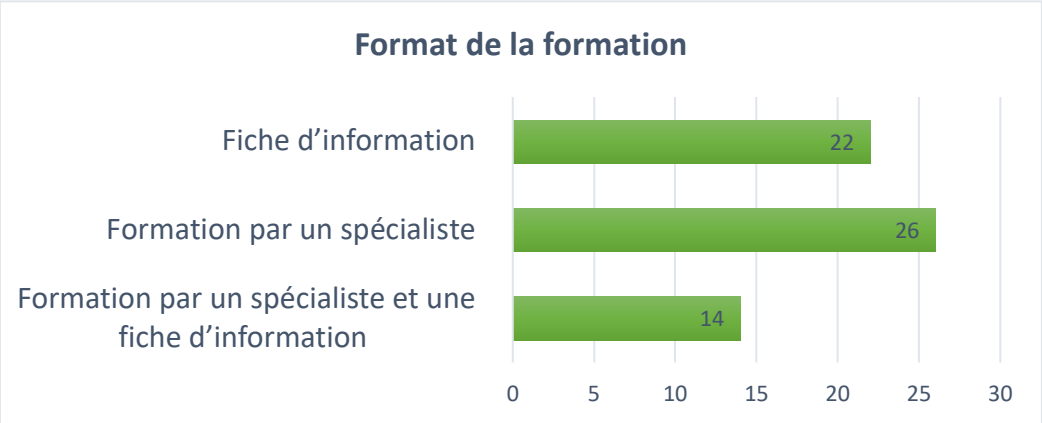

Figure 44 : formats de formation

Conclusion

Les origines de l'infertilité sont multiples. Le pharmacien se place aux côtés des autres professionnels de santé dans sa prise en charge. Il a une place importante auprès des couples ayant recours à l'AMP.

Comme nous avons pu le voir au travers de ce travail, les traitements permettent de pallier certaines difficultés de conception, afin de permettre au couple de pouvoir procréer.

Le pharmacien d'officine a toute sa place dans le parcours de l'assistance médicale à la procréation. Il peut être celui qui détecte une anomalie et oriente vers un spécialiste adapté. Il est auprès des patients engagés dans un parcours de PMA, il leur permet d'avoir accès aux traitements malgré des contraintes de temps et de conservation de ceux-ci. Il conseille sur la prise de ces traitements et peut également orienter en cas d'effets indésirables, ou répondre à certaines questions.

Nous avons également pu voir à travers le questionnaire réalisé pour cette thèse que les professionnels de santé, pharmaciens et préparateurs en pharmacie, seraient favorables à une formation plus approfondie dans ce domaine. Elle leur permettrait d'acquérir de nouvelles compétences, afin de répondre au mieux aux attentes de leurs patients, car la prise en charge des patients reste une priorité.

Il ne tient qu'à nous, pharmaciens, avec ces connaissances, de donner les réponses et les conseils les plus adaptés et les plus avisés.

Dans le contexte Covid-19 actuel, nous avons pu constater un impact sur les prises en charge des PMA, notamment lors de la 1ère vague d'apparition. De nombreux couples ont vu leur prise en charge retardée, avec les conséquences que cela implique. Depuis, l'agence de biomédecine a mis à jour ses recommandations destinées à accompagner les centres dans la reprise de leur activité, dans le respect des mesures prises par les autorités sanitaires et des conditions de sécurité et de qualité des soins tout en préservant autant que possible un égal accès aux soins (100).

D'autres indications comme, les dons pour la préservation de la fertilité, à visée non médicale, pour les femmes souhaitant différer un projet de grossesse, sont interdits en France par la loi de bioéthique. Cependant, plusieurs pays autorisent la congélation d'ovocytes simplement dans le

but de repousser l'âge de la maternité sans avoir à subir le déclin de la fertilité lié au vieillissement(73).

