



HAL
open science

Rôle du pharmacien d'officine en Normandie dans les traitements de l'infertilité: étude et solutions

Ludivine Quesney

► **To cite this version:**

Ludivine Quesney. Rôle du pharmacien d'officine en Normandie dans les traitements de l'infertilité: étude et solutions. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213102

HAL Id: dumas-03213102

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213102>

Submitted on 30 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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 2 Octobre 2020

Par *Quesney Ludivine*

Né(e) le 23 Avril 1996 à Pont Audemer (27)

***Rôle du pharmacien d'officine en Normandie dans les
traitements de l'infertilité : étude et solutions***

Président du jury : Docteur Gargala Gilles

Directeur de thèse : Docteur Réal-Lhommet Audrey

Membres du jury : Docteur Skiba Malika
Docteur Lecocq Verdun Anne-Laure

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Loïc FAVENNEC

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre Pédiopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN Immunologie
Mr François CARON	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN Anatomie Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN Pédiopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN Néphrologie
Mr Olivier GUILIN	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN Anatomie
Mr David WALLON	HCN Neurologie
Mr Julien WILS	HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON Chimie	Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique

Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THAN	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale

SERMENT DE GALIEN :

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement. D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement. De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier dans un premier temps le Docteur Audrey Réal-Lhommet pour avoir accepté de devenir ma maitre de thèse et pour m'avoir accordé un stage dans son service. Recevez ici ma reconnaissance pour la confiance que vous m'avez accordée, le temps que vous avez passé à corriger mon travail et les connaissances que vous m'avez transmises.

Je suis très reconnaissante au Professeur Gilles Gargala de me faire l'honneur de présider mon jury et de m'avoir accompagné pendant ces années.

Egalement, je remercie le Professeur Malika Skiba de m'accorder de son temps pour participer à mon jury.

Je tiens à remercier chaleureusement le Doteur Lecocq Verdun Anne-Laure pour avoir accepté de faire partie de mon jury ; mais aussi pour m'avoir servi d'exemple pendant des années. J'ai une réelle admiration pour toi.

Je remercie tous mes amis qui m'ont accompagné dans cette aventure.

Je remercie mon oncle Marc Dumaine et son ami Guillaume Pernel de m'avoir permise de découvrir ce merveilleux métier.

Enfin, je suis énormément reconnaissante envers mes parents et Maxence, mon fiancé, pour m'avoir soutenue depuis le début, pour avoir toujours été à mes cotés et pour m'avoir permise d'atteindre ma vocation. J'ai conscience de la chance que j'ai de vous avoir. Recevez mon amour et mes remerciements les plus sincères.

Sommaire

Partie 1 : Physiopathologie de l'appareil reproducteur	18
I. Appareil reproducteur Féminin :.....	18
A. Physiologie :.....	18
1. Anatomie :.....	18
2. Folliculogénèse :.....	19
3. Hormones hypothalamo hypophysaires :.....	20
B. Situations pathologique et infertilité :.....	21
1. Trouble de l'ovulation.....	21
2. Insuffisance ovarienne.....	24
3. Endométriose.....	25
4. Anomalie tubaire.....	26
5. Anomalie utérine.....	27
6. Anomalie de la glaire cervicale.....	29
II. Appareil reproducteur Masculin :.....	29
A. Physiologie :.....	29
1. Anatomie :.....	29
2. Spermatogénèse :.....	30
3. Régulation de la spermatogénèse :.....	31
B. Etiologie infertilité masculine :.....	32
1. Causes endocriniennes :.....	32
2. Causes génétiques :.....	32
3. Causes anatomiques :.....	33
4. Dysfonctionnements sexuels :.....	33
5. Causes toxiques :.....	34
III. Facteurs influençant les délais de conception :.....	34
IV. Bilan d'infertilité :.....	35
A. Exploration féminine de l'infertilité :.....	35
1. Examen clinique :.....	35
2. Bilan hormonal :.....	35
3. Examens complémentaires :.....	37
B. Exploration masculine d'infertilité :.....	38

Partie 2 : Aide Médicale à la procréation et Stimulations :	42
V. Présentation :	42
VI. Techniques :	42
A. Induction de l'ovulation simple ou stimulation de l'ovulation :	42
1. Principe :	42
2. Indications :	42
3. Déroulement :	42
B. Insémination intra utérines :	44
1. Indications :	44
2. Déroulement :	44
3. Résultats :	45
C. Fécondation In Vitro ou FIV :	45
1. Indications :	45
2. Déroulement :	45
3. Taux de réussite :	49
D. Injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes :	49
1. Indications :	49
2. Déroulement :	50
E. Transfert d'embryons congelés :	51
1. Indications :	51
2. Déroulement :	51
3. Taux de réussite :	52
F. AMP avec tiers donneur :	52
1. Don de spermatozoïdes :	52
2. Don d'ovocytes :	53
VII. Complications de l'AMP :	54
A. Complication de l'induction de l'ovulation :	54
1. Complication des traitements hormonaux :	54
2. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) :	54
3. Complications obstétricales :	55
B. Insémination artificielle :	55
C. Fécondation in vitro :	56

VIII. Traitements :	56
A. Anti œstrogènes	56
1. Citrate de clomifène	56
2. Citrate de Tamoxifène	57
B. Les analogues de la GnRH :	57
1. Les agonistes de la GnRH	57
2. Les antagonistes de la GnRH	59
3. Pompe de GnRH :	61
C. Les gonadotrophines :	61
1. Action :	61
2. Indications :	61
3. Effet indésirables :	62
4. Contre-indications :	62
5. Conservation :	63
6. Reconstitution des injections :	63
7. Tableau de spécialités :	66
D. Gonadotrophine chorioniques ou HCG :	70
E. Progestérone :	70
F. Œstrogènes :	71
Partie 3 : Etude et rôle du pharmacien :	74
IX. Description de l'étude :	74
A. Objectif de l'étude :	74
B. Matériel et méthode :	74
1. Questionnaire patient :	74
2. Questionnaire pharmacien :	76
3. Résultats patientes :	78
4. Réponses pharmaciens :	81
C. Discussion et rôle du pharmacien :	85
X. Aide à la prise en charge de la patiente d'AMP au comptoir :	89
A. Prévention des facteurs de risques infertilités et conseils hygiéno diététiques :	89
B. Quand consulter ?	89
C. Rôle du pharmacien pendant la prise en charge en AMP :	89

1. Conseils liés à la facturation :	89
2. Conseils lors de la dispensation :	89
3. Conseils liés au protocole :	92
4. Conseils liés à la commande des produits :	93
Figure 1 : Schéma de l'appareil génital féminin (1).....	18
Figure 2 : Régulation hormonale de la folliculogénèse (2)	20
Figure 3 : Régulation hormonale de la folliculogénèse (4)	21
Figure 4 : Rapport hyperandrogénie et syndrome métabolique. (8).....	22
Figure 5 : Présentation des différentes malformations utérines (14)	28
Figure 6 : Schéma de l'appareil génital masculin (15).....	29
Figure 7 : Schéma de spermatogénèse (17).....	31
Figure 8 : Algorithme face à une azoospermie ou une oligozoospermie extrême (20)	34
Figure 9 : Taux moyen en fonction de la date du cycle d'après Fondation de recherche en hormonologie. (21).....	35
Figure 10 : Dosages hormonaux et valeur sémiologique(18)	37
Figure 11 : Ponction ovocytaire (19)	46
Figure 12 : Développement embryonnaire (24)	47
Figure 13 : Evaluation de la qualité de l'embryon en FIV (25)	47
Figure 14 : Déroulement tentative de FIV (26)	49
Figure 15 : Micromanipulateur (26)	50
Figure 16 : Micro injection (26)	51
Figure 17 : Clomid® (28)	56
Figure 18 : Décapeptyl® 0,1 mg (28)	58
Figure 19 : Decapeptyl LP® (29).....	59
Figure 20 : Synarel® (30).....	59
Figure 21 : Cetrotide® (19)	60
Figure 22 : Orgalutran® (19).....	60
Figure 23 : Fyremadel® (31)	60
Figure 24 : LutrePulse® (32)	61
Figure 25 : seringue pré remplie (35).....	63
Figure 26 : Utilisation Ovaleap® (35).....	63
Figure 27 : Utilisation Puregon® (35)	64
Figure 28 : Utilisation stylo pré remplie (35)	64
Figure 29 : Reconstitution poudre en ampoule (36).....	65
Figure 30 : reconstitution poudre et seringue pré remplie (35).....	65
Figure 31 : Ménopur®	67
Figure 32 : Fertistartkit® (37)	67
Figure 33 : Pergoveris® (38)	67

Figure 34 : Gonal F® (39)	68
Figure 35 : Bemfola® (40) (41).....	68
Figure 36 : Ovaleap® (42)	68
Figure 37 : Elonva® (43).....	69
Figure 38 : Puregon® (44)	69
Figure 39 : Rekovelle® (42)	69
Figure 40 : Fostimon® (37)	69
Figure 41 : Luveris® (45)	69
Figure 42 : Ovitrelle® (19).....	70
Figure 43 : Utrogestan® (47)	71
Figure 44 : Estima® (48).....	71
Figure 45 : Oromone® (49)	72
Figure 46 : Provames® (50)	72
Figure 47 : Dermestril® (51) Figure 48 : Estrapatch® (52) Figure 49 : Vivelledot® (53).....	72
Figure 50 : Questionn-aire patient	75
Figure 51 : Questionnaire pharmacien.....	78
Figure 52 : Type de prise en charge des patientes ayant répondu au questionnaire	78
Figure 53 : Pathologies dont souffrent les couples ayant répondu au questionnaire.....	78
Figure 54 : Graphiques représentant les notes attribuées à l'état moral et physique des patientes.....	79
Figure 55 : Traitements utilisées par les patientes ayant répondu au questionnaire	79
Figure 56 : Diagramme représentant les informations transmises par le médecin	80
Figure 57 : Diagramme représentant les informations transmises par le pharmacien.....	80
Figure 58 : Diagramme représentant les conseils supplémentaires recherchés par les patientes auprès des pharmaciens	81
Figure 59 : Diagramme représentant les localisations des officines	81
Figure 60 : Diagramme représentant la fréquence de délivrance des traitements de l'infertilité en officine.....	82
Figure 61 : Diagramme représentant le pourcentage de pharmaciens expliquant le fonctionnement des injections	83
Figure 62 : Diagramme représentant le pourcentage de pharmaciens expliquant la conservation des injections.....	83
Figure 63 : Diagramme représentant le pourcentage de pharmaciens expliquant l'élimination des injections.....	83
Figure 64 : Diagramme représentant le pourcentage de pharmaciens expliquant les effets indésirables des injections	84
Figure 65 : Diagramme représentant les informations manquantes aux pharmaciens	84
Figure 66 : Diagramme représentant la proportion de pharmacien souhaitant des informations supplémentaires sur l'utilisation des produits.....	84
Figure 67 : Diagramme représentant le format de communication souhaité par les pharmaciens.....	85

Figure 68 : Mode injection SC et IM (58)	91
Figure 69 : Ménopur®	95
Figure 70 : Fertistartkit® (36)	95
Figure 71 : Pergoveris® (37)	95
Figure 72 : Gonal F® (38)	96
Figure 73 : Bemfola® (39) (40).....	96
Figure 74 : Ovaleap® (41)	96
Figure 75 : Elonva® (42).....	97
Figure 76 : Puregon® (43)	97
Figure 77 : Rekovelle® (42)	97
Figure 78 : Fostimon® (36).....	97
Figure 79 : Luveris® (44)	97
Figure 80 : Ovitrelle® (19).....	98
Figure 81 : Oromone® (49)	98
Figure 82 : Provames® (50).....	98
Figure 83 : Dermestril® (51) Figure 84 : Estrapatch® (52) Figure 85 : Vivelledot® (53)	98
Figure 86 : Utrogestan® (47) Figure 87 : Estima® (48).....	98
Figure 88 : Décapeptyl® 0,1 mg (28)	99
Figure 89 : Decapeptyl® LP (29).....	99
Figure 90 : Synarel® (30).....	99
Figure 91 : Cetrotide® (19).....	99
Figure 92 : Orgalutran® (19).....	99
Figure 93 : Fyremadel® (31).....	99

Abréviations :

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

ALD : Affection Longue Durée

AMH : Hormone Anti Müllérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP ou PMA : Assistance Médicale à la Procréation ou Procréation Médicalement Assistée

CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humain

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DES : Diéthylstilbestrol

DPC : Développement Professionnel Continu

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone ou Hormone folliculo - stimulante

GEU : Grossesse Extra Utérine

GnRH=LH-RH : Gonadotropin-Releasing Hormone ou Hormone de libération des gonadotrophines

HAS : Haute Autorité de Santé

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope Humaine

HSO : Hyper Stimulation Ovarienne

IAD : Insémination artificielle avec donneur

ICSI : IntraCytoplasmic Sperm Injection ou Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes

IDE : Infirmier diplômé d'état

IUI : Insémination Intra Utérine

IM : Intra musculaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IST : Infection Sexuellement Transmissible

LH : Lutenizing Hormone ou Hormone Lutéinisante

OHP : Hydroxy-progestérone

SC : Sous cutanée

SHO : Syndrome Hyperstimulation Ovarienne

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone ou Hormone thyrotrope

TSH : Thyroid Stimulating hormon ou thyroestimuline

TEC : Transfert Embryon Congelés

Partie 1 : Physiopathologie de l'appareil reproducteur

I. Appareil reproducteur Féminin :

A. Physiologie :

1. Anatomie :

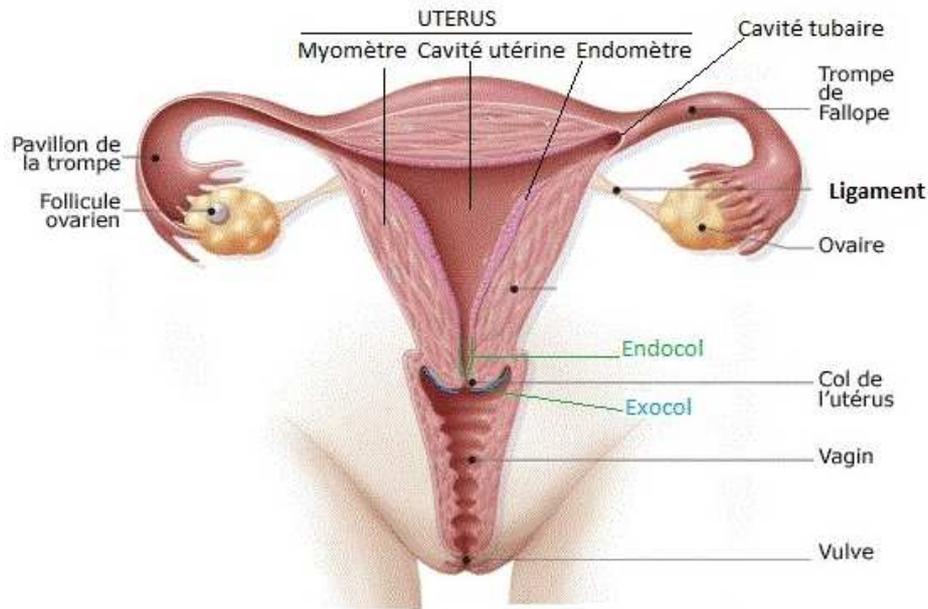


Figure 1 : Schéma de l'appareil génital féminin (1)

L'appareil génital féminin contient en interne : 2 ovaires, 2 trompes de Fallope, un utérus et le vagin. En externe il est constitué de la vulve.

- **Le vagin** est un organe en forme de tube, de 10 à 15 cm de long, très extensible, dans lequel sont déposés les spermatozoïdes au cours du rapport sexuel ; il est également la voie naturelle de passage du fœtus lors de l'accouchement.
- **L'utérus** est un organe musculaire lisse d'environ 7 cm, de forme triangulaire, dans lequel se développe l'embryon puis le fœtus. Il est creusé d'une mince cavité, la cavité utérine, tapissée par une muqueuse particulière, l'endomètre, qui desquame tous les mois (s'il n'y a pas eu fécondation) au moment des règles. Cette muqueuse repose sur une couche externe épaisse de fibres musculaires qui est le myomètre.
- **Le col utérin** assure la communication entre la cavité utérine et le vagin. Il comprend deux parties : l'exocol, partie inférieure du col au contact du vagin, et l'endocol, partie supérieure du col au contact de l'utérus, qui est tapissé par un épithélium simple qui s'invagine dans le chorion sous-jacent formant les glandes endocervicales produisant la **glaière cervicale**. La **glaière cervicale** humidifie la muqueuse vaginale et condamne la cavité utérine en dehors de la période ovulatoire en empêchant la

pénétration de germes pathogènes et protège les spermatozoïdes contre le pH du vagin.

- **Les ovaires** sont attachés à l'utérus par le ligament utéro ovarien. Les ovaires produisent des ovocytes à chaque cycle de la puberté à la ménopause. L'ovaire des mammifères a une double fonction : une fonction gamétogénèse qui assure la croissance, la maturation puis l'émission du gamète femelle, et une fonction endocrine qui synthétise des hormones stéroïdes indispensable à la reproduction.
- **Les trompes utérines** (ou trompes de Fallope) sont des conduits qui s'étendent de l'utérus jusqu'à l'ovaire. A ce niveau, leurs extrémités en forme d'entonnoir frangé, appelées pavillon, s'ouvrent dans la cavité péritonéale face à l'ovaire. L'ovocyte produit chaque mois est aspiré par le pavillon, progresse dans la trompe utérine puis y rencontre les spermatozoïdes. Un d'entre eux fusionne avec l'ovocyte pour donner un œuf. C'est la fécondation.

2. Folliculogénèse :

La folliculogénèse se déroule à l'intérieur de l'ovaire. Chez la femme, les follicules commencent à se former au quatrième mois de la vie fœtale. Ces follicules au repos, les follicules primordiaux et primaires constituent la réserve ovarienne.

La folliculogénèse comporte plusieurs étapes :

Croissance folliculaire : Le follicule primordial est composé de l'ovocyte entouré de quelques cellules de la granulosa aplaties. Au cours de son développement, celui-ci deviendra un follicule ovulatoire contenant l'ovocyte.

Dans l'ovaire, les follicules se développent principalement par prolifération des hormones gonadotropes et des cellules de la thèque interne. Lorsque les follicules ont différencié leur thèque interne et ont creusé une cavité appelé antrum (contenant une accumulation de liquide folliculaire), ils sont appelés follicules tertiaires.

Recrutement : Une cohorte folliculaire comprend le futur follicule qui donnera une ovulation.

Sélection : La sélection du follicule mature, ou follicule de De Graaf, qui arrivera à l'ovulation s'effectue sous influence de la LH et la FSH, le follicule le plus sensible aux gonadotrophines sera avantagé. Les autres entrent en involution folliculaire. Cette élimination se fait par apoptose ou atresie.

Ovulation : L'élévation progressive de l'œstradiol dès le début du phénomène de croissance folliculaire va augmenter la sensibilité à la GnRH des cellules gonadotropes. L'élévation de plus en plus importante du taux d'œstradiol va accélérer la sécrétion pulsatile du GnRH. La

conjonction de ces 2 phénomènes va déclencher la survenue vers le 14^{ème} jour du cycle d'un pic important de LH et un pic moins marqué de FSH (pour les femmes présentant des cycles de 28 jours). Ce phénomène endocrinien permettra l'ovulation qui se déroulera en 2 temps :

- Dans un premier temps la méiose ovocytaire reprend et la maturation de l'ovocyte s'achève, le préparant ainsi à une éventuelle fécondation.
- Dans un second temps la paroi folliculaire se rompt permettant l'expulsion du complexe cumulo-ovocytaire dans les trompes utérines. Celui-ci pourra survivre 24 à 48 heures en attendant une éventuelle fécondation avant d'entrer en apoptose.

3. Hormones hypothalamo hypophysaires :

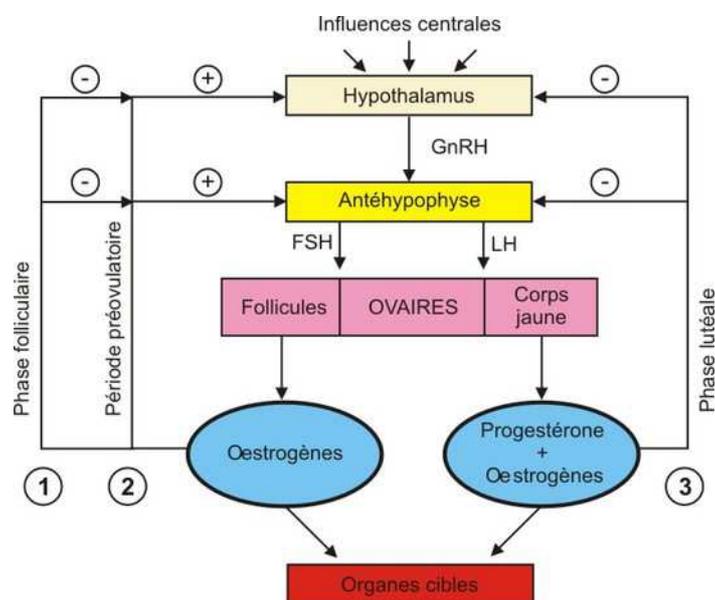


Figure 2 : Régulation hormonale de la folliculogénèse (2)

L'hypothalamus sécrète du GnRH activant l'antéhypophyse qui sécrète de la LH et de la FSH agissant sur les gonades. Le GnRH est sécrété de manière pulsatile avec un pic toutes les 60 minutes. (3)

En réponse aux gonadotrophines les follicules ovariens vont permettre la synthèse des stéroïdes sexuels. Chez la femme, la FSH agit au niveau des cellules de la granulosa et permet la synthèse d'une enzyme appelée aromatase, transformant les androgènes en œstrogènes. La LH agit au niveau des cellules de la thèque en produisant des androgènes, l'androstènedione et testostérone synthétisés in situ à partir du cholestérol.

Les sécrétions de LH et FSH sont aussi responsables du recrutement et de la maturation folliculaire (+FSH), de l'ovulation (+ LH). Les gonadotrophines régulent aussi la production des stéroïdes dans le corps jaune après l'ovulation.

Les cellules de la granulosa sécrètent également un peptide, l'inhibine B, qui bloque la synthèse et la libération de FSH au niveau des cellules hypophysaires en action conjointe avec l'oestradiol.