Il est cependant possible, pour les femmes nullipares, entre 21 et 37 ans de faire un don d'ovocyte. Il y a donc une possibilité « d'autoconservation » d'ovocyte. Cependant il peut s'apparenter à une « compensation en nature » du don, liée à un risque hypothétique de stérilité ou infertilité ultérieure, lié au don ou aux accidents de la vie (101).

Actuellement la loi de bioéthique est en révision pour étendre l'AMP. Le projet de loi **élargit l'accès à la procréation médicalement assistée aux couples de femmes et aux femmes célibataires**. Actuellement, la PMA est uniquement accessible aux couples hétérosexuels sur indication médicale. Le 31 juillet 2020, l'Assemblée nationale a adopté en deuxième lecture le projet de loi. Les femmes seules pourront avoir recours à l'AMP, comme les couples de femmes homosexuelles. Dans le cadre de l'élargissement à toutes les femmes, l'accès à la PMA ne repose pas sur une pathologie existante mais simplement sur un problème « mécanique », ce qui donne lieu à une évolution de l'AMP, qui ne sera plus seulement médicale, on parle d'AMP sociétale. Cela aura pour conséquence une augmentation des traitements utilisé dans les techniques d'AMP, le pharmacien sera donc certainement plus confronté à ce genre de traitements.

Lexique des abréviations

ABCD = agénésie bilatérale des canaux déférents

ACTH = Adreno CorticoTropic Hormone

ADN = acide desoxyribonucléique

AMM = autorisation de mise sur le marché

AMP = assistance médicale à la procréation : synonyme de PMA

ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

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

CA = Complément alimentaire

CCO = complexe cumulos-ovocytaire

CI = contre-indication

DASRI = déchets d'activités de soins à risque infectieux

DCI = dénomination commune Internationale

DHT = dihydrotestostérone

DIU = dispositif intra-utérin

EI = effets indésirables

FIV = fécondation in vitro

FSH = Hormone folliculostimulante = Follitropine

GEU = grossesse extra-utérine

GnRH = Gonadotropin-Releasing Hormone

HAS = Haute autorité de santé

hCG = gonadotrophine chorionique (humaine)

ICSI = insémination intracytoplasmique du spermatozoïde

IDE = Infirmière diplômée d'état

IIU= insémination intra utérine

IO = insuffisance ovarienne

IOP = insuffisance ovarienne prématurée

LH = Hormone lutéinisante = lutéotropine.

OATS = Oligoasthénotératospermie

PMA = procréation médicale assisté : synonyme AMP

PSE = protocole de soins électronique

ROS = reactive oxygène species = espèce réactive de l'oxygène

ROV = Réchauffement d'ovocytes

SHBG = sex hormon binding globulin

SHO = syndrome d'hyperstimulation ovarienne

SERM = Selective Estrogen Receptor Modulators

SOPK = syndrome des ovaires polykystiques

Spz = spermatozoïde

TEC = transfert d'embryon congelé

TMS = traitement hormonal substitutif

TSH = Traitement substitutif hormonal

Bibliographie

1. AMELI. Comprendre la stérilité ou infertilité [Internet]. 2019 [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/comprendre-sterilite

2. Dewailly D. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Letombe B, Jonard S, Robin G, éditeurs. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2019.

3. Vaiman D, Multigner L, Binart N. Infertilité - Des difficultés à concevoir d'origines multiples - Inserm [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilite

4. Inserm - Assistance médicale à la procréation (AMP) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicale-procreation-amp

5. Collège hospitalo-universitaire de biologie et médecine du développement et de la reproduction (France). Biologie de la reproduction et du développement. Paris: Ellipses; 2013.

6. SHBG (Sex hormon binding globuline) [Internet]. Site CHU. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_351727/fr/shbg-sex-hormon-binding-globuline

7. AFU. Androgènes et sytème reproducteur masculin - Androgènes, vieillissement masculin et fertilité -Association française d'urologie [Internet]. 2018 [cité 6 août 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/androgenes-et-syteme-reproducteur-masculin-androgenes-vieillissement-masculin

8. Esteves SC, Esteves SC. Efficacy, efficiency and effectiveness of gonadotropin therapy for infertility treatment. MedicalExpress [Internet]. juin 2015 [cité 16 juin 2020];2(3). Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2358-04292015000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=en

9. Giacobini P, Aubert JP. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 2 juin 2020]. Disponible sur:

https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk

10. WHO | WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/

11. Esp'OPK [Internet]. Association Esp'OPK. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: https://www.esp-opk.org

12. Le syndrome de Turner - Encyclopédie Orphanet Grand Public [Internet]. 2011 [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Turner-FRfrPub44v02.pdf

13. Le syndrome de l'X fragile - Encyclopédie Orphanet Grand Public [Internet]. 2012 [cité 5 juin 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XFragile-FRfrPub120v01.pdf

14. Syndrome de l'Insuffisance Ovarienne Précoce liée au X fragile (FXPOI) – Association X fragile Belgique asbl [Internet]. [cité 5 juin 2020]. Disponible sur: https://www.x-fragile.be/syndrome-x-fragile/fxpoi/

15. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance ovarienne prématurée - Orphanet. Ann Endocrinol. déc 2006;67(6):557-66.

16. Fertilité, endométriose : l'Inserm fait le point sur les recherches [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/fertilite-endometriose-linserm-fait-le-point-sur-les-recherches/34633/

17. Hydrosalpinx et AMP - Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale - CNGOF. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2007;34(5):513.

18. Fiche maladie : Hydrosalpinx - Hématosalpinx - Pyosalpinx [Internet]. Radeos.org. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: http://www.radeos.org/maladie/fiche-hydrosalpinx-hematosalpinx-pyosalpinx_1313.html

19. Ameli - Salpingite : définition et causes [Internet]. 2020 [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/salpingite/definition-causes-facteurs-risque

20. Lansac J, Marret H, Péron A. Gynécologie pour le praticien. 2018.

21. Fernandez, Grynberg, Landowski. Faisons le point sur les synéchies utérine, de la prévention à la prise en charge [Internet]. [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: http://www.cngof.fr/ressources-pedagogiques/les-archives/apercu?path=Brochure-Synechies-uterines-061117.pdf&i=12472

22. Qu'est-ce qu'un fibrome de l'utérus ? [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibrome-uterin/definition-apparition

23. Cngof. Gynécologie Obstétrique - Collège Elsvier Masson - 4eme Edition [Internet]. 2019 [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: https://www-elsevierelibrary-fr.lama.univ-amu.fr/product/gyncologie-obsttrique15187236

24. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. Biol Reprod. mars 1994;50(3):653-63.

25. MSD. Avortement spontané - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/avortement-spontan%C3%A9

26. Hypogonadisme masculin - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/endocrinologie-de-la-reproduction-masculine-et-troubles-associ%C3%A9s/hypogonadisme-masculin

27. Orphanet: Syndrome de Kallmann [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=478&Lng=FR

28. Et l'homme ? - Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.

29. Troubles de l'éjaculation à l'exception de l'éjaculation prématurée, troubles de l'orgasme [Internet]. 2019 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/troubles-de-lejaculation-lexception-de-lejaculation-prematuree-troubles-de

30. Dysfonctions sexuelles et infertilité [Internet]. 2019 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/dysfonctions-sexuelles-et-infertilite

31. Varicocèle et infertilité masculine : Recommandations Comité Andrologie - AFU 2006 [Internet]. 2007 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/varicocele-et-infertilite-masculine-recommandations-comite-andrologie-afu-2006

32. Association française d'urologie (AFU) - Fiche Info-Patient : VASECTOMIE CONTRACEPTIVE [Internet]. 2012 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/sites/default/files/vasectomie_1.pdf

33. European Assocation Urology (EAU) - Guidelines on male infertility [Internet]. 2016 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-2016-2.pdf

34. Comprendre la cryptorchidie ou testicule non descendu- AMELI [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cryptorchidie-testicule-non-descendu-ectopie-testiculaire/comprendre-cryptorchidie