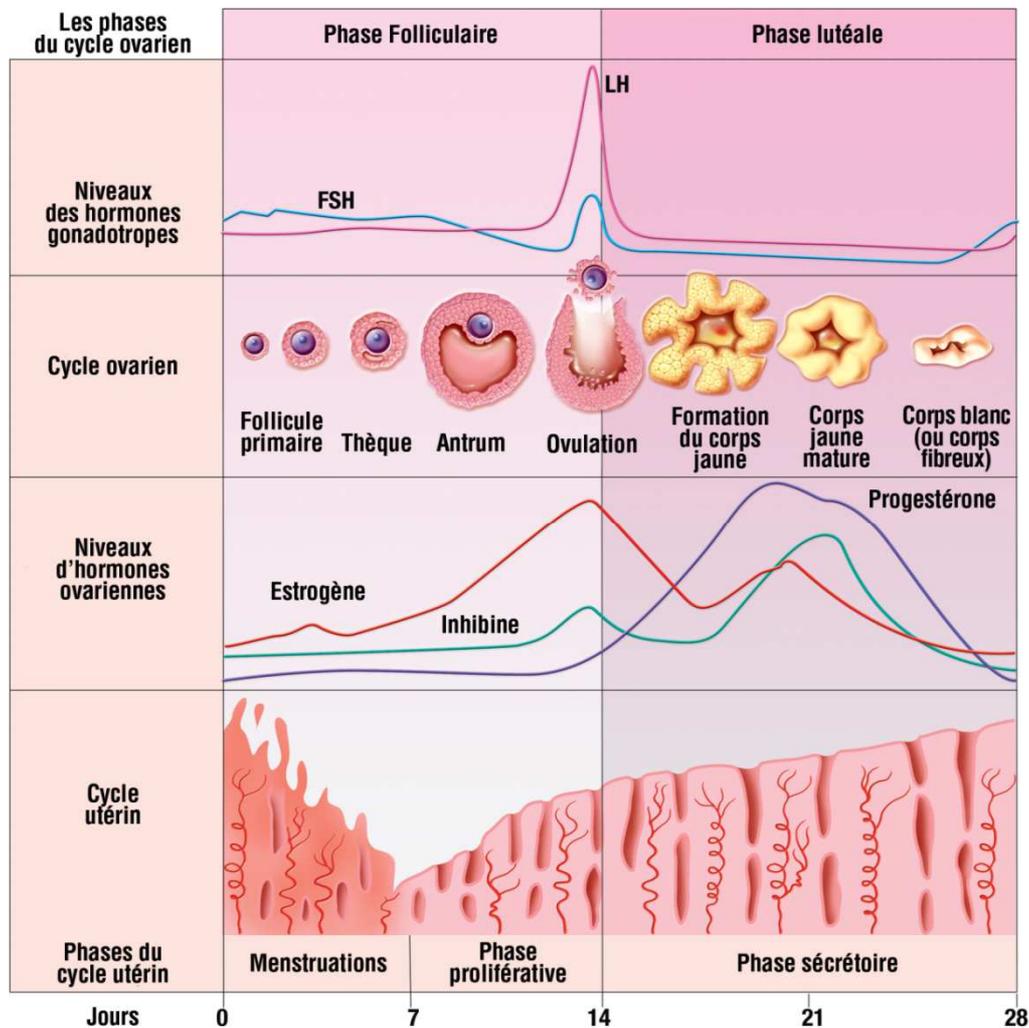


Figure 3 : Régulation hormonale de la folliculogénèse (4)

B. Situations pathologique et infertilité :

Les infertilités féminines représentent 44% des causes d'infertilité. (5)

1. Trouble de l'ovulation

La cause des troubles de l'ovulation peut se situer à n'importe quel niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Un dysfonctionnement ou une insuffisance de l'hypothalamus, de l'hypophyse ou des ovaires a des répercussions sur l'ensemble de l'axe contrôlant l'ovulation et peut entraîner une infertilité.

➤ Syndrome des ovaires polykystiques :

Il concerne 5 à 10 % des femmes en âge de procréer et est la 1^{ère} cause de stérilité d'origine périphérique. (6)

Il se caractérise par un excès de développement de follicules en croissance aux ovaires. Ce sont de nombreux follicules qui subissent un défaut de sélection du follicule dominant. Ces follicules n'entrent pas en maturation et s'accumulent dans l'ovaire.

Sur le plan biologique le taux de LH est anormalement élevé alors que le taux de FSH est normal ou légèrement diminué. L'hypersécrétion de LH entraîne au niveau de la thèque interne une hypersécrétion d'androgènes. Les androgènes captés dans la circulation périphérique sont transformés par le tissu adipeux en œstrogène qui conduit à une hyperœstrogénie.

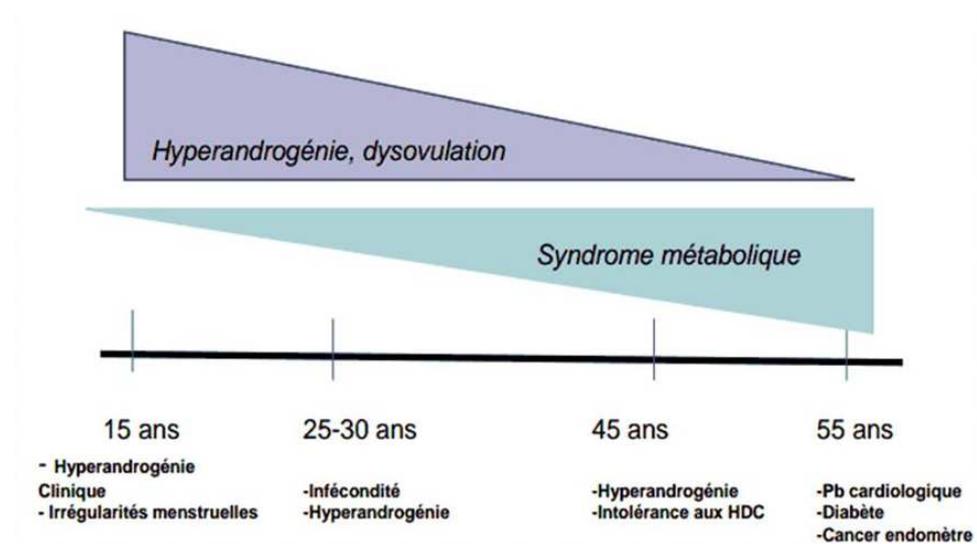
Sur le plan clinique, il peut associer :

- Hyperandrogénie (alopécie de type masculin, augmentation de la masse musculaire, voix grave, acné, hirsutisme...).
- Oligospanioménorrhée ou aménorrhée.
- Syndrome métabolique (obésité chez 50%, rapport taille hanche élevé).

Selon le consensus de Rotterdam de 2003, 2 sur 3 des critères suivant sont suffisants pour retenir le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques :

- Oligo et/ou anovulation
- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- Aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques :
au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire
Et / ou de volumes ovariens supérieurs à 10 ml par ovaire. (7)

L'hyperandrogénie et les troubles de l'ovulation prédominent chez la femme jeune, puis se mettra en place le syndrome métabolique.



Le traitement de première intention est le citrate de clomifène. (6)

En cas d'échec du citrate de clomifène 2 situations sont envisageables :

- Soit le recours aux gonadotrophines injectables, en choisissant un protocole adapté type « step up low dose » qui consiste en un démarrage à dose faible et une augmentation progressive des doses par paliers successifs.
- Soit le « drilling » ovarien qui est une technique chirurgicale qui consiste en 3 à 4 perforations de l'ovaire à la pointe monopolaire dont le but est d'obtenir la récupération d'ovulations spontanées ou une meilleure sensibilité aux traitements inducteurs.

➤ Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie représente une des principales causes d'infertilité d'origine endocrinienne et est impliquée dans 9 à 17% des désordres de la reproduction.

La prolactine est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'hypophyse. Le taux de prolactine est soumis un contrôle hypothalamique inhibiteur exercé principalement par la dopamine. Toute levée de ce frein s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de prolactine et aboutit à une hyperprolactinémie.

Normalement, le taux de prolactine s'élève durant la grossesse pour participer au développement de la glande mammaire en vue de l'allaitement.

Les hyperprolactinémies provoquent un hypogonadisme par effet de rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus conduisant à une altération de la sécrétion pulsatile de GnRH. Cette perturbation du GnRH entraîne un défaut de stimulation de la production d'hormones gonadotropes (LH et FSH) et donc, une altération de la folliculogénèse conduisant à l'anovulation.

Sur le plan clinique il peut y avoir : (3)

- Une galactorrhée
- Une perturbation du cycle menstruel (aménorrhée, spanioménorrhée).
- Une infertilité qui résulte d'une anovulation ou d'une dysovulation.
- Un syndrome tumoral peut être observé associant des céphalées et des troubles visuels.

Les étiologies des hyperprolactinémies peuvent être :

- Une prise de médicaments comme les neuroleptiques, antidépresseurs, traitements des nausées et vomissements (dérivés des phénothiazines, benzamides), anti histaminique H2, antihypertenseurs (vérapamil, méthyldopa, reserpine), morphine, méthadone et estrogène à forte dose.

- Une hypothyroïdie puisqu'un taux de TRH hypothalamique élevé stimule la libération de prolactine
- Un adénome hypophysaires sécrétant de la prolactine appelé prolactinome. Il est évoqué devant un syndrome tumoral. Le diagnostic repose sur l'imagerie par IRM.

Le traitement repose principalement sur l'utilisation d'agonistes dopaminergiques comme la bromocriptine, le chlorhydrate de quinagolide ou la cabergoline. (6)

La prise en charge d'une hyperprolactinémie peut également faire intervenir une chirurgie de l'adénome hypophysaire et/ou une radiothérapie hypophysaire.

Enfin, certaines maladies générales peuvent perturber le fonctionnement des ovaires ou les sécrétions hormonales et entraîner une anovulation : une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique sévère, un diabète, le syndrome de Cushing.

2. Insuffisance ovarienne

A la naissance, il y a en moyenne 2 millions d'ovocytes qui constituent le stock initial. L'insuffisance ovarienne prématurée touche 1 à 2% des femmes de moins de 40 ans. (9)

L'insuffisance ovarienne prématurée est définie par une aménorrhée de plus de quatre mois chez une femme de moins de 40 ans, associée à une élévation des gonadotrophines hypophysaires. Il s'y associe un déficit en œstrogène et un taux d'hormone anti-Müllerienne (AMH) abaissé. La concentration en AMH dans le sérum reflète le nombre de follicules en croissance au niveau ovarien.

Les trois mécanismes principaux de l'insuffisance ovarienne sont :

- Une anomalie de la formation du pool de follicules avec diminution du nombre initial de follicules (des anomalies dans la formation, la migration ou la prolifération des ovogonies). Une hypoplasie ou agénésie thymique peut également être mise en cause.
- Un blocage de la maturation folliculaire
- Un épuisement anormalement rapide du stock folliculaire lié à une atrésie précoce : il peut s'agir de causes génétiques (anomalie du nombre ou de structure du chromosome X, anomalie du gène FMR1...), iatrogéniques (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ovarienne et chirurgie des endométrions) ou de causes auto immunes ou environnementales.

A l'heure actuelle, le seul traitement de ce type d'infertilité est le don d'ovocyte qui permet un taux de grossesse d'environ 25 à 40% par cycle de traitement. (6)

A plus long terme, la prise d'un traitement hormonal substitutif doit être instaurée pour limiter le risque d'ostéoporose et de maladies cardiovasculaires liées à la carence oestrogénique.

3. Endométriose

L'endométriose est définie par la présence de glandes et/ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus. (10) L'incidence est estimée entre 0,1 et 0,5%. Elle touche 6 à 10% des femmes en âge de procréer. (11)

L'endométriose est une maladie hétérogène dont on distingue trois formes : l'endométriose superficielle (péritonéale), l'endométriose ovarienne (sous la forme de kystes endométriosiques ou endométriomes) et l'endométriose profonde (sous-péritonéale) qui est une forme agressive d'endométriose.

Pour les patientes atteintes d'endométriose, l'endomètre ectopique reste fonctionnel au même titre que l'endomètre eutopique et reste sensible aux variations hormonales du cycle menstruel. La chute brutale des taux plasmatiques d'œstrogène et de progestérone à la fin de la phase lutéale entraîne la survenue de saignements aussi bien au niveau de l'endomètre eutopique que de l'endomètre ectopique. Ce saignement qui se produit à chaque cycle menstruel aboutit à une inflammation chronique avec une recrudescence cyclique cataméniale des symptômes.

Les principaux symptômes évocateurs de l'endométriose sont :

- Les dysménorrhées intenses
- Les dyspareunies profondes
- Les signes fonctionnels digestifs : douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale, constipation, diarrhée...
- Les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale
- L'infertilité

Les examens de première intention sont : un examen clinique gynécologique et une échographie pelvienne par voie endovaginale par un radiologiste référent en endométriose, pouvant être complétée par une IRM pelvienne. Dans certains cas, une écho-endoscopie rectale ou un coloscanner peuvent être effectués afin d'évaluer la présence de nodules d'endométriose profonde avec atteinte digestive.

L'objectif du traitement médical hormonal est d'obtenir une aménorrhée, de traiter l'inflammation et d'améliorer les symptômes.

Actuellement, nous disposons de plusieurs types de traitements : (3)

- Les progestatifs seuls, rendent les glandes endométriales inactives et elles finissent par s'atrophier.
- Les oestroprogestatifs, en schéma discontinu ou continu.
- Le danazol est un dérivé de la testostérone et est un antigonadotrope puissant.
- Les analogues du LHRH que sont le Décapeptyl®, Enantone® ou Synarel® inhibent l'axe hypophyso-ovarien.

Un traitement chirurgical peut être proposé. Il peut être conservateur, dans ce cas il vise à enlever les noyaux d'endométriose et rétablir les conditions anatomiques les plus favorables à la fécondation.

30 à 40% des femmes atteintes d'endométriose connaissent des problèmes de fertilité. (12) Les causes de l'infertilité associées à l'endométriose sont multiples. Cependant, l'infertilité est généralement considérée comme étant la conséquence d'une inflammation chronique.

L'infertilité peut s'expliquer par :

- Un facteur pelvien : l'inflammation altère les interactions entre le sperme et l'ovocyte. Cela va réduire les chances de grossesse in vivo.
- Un facteur ovarien : il existe une altération de la fonction ovarienne dont l'expression principale est la difficulté à répondre aux stimulations ovariennes nécessaires si on a recours à une fécondation in vitro.
- Un facteur utérin : les anomalies moléculaires de l'endomètre eutopique chez les femmes endométriosiques peuvent aboutir à l'altération de la capacité de nidation de l'œuf.

4. Anomalie tubaire

Différents types d'anomalies tubaires existent :

- L'occlusion tubaire peut survenir en n'importe quel point, mais principalement des extrémités distales ou proximales.
- Une modification de la paroi tubaire comme par exemple des plis épaissis et hypertrophiés, une déciliation, ou une sclérose du muscle souvent causé par le tabac.
- Des adhérences péritubaires peuvent être retrouvées à la suite d'une endométriose ou de séquelles post-opératoires ou infectieuses.

L'hystérosalpingographie est l'examen qui permet d'apprécier le mieux la globalité et la fonctionnalité du trajet tubaire.

➤ Infections :

Les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) les plus fréquentes sont le chlamydia, et le gonocoque. D'une manière générale, l'infection et l'inflammation qui l'accompagnent provoquent un œdème, une vasodilatation, et un afflux leucocytaire ; secondairement surviennent des destructions tissulaires puis une fibrose cicatricielle, définitive et de mauvais pronostic pour la perméabilité tubaire.

Pour prévenir ces infections, il est recommandé de se protéger lors des rapports sexuels (surtout en cas de partenaires multiples ou occasionnels) et un suivi régulier chez son gynécologue est nécessaire. La HAS recommande un dépistage opportuniste systématique des femmes sexuellement actives de 15 à 25 ans y compris les femmes enceintes.

➤ Malformations tubaires :

Les causes de malformations tubaires sont aussi rares telle que l'agénésie tubaires (absence ou toute petites trompes imperméables) ou l'utérus unicorne. Ces anomalies sont dépistées par l'hystérosalpingographie.

➤ Grossesse extra utérine :

Une grossesse extra-utérine (GEU) active implantée dans les trompes utérines peut nécessiter une salpingectomie par intervention chirurgicale pouvant majorer des problèmes de fertilité. (13)

La prise en charge en AMP après GEU sera déterminée par l'état de la trompe controlatérale, l'existence de facteurs d'infertilités associés et l'âge de la femme.

5. Anomalie utérine

➤ Malformations utérines

L'incidence des malformations utérines congénitales dans la population féminine est estimée à 3-4%. (3)

Plusieurs malformations utérines peuvent exister telle que : hypoplasie de l'utérus, utérus unicorne, utérus didelphe, utérus cloisonné, utérus à fond arqué...

Le diéthylstilbestrol (DES) ou Distilbène® est un estrogène de synthèse qui à été prescrit de 1948 à 1977 pour prévenir les fausses couches spontanées. Un certain nombre de malformations génitales ont été observé chez les filles dont les mères avaient pris du DES durant leur grossesse. Les malformations les plus typiques sont les strictions médio-cavitaires et les utérus en T.

La prise en charge des malformations utérines comprend le traitement chirurgical pour autant qu'il soit indiqué et possible.

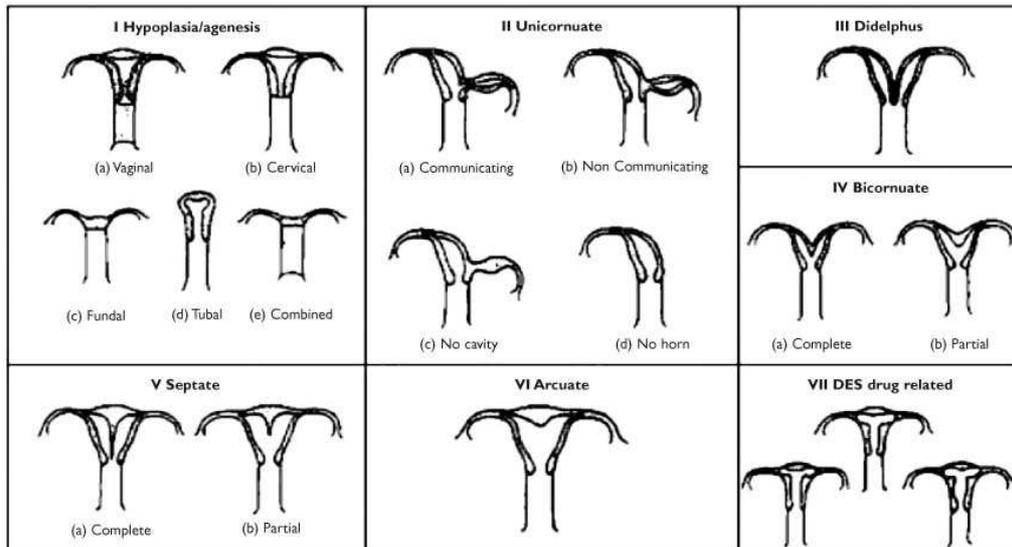


Figure 5 : Présentation des différentes malformations utérines (14)

➤ Les fibromes :

Les fibromes utérins sont présents chez 20 % à 30 % des femmes en âge de procréer. (13)

Le fibrome est constitué par une prolifération de cellules musculaires lisses qui vont s'enrouler sur elles-mêmes, soudées entre elles par du tissu conjonctif. On distingue 3 types de fibromes : le fibrome sous muqueux, le fibrome interstitiel et le fibrome sous séreux.

Les principaux symptômes peuvent comprendre des méno-métrorragies, des douleurs pelviennes, et des sensations de pesanteur dans le bas ventre, une constipation, une envie fréquente d'uriner.

Les fibromes utérins peuvent être responsables d'une anomalie de la contractilité utérine, d'une altération de l'endomètre gênant l'implantation de l'œuf, d'une anomalie de vascularisation de l'utérus et d'une obstruction cornuane.

➤ Les polypes

Un polype est une excroissance de l'endomètre, survenant chez les femmes qui souffrent d'un excès d'œstrogènes ou d'une insuffisance de progestérone. En dehors de la grossesse, la présence de polypes se traduit, le plus souvent, par des règles abondantes ou des saignements en dehors des règles.

Une intervention chirurgicale, sous hystéroscopie, est alors proposée à la patiente afin de détruire le polype car il peut empêcher la nidation.

6. Anomalie de la glaire cervicale

Normalement, la glaire cervicale se modifie sous l'effet de l'augmentation des taux d'œstradiol pendant la phase folliculaire du cycle menstruel, passant d'une texture épaisse et impénétrable en une texture fine et étirable (filante).

Une glaire cervicale anormale peut :

- Rester impénétrable aux spermatozoïdes au moment de l'ovulation par faible production d'œstrogènes.
- Promouvoir la destruction des spermatozoïdes par l'afflux de bactéries vaginales ou par la présence d'une glaire acide.
- Plus rarement contenir des anticorps anti-spermatozoïdes.

Le diagnostic d'infertilité cervicale repose sur le test post-coïtal de Huhner qui n'est plus un examen réalisé systématiquement. Le test post-coïtal est réalisé en pré-ovulatoire immédiat et à lieu 8 à 12 heures après un rapport sexuel. La glaire cervicale est alors prélevée et analysée (abondance, filance, cristallisation et comportement des spermatozoïdes dans la glaire).

II. Appareil reproducteur Masculin :

A. Physiologie :

1. Anatomie :

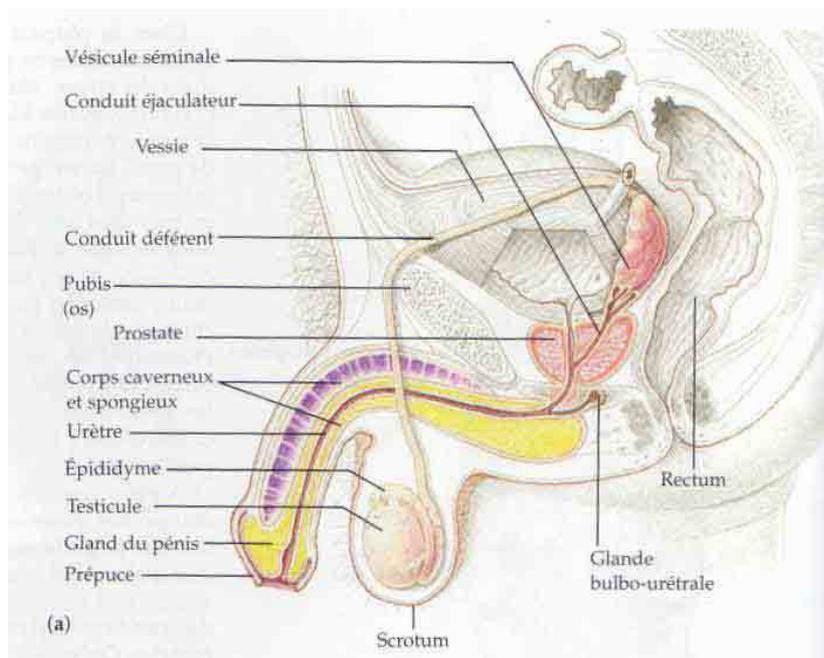


Figure 6 : Schéma de l'appareil génital masculin (15)

Les organes principaux de l'appareil reproducteur masculin sont :

- **Le pénis**, composé de corps érectiles : 2 corps caverneux et un corps spongieux traversé par l'urètre. Ils sont enveloppés d'un tissu riche en fibres musculaires et élastiques. Il comporte 3 parties : la racine, le corps mobile et le gland. Les 2 testicules sont entourés du scrotum.
- **Les épидидymes** sont les organes allongés situés au bord supérieur du testicule. Ils se prolongent chacun par le canal déférent. Ils possèdent une paroi musculaire à l'origine des mouvements péristaltiques permettant la progression des spermatozoïdes et permettent également aux spermatozoïdes d'achever leur maturation.
- Les voies excrétrices : **urètre** comportant une double fonction urinaire et génitale, et les **canaux déférents** qui se dilatent en fin de parcours pour stocker les spermatozoïdes entre les éjaculations.