35. AFU - Fiche d'information - ECTOPIE TESTICULAIRE OU CRYPTORCHIDIE [Internet]. 2011 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2011/ectopie-testiculaire/main.pdf

36. Orphanet: Absence congénitale bilatérale des canaux déférents [Internet]. 2005 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=48

37. Ong T, Marshall SG, Karczeski BA, Sternen DL, Cheng E, Cutting GR. Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas Deferens. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/

38. Le syndrome de Klinefelter - Encyclopédie Orphanet Grand Public [Internet]. 2006 [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Klinefelter-FRfrPub362.pdf

39. Infertilité masculine de cause génétique et biologie moléculaire - Association Française d'urologie. [Internet]. 2003 [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/infertilite-masculine-de-cause-genetique-et-biologie-moleculaire

40. Description andrologique d'une population azoosperme avec une agénésie des canaux déférents consultant pour infertilité - Assicoation Fançaise d'Urologie [Internet]. 2014 [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/description-andrologique-dune-population-azoosperme-avec-une-agenesie-des

41. Bendayan M, Alter L, Swierkowski-Blanchard N, Caceres-Sanchez L, Selva J, Robin G, et al. Toxiques, mode de vie, environnement : quels impacts sur la fertilité masculine ? Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 janv 2018;46(1):47-56.

42. MSD. Tumeurs pituitaires - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/tumeurs-intracr%C3%A2niennes-et-m%C3%A9dullaires/tumeurs-pituitaires?query=ad%C3%A9nome%20hypophysaire

43. Institut National du cancer. Types de tumeurs - Les tumeurs du cerveau - INCA [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Tumeurs-du-cerveau/Les-tumeurs-du-cerveau/Types-de-tumeurs

44. Ding G-L, Liu Y, Liu M-E, Pan J-X, Guo M-X, Sheng J-Z, et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. Asian J Androl. déc 2015;17(6):948-53.

45. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. Hum Reprod Update. oct 2012;18(5):568-85.

46. Ma grossesse avec un diabète | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/diabete-femme/diabete-grossesse

47. Thyroïde et infertilité: existe-t-il un lien ? • Fiv.fr [Internet]. Fiv.fr. 2019 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.fiv.fr/thyroide-infertilite-pma-fiv/

48. MSD. Syndrome de Cushing - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-surr%C3%A9naliennes/syndrome-de-cushing?query=ad%C3%A9nome%20hypophysaire

49. MSD. Hyperandrogénie surrénalienne - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-surr%C3%A9naliennes/hyperandrog%C3%A9nie-surr%C3%A9nalienne

50. Orphanet: Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 hydroxylase classique [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=90794

51. HAS. Conférence de consensus - Grossesse et tabac [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf

52. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. Reprod Biol Endocrinol RBE. 12 mars 2020;18(1):21.

53. Bretault M, Carlier A, Barsamian C, Carette C, Lévy R, Bouillot J-L, et al. Obésité, chirurgie bariatrique et fertilité. Wwwem-Premiumcomdatarevues02488663v37i1S0248866315005998 [Internet]. 22 déc 2015 [cité 3 août 2020]; Disponible sur: https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/1023767

54. INSERM - Perturbateurs endocriniens [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens

55. Risques chimiques au quotidien : éthers de glycol et polluants de l'air intérieur. Quelle expertise pour notre santé ? Conclusions du rapporteur (tome 1) [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r07-176-1/r07-176-122.html

56. Pesticides : Effets sur la santé, une expertise collective de l'Inserm [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2013 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-linserm/8463/

57. Consommation de poissons et exposition au méthylmercure | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/consommation-de-poissons-et-exposition-au-m%C3%A9thylmercure

58. INSERM. Saturnisme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/saturnisme

59. Santini SJ, Cordone V, Falone S, Mijit M, Tatone C, Amicarelli F, et al. Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:5076271.