Le testicule comprend 2 compartiments :

- Les **tubes séminifères**, qui contiennent des **cellules de Sertoli** et les cellules germinales, où a lieu la spermatogénèse. Ils représentent la fonction excrétrice.
- Les **espaces intertubulaires** qui contiennent les **cellules de Leydig** responsable de la synthèse des androgènes. Ils représentent la fonction endocrine.

Les organes annexes sont :

- Les **vésicules séminales** situées au dessus de la prostate, elles produisent la majeure partie du liquide séminal dans lequel nagent les spermatozoïdes.
- Les **glandes de Cowper** sécrètent un lubrifiant pour faciliter le transport du sperme abouchant à la sortie de la prostate.
- La **prostate** produit et stocke un des liquides alcalins qui se déverse dans l'urètre au moment de l'excitation pour réduire l'acidité vaginale.

2. Spermatogénèse :

La spermatogénèse débute, chez l'homme, à partir de la puberté et se poursuit durant toute sa vie. Elle prend environ 74 jours et le transport des spermatozoïdes 12 à 14 jours supplémentaires. Le sperme étudié à un moment donné est donc le témoin de phénomènes survenus 3 mois auparavant. (16)

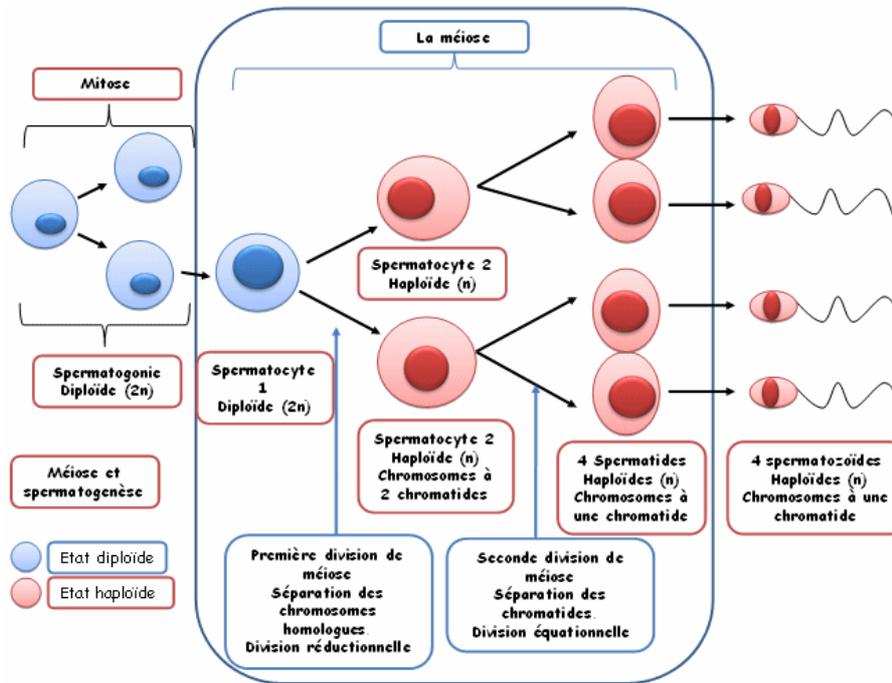


Figure 7 : Schéma de spermatogénèse (17)

La spermatogénèse se décompose en trois phases séquentielles :

- **La phase de multiplication mitotique** permet la transformation des spermatogonies en spermatocyte 1 ; cette phase dure 27 jours. Chaque spermatogonie se divise par mitose pour donner 2 spermatocytes.
- **La phase de division mitotique** ; du spermatocyte 1 à la spermatide ; il se déroule une réplication de l'ADN, puis une première méiose réductionnelle et ensuite une seconde méiose équationnelle. Cette phase permet de passer d'une cellule souche diploïde (ADN = 2N) à une cellule souche haploïde (ADN=N).
- **La maturation de la spermatide en spermatozoïde** correspond à la **spermiogénèse**. La spermatide est une cellule initialement ronde. Elle va subir une cytodifférenciation conduisant à une réduction importante de volume, à l'apparition du flagelle et à une compaction de l'ADN.

A leur sortie des testicules, les spermatozoïdes ne sont pas féconds. Ils doivent encore subir un certain nombre de transformations qui les rendront aptes à pénétrer l'ovocyte et à contribuer au début du développement embryonnaire. Ce processus de maturation intervient au niveau de la voie séminale et leur permet d'acquérir une mobilité fléchante et une aptitude à se fixer sur la zone pellucide (18).

3. Régulation de la spermatogénèse :

La régulation hormonale de la spermatogénèse dépend essentiellement de la FSH et de la LH qui sont des hormones hypophysaires dont la production est gouvernée par la GnRH hypothalamique.

La FSH contrôle les fonctions des cellules de Sertoli impliquées dans la multiplication et la maturation des cellules spermatiques dans les tubes séminifères. Les cellules de Leydig produisent la **testostérone** sous l'effet de la LH. La testostérone assiste les cellules de Sertoli dans la différenciation des spermatozoïdes et fait une boucle de rétroaction négative sur la libération de GnRH et LH.

B. Etiologie infertilité masculine :

L'infertilité masculine représente 35% de l'ensemble des problèmes de fertilité rencontrés par les couples. Dans 65 à 80% des cas, une atteinte de la spermatogénèse est rapportée (5).

1. Causes endocriniennes :

Les gonadotrophines permettent une production des androgènes par les cellules de Sertoli et une production de testostérone par les cellules de Leydig qui régulent la spermatogénèse.

Toute perturbation de la sécrétion hormonale peut mener à une infertilité. Par exemple, une élévation des concentrations de LH et FSH associée à des concentrations basses de testostérone sont le reflet d'un **hypogonadisme-hypogonadotrope** à l'origine d'une azoospermie. Le déficit androgénique se traduit par une baisse de la libido et une impuissance.

Des mutations du récepteur à la FSH sont la cause d'une importante réduction du nombre de spermatozoïdes et donc une oligospermie.

2. Causes génétiques :

Des causes génétiques d'infertilité masculine existent et sont en recrudescence. Des mutations chromosomiques interfèrent avec la spermatogénèse et peuvent induire une oligospermie ou une azoospermie.

Parmi les causes possibles, le **syndrome de Klinefelter** est le plus fréquent des syndromes retrouvés avec une prévalence de 1,5 à 2 pour 1000 nouveaux nés masculins. (16) Il résulte d'un mauvais nombre de chromosomes sexuels, le caryotype est de nature 47XXY. Cette anomalie entraîne une atrophie des tubes séminifères, une lésion des cellules de Leydig et des testicules de faible taille.

Des anomalies structurelles des chromosomes sont également décrits comme des translocations, inversions ou micro-délétion du **chromosome Y**.

Le **syndrome de Kallmann de Morsier** est caractérisé par une absence de sécrétion de LH-RH d'origine génétique. Il est le plus souvent causé par la délétion du gène KAL-1 présent sur le

chromosome X. Sa prévalence est de l'ordre de 1/7500 homme. (18) Ce syndrome se manifeste par une puberté absente ou incomplète, une pilosité faible, des testicules petits et mous et un anosmie.

L'agénésie bilatérale des canaux déférents et des vésicules séminales induit une azoospermie excrétoire. Elle doit faire rechercher une mutation du gène ABCC7 (ex : CFTR). (19)

3. Causes anatomiques :

Les étiologies d'une azoospermie peuvent être un problème **d'obstruction des voies séminales** post testiculaires. La spermatogénèse testiculaire est donc conservée, elle est suspectée en cas de FSH normale et de volume sécrétoire conservé, sans hypogonadisme.

L'obstruction des voies séminales peut être liée à des causes acquises : vasectomie, obstruction épидidymaire, des déférents ou des canaux éjaculateurs par des sténoses post-infectieuses, des atteintes lors d'opérations chirurgicales ou des compressions kystiques.

Une atteinte testiculaire telle qu'une varicocèle, un antécédent de **cryptorchidie** uni ou bilatérale, un **traumatisme testiculaire** important ou une atteinte ischémique du testicule par **torsion** ou lésion chirurgicale sont des causes d'atteintes de la spermatogénèse intrinsèque au testicule. En effet, toute position anormale du testicule provoque une altération de l'épithélium séminifère qui débute dès les premières années et s'aggrave avec le temps. Elle entraîne une baisse de la spermatogénèse pouvant aller jusqu'à son arrêt total et la disparition de la lignée germinale.

4. Dysfonctionnements sexuels :

Les **dysfonctionnements sexuels** comme des troubles de l'érection ou de l'éjaculation représentent une cause d'infertilité masculine. Ces anomalies peuvent être déclenchées par des médicaments, des troubles hormonaux ou des troubles de la vascularisation.

Enfin, les dysfonctionnements sexuels peuvent être dues à une obstruction des canaux sécréteurs ou à une éjaculation rétrograde vers la vessie, souvent retrouvée chez les patients diabétiques.

Une absence d'éjaculat ou un éjaculat de très faible volume peut provenir d'un défaut de production du plasma séminal, d'une obstruction de la voie séminale basse ou d'une non fermeture du col séminal vésical entraînant une éjaculation rétrograde.

5. Causes toxiques :

La spermatogénèse peut aussi être altérée suite à une exposition prolongée et répétée à des facteurs de risques tels qu'une exposition à la chaleur, une intoxication tabagique, l'utilisation de gonadotoxiques (chimiothérapie, médicaments à action hormonale, radiothérapie, toxines, drogues ...)

De plus, il a été montré que fumer pouvait engendrer des dysfonctionnements érectiles par une modification des la synthèse des stéroïdes.

Enfin, 10 à 20 % des stérilités masculines restent inexplicées. (5)

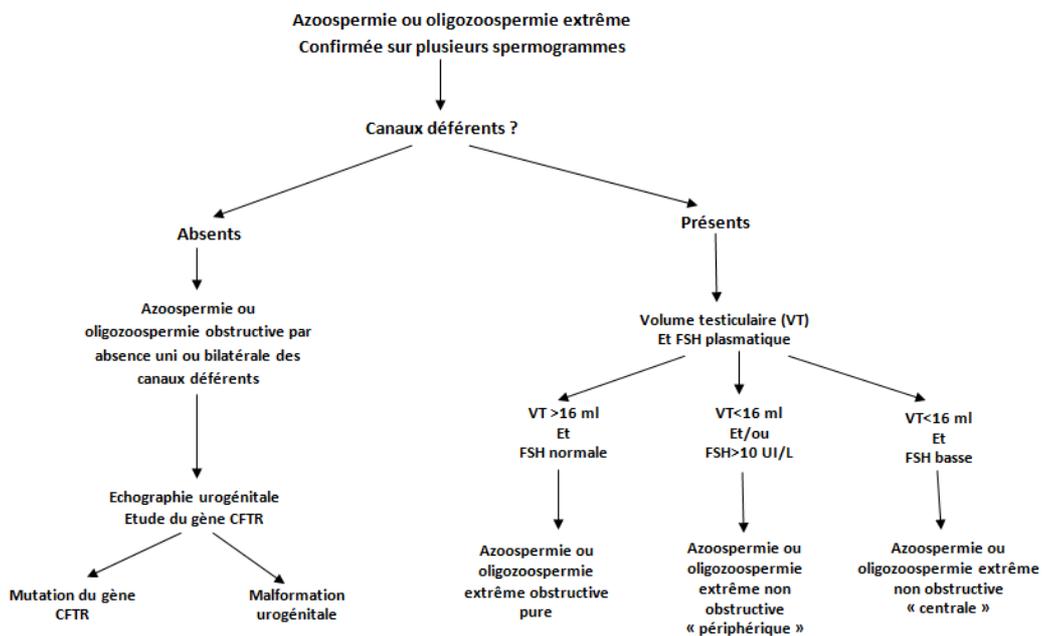


Figure 8 : Algorithme face à une azoospermie ou une oligozoospermie extrême (20)

III. Facteurs influençant les délais de conception :

Si aucune étiologie n'a été mise en évidence concernant le statut ovulatoire, tubaire et spermatique, le mode de vie constituera un facteur pronostic non négligeable.

Le temps pour concevoir peut être allongé en cas de consommation de tabac, de caféine, de drogues, d'alcool et de poids extrêmes (IMC + de 35 ou - de 19). L'excès d'activité sportive est parfois à l'origine de règles irrégulières et de problèmes de fertilité. Le stress intense et durable peut avoir une influence négative sur la fertilité.

L'âge a également une influence sur les délais de conception : la fertilité diminue avec l'âge. De plus le risque de fausse couche ou d'anomalie chromosomique de l'embryon augmente avec l'âge.

Certains autres facteurs semblent avoir une influence négative sur la capacité de procréation comme le stress, les ondes et les perturbateurs endocriniens. Une exposition aux produits chimiques et aux pesticides de manière répétée et prolongée à l'occasion de certaines professions peut réduire la fécondité.

Enfin, l'exposition à une température trop élevée des testicules altère la production de spermatozoïdes : jacuzzis, bain trop chauds, sauna, hammams, temps de conduite important, position assise prolongée...

IV. Bilan d'infertilité :

A. Exploration féminine de l'infertilité :

1. Examen clinique :

Lors de la première consultation, plusieurs renseignements seront demandés :

- La durée de l'infertilité et l'âge de la femme, la date des premiers cycles de règles, la régularité des cycles et le déroulement de la puberté, la recherche d'un antécédent de grossesse naturelle, extra utérine ou de fausse couche.
- Les antécédents infectieux et notamment les antécédents d'infections génitale haute comme le gonocoque et le chlamydia.
- Les antécédents chirurgicaux : antécédents de plastie tubaire, de kystectomie, d'appendicectomie ou tout antécédent de chirurgie abdominale et pelvienne.
- L'exposition à des toxiques : tabac, cannabis, alcool et traitements médicamenteux.
- Des antécédents familiaux pouvant être héréditaires : pathologies chromosomiques, thrombophilie, ménopause précoce, cancer du sein, diabète, problèmes de fertilité familiaux, retards mentaux, malformation etc...

2. Bilan hormonal :

Le bilan hormonal a pour but d'explorer la fonction hormonale de la femme. Il peut être réalisé un dosage de FSH plasmatique, de LH, de prolactine, d'œstradiol, de progestérone, d'AMH, d'hormones thyroïdiennes ou d'androgènes.

	FSH mUI/mL	LH mUI/mL	E2 pg/mL	Progestérone ng/ml
Phase folliculaire	1,7 - 6	1,1 – 5,1	19 - 94	< 1,3
Ovulation	4,4 - 11	11 – 36	100 – 420	0,4 – 2,8
Phase lutéale	0,9 – 4,2	0,7 – 5,8	64 - 230	5 - 25

Figure 9 : Taux moyen en fonction de la date du cycle d'après Fondation de recherche en hormonologie. (21)

La **FSH** est l'hormone produite par l'hypophyse pour stimuler la croissance et le développement des follicules ovariens. Lorsqu'elle est évaluée au 3^{ème} jour du cycle, elle sert de référence pour jauger la réserve ovarienne. Un taux de FSH supérieur à 10 – 12 UI/L indique une insuffisance ovarienne.

Le dosage de le LH plasmatique permet de détecter l'ovulation. En effet l'apparition d'un pic de LH précède l'ovulation de 24-48 heures.

Au cours de la phase folliculaire, un dosage bas de LH fera suspecter un hypogonadisme hypogonadotrope.

L'œstradiol (E2) est le principal œstrogène sécrété par les follicules ovariens. L'œstradiol aide à équilibrer le taux de FSH par son activité de rétrocontrôle négatif sur cette hormone. De plus, l'œstradiol possède un effet de rétrocontrôle positif sur la production de LH, participant à l'ovulation. Enfin, associé à la progestérone, l'œstradiol intervient dans la préparation de l'endomètre pour l'implantation embryonnaire. Le taux d'œstradiol doit toujours être corrélé avec le compte échographique des follicules.

Au 3^{ème} jour du cycle, le taux d'œstradiol doit être bas. La courbe d'œstradiol tout au long du cycle reflète la maturation du follicule dominant. Les concentrations plasmatiques sont basses en début de phase folliculaire, augmentent de façon exponentielle durant les jours précédents le pic ovulatoire, chutent après le pic et remontent en phase lutéale pour redescendre à la fin de celle-ci. Un taux nettement supérieur à la normale reflète une diminution de la réserve ovarienne.

La **progestérone** est une hormone pivot de la biosynthèse des stéroïdes. En début de cycle, le taux de cette hormone doit être faible car le follicule n'a pas encore la capacité d'en produire. En deuxième partie de cycle, une progestérone augmentée atteste de l'ovulation et du développement du corps jaune.

L'AMH ou **Hormone Anti-Müllérienne** constitue le marqueur de la réserve ovarienne le plus fiable et reproductible. Un taux inférieur à 2 ng/mL signe le reflet d'une réserve ovarienne diminuée.

En seconde intention un dosage des androgènes peut être réalisé : (6)

- La testostérone totale sera dosée.
- La delta 4 androstène dione, précurseur de la testostérone, est un androgène qui serait plus sensible que la testostérone.

- Un dosage de la 17-hydroxy-progesterone (17 OHP) sera systématiquement demandé devant un trouble du cycle et/ou une hyperandrogénie dans un contexte d’infertilité. Un déficit enzymatique en 21 α -hydroxylase sera posé si la 17 OHP est supérieure à 5ng/ml.
- Le sulfate de déhydroépiandrostènedione (SDHEA) est un androgène spécifique de la surrénale.

Enfin d’autres dosages hormonaux peuvent être réalisés :

- Un dosage de la prolactine pourra être réalisé en cas de suspicion d’hyperprolactinémie.
- Enfin un dosage de la TSH pourra être effectué afin de dépister une dysthyroïdie susceptible d’induire ou d’aggraver des troubles du cycle.

FSH	LH	E2	
↑	↑	↓	Insuffisance ovarienne
=	↑	= ou ↑	Ovaires poly kystiques
↓	↓	↓	Aménorrhée hypothalamique primaire

Figure 10 : Dosages hormonaux et valeur sémiologique(18)

3. Examens complémentaires :

- L’échographie endovaginale est un examen gynécologique clé. Elle permet de s’assurer que l’ovulation se produit bien au cours du cycle, de compter les follicules antraux au 3^{ème} jour du cycle reflétant la réserve ovarienne, et de s’assurer de la présence d’un follicule pré-ovulatoire vers le 12^{ème} jour du cycle. Elle permet également d’identifier la présence d’un hydrosalpinx, de kystes ovariens, d’un fibrome utérin par exemple.
- L’hystérosalpingographie est un examen jugé comme indispensable à un bilan de fertilité. Il consiste en l’injection dans l’utérus, via le col, de l’injection d’un liquide iodé opaque aux rayons X. Cet examen permet de visualiser la cavité utérine et la perméabilité tubaire. Elle est pratiquée en première partie de cycle.
- L’hystérocopie est l’exploration endoscopique de la cavité utérine à la recherche de polypes, adénomyose et les synéchies. Elle est pratiquée dans la première partie du cycle.
- Dans certains centres, un test post-coïtal ou test de Hühner peut être effectué le lendemain d’un rapport sexuel ayant eu lieu vers le 11^e ou 12^e jour du cycle. Il consiste à étudier la relation entre les spermatozoïdes et la glaire cervicale. La

consistance de la glaire cervicale est ainsi étudiée et permet de détecter les cas où la glaire cervicale empêche les spermatozoïdes de se déplacer et de survivre normalement.

- La coelioscopie est un examen de bilan anatomique abdomino-pelvien. Elle permet d'examiner l'utérus, les ovaires, les trompes et leur perméabilité, le péritoine et la cavité abdominale et d'éventuelles lésions d'endométriose ou séquelles d'infection. Elle est effectuée sous anesthésie générale par l'insertion d'une caméra dans l'abdomen.
- La courbe de la température est un examen facile dont la réalisation impose de prendre la température rectale tous les matins au réveil avant le lever. Le principe de la courbe de température est basé sur l'augmentation de la température due à la sécrétion de progestérone par le corps jaune post-ovulatoire. L'ovulation est repérée comme étant le point de température le plus faible précédent le décalage thermique brutal.

B. Exploration masculine d'infertilité :

a) Examen clinique :

Il faudra s'informer de la profession du patient et de son exposition potentielle à des toxiques, des solvants, la chaleur et les radiations ainsi que la consommation de tabac de drogues et d'alcool.

La prise de traitements antérieurs tels que radiothérapie, chimiothérapie et stéroïdes est également recherchée.

L'existence de maladies infectieuses et générales seront explorées (diabète compliqué pouvant entraîner une éjaculation rétrograde, des troubles de l'érection, une dilatation des bronches pouvant être associée à des anomalies axonémales du spermatozoïde).

Sur le plan urogénital on recherchera des antécédents de :

- Cryptorchidie
- Traitements médicaux et chirurgicaux effectués
- Traitement chirurgical de hernie inguinale dans l'enfance (risque de section du canal déférent)
- Torsion testiculaire
- Varicocèle uni ou bi latéral et traitement éventuel
- Cancer testiculaire et traitement
- Adénomectomie ou résection du col vésical (risque éjaculation rétrograde)

Le couple sera interrogé sur la fréquence des rapports sexuels et l'existence d'émission de sperme lors de l'éjaculation.

Il est important de rechercher un contexte familial d'infertilité et de maladies génétiques ou chromosomiques.

b) Examens complémentaires :

La réalisation d'un **spermogramme** est un premier examen de l'exploration de la fertilité du couple.

Le sperme doit être recueilli (de préférence au laboratoire, pour garantir une identité) par masturbation. Une abstinence sexuelle de 3 à 5 jours est conseillée avant le recueil et la totalité de l'éjaculat doit être recueillie.

Les paramètres mesurés sont les suivants : (22)

- Le volume de l'éjaculat doit être supérieur à 1,5 mL. Un volume trop faible peut évoquer une éjaculation incomplète ou rétrograde.
- Le pH est mesuré à l'aide d'un papier pH, il doit être compris entre 7,2 et 7,8.
- La numération est appréciée par comptage des spermatozoïdes. Il doit y avoir plus de 15 millions par mL sinon on parlera d'**oligospermie** (inférieur à 15 M/ml) ou même d'**azoospermie** (absence de spermatozoïdes).
- Le pourcentage de formes mobiles est apprécié à l'examen direct. Il peut être évalué comme suit : le nombre de spermatozoïdes ayant une mobilité rapide et fléchante (a) et le nombre de spermatozoïdes ayant une mobilité droite et plus lente (b) doit être supérieur à 32% (a+b). Le reste des spermatozoïdes seront des formes mobiles sur place (c) ou immobiles (d). Un défaut de mobilité des spermatozoïdes, appelé **asthénospermie**, peut être dû à un défaut de formation des spermatozoïdes ou des sécrétions utérines qui sont défavorables à l'acheminement des spermatozoïdes. L'asthénospermie correspond à une mobilité totale du sperme inférieure à 32%.
- La vitalité est évaluée à l'aide d'un colorant comme l'éosine-nigrosine. Les formes roses observées au frottis seront déclarées mortes alors que les formes blanches seront vivantes. La vitalité devra être supérieure à 58%, sinon on parlera de **nécrozoospermie**.
- Un test de migration survie permet de reproduire le passage des spermatozoïdes dans le mucus cervical. Le nombre de spermatozoïdes mobiles récupérés va définir le type de technique AMP utilisé. En général lorsque moins de 1 million de spermatozoïdes sont retrouvés une ICSI sera préconisée.
- La recherche de fragmentation de l'ADN spermatique pourra être étudiée.

- Il peut exister une faible mobilité des spermatozoïdes avec agglutination de spermatozoïdes, dans ce cas une recherche **d'auto anticorps** est effectuée.

Une **spermoculture** sera systématiquement demandée. La spermoculture est positive lorsque l'on retrouve au moins 10^3 bactéries pathogènes. (E. coli, Streptocoque B, entérocoque ou Proteus mirabilis...)

Le **spermocytogramme** permettra une analyse morphologique des spermatozoïdes. Ils peuvent présenter diverses anomalies au niveau de la tête (macrocéphale, microcéphale, anomalie acrosome, globozoospermie, tête allongée et/ou multiples) au niveau de la pièce intermédiaire (grêle, reste cytoplasmique, angulation du flagelle), au niveau du flagelle (court, absent, enroulé, irrégulier et/ou multiple). Un taux important de spermatozoïdes malformés, inférieur à 30% de formes typiques est appelé **tératozoospermie**, et est généralement dû à un dysfonctionnement de la spermatogénèse.

La présence de cellules rondes (germinale, leucocytes...) représente normalement moins de 10% de la numération des spermatozoïdes. La présence en quantité importante de cellules germinales traduit un trouble de la spermatogénèse intra testiculaire avec arrêt précoce de la différenciation.

En cas d'azoospermie, une **biochimie séminale** sera prescrite pour différencier une azoospermie sécrétoire ou excrétrice ou lorsque un contexte infectieux est suspecté. Différents marqueurs seront dosés dans le plasma séminal :

- Les phosphatases acides, le citrate ou le zinc marquent le fonctionnement prostatique. S'ils sont augmentés, ils signent une infection.
- Le fructose est le marqueur des vésicules séminales, il est nul en cas d'agénésie ou d'obstruction basse.
- La carnitine ou l'alpha-glucosidase marquent l'épididyme. Si ces marqueurs sont effondrés, il s'agit d'une agénésie épidydymaire ou d'une obstruction acquise.

En cas de troubles spermatiques, un **bilan hormonal** pourra être demandé :

- Le dosage de la FSH permet dans la majorité des cas de déterminer le caractère sécrétoire d'une oligospermie ou d'une azoospermie. S'il est augmenté par rapport à la norme du laboratoire, il existe sans conteste un trouble de la spermatogénèse.
- Le dosage de la testostérone renseigne la fonction endocrine du testicule.
- Le dosage de LH et de l'inhibine B sera également demandé.

D'autres examens complémentaires peuvent être réalisés :

- L'échographie scrotale examine les testicules et les canaux.

- L'échographie endorectale permet de visualiser la prostate, les vésicules séminales et l'ampoule déférentielle.
- Un caryotype peut être réalisé pour mettre en avant des anomalies chromosomiques plus fréquentes en cas d'azoospermie. Actuellement 10% des stérilités masculines sont d'origine génétiques. (18)

Une biopsie testiculaire peut être demandée. Elle consiste à examiner les tubes séminifères qui contiennent les cellules de Sertoli et les cellules germinales, les tissus conjonctifs intertubaires et les cellules de Leydig.

Partie 2 : Aide Médicale à la procréation et Stimulations :

V. Présentation :

Les bilans et soins de procréation médicalement assistée bénéficient d'une prise en charge à 100%. Les actes de procréation médicalement assistée sont remboursés jusqu'au 43^{ème} anniversaire de la femme, sous accord préalable. (23)

La prise en charge, actuellement, est réservée aux couples composés d'un homme et d'une femme, mariés ou pouvant justifier d'une vie commune.

Sont pris en charge :

- une seule insémination artificielle par cycle, avec un maximum de six pour obtenir une grossesse ;
- quatre tentatives de fécondation in vitro pour obtenir une grossesse.

L'assistance médicale à la procréation comprend 3 techniques : l'insémination intra utérine, la fécondation in vitro et la fécondation in vitro par micro injection.

VI. Techniques :

A. Induction de l'ovulation simple ou stimulation de l'ovulation :

1. Principe :

L'induction de l'ovulation a pour but d'assurer la croissance d'un ou plusieurs follicules jusqu'au stade de follicule mature contenant un ovocyte fécondable. Cette technique ne fait pas partie de l'assistance médicale à la procréation.

2. Indications :

Les patientes concernées par la stimulation de l'ovulation sont principalement les patientes présentant une anovulation ou une dysovulation.

3. Déroulement :

Les inducteurs de l'ovulation peuvent intervenir à différents niveaux de l'axe gonadotrope :

- Hypothalamique : anti œstrogènes, citrate de clomifène
- Hypophysaire : LH-RH
- Ovarien : gonadotrophine (18).

Le but de la stimulation de l'ovulation sera d'obtenir un ou deux ou exceptionnellement trois follicules prêts à être fécondés.

a) Anti œstrogènes :

Pour une patiente présentant un syndrome des ovaires polykystiques, de première intention, une stimulation de l'ovulation utilisera le citrate de clomifène (Clomid®), un anti œstrogène qui aura une action stimulante sur la sécrétion de FSH

La surveillance de cette sélection consiste en la comptabilisation des follicules par échographie ainsi que un dosage de l'œstradiol plasmatique.

Puis aura lieu la phase de déclenchement de l'ovulation, les critères de déclenchement étant les suivants :

- Glaire ovulatoire
- Œstradiol qui s'élève depuis 5-6 jours et qui atteint 250 pg/mL ou plus
- 1 ou 2 follicules de plus de 18 mm
- Une épaisseur d'endomètre supérieure à 7 mm. (18)

Si le citrate de clomiphène s'avère inefficace, une stimulation par gonadotrophines injectables est envisageable.

b) Les gonadotrophines

Les gonadotrophines sont administrées en début de cycle jusqu'à l'obtention des critères de maturité folliculaire. Elles agissent directement sur l'ovaire en induisant la croissance, la maturation des follicules, le développement du follicule dominant, l'aromatisation au niveau de la granulosa et l'apparition des récepteurs à la LH. La posologie utilisée est faible.

Les injections de gonadotrophines quotidiennes à faible dose permettent d'assurer la croissance d'un seul follicule dominant et de favoriser l'atrésie des follicules surnuméraires.

La surveillance consiste en un monitoring échographique et hormonal.

Suite au déclenchement de l'ovulation, le couple sera encouragé à avoir des rapports sexuels.

c) Pompe à LH-RH :

L'indication principale de la pompe à LH-RH est l'aménorrhée hypothalamique.

La GnRH ou Gonadoréline est administrée par une pompe programmable placée à la ceinture de la patiente. La GnRH est délivrée toutes les 90 minutes durant la phase folliculaire.

L'effet initial est un effet de stimulation hypophysaire « flare up » avec libération de FSH et LH. Ces dernières entraînent une élévation de l'œstradiol. Dans un deuxième temps il existe

une désensibilisation des récepteurs à la LH et FSH provoquant une carence de sécrétion de gonadotrophines.

B. Insémination intra utérines :

1. Indications :

La principale indication de l'insémination intra utérine est l'infertilité cervicale (insuffisance de production, qualité diminuée, test post coïtal négatif ou présence d'anticorps) car la technique permet de franchir l'obstacle que constitue le col.

L'insémination avec sperme du conjoint est indiquée lors d'anomalies du transport du sperme (dysfonction érectile, éjaculation rétrograde) ou anomalie du volume de l'éjaculat (hypo – hyperspermie) ou oligoasthénozoospermie modéré.

Enfin une insémination peut être proposée lors d'infertilité inexplicée ou d'endométriose peu sévère.

L'insémination est possible avec sperme de tiers donneurs (IAD).

2. Déroulement :

Tout d'abord la **stimulation ovarienne** vise non seulement à corriger un trouble de l'ovulation. La stimulation ovarienne peut être conduite à l'aide des gonadotrophines exogènes à faible dose et d'anti-œstrogènes (le citrate de clomifène),.

Après l'obtention d'un à deux follicules matures (environ 18 mm de diamètre), **l'ovulation est déclenchée**, généralement par une injection d'hormone hCG, à une date et une heure précisée par le gynécologue. **L'insémination artificielle** est alors programmée environ **34 à 36 h après le déclenchement**.

D'autre part le sperme masculin sera récupéré (de manière éjaculée ou chirurgicale) et préparé : cette préparation a pour objectif de recueillir le maximum de spermatozoïdes à mobilité fléchante (a) tout en éliminant au mieux le plasma séminal et ses autres composants : leucocytes, cellules mortes et débris cellulaires. (18)

La préparation d'éjaculat est introduite au niveau de la cavité utérine à l'aide d'un cathéter. Pour avoir le maximum de chances de succès, on estime que le nombre total de spermatozoïdes à inséminer doit être supérieur à 1 million après préparation.

3. Résultats :

En moyenne, les chances de grossesse après une insémination intra utérine avec sperme de conjoint sont d'environ 12% par cycle. La quasi-totalité des grossesses sont obtenues au cours des 4 à 6 premiers cycles d'IIU. (18)

C. Fécondation In Vitro ou FIV :

La Fécondation In Vitro a pour but de reproduire au laboratoire les premières étapes de la fécondation qui se déroulent normalement dans les trompes. Il s'agit donc de réaliser l'union des gamètes dans un milieu de culture. Les embryons obtenus seront alors transférés in utéro ou congelés.

1. Indications :

Les principales indications de la FIV classique sont :

- L'infertilité tubaire : altération ou obstruction des trompes
- L'altération modérée du sperme avec moins de 1 millions de spermatozoïdes mobiles
- L'endométriose sévère
- Les troubles majeurs de l'ovulation et échecs de stimulations
- L'échec d'un ou plusieurs cycles d'inséminations intra utérines
- Une infertilité inexplicquée surtout si la femme est âgée de plus de 37 ans (24)

2. Déroulement :

La FIV comprend 5 étapes successives : maturation folliculaire, recueil et préparation des gamètes, fécondation in vitro et culture embryonnaire, transfert des embryons et soutien de la phase lutéale.

Stimulation ovarienne : Le but de la stimulation ovarienne est d'obtenir un nombre important d'ovocytes matures pour multiplier les chances d'obtenir des embryons. Le taux moyen de fécondation étant de l'ordre de 60%, il est donc préférable d'avoir une dizaine d'ovules pour espérer disposer de 2 ou 3 embryons (18).

La stimulation ovarienne nécessite un monitoring précis associant des dosages hormonaux et échographies pour diriger la croissance des follicules, décider du déclenchement de l'ovulation et éviter les risques d'hyperstimulation.

Plusieurs types de protocoles de stimulation sont utilisés :

Dans le **protocole long**, le principe est de bloquer d'abord l'hypophyse et de ne commencer la stimulation par gonadotrophines que lorsque l'hypogonadisme est complet. Le blocage est

obtenu suite à une désensibilisation par injection d'agoniste de la LH-RH (Décapeptyl par exemple). Après contrôle du blocage, la stimulation sera débutée par des injections quotidiennes de gonadotrophines. Une fois le nombre de follicules souhaité atteint et le dosage hormonal satisfaisant, l'ovulation sera déclenchée par HCG.

Dans les **protocoles courts avec un agoniste**, l'agoniste de la GnRH est démarré au début du cycle et on utilise le « flare up » pour initier la stimulation en prenant le relais par des gonadotrophines au 3^{ème} jour du cycle.

Les protocoles courts utilisant les **antagonistes du GnRH** débutent par des injections de gonadotrophines, puis l'antagoniste est administré à dose faible environ dès le 6^{ème} jour de la stimulation et jusqu'au jour du déclenchement.

Ponction ovocytaire : La ponction folliculaire doit être réalisée environ 36 heures après le déclenchement par hCG. Les gynécologues utilisent une sonde endovaginale munie d'un guide qui permet de venir aspirer grâce à une aiguille les follicules. Cette ponction peut être réalisée sous anesthésie générale ou locale ou loco-régionale. Les ovocytes sont isolés dans un milieu de culture conservés dans une étuve à 37°C sous atmosphère de 5% de CO2 dans l'air.

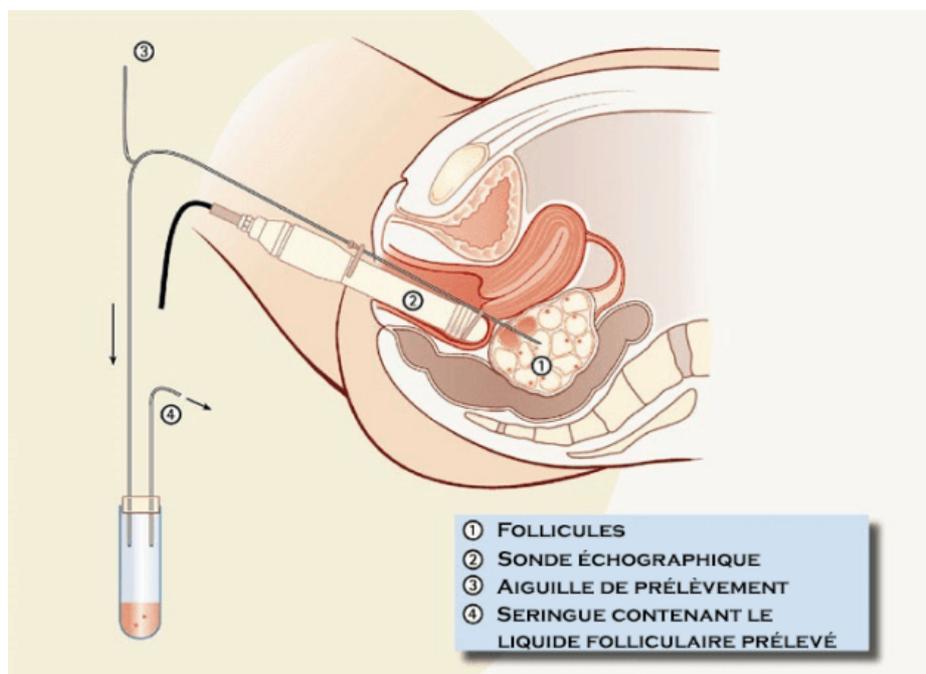


Figure 11 : Ponction ovocytaire (19)

Fécondation des ovocytes : Les ovocytes récoltés sont ensuite mis en présence d'une suspension de spermatozoïdes préparée avec les spermatozoïdes les plus mobiles. Après plusieurs heures en présence des spermatozoïdes, les ovocytes sont observés au microscope pour attester de la fécondation et de la division cellulaire.

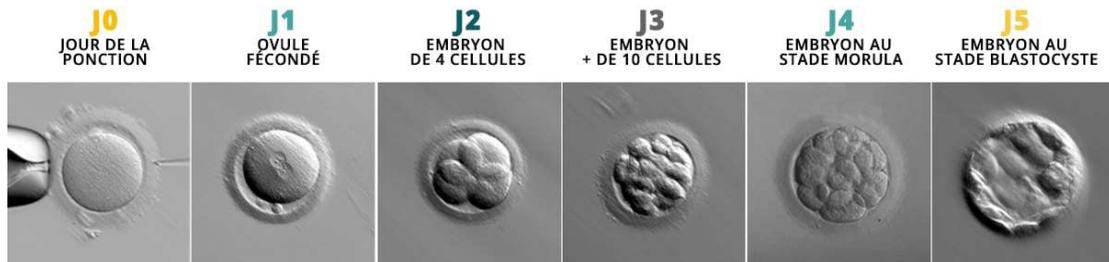


Figure 12 : Développement embryonnaire (24)

Un embryon à évolution normale atteint le stade (25) :

- 2 cellules (2 blastomères) 24 heures après insémination (J1)
- 4 cellules en 40-48 heures (J2)
- 8 cellules à 72 heures (J3).

Les embryons obtenus sont classés selon un score reflétant leur qualité (19) :

- Le 1^{er} chiffre correspond au nombre de cellules
- Le 2^{ème} chiffre représente la régularité cellulaire : la notation de 1 ou A est un embryon avec des cellules régulières alors que la notation 2 ou A est indiquée lorsqu'un embryon présente des cellules irrégulières.
- Le 3^{ème} chiffre atteste du degré de fragmentation de l'embryon. Plus ce taux augmente plus les chances d'implantations diminuent.
 - 1 : taux de fragmentation de moins de 10%
 - 2 : taux de fragmentation entre 10% et 50%
 - 3 : taux de fragmentation entre 50% et 80%
 - 4 : taux de fragmentation supérieur à 80%

Ainsi un embryon d'excellente qualité, à cellules régulières et non fragmentées sera noté 411. Par contre un embryon de mauvaise qualité à 4 cellules sera noté 423 ou 424.

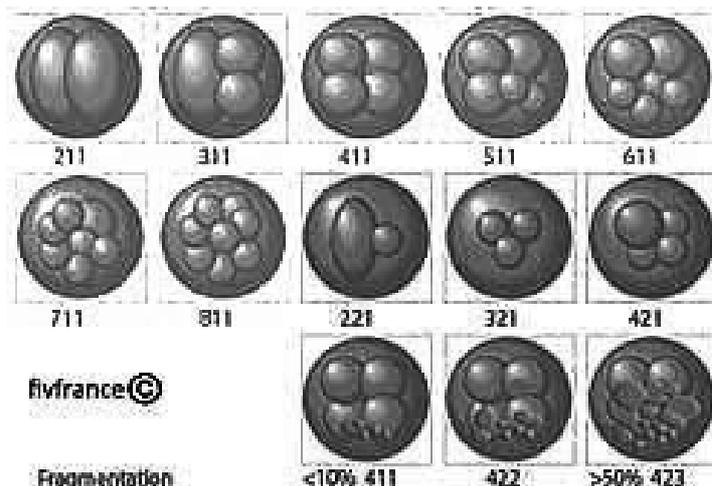


Figure 13 : Evaluation de la qualité de l'embryon en FIV (25)

Un ovocyte fécondé peut se développer en laboratoire en 5 à 6 jours, c'est-à-dire au stade de blastocyste. En pratique, à peine la moitié des ovocytes fécondés arrivent à cette étape.

Là aussi un **score** a été mis en place visant à choisir le meilleur blastocyste. La classification de blastocystes la plus utilisée comprend 6 stades :

- **B1** : blastocyste dont la cavité liquidienne (blastocèle) représente moins de 50 % de la surface de l'embryon
- **B2** : blastocèle représentant plus de 50 %
- **B3** : blastocyste complet
- **B4** : blastocyste expansé
- **B5** : blastocyste en éclosion
- **B6** : blastocyste éclos.

Ces stades sont complétés par une évaluation :

- Du bouton embryonnaire (A à D en fonction de la cohésion de ses cellules)
- Du trophoblaste (A à D également en fonction de la cohésion de ses cellules).

Idéalement, les embryons sont transférés au stade **B4AA**, soit 5 jours après la ponction folliculaire.

Transfert embryonnaire : Le transfert embryonnaire s'effectue soit 2 jours après la ponction (l'embryon a alors 4 cellules), soit 5 ou 6 jours après la ponction (stade blastocyste). Le ou les embryon(s) à transférer sont placés dans une goutte de milieu puis monté(s) à l'extrémité d'un cathéter de transfert. Le geste du transfert est simple, rapide et indolore. Le médecin dépose le ou les embryons à l'intérieur de la cavité utérine en passant par le col de l'utérus (26).

Le nombre d'embryons transférés doit correspondre à un compromis entre un taux de grossesse appréciable et un risque de grossesse multiple minimal. Les embryons peuvent être transférés en frais après 2-3 à 5 jours de cultures et les embryons surnuméraires seront congelés.

En France, le consensus est le transfert de 2 embryons maximum avec une exception à 3 embryons en cas d'échecs répétés d'implantation embryonnaire. Chez les couples jeunes, lors de la première ou de la deuxième tentative, le transfert d'un seul embryon est systématiquement encouragé si le dossier médical le permet (19).

Phase lutéale : La phase lutéale est en général soutenue par un traitement à base de progestérone pendant au moins 15 jours.

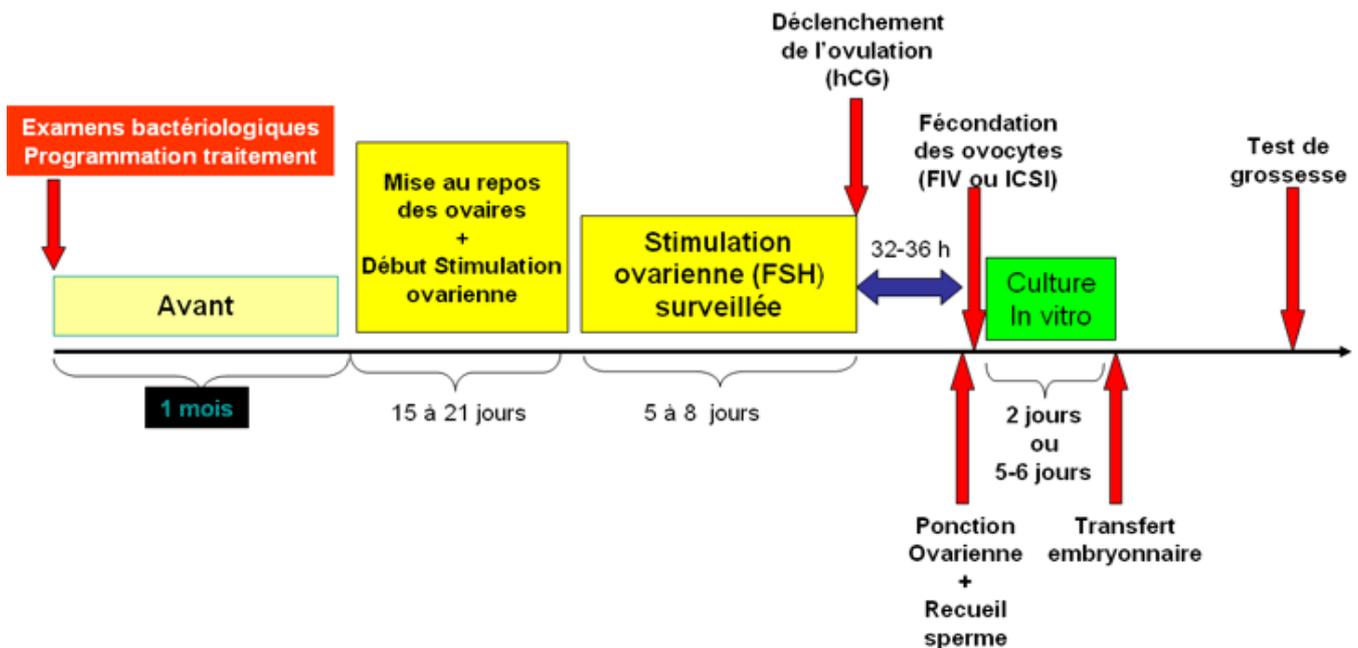


Figure 14 : Déroulement tentative de FIV (26)

3. Taux de réussite

Taux de réussite d'un cycle de FIV est estimé entre 20 et 30 % (24).

Les échecs de nidation sont malheureusement nombreux : tous cas confondus, il y a échec de nidation pour 90 % des embryons transférés au 2^{ème} jour de culture. Ces échecs sont essentiellement imputables à la qualité des embryons et à celle de l'utérus où ils doivent s'implanter (19).

D. Injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes :

L'ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde ou intracytoplasmic sperm injection) est une variante de la FIV où la fécondation ne se fait pas en laissant les spermatozoïdes féconder les ovocytes dans le liquide de culture, mais en injectant directement un spermatozoïde dans un ovocyte. Cette technique est utilisée lorsqu'il existe une altération spermatique sévère ou si les spermatozoïdes présentent des anomalies qui empêchent la fécondation spontanée des ovocytes.

1. Indications :

Les indications des couples candidats à l'ICSI sont :

- Oligo – asthén – térazoospermie graves
- Anomalies spermatiques bien étiquetées : syndrome du flagelle court, microcéphale
- Azoospermie sécrétoire et excrétoire

- Auto-immunisation antispermatozoïdes à taux élevés d’anticorps
- Antécédent d’autoconservation de spermatozoïdes pour maladies dont les traitements sont toxiques pour la spermatogénèse
- Spermé normal avec échec total de FIV

2. Déroulement :

L’ICSI contient la même séquence de 5 étapes que la FIV classique : maturation folliculaire, recueil et préparation des gamètes, fécondation in vitro et culture embryonnaire, transfert des embryons et enfin soutien de la phase lutéale.

Les ovocytes sont recueillis de la même manière que pour une FIV classique, c’est-à-dire par ponction folliculaire environ 36 heures après le déclenchement par hCG.

Cette technique nécessite une préparation des ovocytes (appelée décoronisation) permettant de visualiser la qualité des ovocytes recueillis en terme de maturité nucléaire. La zone pellucide de l’ovocyte est débarrassée du cumulus et des cellules de la granulosa.

Après décoronisation, sont mis en évidence les ovocytes matures en métaphase 2 ayant expulsés leur premier globule polaire et les ovocytes immatures sans globules polaires au stade de métaphase 1, vésicule germinative, pellucide vide ou atrétique. Seul les ovocytes matures sont immédiatement micro injectables. (18)

Les spermatozoïdes frais ou congelés de toutes origines peuvent être utilisés en ICSI pourvu qu’ils soient vivants. Ils sont placés dans une solution visqueuse pour ralentir leur vitesse. Un seul spermatozoïde mobile est chargé dans la micropipette après cassure du flagelle pour enlever toute possibilité de mouvement à l’intérieur du cytoplasme ovulaire.

La micro injection est réalisée à l’aide d’un micromanipulateur, appareillage complexe qui comprend 2 bras : l’un tient une pipette de contention par aspiration qui a pour rôle de maintenir l’ovocyte pendant l’injection et l’autre tient une micro pipette d’injection.

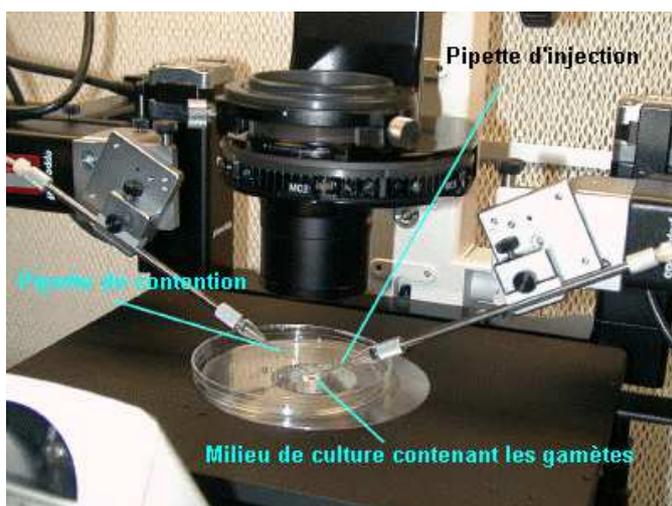
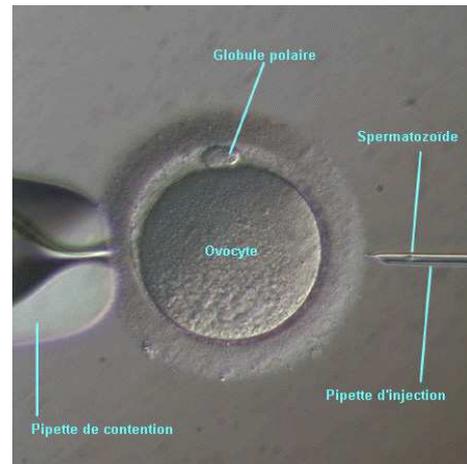


Figure 15 : Micromanipulateur (26)

La micro pipette, chargée d'un seul spermatozoïde, est introduite dans le cytoplasme ovocytaire, qui est aspiré en partie pour vérifier la pénétration, puis refoulé à sa place en même temps que le spermatozoïde.

Figure 16 : Micro injection (26)



À partir du moment où les ovocytes ont été fécondés, les embryons sont maintenus en culture pour leur développement. Le biologiste observe de façon systématique l'évolution et la division cellulaire.

Les dernières étapes de la procédure sont semblables à celles de la FIV.

E. Transfert d'embryons congelés :

1. Indications :

Le transfert d'embryons congelés à la suite d'une fécondation in vitro peut être effectué pour démarrer une grossesse ou remédier à l'échec du transfert d'un embryon frais. Tous ceux qui peuvent être congelés le sont.

Le transfert d'embryons congelés (TEC) ne compte pas comme tentative de FIV auprès de la Sécurité sociale.

2. Déroulement :

Le but des traitements est de préparer la muqueuse utérine à la nidation d'un embryon et de déterminer le moment optimal pour réaliser le transfert. Une surveillance échographique et/ou biologique sera effectuée pendant la première partie du cycle afin de déterminer le moment optimal pour réaliser le transfert.

Il existe 2 types de protocoles concernant le transfert d'embryon :

- **Le cycle stimulé** consiste à stimuler la production d'au moins un follicule et de déclencher son ovulation, le but étant de provoquer une sécrétion d'hormones permettant la nidation de l'embryon. L'aspect de l'utérus sera contrôlé.

- **Le cycle substitué** consiste à faire développer l'endomètre et à favoriser la nidation en utilisant de l'œstradiol puis de la progestérone.

3. Taux de réussite :

Les taux de grossesses cliniques après transfert d'embryons congelés sont de l'ordre de 30%. La perte embryonnaire occasionnée par la congélation est de l'ordre de 24%. (18)

F. AMP avec tiers donneur :

L'AMP avec tiers donneur est strictement réglementée par la loi qui en définit les modalités :

- Indication ultime lorsque l'AMP intraconjugale ne peut aboutir
- Gratuité en raison de l'inviolabilité et de la non patrimonialité du corps humain
- Anonymat qui ne peut être levé que pour des raisons sanitaires
- Incontestabilité de la filiation, qui ne peut être remise en cause ni par les receveurs, ni par le donneur.
- Mise en œuvre uniquement dans les centres agréés (18).

En France, la plus grande partie des gamètes et des embryons sont conservés dans les CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Spermé).

1. Don de spermatozoïdes :

• Indications :

Les deux indications du don de sperme sont l'azoospermie et le risque de transmission de maladies génétiques. Pour accepter le don de sperme en cas de maladie génétique, il faut que celle-ci engage le pronostic vital ou entraîne un handicap sévère, qu'elle soit d'un risque élevé (soit $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{2}$), que le diagnostic soit sûr et non accessible au diagnostic prénatal (27).

Elle concerne les maladies dominantes, les maladies liées à l'X, les maladies héréditaires multifactorielles

• Recrutement des donneurs :

Les donneurs spontanément volontaires doivent répondre aux critères suivants :

- Age inférieur à 45 ans
- Accord du conjoint si vie en couple
- Spermé résistant à la congélation avec spermogramme et spermocytogramme normaux et un bon test de migration survie
- Absence de pathologies transmissibles, infectieuses et génétiques

- **Préparation et utilisation du sperme :**

Trois à quatre éjaculats sont recueillis et répartis en paillettes de 0,25 mL et conservés.

Le choix des paillettes repose sur des critères d'appariement : origine ethnique, couleur de la peau, chevelure, taille, poids, groupes sanguins. L'objectif est de se rapprocher au plus près des caractéristiques physiques et phénotypiques du couple.

- **Préparation du couple receveur :**

Le couple receveur doit faire les démarches suivantes :

- Consultation de gynécologie : indication et motivation du couple, examen gynécologique...
- Entretien médical auprès du CECOS pour obtenir les informations et consentements
- Entretien avec un psychologue
- Entretien obligatoire avec un notaire pour obtenir le document établissant la filiation de l'enfant conçu par don de gamètes.

- **Techniques :**

Toutes les techniques d'AMP peuvent être utilisées pour le don de sperme : Insémination intra utérine, fécondation in vitro classique et ICSI.

2. Don d'ovocytes :

Le don d'ovocyte est entré dans la pratique courante, mais sa mise en œuvre est beaucoup plus complexe que celle du don de sperme, en raison de la difficulté du recueil d'ovocyte et de la nécessité d'avoir recours à une FIV-ICSI.

- **Indications :**

Les deux indications du don d'ovocyte sont l'insuffisance ovarienne et le risque de transmission de maladies graves.

- **Recrutement et sélection des donneuses :**

La donneuse, volontaire spontanée, doit répondre aux critères suivants :

- Age inférieur à 37 ans
- Accord du conjoint si vie en couple
- Absence de contre-indication à la stimulation ovarienne (antécédent thromboembolique, affection cardiovasculaire, métabolique, gynécologique)
- Absence de contre-indication à l'anesthésie
- Absence de pathologie transmissible, infectieuse, génétique.

Au préalable la donneuse devra assister à une consultation permettant d'établir une échographie pelvienne, un caryotype et des sérologies.

Un entretien médical auprès du CECOS devra être réalisé afin de recueillir les consentements et les éléments d'appariements.

- **Préparation du couple receveur :**

La préparation du couple receveur est identique à celle du don de sperme.

- **Technique :**

Le recueil des ovocytes de la donneuse se fait par ponction folliculaire après stimulation ovarienne selon les protocoles habituellement utilisés en FIV. La ponction a lieu sous anesthésie générale ou locale au cours d'une hospitalisation ambulatoire.

Les ovocytes obtenus sont ensuite fécondés pour réaliser les transferts d'embryons chez les couples receveurs.

VII. Complications de l'AMP :

A. Complication de l'induction de l'ovulation :

1. Complication des traitements hormonaux :

Les effets secondaires liés aux traitements hormonaux sont généralement sans gravité et transitoires :

- Sensation de jambes lourdes
- Pesanteur ou douleurs dans le bas-ventre
- Troubles de l'humeur, fatigue
- Troubles digestifs
- Ballonnement abdominal
- Bouffées de chaleur.

2. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) :

Les signes cliniques du syndrome d'hyperstimulation apparaissent dans les 3 à 10 jours qui suivent les injections, voire plus. Ils peuvent être les suivants :

- La présence de gros ovaires palpables
- Une douleur abdominale
- Une augmentation du périmètre abdominal

En cas d'HSO sévère, des signes de nausées, vomissements, diarrhée, ascite, hydrothorax, hémocoagulation et troubles de la coagulation sont possibles.

Les risques de complications sont les suivants :

- Torsion ou rupture de kyste ovarien
- Trouble respiratoire en rapport avec l'ascite ou l'hydrothorax
- Accident thrombo-embolique par hypercoagulabilité du fait de l'hémocoagulation : thrombose veineuse profonde ou thrombose artérielle.
- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle par hypovolémie avec oligurie, hyponatrémie, acidose, hyperkaliémie.
- Cytolyse et insuffisance hépatique sont des signes d'extrême gravité.

Le traitement repose principalement sur un repos et une surveillance stricte en hospitalisation, ainsi qu'une prévention des accidents thrombo-emboliques par héparinothérapie.

3. Complications obstétricales :

Le **risque de grossesse multiple** est inhérent à toutes les techniques d'AMP, dans la mesure où elles sont associées à une stimulation ovarienne. Le monitoring de l'ovulation permet de réduire ce risque. Généralement, au-delà de 2 follicules semblant matures visibles à l'échographie, l'insémination pourra être déprogrammée.

Un **avortement spontané** survient dans 20 à 25% des grossesses obtenues après FIV ou IUI. Le risque de fausse – couche est fortement corrélé à l'âge de la mère, et atteint les 50% après 40 ans. (18)

La fréquence des **grossesses extra-utérine** est beaucoup plus importante chez les patientes traitées par FIV que la population générale.

Les **grossesses** obtenues par FIV sont plus souvent **compliquées** que les grossesses spontanées, avec davantage de pré-éclampsies, de retards de croissance intra-utérins, de prématurités et de césariennes. Ces complications sont liées l'âge moyen des mères, à la primiparité et surtout aux grossesses multiples.

B. Insémination artificielle :

Quelle qu'en soit la technique, l'insémination artificielle expose au risque d'infection locale ou générale, la prévention est assurée par des contrôles bactériologiques et sérologiques devenus légalement obligatoires.

C. Fécondation in vitro

La ponction folliculaire échoguidée peut se compliquer d'accidents hémorragiques ou infectieux.

La survenue d'une hémorragie interne après plaie des gros vaisseaux est exceptionnelle, de même que les pelvi-péritonites après blessure digestive. En revanche, le risque d'infections pelviennes graves est plus important en cas d'hydrosalpinx, d'endométriomes ou d'antécédents de chirurgie majeure d'endométriose.

VIII. Traitements :

Tous les médicaments inducteurs de l'ovulation, à part le citrate de clomifène, ont une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie médicale et/ou gynécologues obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme.

A. Anti œstrogènes

1. Citrate de clomifène

- Action

Le citrate de Clomifène est un inducteur de l'ovulation, cet antagoniste des récepteurs aux œstrogènes au niveau hypothalamique entraîne une élévation de GnRH puis de LH et FSH responsable de la maturation folliculaire. Il inhibe également les effets de l'œstrogène endogène, ce qui réduit la sécrétion de mucus cervical et le développement irrégulier de l'endomètre pouvant perturber le processus d'implantation. (5)

Le traitement s'administre à la posologie de 50 à 100 mg par jour pendant 5 jours toujours en début de cycle. Le citrate de clomifène est commercialisé sous la forme de Clomid[®] dosé à 50 mg en boîte de 5 comprimés.

Dans le cas du syndrome des ovaires polykystiques, pour éviter un recrutement folliculaire trop important, il est préférable de débiter à 50 mg par jour. En cas d'échec du traitement, la dose sera augmentée par palier de 50 mg cycle après cycle, ceci pouvant atteindre 250 mg par jour. En l'absence de résultat, il n'est pas recommandé d'utiliser le Clomid[®] pendant plus de 6 cycles consécutifs. Le Clomid[®], pris de manière répétée augmente le risque de développer un cancer de l'ovaire, de l'endomètre ou du sein.



Figure 17 : Clomid[®] (28)

- Indication

Il est indiqué en première intention chez les femmes présentant une anovulation ou des anomalies de l'ovulation, ceci lorsque les activités hypophysaires et ovariennes sont fonctionnelles.

- Effets indésirables

L'activité anti-œstrogène du citrate de clomifène peut provoquer : bouffée de chaleur, inconfort abdominal, pesanteur.

Les effets indésirables du Clomid[®] peuvent être des nausées, vomissements, asthénie, tendance dépressive, vertiges, tension mammaire, insomnie, céphalées, chutes de cheveux...

Enfin, la patiente doit être avertie du risque de survenue de troubles de la vision, persistance des images lumineuses, phosphènes et scotomes scintillants. Ces symptômes sont généralement réversibles et nécessitent l'arrêt du traitement.

- Contre-indications :

Ce traitement est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la substance
- Affection hépatique sévère
- Hémorragie gynécologique étiologie mal précisée
- Tumeurs « hormono-dépendantes »
- Kystes organiques de l'ovaire
- Troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.

2. Citrate de Tamoxifène

Le citrate de Tamoxifène est un anti-œstrogène agissant de la même manière que le citrate de clomifène. Cependant il ne dispose pas d'AMM dans cette indication.

B. Les analogues de la GnRH :

1. Les agonistes de la GnRH

- Mécanisme d'action :

Après une stimulation initiale, l'administration prolongée d'agoniste de la GnRH entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions

testiculaire et ovarienne. Ils sont utilisés sous la forme de spray nasal ou de solutions injectables. Ils empêchent une ovulation prématurée pendant certains protocoles de FIV.

- Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquents des agonistes de la GnRH sont :

- Conséquent à la privation androgénique : bouffées de chaleur, asthénie, gynécomastie, atrophie testiculaire, impuissance, perte de libido, diminution de la pilosité, humeur dépressive, prise de poids, perte musculaire, nausées, vomissements, céphalées, anémie.
- Douleur dorsale, douleur musculosquelettique des extrémités
- Paresthésie du membre inférieur, sensation vertigineuse, céphalée
- Réaction locale à l'injection
- Hypertension

- Contre-indications :

Les contre-indications aux analogues de la LH RH sont :

- Hypersensibilités au principe actif ou aux excipients
- La grossesse et l'allaitement

- Spécialités :

Les spécialités disponibles sont celles-ci :

- **Triptoréline = Décapeptyl 0,1 mg** poudre pour solution SC : 7 flacons + ampoules de solvant de 1 ml : **36,92 Euros**
Pas de précautions de conservation. Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture.

Figure 18 : Décapeptyl® 0,1 mg (28)



- **Triptoréline = Décapeptyl LP 3 mg** poudre pour suspension injectable IM : 1 flacon de poudre et 2 ml de solvant + 1 seringue et 2 aiguilles. **109,49 Euros**

Figure 19 : Decapeptyl LP® (29)



- **Nafaréline = Synarel 0,2 mg/dose solution pour pulvérisation nasale : flacon de 8 ml 111,29 Euros**

Figure 20 : Synarel® (30)



- **Leuproréline = Enantone** : ne dispose pas d'AMM concernant les traitements de l'infertilité.

2. Les antagonistes de la GnRH

- Mécanisme d'action :

Les antagonistes de la GnRH suppriment la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires par compétition au niveau des récepteurs de la LH-RH.

- Effets indésirables :

Les effets indésirables des antagonistes de la GnRH sont moins fréquents et peuvent être :

- Une réaction cutanée locale au site d'injection
- Et parfois : des céphalées, nausées et malaises.

- Contre-indications :

Les antagonistes de la GnRH sont contre-indiqués en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients
- Pathologie modéré ou sévère des fonctions rénales ou hépatiques
- Grossesse ou allaitement

- Spécialités et utilisations :
- **Cétrotide = Cétrorelix** : Flacon de poudre + seringue préremplie de solvant + 1 aiguille + 1 aiguille pour injection + 2 tampons imbibés d'alcool, boîte unitaire : **42€83**

Le Cétrotide® est à conserver au réfrigérateur, il doit être sorti 30 minutes avant l'utilisation. La dose quotidienne à injecter est de 1 flacon toutes les 24 heures.

Cétrotide® est le seul antagoniste de la GnRH nécessitant une reconstitution du produit avant l'injection.

Figure 21 : Cétrotide® (19)



- **Orgalutran = Ganirélix** : Seringue préremplie à usage unique de 0,25 mg dans 0,5 mL avec aiguille. 28€08 la boîte de 1 ; **138€79** la boîte de 5.

Le capuchon de l'aiguille contient du latex et entre en contact avec celle-ci, il peut donc occasionner des réactions allergiques.

Figure 22 : Orgalutran® (19)



- **Fyremadel = Ganirélix** : Solution de 0,25 mg en seringue pré remplie de 0,5 mL **24€76** la boîte de 1 ; 122€19 la boîte de 5.

Le patiente devra examiner la seringue avant utilisation et ne pas l'utiliser si la solution est trouble. Le Fyremadel est injecté quotidiennement par voie sous cutanée.

Figure 23 : Fyremadel® (31)



3. Pompe de GnRH :

L'administration pulsatile de gonadoréline entraîne une stimulation de la sécrétion gonadotrope et la libération de LH et FSH. Elle est indiquée pour l'induction de l'ovulation chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique primaire.

Le dispositif auto-injecteur LutrePulse® permet l'administration pulsatile de LUTRELEF 3,2 mg par voie sous-cutanée à intervalles de 90 minutes aux doses recommandées de 10 µg à 20 µg par pulse. La durée d'utilisation d'un auto-injecteur LutrePulse® est de 3 jours. Après 3 jours d'utilisation, l'auto-injecteur LutrePulse® doit être jeté.

- **Gonadoréline = Lutrelef 3,2 mg poudre pour solution injectable : 1 ampoule et 1 flacon de solvant. 374,55 Euros.**



Figure 24 : LutrePulse® (32)



C. Les gonadotrophines :

1. Action :

Les gonadotrophines (FSH-LH) agissent directement sur l'ovaire en induisant la croissance, la maturation des follicules, le développement du follicule dominant, l'aromatisation au niveau de la granulosa et l'apparition des récepteurs à la LH.

Les injections sont quotidiennes.

2. Indications :

Les principales indications des gonadotrophines sont l'anovulation ou la dysovulation, le SOPK et en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Des schémas thérapeutiques différents sont recommandés en fonction des indications :

- En cas d’anovulation, il est conseillé d’utiliser des doses initiales modérées et d’augmenter la dose quotidienne progressivement en cas de réponse insuffisante. Il est possible d’utiliser jusqu’à 450 UI par jour dans le cadre des FIV. (33)

Pour les stimulations ou inséminations, les doses recommandées sont les suivantes :

- En cas de trouble modéré de l’ovulation, il sera conseillé de prescrire entre 25 et 75 UI de FSH par jour en adaptant la dose à la réponse folliculaire.
- Enfin, en cas de SOPK des doses initiales faibles de gonadotrophines seront utilisées , entre 25 et 37,5 UI de FSH par jour pour éviter une croissance massive et trop rapide des follicules. (34)

Plusieurs protocoles sont disponibles :

- Le protocole « step-up » consiste à augmenter les doses progressivement jusqu’à obtenir la dose seuil. Ce protocole est le plus utilisé.
- Le protocole « step-down » cherche à mimer la courbe physiologique du taux de FSH, les doses de gonadotrophines sont donc diminuées progressivement.
- Enfin le protocole « step-up/step-down » consiste à augmenter les doses de FSH jusqu’au seuil puis de diminuer la posologie de moitié lorsque le follicule atteint 13 – 14 mm.

3. Effet indésirables :

Les effets indésirables possibles des gonadotrophines sont :

- Des réactions locales au site d’injection se traduisant par de la douleur, un érythème, un hématome et/ou un œdème.
- Des céphalées
- Un syndrome d’hyperstimulation ovarienne (SHO) ou la formation de kystes ovariens.
- Des douleurs et une distension abdominale
- Très rarement, un risque d’accident thromboembolique est possible.

4. Contre-indications :

Les contre-indications aux gonadotrophines sont :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients ;
- Tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires ;
- Carcinomes ovariens, utérins ou mammaires ;
- Hémorragies génitales d’étiologie inconnue.

5. Conservation :

Les flacons et les cartouches de gonadotrophines doivent être conservés au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C), dans leur emballage. Néanmoins, en cas de besoin, la solution peut être conservée à température ambiante ne dépassant pas 25°C pendant une durée de moins de 1 mois. Une fois entamée, la cartouche peut être conservée 28 jours.