60. Code de la santé publique - Partie législative - Titre IV : Assistance médicale à la procréation - Articles L2141-1 à L2141-12 - Légifrance [Internet]. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171132/2021-01-06/

61. ANSES. Les compléments alimentaires destinés aux sportifs - Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective [Internet]. 2016 [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0008Ra.pdf

62. Agence de la biomédecine - LE RAPPORT MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE 2019 [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/assistance-medicale-la-procreation

63. VIDAL [Internet]. VIDAL. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

64. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - choriogonadotropine alfa - OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli [Internet]. 2020 [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/ovitrelle_rtu_reco_autosaisine_has_sem_cteval498.pdf

65. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 [cité 15 déc 2020];(1). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.lama.univ-amu.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012103.pub2/full

66. Masson E. Intérêt du double déclenchement par agoniste de la GnRH et hCG en cas d'antécédent d'immaturité ovocytaire en FIV/ICSI [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1305263/interet-du-double-declenchement-par-agoniste-de-la

67. MSD, Bettar-Lebugle. Les inséminations intra-utérines. 2017.

68. Insémination avec sperme du conjoint (IAC) [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible

sur: https://www.cpma.ch/TraitementsPMA/Inséminationavecspermeduconjoint(IAC)

69. Agence De Biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2017 [Internet]. 2018 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2019-09/RAMS%202017%20AMP_0.pdf

70. MSD, Bettahar-Lebugle K, Wittemer C. Les techniques de fécondations in vitro. 2017.

71. Qu'est ce qu'une Fécondation In Vitro ? [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: https://www.fiv.fr/definition-fecondation-in-vitro/

72. 0. Le transfert d'embryons congelés TEC • Fiv.fr [Internet]. Fiv.fr. 2018 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.fiv.fr/transfert-embryons-congeles-tec-tev-pma/

73. Techniques de préservation de la fertilité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/techniques-preservation-fertilite

74. MSD, Catherie Poirot, Frédérique Carre-Pigeon, Sophie Christin-Maitre, Lise Duranteau. La préservation de la fertilité féminine. 2018.

75. Agence De Biomédecine. L'assistance médicale à la procréation en France en 2010 [Internet]. 2010 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp-amp2010.pdf

76. OMS | Supplémentation périconceptionnelle en folates avec ou sans multivitamines dans la prévention des anomalies du tube neural [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 3 août 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/elena/titles/folate_periconceptional/fr/

77. Brochet M-S, éditeur. Guide en infertilité. Montréal, Canada: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2018. 215 p.

78. VIDAL - ASPEGIC 100 mg pdre p sol buv en sachet-dose nourrisson - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/aspegic-1528-fertilite_grossesse_allaitement.htm

79. Pereira N, Hutchinson AP, Lekovich JP, Hobeika E, Elias RT. Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures prior to and during the Utilization of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review [Internet]. Vol. 2016, Journal of Pathogens. Hindawi; 2016 [cité 11 août 2020]. p. e4698314. Disponible sur:

https://www.hindawi.com/journals/jpath/2016/4698314/

80. ANSM. Le médicament ESMYA (ulipristal) ne doit plus être utilisé dans l'attente des résultats de la réévaluation de son rapport bénéfice/risque - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2020 [cité 4 août 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Le-medicament-ESMYA-ulipristal-ne-doit-plus-etre-utilise-dans-l-attente-des-resultats-de-la-reevaluation-de-son-rapport-benefice-risque-Point-d-information

81. Traitement de l'infertilité et assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/prise-charge-infertilite

82. pharmacies.fr LM des. Assistance médicale à la procréation - Le Moniteur des Pharmacies n° 3223 du 28/04/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3223/assistance-medicale-a-la-procreation.html

83. Notice patient - ADRENALINE AGUETTANT 1 mg/ml SANS SULFITE, solution injectable [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0195577.htm

84. Information et éducation | Dastri [Internet]. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: https://www.dastri.fr/informer-les-patients/

85. Les compléments alimentaires | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-0

86. Que sont les vitamines ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines

87. Les minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-min%C3%A9raux

88. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment

of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2018;125(3):299-308.