Concernant les flacons à reconstituer, la solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Une fois les flacons de solutions reconstitués, ceux-ci doivent être utilisés immédiatement. Chaque flacon est à usage unique sauf pour le Ménopur 600[®] qui est un flacon multidose.

6. Reconstitution des injections :

Il existe différentes présentations de gonadotrophines :

- Les seringues pré-remplie
- Les flacons de poudre
- Les stylos

Chaque présentation nécessite une manipulation différente.

a) Seringue pré remplie :

- La seringue est prête à l'emploi : il faut fixer l'aiguille pour l'injection SC



Figure 25 : seringue pré remplie (35)

b) Stylo :

Il existe des stylos à usages multiples contenant des cartouches tel que Ovaleap[®] et Puregon[®] :

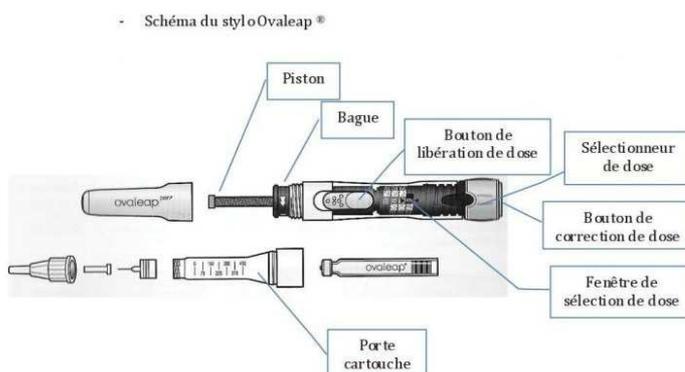


Figure 26 : Utilisation Ovaleap[®] (35)

○ Puregon® stylo :

- Le stylo se dévisse comme un stylo plume



Figure 27 : Utilisation Puregon® (35)

- Il faut insérer une cartouche Puregon®, le capuchon bleu en avant

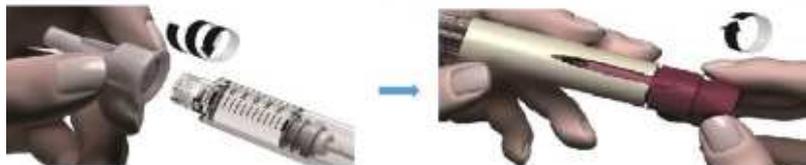


- Revisser le système : aligner la flèche avec la barre



- Vérifier la quantité de produit restante dans le stylo : utiliser l'échelle graduée sur le réservoir transparent. Si elle n'est pas suffisante injecter la quantité restante et compléter avec un nouveau stylo
- Les unités sont à régler selon les modalités de l'ordonnance (la molette tourne dans les 2 sens)

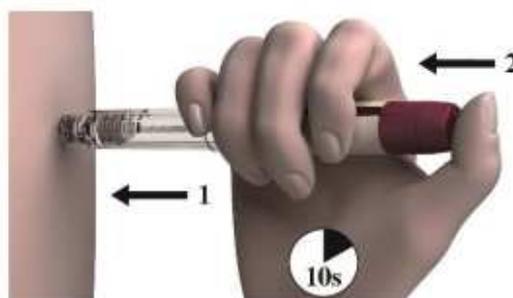
Figure 28 : Utilisation stylo pré remplie (35)



- Vérifier la présence d'une grosse bulle d'air → si présente, tourner la molette jusqu'à « 25 » puis positionner le stylo aiguille en haut et appuyer sur le bouton d'injection : une gouttelette doit se former à l'extrémité de l'aiguille. Si elle ne se forme pas, l'opération est renouvelable dans la limite de 2 tentatives.



- Une fois l'injection réalisée (cf modalité d'injection), compléter le journal de traitement fourni avec la boîte en : reportant la date de l'injection, la contenance du stylo, la dose du jour et la quantité restante dans le stylo → permet de déterminer la quantité restante dans le stylo.



c) Flacon de poudre + solvant en ampoule à reconstituer :

Ce format concerne le Puregon[®] 50UI/0,5 mL, Ménopur[®], Fertistart[®], Pergoveris[®], Fostimonkit[®], Gonal F[®], Luveris[®], Décapeptyl[®] et Cétrotide[®]

Pour préparer la seringue de produit à injecter il faut :

- Casser l'ampoule de solvant, Introduire la grande aiguille, après l'avoir fixée sur la seringue, jusqu'au fond de l'ampoule et prélever le solvant.
- Enlever l'opercule d'inviolabilité du flacon de poudre. Injecter lentement le contenu de la seringue contre la paroi du flacon.
- Transpercer l'opercule du flacon de poudre à l'aide de l'aiguille (a).
- Agiter doucement le flacon puis aspirer la solution dans la seringue et remplacer l'aiguille par une aiguille à injection.
- Enfin, tenir la seringue aiguille vers le haut et taper doucement pour forcer les bulles d'air à aller vers le haut ; pousser alors le piston de la seringue jusqu'à ce que l'air ait été totalement expulsé et qu'il ne reste que la solution de ce médicament dans la seringue.

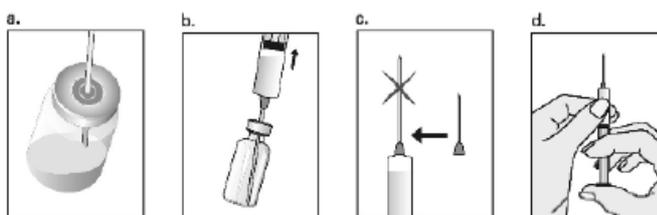


Figure 29 : Reconstitution poudre en ampoule (36)

d) Flacon de poudre + solvant en seringue pré remplie :

L'Orgalutran[®], le Fyremadel[®] et l'Elonva[®] se présentent sous forme de seringue pré-remplie.

- Fixer une grande aiguille sur la seringue pré remplie puis injecter doucement le solvant dans le flacon de poudre en ayant préalablement retiré l'opercule

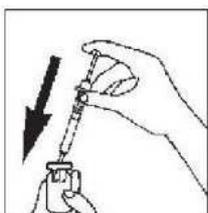
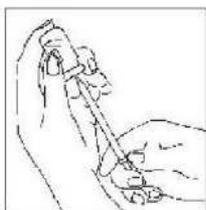


Figure 30 : reconstitution poudre et seringue pré remplie (35)

- Remuer doucement le flacon sans l'agiter, sans enlever la seringue, puis contrôler la limpidité de la solution et l'absence de particules
- Avec cette même seringue aspirer le contenu du flacon



- Remplacer la grande aiguille par la petite aiguille pour l'injection en SC

7. Tableau de spécialités :

Le tableau ci-dessous indique les molécules, noms de spécialités, les présentations et les particularités d'utilisation de chacune des gonadotrophines :

Classe	DCI / Spécialités	Présentation	Photo	Matériel à fournir Particularités
FSH et LH extrait d'urines de femmes ménopausées	<p>Ménotropine = Ménopur®</p> <p>75UI de FSH et 75UI de LH</p>	<p>MENOPUR 75 UI : poudre et solvant pour solution injectable <u>IM</u> ou <u>SC</u> ; boîte de 5 flacons de poudre et 5 flacons de solvant Prix : 102,56 €.</p> <p>MENOPUR 600 UI : poudre et solvant pour solution injectable <u>SC</u> ; boîte de 1 flacon de poudre avec 1 seringue de solvant et 9 seringues pour injection Prix : 144,13 €.</p> <p>FERTISTARTKIT 75 UI : poudre et solvant pour solution injectable <u>IM</u> ou <u>SC</u> ; Boîte de 5 flacons de poudre avec 5 seringues de solvant et 10 aiguilles Prix : 87,73 €. Boîte de 10 flacons de poudre avec 10 seringues et 20 aiguilles Prix : 166,07 €.</p> <p>FERTISTARTKIT 150 UI : poudre et solvant pour solution injectable <u>IM</u> ou <u>SC</u> ; Boîte de 5 flacons de poudre avec 5 seringues de solvant et 10 aiguilles Prix : 166,07 €. Boîte de 10 flacons de poudre avec 10 seringues et 20 aiguilles Prix : 314,78 €.</p>	<p>Figure 31 : Ménopur®</p>  <p>Figure 32 : Fertistartkit® (37)</p> 	<p>Ménopur 75 : flacon à usage unique. Fournir seringues et aiguilles pour la reconstitution et l'injection.</p> <p>Ménopur 600 : flacon réutilisable, se conserve 28 jours au réfrigérateur après reconstitution.</p>
	<p>Follitropine alfa + lutropine alfa =Pergoveris</p>	<p>Solution injectable à 300 UI + 150 UI: Cartouche préassemblée dans un stylo prérempli, boîte unitaire + 5 aiguilles. Prix : 144,08 euros</p> <p>Solution injectable à 450 UI + 225 UI: Cartouche préassemblée dans un stylo prérempli, boîte unitaire + 7 aiguilles. Prix : 215,72 euros</p> <p>Solution injectable SC à 900 UI + 450 UI: Cartouche préassemblée dans un stylo prérempli, boîte unitaire + 14 aiguilles. Prix : 430,29 euros</p>	<p>Figure 33 : Pergoveris® (38)</p> 	<p>Stylos multidoses.</p>

FSH recombinant

Follitropine alpha
= Gonal F®

GONAL-f 75 UI : solution injectable SC ; 1 flacon de lyophilisat et 1 seringue de solvant de 1 ml
Prix : 22,09 €.

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml : solution injectable SC ; 1 flacon multidose de lyophilisat avec 1 seringue de solvant de 2 ml et 15 seringues graduées en unités FSH
Prix : 304,34 €

GONAL-f 300 UI/0,5 ml : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli avec 8 aiguilles **Prix : 87,43 €.**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli avec 12 aiguilles **Prix : 130,95 €.**

GONAL-f 900 UI/1,5 ml : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli avec 20 aiguilles **Prix : 261,07 €.**

BEMFOLA 75 UI/0,125 ml : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli **Prix : 17,68 €.**

BEMFOLA 150 UI/0,25 ml : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli **Prix : 37,01 €.**

BEMFOLA 225 UI/0,375 ml : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli **Prix : 52,59 €.**

BEMFOLA 300 UI/0,50 ml : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli **Prix : 70,02 €.**

BEMFOLA 450 UI/0,75 ml : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli **Prix : 104,84 €**

OVALEAP 300 UI/0,5 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche avec 10 aiguilles **Prix : 70,02 €.**

OVALEAP 450 UI/0,75 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche avec 10 aiguilles **Prix : 104,84 €.**

OVALEAP 900 UI/1,5 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche avec 20 aiguilles **Prix : 209,09 €.**

Follitropine alpha
= Bemfola®

Biosimilaire de Gonal f

Follitropine alpha
= Ovaleap®

Figure 34 : Gonal F® (39)



Figure 35 : Bemfola® (40) (41)



Figure 36 : Ovaleap® (42)



GONAL-f 75 UI : flacon à usage unique. Il nécessite de **fournir 2 types d'aiguilles** pour la reconstitution et une pour l'injection.

Stylo à **usage unique.**

Les cartouches s'utilisent uniquement avec le **stylo injecteur réutilisable Ovaleap Pen**. Disponible gratuitement chez le grossiste.

FSH recombinant	Corifollitropine alpha =Elonva®	ELONVA 100 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 1 seringue préremplie de 0,5 ml + aiguille Prix : 426,66 € . ELONVA 150 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 1 seringue préremplie de 0,5 ml + aiguille Prix : 426,66 € .	Figure 37 : Elonva® (43) 	La posologie recommandée est de 1 dose équivalent à une semaine de stimulation. Il doit être utilisé en association avec un antagoniste de la GnRH
FSH recombinant	Follitropine beta = Puregon®	PUREGON 50 UI/0,5 ml : solution injectable <u>IM</u> ou <u>SC</u> ; boîte de 5 flacons Prix : 77,43 € . PUREGON 300 UI/0,36 ml : solution injectable <u>SC</u> ; boîte de 1 cartouche + 6 aiguilles Prix : 92,86 € . PUREGON 600 UI/0,72 ml : solution injectable <u>SC</u> ; boîte de 1 cartouche + 6 aiguilles Prix : 185,23 € . PUREGON 900 UI/1,08 ml : solution injectable <u>SC</u> ; boîte de 1 cartouche + 9 aiguilles Prix : 277,28 € PUREGON PEN : Stylo pour injection de solutions Puregon : Tarif LPPR : 43,48 €	Figure 38 : Puregon® (44) 	Puregon Pen peut délivrer des doses de Puregon allant de 50 UI à 450 UI, par paliers de doses de 8,33 UI. S'assurer que la patiente possède un stylo PuregonPen. Chaque stylo est garanti pendant 2 ans.
FSH recombinant	Follitropine delta =Rekovel®	REKOVELLE 12 µg/0,36 mL , boîte de 1 stylo prérempli + 3 aiguilles. 83,86 € REKOVELLE 36 µg/1,08 mL , boîte de 1 stylo prérempli + 6 aiguilles. 248,42 € REKOVELLE 72 µg/2,16 mL , boîte de 1 stylo prérempli + 9 aiguilles. 495,26 €	Figure 39 : Rekovel® (42) 	Le stylo prérempli multidose peut délivrer des doses de 0,33 à 20 µg de REKOVELLE, par intervalles gradués de 0,33 µg.
FSH extraite d'urines de femmes	Urofollitropine =Fostimonkit®	FOSTIMONKIT 75 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 5 flacons de lyophilisat et 5 seringues préremplies Prix : 74,53 € . FOSTIMONKIT 150 UI : solution injectable; 5 flacons de lyophilisat et 5 seringues préremplies Prix : 144,40 € FOSTIMONKIT 225 UI : solution injectable; 5 flacons de lyophilisat et 5 seringues préremplies Prix : 206,34 € FOSTIMONKIT 300 UI : solution injectable ; 5 flacons de lyophilisat et 5 seringues préremplies Prix : 274,91 €	 Figure 40 : Fostimon® (37)	La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Fostimon flacons : fournir les seringues et les 2 types d'aiguilles (reconstitution et injection). Chaque flacon est à usage unique. Fostimonkit : contient le matériel nécessaire.
LH recombinant	Lutropine alpha = Luveris®	LUVERIS 75 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 1 flacon de lyophilisat et 1 flacon de solvant Prix : 45,82 € LUVERIS 75 UI : solution injectable ; boîte de 3 flacons de lyophilisat et 3 flacons de solvant Prix : 136,66 €	Figure 41 : Luveris® (45) 	Il est nécessaire de délivrer au patient des seringues, aiguilles épaisses pour la reconstitution et aiguilles fines pour l'injection.

D. Gonadotrophine chorioniques ou HCG :

Ovitrelle® est une hormone gonadotrophine chorionique recombinante très proche structurellement de la LH. Elle permet de déclencher l'ovulation en mimant le pic de LH et permet la maturation folliculaire en environ 36 heures.

OVITRELLE : solution injectable SC ; 1 stylo prérempli de 0,5 ml avec aiguille **Prix : 27,59 €**. Un stylo de 250 µg d'hCG est à utiliser en une seule injection pour déclencher l'ovulation. L'injection est à conserver au réfrigérateur et doit être utilisée immédiatement après ouverture.



Figure 42 : Ovitrelle® (19)

E. Progestérone :

- Action :

La prise de progestérone est importante dans les semaines suivant la ponction car elle permet de soutenir la phase lutéale. En effet la progestérone est une hormone indispensable à la nidation, elle permet l'épaississement de la muqueuse utérine et la ramification des vaisseaux sanguins. Or lors des protocoles de FIV, suite au blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, il n'y a pas de corps jaunes capables de produire suffisamment de progestérone jusqu'au relais placentaire. (46)

La progestérone s'utilise généralement par voie vaginale, comme des ovules, parce qu'elle donne moins d'effets secondaires par cette voie, mais peut également s'utiliser par voie orale, en cas d'intolérance à la voie vaginale. (19)

- Effets indésirables :

Par voie orale les effets indésirables de la progestérone sont somnolence, vertiges, céphalées et des spotting. Par voie vaginale, aucun effet indésirable n'est généralement constaté aux doses usuelles. (28)

- Spécialités à base de Progestérone :

UTROGESTAN 100 mg : capsule molle orale et vaginale (ivoire) ; boîte de 30 **Prix : 5,10 €**

UTROGESTAN 100 mg : capsule molle orale et vaginale (ivoire) ; boîte de 90 **Prix : 14,39 €**

UTROGESTAN 200 mg : capsule molle orale et vaginale (ivoire) ; boîte de 15 **Prix : 6,00 €**

UTROGESTAN 200 mg : capsule molle orale et vaginale (ivoire) ; boîte de 45 **Prix : 16,99 €**

ESTIMA Gé 100 mg : capsule orale et vaginale ; boîte de 30 **Prix : 3,99 €.**

ESTIMA Gé 100 mg : capsule orale et vaginale ; boîte de 90 **Prix : 11,03 €.**

ESTIMA Gé 200 mg : capsule orale et vaginale ; boîte de 15 **Prix : 3,92 €.**

ESTIMA Gé 200 mg : capsule orale et vaginale ; boîte de 45 **Prix : 10,81 €.**

La posologie recommandée est de 400 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises par jour, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à 10 à 12 semaines d'aménorrhée en utilisation vaginale.



Figure 43 : Utrogestan® (47)



Figure 44 : Estima® (48)

F. Œstrogènes :

- Action

Son objectif est de préparer l'endomètre à l'implantation embryonnaire et se trouve au centre de divers traitements d'AMP.

Le traitement d'œstradiol synthétique permet le développement et le maintien de l'épaisseur de l'endomètre, favorable à l'accueil du ou des embryons transférés. (25)

Cette préparation endométriale peut être réalisée par l'administration par voie orale de comprimés d'œstradiol mais aussi par voie vaginale. Elle peut aussi être prescrite sous forme de patches.

○ Spécialités

OROMONE 1 mg : comprimé (beige) ; Prix : **1,74 €**.

OROMONE 2 mg : comprimé (rose) ; boîte de 28 ; Prix : **1,74 €**.

PROVAMES 1 mg : comprimé (blanc) ; boîte de 30 Prix : **1,74 €**.

PROVAMES 2 mg : comprimé (blanc) ; boîte de 28 Prix : **1,74 €**.

DERMESTRIL 25 µg/24 h : dispositif transdermique de 9 cm² ; boîte de 8 Prix : **5,86 €**.

DERMESTRIL 50 µg/24 h : dispositif transdermique de 18 cm² ; boîte de 8 Prix : **5,86 €**.

DERMESTRIL 100 µg/24 h : dispositif transdermique de 36 cm² ; boîte de 8 Prix : **5,86 €**.

ESTRAPATCH 40 µg/24 h : dispositif transdermique de 14,3 cm² ; boîte de 4 Prix : **5,86 €**.

ESTRAPATCH 60 µg/24 h : dispositif transdermique de de 21,4 cm² ; boîte de 4 Prix : **5,86 €**.

ESTRAPATCH 80 µg/24 h : dispositif transdermique de de 28,5 cm² ; boîte de 4 Prix : **5,86 €**.

VIVELLEDOT 25 µg/24 h : dispositif transdermique ; boîte de 8 Prix : **5,86 €**.

VIVELLEDOT 37,5 µg/24 h : dispositif transdermique ; boîte de 8 Prix : **5,86 €**.

VIVELLEDOT 50 µg/24 h : dispositif transdermique ; boîte de 8 Prix : **5,86 €**.

VIVELLEDOT 75 µg/24 h : dispositif transdermique ; boîte de 8 Prix : **5,86 €**.

VIVELLEDOT 100 µg/24 h : dispositif transdermique ; boîte de 8 Prix : **5,86 €**.



Figure 45 : Oromone® (49)



Figure 46 : Provames® (50)

Figure 47 : Dermestril® (51)

Figure 48 : Estrapatch® (52)

Figure 49 : Vivelledot® (53)



- Effets indésirables

Le traitement par estradiol peut entraîner certains effets comme :

- Des nausées ;
- Une sensation de jambes lourdes ;
- Des céphalées ;
- Des douleurs abdominales ;
- De la fatigue ;
- Des tensions généralement ressenties au niveau des seins ;
- Quelques saignements génitaux intermittents ;
- Et enfin, une modification significative du poids, ainsi que de la rétention d'eau avec œdème.

- Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- accident thromboembolique (phlébite, embolie pulmonaire...) ancien ou survenant pendant le traitement ;
- cancer hormonodépendant ;
- saignement génital intermittent (l'origine de ce saignement doit être déterminée par des examens appropriés avant la mise en route du traitement) ;
- maladie grave du foie.

Partie 3 : Etude et rôle du pharmacien :

IX. Description de l'étude :

A. Objectif de l'étude :

Les traitements d'Aide Médicale à la Procréation sont très nombreux, compliqués et tous très différents. Lors des consultations avec leur gynécologue, les patientes sont en général dans un état d'anxiété et de mal-être et doivent retenir de nombreuses informations qui leurs sont transmises.

C'est donc au pharmacien, le professionnel du médicament de proximité, de rassurer la patiente sur l'utilisation de son traitement contre l'infertilité.

Cette étude permet de mettre en avant les conseils que la patiente souhaite recevoir de son médecin et de son pharmacien. Un questionnaire a donc été publié auprès des patientes d'AMP mais aussi un second questionnaire a été partagé aux pharmaciens de Normandie. Le second questionnaire permet de mettre en évidence quels conseils les pharmaciens apportent à leur patientes mais aussi quels sont les freins qu'ils rencontrent vis-à-vis de ces traitements.

B. Matériel et méthode :

1. Questionnaire patient :

Le questionnaire patient a été imprimé et mis à disposition des patientes du CHU de Rouen dans la salle d'attente du centre d'AMP du CHU de Rouen durant 9 mois de Avril 2019 à Janvier 2020. D'autres ont été diffusés à des patientes à l'hôpital de Lisieux ou en pharmacie de ville dans l'Eure.

Il est construit de sorte à être complété de manière simple et ludique et contient 26 questions autour du patient et de sa prise en charge. 111 patientes ont répondu de manière volontaire au questionnaire présenté : 2 réponses proviennent d'une pharmacie de l'Eure, 3 réponses du CHU de Caen et 106 réponses du service d'AMP de Rouen.

Merci à vous de prendre quelques minutes pour partager votre vécu avec moi.
Ces réponses me permettront de concrétiser mon travail de thèse, afin d'obtenir mon diplôme de Docteur en Pharmacie.

Ce questionnaire est totalement anonyme et à usage strictement interne à mon étude. Le but de celle-ci est de démontrer l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement et le conseil auprès des patientes suivant un traitement pour la fertilité.

Bien sûr, si certaines questions vous semblent indiscrettes ou inappropriées ne vous sentez pas dans l'obligation d'y répondre.

Merci beaucoup pour votre collaboration.