89. Bhide P, Pundir J, Gudi A, Shah A, Homburg R, Acharya G. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(10):1235-44.

90. Kuchakulla M, Soni Y, Patel P, Parekh N, Ramasamy R. A Systematic Review and Evidence-based Analysis of Ingredients in Popular Male Fertility Supplements. Urology. févr 2020;136:133-41.

91. Salas-Huetos A, James ER, Aston KI, Jenkins TG, Carrell DT. Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns. Reprod Biol. 1 sept 2019;19(3):219-24.

92. Ghasemi A, Amjadi F, Masoumeh Ghazi Mirsaeed S, Mohammad Beigi R, Ghasemi S, Moradi Y, et al. The effect of Myo-inositol on sperm parameters and pregnancy rate in oligoasthenospermic men treated with IUI: A randomized clinical trial. Int J Reprod Biomed [Internet]. 1 oct 2019 [cité 15 déc 2020]; Disponible sur: https://knepublishing.com/index.php/ijrm/article/view/5296

93. Calogero AE, Gullo G, Vignera SL, Condorelli RA, Vaiarelli A. Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. Andrology. 2015;3(3):491-5.

94. Gulino FA, Leonardi E, Marilli I, Musmeci G, Vitale SG, Leanza V, et al. Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study. Gynecol Endocrinol. 2 janv 2016;32(1):65-8.

95. Vazquez-Levin MH, Verón GL. Myo-inositol in health and disease: its impact on semen parameters and male fertility. Andrology. 2020;8(2):277-98.

96. Test d'Ovulation Digital | Clearblue [Internet]. 2017 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.clearblue.com/tests-ovulation-fertilite/digital

97. - Groupe Hospitalier de Bretagne Sud, Laboratoire BIOLOR. DOSSIER GUIDE - LA FECONDATION IN VITRO (FIV) AVEC OU SANS MICROMANIPULATION (ICSI) AU CENTRE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION DE LORIENT. :27.

98. WHO - laboratory manual for the examination and processing of human semen - Fifth

edition [Internet]. 2010 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547789

99. Conseils après la ponction d'ovocytes [Internet]. CHUV. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fr/fertilite/umr-home/procreation-medicalement-assistee/traitements/fecondation-in-vitro-fiv/conseils-apres-la-ponction-dovocytes

100. Agence De Biomédecine. L'activité d'assistance médicale à la procréation – AMP en contexte Covid-19 [Internet]. Assistance médicale à la procréation. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: https://www.procreation-medicale.fr/reprise-de-lactivite-dassistance-medicale-a-la-procreation-amp/

101. Agence De Biomédecine. Conseil d'orientation - autoconcervation de gamètes - Agence de biomédecine [Internet]. [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/deliberation_co_12072012_autoconservation_gametes.pdf

102. Pitte M. Anatomie de l'appareil reproducteur masculin – Secteur de soins infirmiers [Internet]. Soins-Infirmiers.com. 2019 [cité 20 févr 2021]. Disponible sur : https://www.soins-infirmiers.com/discipline/gynecologie-obstetrique/anatomie-de-lappareil-reproducteur-masculin

103. Pitte M. Anatomie de l'appareil reproducteur féminin - Secteur de soins infirmiers [Internet]. Soins-Infirmiers.com. 2019 [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: https://www.soins-infirmiers.com/discipline/gynecologie-obstetrique/anatomie-de-lappareil-reproducteur-feminin

104. Smith CA, Armour M, Ee C. Complementary Therapies and Medicines and Reproductive Medicine. Semin Reprod Med. mars 2016;34(2):67-73.

105. AMELI. AMELI - Traitement de l'infertilité [Internet]. 2021 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/prise-charge-infertilite

106. Grossesse et projet de grossesse [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Grossesse-et-projet-de-grossesse?xtor=SEC-42-GOO-[Vaccin_Femme_Enceinte]--S-[vaccin%20femme%20enceinte]&gclid=CjwKCAjwguzzBRBiEiwAgU0FT1it6x0QhgrvDWUPWa7c0Y2gsSbV-eUpmFJ4vbz-Sm1DuCI_glEeMxoCMG8QAvD_BwE

107. Stratégie vaccinale contre la coqueluche chez l'adulte : nouvelles recommandations du HCSP [Internet]. VIDAL. 2014 [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

Annexe 1 : questionnaire

Dans le cadre de ma thèse de docteur en pharmacie, portant sur la prise en charge de l'infertilité à l'officine, je réalise un questionnaire dans les pharmacies afin d'évaluer les connaissances de l'équipe officinale. Ce questionnaire est totalement anonyme.

Vous êtes : ☐ un homme ☐ une femme

Quel âge avez-vous ? : ☐ 18-25 ans ☐ 26-39 ans ☐ 40-59 ans ☐ 60 ans et plus

Vous êtes : ☐ pharmacien ☐ préparateur en pharmacie

Connaissez-vous des patients ayant une infertilité et suivant / ayant suivi un traitement pour y remédier ?
☐Oui ☐ Non

Pour la suite : questionnaire à choix multiples. Cochez : aucune, une ou plusieurs réponses.

Quels rôles estimez-vous avoir ou aimeriez-vous avoir auprès des patients infertiles ?

- ☐ Aide à la compréhension du traitement
- ☐ Rôle de confident pour la patiente / le patient / le couple
- ☐ Suivi du parcours du couple
- ☐ Autre(s) : ***Précisez*** :

Traitements et les protocoles :

Concernant la gonadotrophine Ovaleap® (fillotropine alpha) :

- ☐ Traitement de l'infertilité chez les femmes
- ☐ Traitement de l'infertilité chez les hommes
- ☐ Peut être prescrit dans les FIV
- ☐ Peut être prescrit dans les inséminations intra-utérines
- ☐ Fourni avec un stylo administrateur

Concernant le Clomid® (citrate de clomifène) :

- ☐ Il peut être prescrit pour les femmes
- ☐ Il peut être prescrit pour les hommes
- ☐ Il ne peut être prescrit qu'en cas d'anovulation ou dysovulation
- ☐ Il ne nécessite pas de suivi par échographie
- ☐ Il peut être prescrit avec de la metformine en association

Concernant le déclenchement de l'ovulation, il est possible par l'injection :

- ☐ D'une dose d'Ovitrelle® (Gonadotrophine chorionique humaine recombinante)
- ☐ De 3 ampoules de Décapeptyl® (triptoréline) 0.1 mg
- ☐ D'une dose d'Ovitrelle® et 2 ampoules de Décapeptyl® 0.1mg

Concernant les compléments alimentaires (CA) :

Lorsqu'un CA est prescrit par un médecin, délivrez-vous :

- ☐ Toujours celui prescrit
- ☐ Celui que vous avez dans votre officine
- ☐ Tous les CA ont la même composition et donc la même fonction : peu importe celui donné aux patients

Concernant les tests d'ovulation : Dans quel contexte les conseillez-vous ?

- ☐ De vous-même :
  - ☐ Suite à une attente qui semble longue pour obtenir une conception
  - ☐ Lorsque la patiente présente un cycle irrégulier
  - ☐ Autre(s) : ***précisez*** :
- ☐ Sur demande de la patiente
  - Que vous dit-elle :
    - ☐ Sur conseil d'une amie
    - ☐ Vu sur internet
    - ☐ Autre(s) : ***précisez*** :
  - L'orientez-vous chez un spécialiste ? ☐ Oui ☐ Non

Souhaiteriez-vous avoir une formation sur la prise en charge de l'infertilité ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui : sous quelle forme ?

- ☐Formation en présentiel par un spécialiste
- ☐Fiche d'information

Avez-vous des suggestions, des commentaires ou des remarques ?

Si vous souhaitez avoir les réponses aux questions, laissez votre adresse mail :

SERMENT DE GALIEN

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

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

- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.