Ludivine Quesney

1. Quel est votre âge ? _____
2. De quand date votre désir d'enfant ? _____

3. Avez-vous déjà eu des grossesses ? Oui Non

4. Combien avez-vous eu de grossesse en parcours AMP (Stimulation ovarienne, insémination intra utérine, FIV...) ? _____

5. Combien avez-vous eu de grossesses naturelles ? _____

6. Quelle est votre prise en charge actuelle ?
 Stimulation simple Insémination intra utérine FIV ICSI

7. Connaissez-vous l'origine de votre trouble de la fertilité ?

8. Au cours du traitement quel était votre état physique? 

9. Au cours du traitement quel était votre état moral? 

10. Quels traitements utilisez-vous ou avez-vous utilisés ?

<input type="checkbox"/> Clomid*/Clomiphène	<input type="checkbox"/> Bemfola*	<input type="checkbox"/> Pergoveris*
<input type="checkbox"/> Provames*/oestrogène	<input type="checkbox"/> Ovaleap*	<input type="checkbox"/> Dgalutran*
<input type="checkbox"/> Progestan*/Progesterone	<input type="checkbox"/> Gonal F*	<input type="checkbox"/> Cetrotide*
<input type="checkbox"/> Duphaston*	<input type="checkbox"/> Puregon*	<input type="checkbox"/> Elonva*
<input type="checkbox"/> Ménopur*	<input type="checkbox"/> Luveris*	<input type="checkbox"/> Ovitrelle*

11. Seriez-vous capable d'expliquer le mécanisme de fonctionnement de votre traitement ? Quel était son but ?

12. Si vous aviez des injections à réaliser, qui faisait les injections ?
 Vous-même Une infirmière Tierce personne (conjoint, amie...)

13. Si vous réalisiez des injections, avez-vous trouvé l'utilisation de celles-ci faciles ?
 Oui Non

14. Quel était le nom du produit injecté? _____

15. Le médecin vous a t-il bien informé sur l'utilisation et le fonctionnement des traitements?
 Oui Non

16. Le médecin vous a t-il bien informé sur la conservation des traitements? (stockage, durée...)
 Oui Non

17. Le médecin vous a t-il bien informé sur l'élimination des stylos et aiguilles?
 Oui Non

18. Le médecin vous a t-il bien informé sur les effets indésirables des traitements?
 Oui Non

19. Le pharmacien vous a t-il bien informé sur l'utilisation et le fonctionnement des traitements?
 Oui Non

20. Le pharmacien vous a t-il bien informé sur la conservation des traitements? (stockage, durée...)
 Oui Non

21. Le pharmacien vous a t-il bien informé sur l'élimination des stylos et aiguilles?
 Oui Non

22. Le pharmacien vous a t-il bien informé sur les effets indésirables des traitements?
 Oui Non

23. Le pharmacien disposait-il de tous vos produits en stock?
 Oui Non

Si non, dans quel délai avez vous pu récupérer votre traitement ? _____

24. En quoi le pharmacien aurait-il pu mieux vous aider ou vous conseiller?
 Quels conseils supplémentaires auriez vous souhaité avoir de la part de votre pharmacien ?

25. Avez eu des fiches aide ou mémo par votre médecin ou pharmacien ?
 Oui Non

26. Est ce que des fiches aide ou mémo vous auraient aidée dans l'utilisation ou la prise de votre traitement? Si oui, concernant qu
 aspect du traitement ?

Figure 50 :
Questionnaire patient

2. Questionnaire pharmacien :

Le questionnaire pharmacien a été élaboré sur le site evalandgo.com et diffusé aux pharmaciens de Normandie par l'intermédiaire de l'association de maître de stage Normand et par l'intermédiaire du Syndicat des pharmaciens de Normandie que je remercie pour leur diffusion.

70 pharmaciens ont répondu, de manière anonyme aux 18 questions du questionnaire diffusé par voie informatique.

Bonjour,

Merci à vous de prendre quelques minutes pour partager votre expérience avec moi.
Ces réponses me permettront de concrétiser mon travail de thèse, afin d'obtenir mon diplôme de Docteur en Pharmacie.

Ce questionnaire est totalement anonyme et à usage strictement interne à mon étude. Par conséquent, et afin de ne pas en fausser les résultats, merci d'y répondre avec la plus grande franchise !

Bien sûr, si certaines questions vous semblent indiscrettes ou inappropriées ne vous sentez pas dans l'obligation d'y répondre.

Merci beaucoup pour votre collaboration.

Ludivine Quesney

1.
Dans quel département se situe l'officine?
(Indiquer le code postal)

2.
Dans quel milieu se trouve votre officine ?

- Rural
- Semi rural
- Ville

3.
Avez vous été formé aux traitements contre l'infertilité?

- Non
- Oui

4.
A combien de temps estimez vous le temps de cette formation ?
(En heures)

5.
A quelle fréquence délivrez vous ce type d'ordonnance?

- Une fois par semaine ou plus
- Une à trois fois par mois
- Moins d'une fois par mois

6.
Vous sentez vous à l'aise avec la délivrance de ce genre de traitements?

- Oui
- Non

7.
Déterminez vous en stock les traitements suivant :

Oui Non

Compirmés (Clomid, Progestan, Provames ...)
Injectables (Gonal F, Puregon, Menopur, Ovaleap, Cetrotide ...)

8.
Si non, sous quel délais pouvez vous les avoir à disposition ?

Une demi journée
 24 heures
 Plus de 24 heures

9.
Connaissez vous les différents protocoles de traitements contre l'infertilité?

Oui
 Non

10.
Rappelez vous aux patientes les conseils suivant concernant les traitements de l'infertilité :

	Oui de façon systématique	Oui si la patiente pose la question	non
L'utilisation et le fonctionnement des traitements ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La conservation des traitements ? (stockage, durée...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'élimination des stylos et aiguilles ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les effets indésirables des traitements ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11.
Pensez vous que des formations supplémentaires pour ce type de traitements seraient nécessaires?

Oui
 Non

12.
Si oui, quels types d'informations vous manque t-il ?

13.
Certains laboratoires se déplacent t-ils dans votre officine pour vous apporter une information sur leurs produits concernant l'infertilité ?

Oui
 Non

14.
Pensez vous que des informations vous seraient utiles sur les thèmes suivant :

Oui Non Nous en détenons déjà

L'utilisation des produits
Les schémas thérapeutiques

15.
Si oui, quel format de communication vous serait le plus pratique :

Fiches conseils
 Site internet

Autre

16.
Les patientes vous semblent-elles en attente de conseils?
 Oui
 Non

17.
Pensez vous que l'état moral de la patiente influe sur l'efficacité de son traitement dans le cas de l'infertilité?
 Oui
 Non

18.
Avez vous des remarques au sujet de ces traitements?

Figure 51 : Questionnaire pharmacien

3. Résultats patientes :

Profil des réponduses : Les patientes ayant répondu au questionnaire ont un âge moyen de 32,4 ans. En moyenne, la durée de leur désir de grossesse remonte à 4,7 ans avec une durée allant de 2 à 12 ans. Parmi les réponduses, 48 % des femmes ont déjà eu une grossesse, dont 39% en AMP et 30% naturellement.

Les figures 52 et 53 ci-dessous démontrent les différentes prises en charge des patientes.

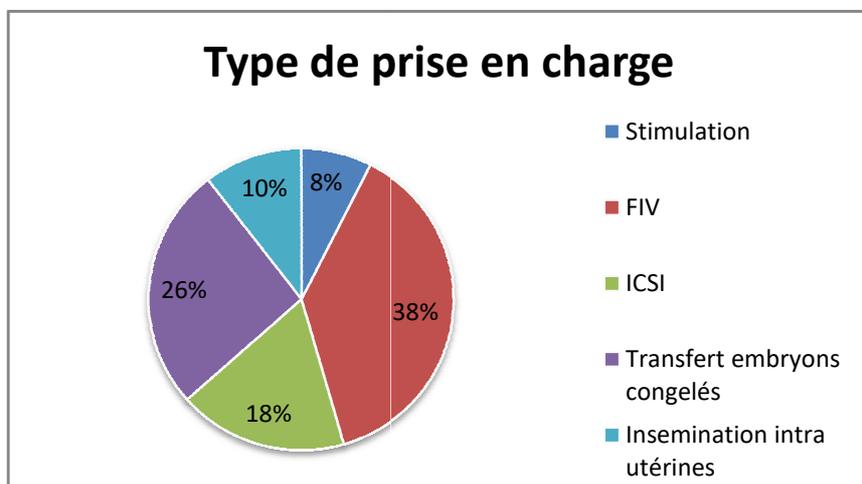


Figure 52 : Type de prise en charge des patientes ayant répondu au questionnaire

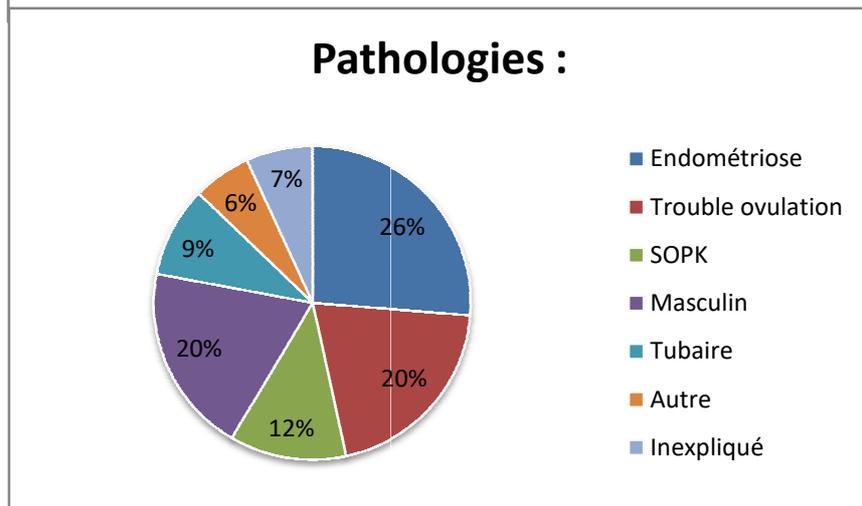


Figure 53 : Pathologies dont souffrent les couples ayant répondu au questionnaire

Nous avons demandé aux patientes d'évaluer leur état physique et moral par l'intermédiaire d'une échelle de smiley. Le smiley le plus mécontent serait équivalent à une note de 0 et le smiley le plus heureux à 5. (voir figure 54)

En moyenne, l'état physique des patientes est noté en moyenne à 3,35/5 et l'état moral à 3,26/5.

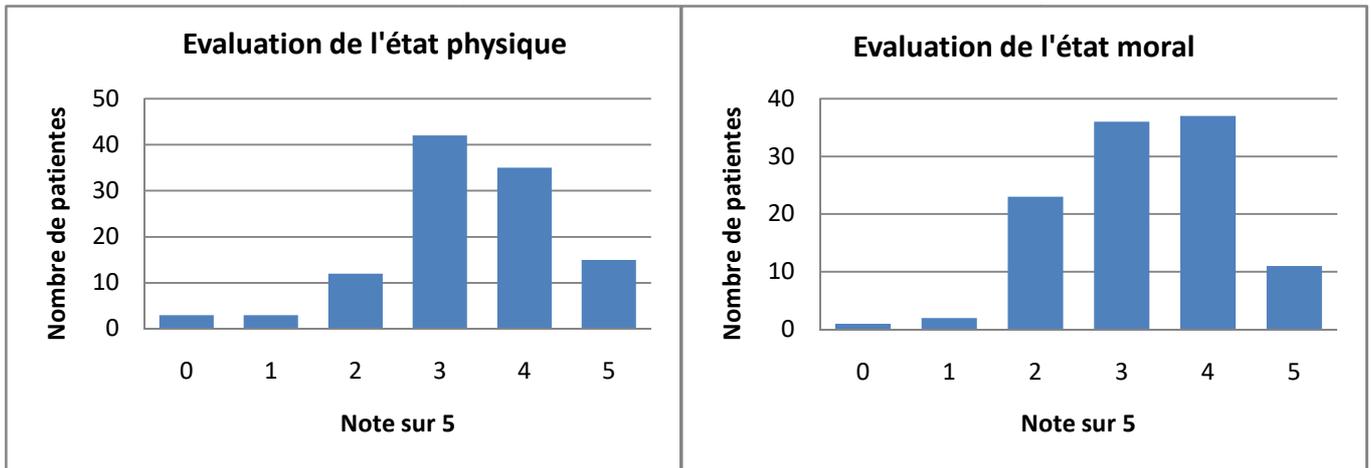


Figure 54 : Graphiques représentant les notes attribuées à l'état moral et physique des patientes

La figure 55 représente la variété de traitements pouvant être prescrits par le gynécologue concernant l'infertilité.

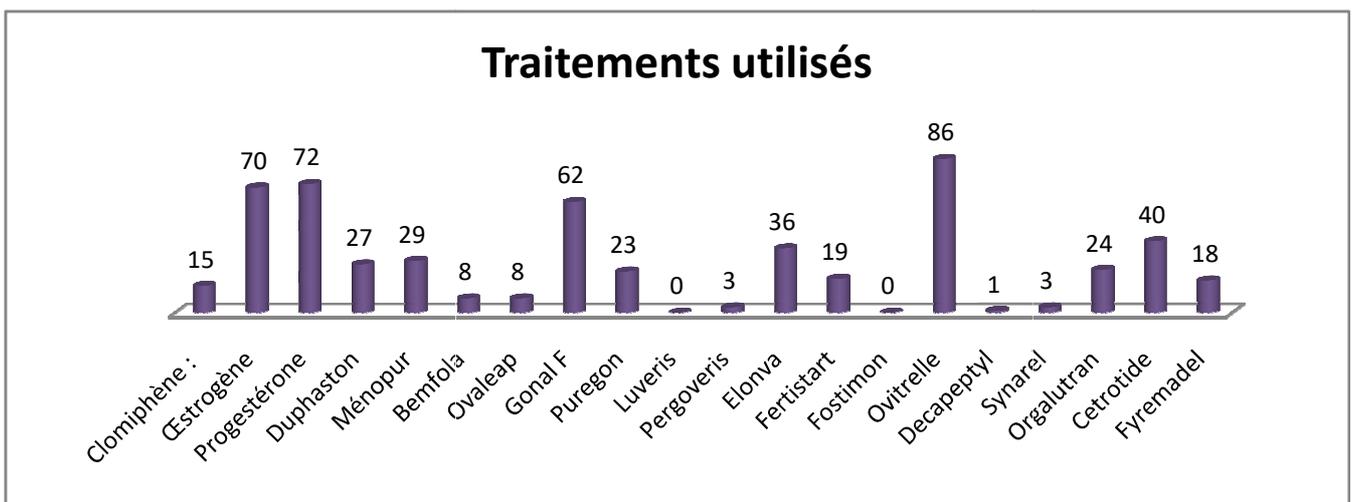


Figure 55 : Traitements utilisés par les patientes ayant répondu au questionnaire

92% des personnes interrogées pensent que les injections sont faciles à utiliser. Certaines présentent le cetrotide® comme étant plus complexe à manipuler.

Le questionnaire révèle que les injections sont réalisées à :

- 61% par la patiente elle-même
- 32% par une infirmière
- Et à 7% par une tierce personne

Les figures 56 et 57 ci-dessous révèlent les informations transmises ou non par le médecin et le pharmacien.

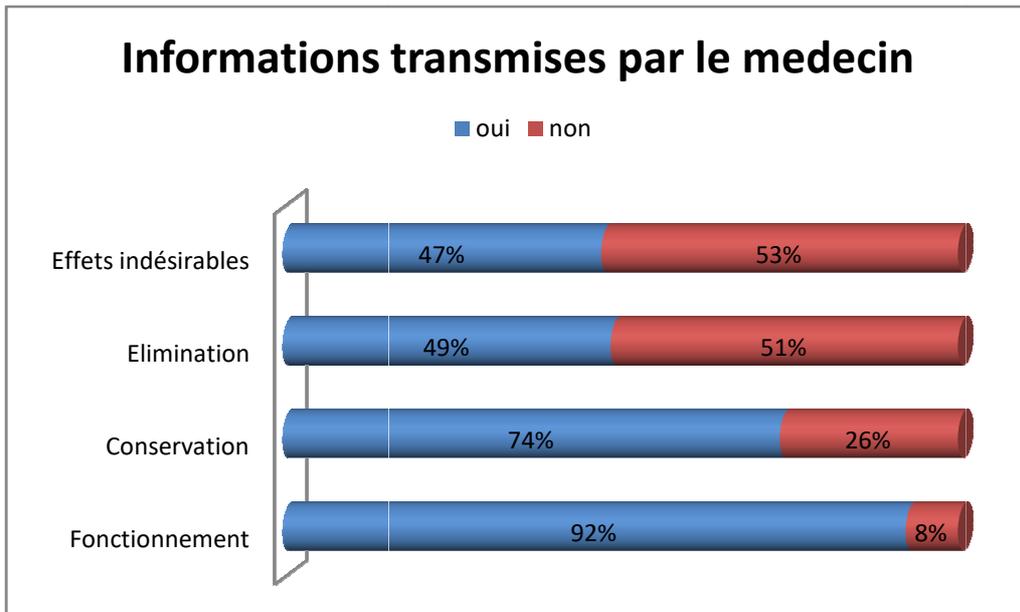


Figure 56 : Diagramme représentant les informations transmises par le médecin

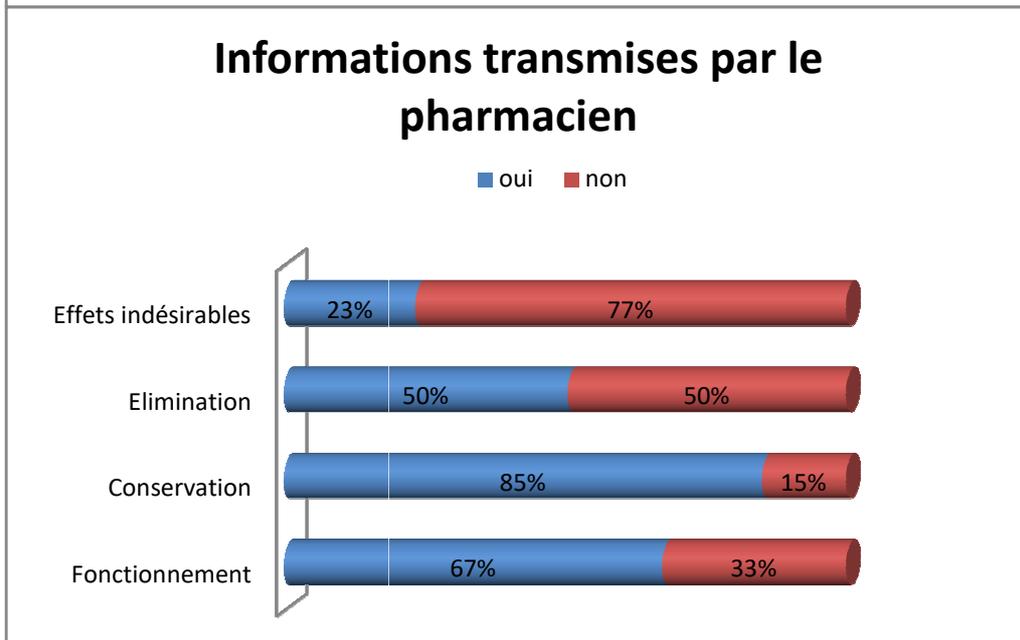


Figure 57 : Diagramme représentant les informations transmises par le pharmacien

Selon les patientes, 15% des pharmaciens détiennent les médicaments d'AMP en stock.

Le délai de commande est de :

- Plus de 24h dans 18% des cas
- 12 heures dans 28% des cas
- 24 heures dans 54% des cas

45 % des patientes interrogées souhaiteraient plus de conseils de la part de leur pharmacien dans les domaines suivants :

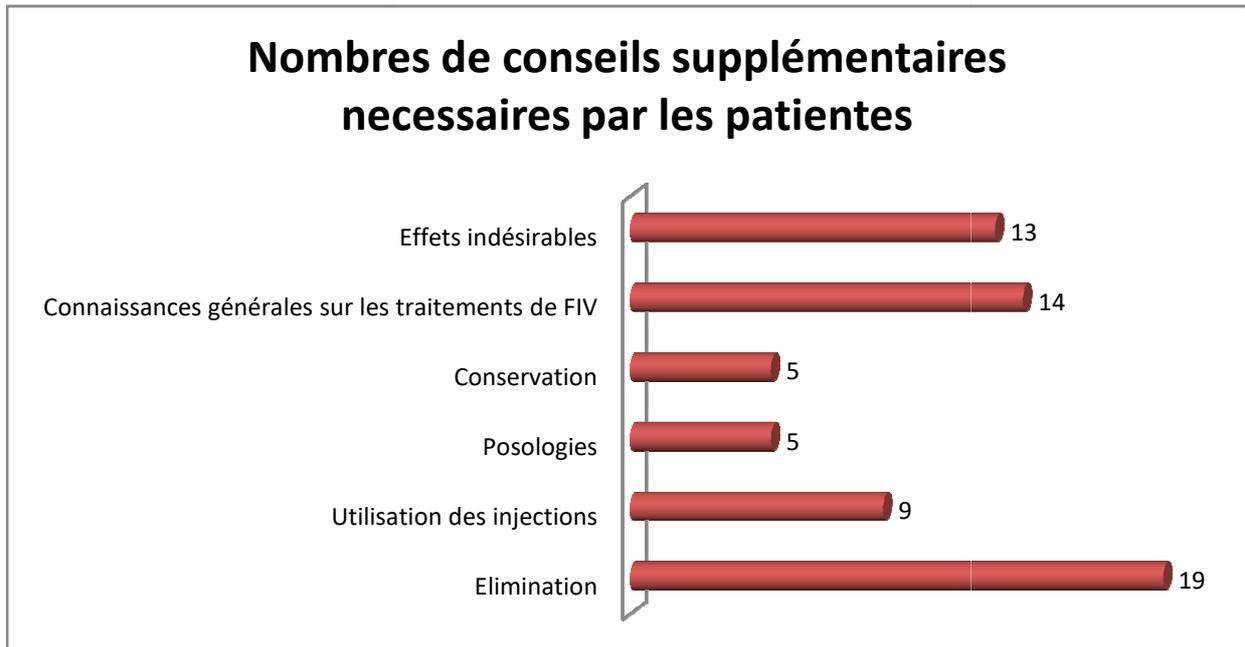


Figure 58 : Diagramme représentant les conseils supplémentaires recherchés par les patientes auprès des pharmaciens

4. Réponses pharmaciens :

70 pharmaciens ont répondu de manière volontaire et anonyme au questionnaire précédent.

57 réponses ont été formulées par des pharmaciens de Seine Maritime, 10 réponses de l'Eure et 3 du Calvados. La figure 59 ci-dessous représente la répartition des milieux des officines répondeuses :

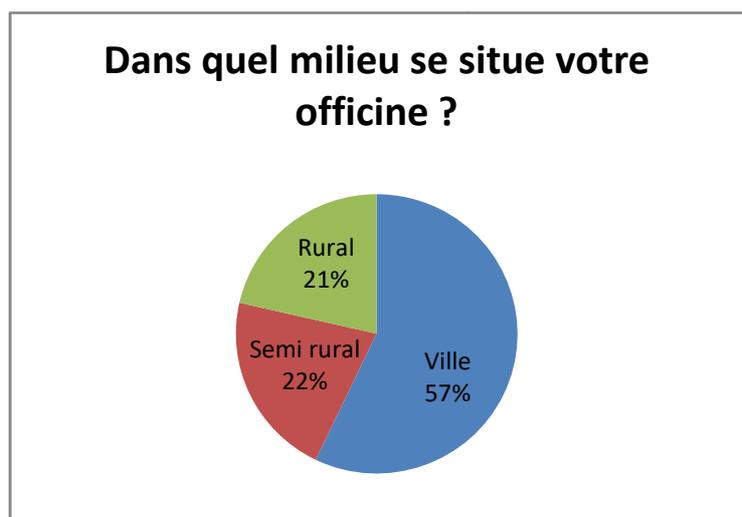


Figure 59 : Diagramme représentant les localisations des officines

74% des pharmaciens révèlent ne pas avoir eu de formation concernant les traitements de l'infertilité.

Parmi les pharmaciens ayant reçu une formation, ils estiment en moyenne avoir reçu une formation d'une durée de 4 heures. Les temps de formations vont de 2 à 10 heures selon les pharmaciens.

La figure 60 ci-dessous résume la fréquence de délivrance des traitements contre l'infertilité en Normandie.

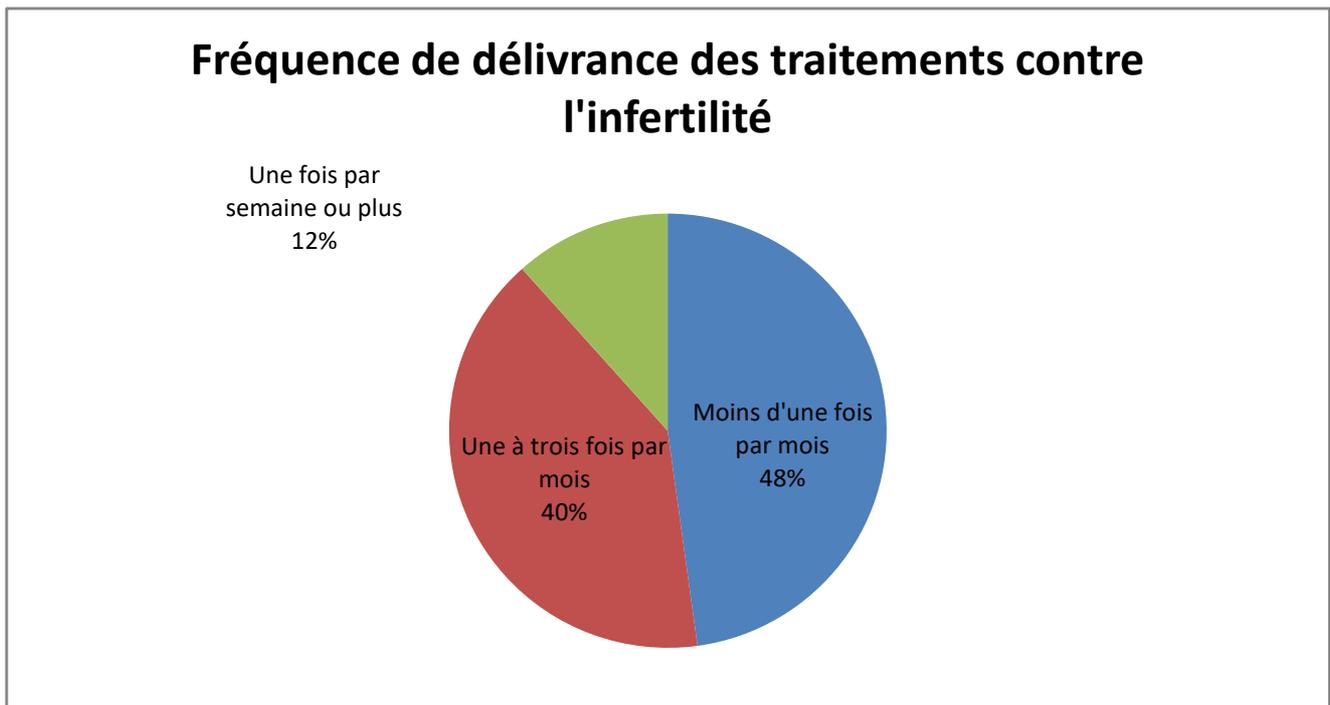


Figure 60 : Diagramme représentant la fréquence de délivrance des traitements de l'infertilité en officine

Pour les pharmaciens, le délai de commande est d'une demi journée dans 90% des cas et de 24 heures dans 10% des cas.

99% des pharmaciens détiennent en stock les comprimés tels que le Clomid®, le Progestan® ou le Provames®. 10% des pharmaciens détiennent en stock des injectables tels que le Gonal F®, Puregon®, ou Menopur®...

86% des pharmaciens avouent ne pas connaître les protocoles de traitement d'AMP.

74% des pharmaciens ne se sentent pas à l'aise avec la délivrance d'ordonnance de traitements de l'infertilité.

Les figures 61 62 63 et 64 démontrent le pourcentage de pharmaciens délivrant ou non les conseils associés aux traitements de l'infertilité :

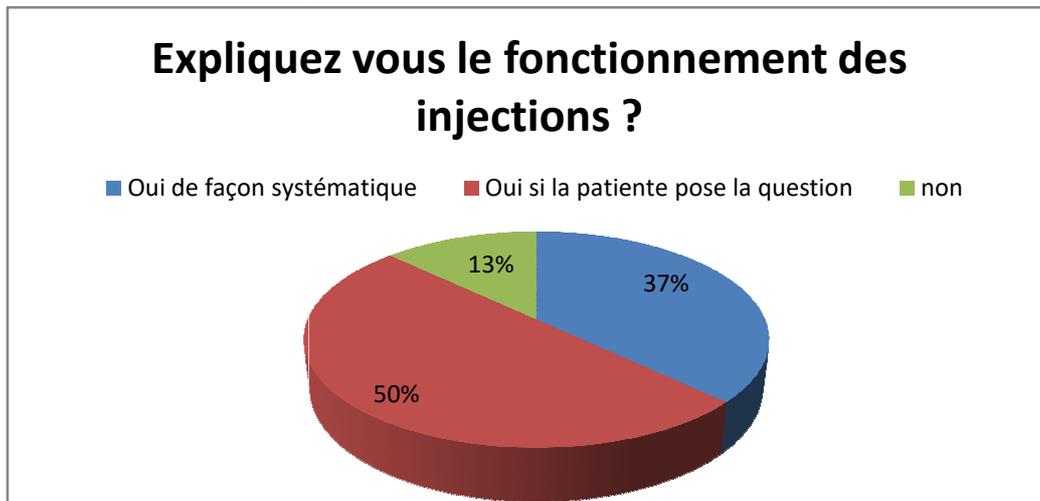


Figure 61 : Diagramme représentant le pourcentage de pharmaciens expliquant le fonctionnement des injections

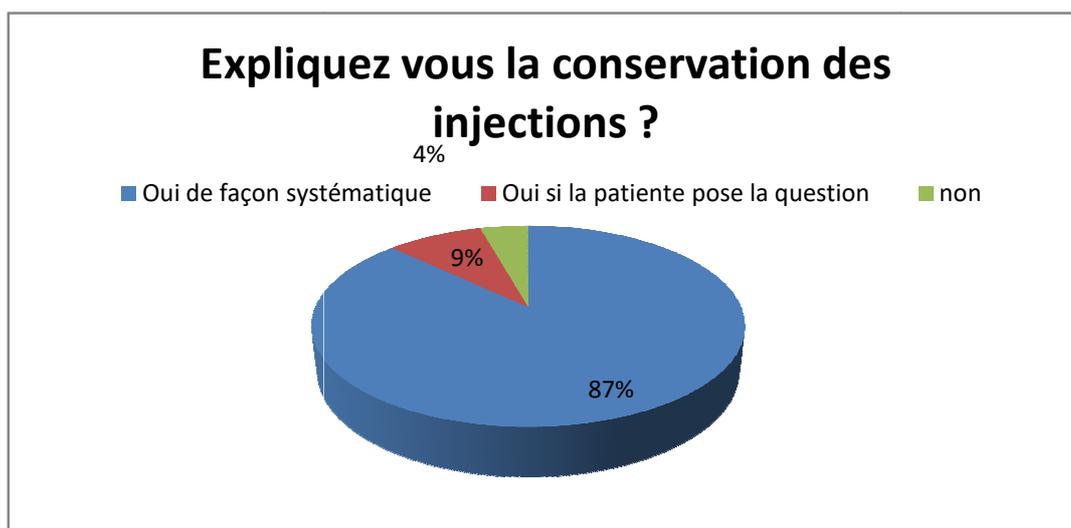


Figure 62 : Diagramme représentant le pourcentage de pharmaciens expliquant la conservation des injections

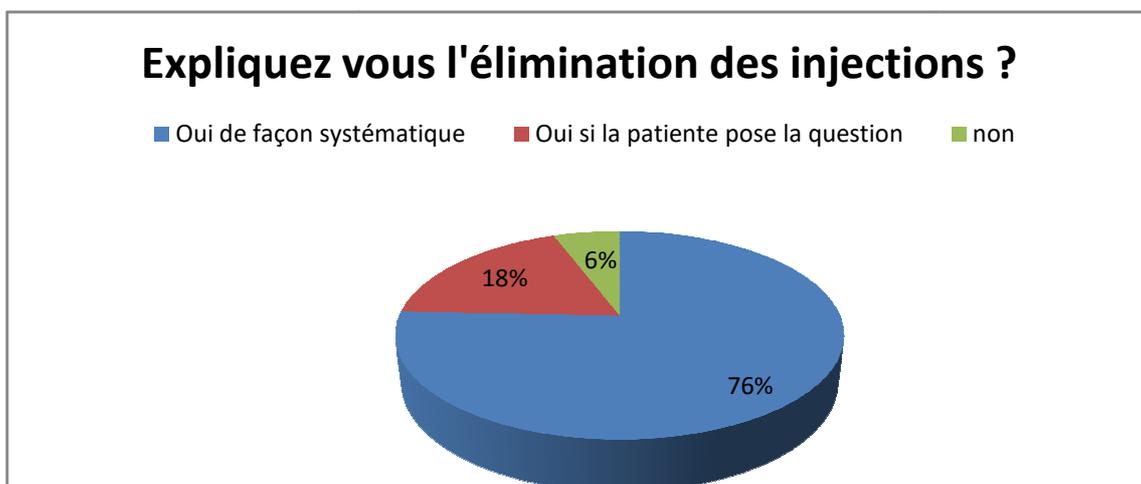


Figure 63 : Diagramme représentant le pourcentage de pharmaciens expliquant l'élimination des injections

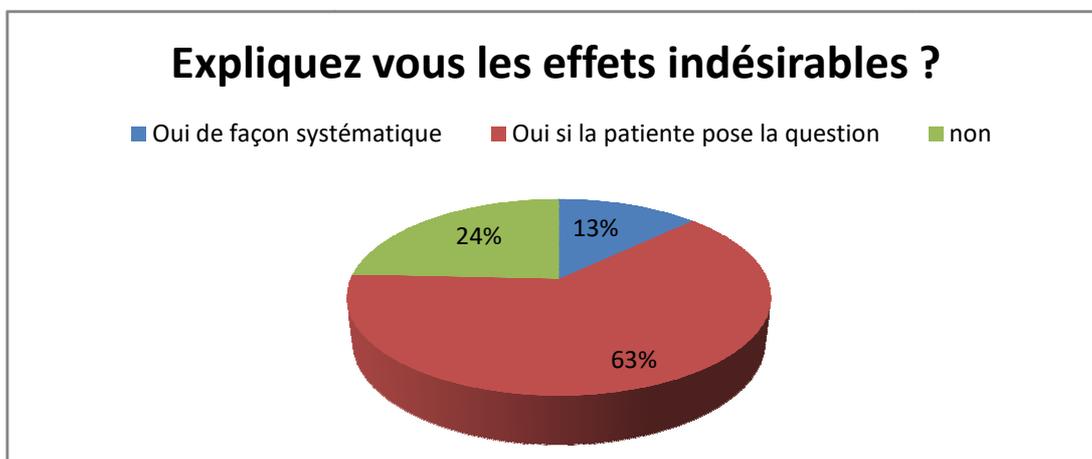


Figure 64 : Diagramme représentant le pourcentage de pharmaciens expliquant les effets indésirables des injections

96 % des pharmaciens souhaiteraient recevoir une formation supplémentaire concernant les traitements de l'infertilité. Le diagramme ci-dessous représente les informations supplémentaires souhaitées par les pharmaciens :

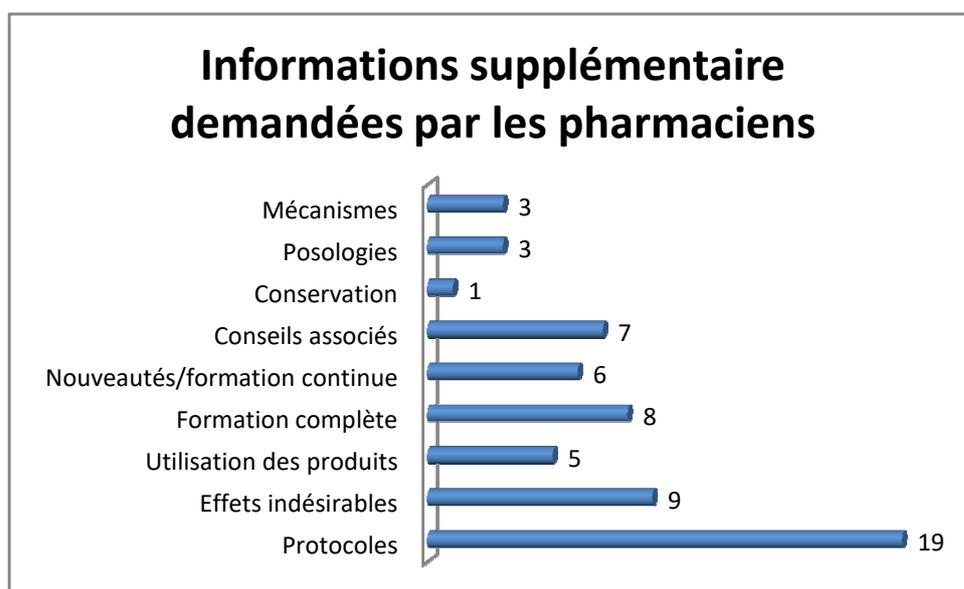
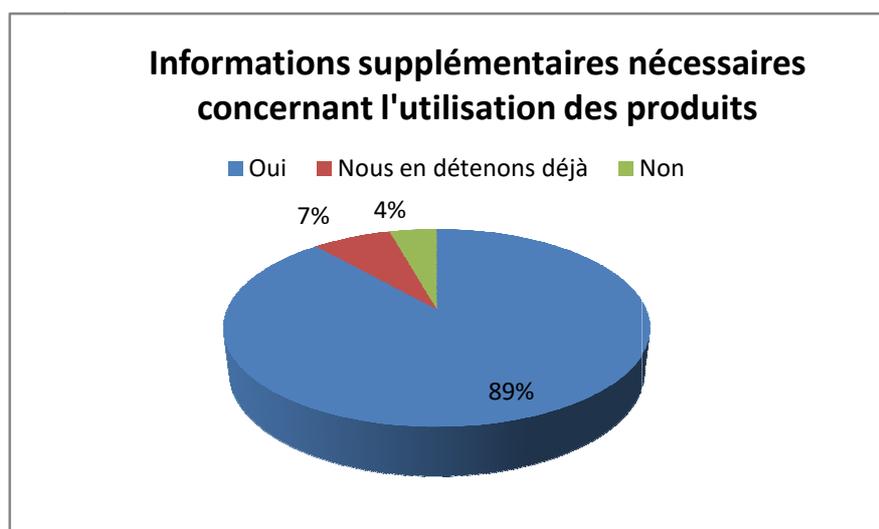


Figure 65 : Diagramme représentant les informations manquantes aux pharmaciens

97% des pharmaciens ne reçoivent pas la visite des laboratoires concernant les traitements de l'infertilité.

100% des pharmaciens souhaiteraient des informations supplémentaires concernant les schémas thérapeutiques. La figure 66 ci-dessous montre le nombre de pharmaciens souhaitant des informations supplémentaires concernant l'utilisation des produits d'AMP.

Figure 66 : Diagramme représentant la proportion de pharmacien souhaitant des informations supplémentaires sur l'utilisation des produits.



La figure 67 résume le format de communication demandé par les pharmaciens

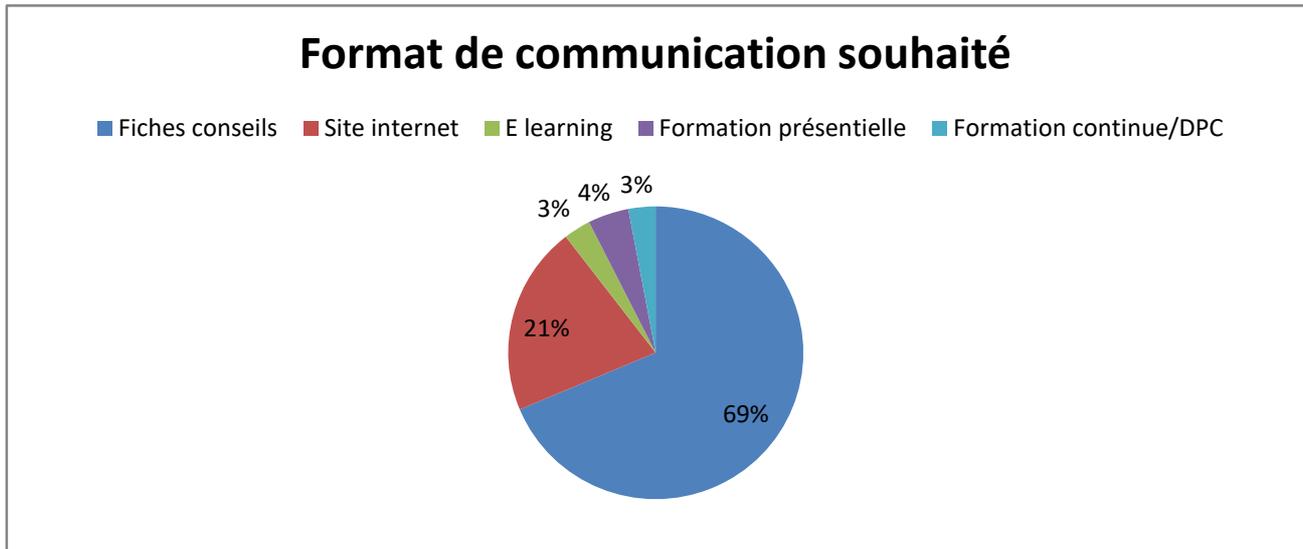


Figure 67 : Diagramme représentant le format de communication souhaité par les pharmaciens

75% des pharmaciens estiment que les patientes d'AMP sont en attente de conseils. Et 97% des pharmaciens pensent que l'état moral de la patiente influe sur l'efficacité du protocole.

C. Discussion et rôle du pharmacien :

Grâce aux questionnaires proposés et collectés auprès des patientes et pharmaciens, de nombreuses discordances entre le rôle du pharmacien et la pratique sont mises en lumière.

Selon l'article R. du code de déontologie des pharmaciens, « le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale.

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

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

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

Mais $\frac{3}{4}$ des pharmaciens ne se sentent pas à l'aise avec la délivrance des traitements de l'infertilité. Cela peut s'expliquer par le fait que près de la moitié des pharmaciens ne délivrent des ordonnances d'AMP que moins d'une fois par mois. Mais aussi, que peu de pharmaciens ont été formés aux traitements de l'infertilité. Seul un quart des pharmaciens interrogés, ont reçu une formation avec une durée moyenne de 4 heures.

Selon des bonnes pratiques de dispensation des médicaments :

« Lors de la dispensation de médicaments à prescription obligatoire ou facultative, le pharmacien formule son conseil en prenant en considération en tant que de besoin les éléments pouvant déterminer l'observance du traitement (mode et rythme de vie par exemple). Le pharmacien informe le patient de la posologie, du mode d'administration, du moment de prise et de la durée du traitement. Il conseille le patient sur le bon usage des médicaments, souligne les précautions d'emploi et alerte sur les mises en garde et il doit attirer l'attention du patient sur la possibilité d'effets indésirables dont l'ignorance pourrait conduire à une rupture d'observance ou un refus de traitement ou au contraire à une poursuite de traitement inadaptée et sur la possibilité d'interactions avec des médicaments d'automédication. »

Cependant, les réponses des pharmaciens aux questionnaires montrent que 86% des pharmaciens ne connaissent pas les différents protocoles et schémas thérapeutiques de traitement. Concernant les conseils associés aux ordonnances, seul 13% évoquent les effets indésirables potentiels et 25% ne l'évoqueront pas. Selon les patientes, seul 50% des pharmaciens parlent de l'élimination des produits. Or, délivrer un conseil complet et apporter à la patiente toutes les clés pour utiliser son traitement de la bonne manière est le cœur du métier de pharmacien.

Enfin, selon le Cespharm : Les rôles du pharmacien sont multiples dont :

- **Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements** : Pour adhérer à la proposition de traitement, le patient doit comprendre, l'action de ses médicaments, les bénéfices escomptés et les effets indésirables potentiels. Le contenu des informations doit être adapté pour répondre au besoin d'information du patient : il convient d'évaluer au préalable ce que le patient sait au sujet de sa maladie et de son traitement en vue de renforcer ou rectifier les données comprises par le patient. L'utilisation de différents outils (schéma, brochure d'information ou explicative, notice...) peut s'avérer utile pour faciliter la compréhension. Il est important de s'assurer de cette dernière en demandant au patient de reformuler ce qu'il a retenu des informations transmises.
- **Promouvoir le bon usage du médicament** : Lors de la dispensation, le pharmacien s'attachera notamment à expliquer les modalités de prise des médicaments et vérifier la bonne compréhension du schéma de prise ; apprendre au patient les techniques particulières d'administration de certains médicaments (inhalation, injection...) ; apprendre au patient à "gérer" les effets indésirables de son traitement : l'éduquer à la reconnaissance des effets indésirables, l'informer sur les moyens de limiter leur risque de survenue, lui expliquer la conduite à tenir s'ils apparaissent et s'assurer enfin de la bonne compréhension de ces informations ; faciliter

l'organisation pratique de la prise des médicaments : élaborer avec le patient un plan thérapeutique personnalisé clair et détaillé (opérationnel) en intégrant au mieux ses contraintes et ses habitudes de vie, aider le patient à adapter ses prises de médicament(s) dans des situations particulières (décalage horaire, oubli de prise...).

- **Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments** : Il est essentiel d'apprendre aux patients à utiliser correctement les traitements nécessitant une technique d'administration particulière (instillation d'un collyre, inhalation d'anti-asthmatique, auto-injections...). Plus qu'un long discours, une démonstration suivie d'une mise en pratique par le patient sont souhaitables pour assurer un apprentissage efficace des bons gestes. L'apprentissage technique n'étant pas acquis une fois pour toutes, le pharmacien proposera régulièrement aux patients de vérifier les modes de prise des médicaments. Il s'agit de maintenir et renforcer les compétences techniques des patients.

La plupart des patientes réalisent leurs injections seules (61%) et 7% sont manipulées par une tierce personne non professionnelle. Il est donc impératif de donner les explications nécessaires concernant le fonctionnement du stylo injectable mais aussi de délivrer tout le matériel adapté comme le DASTRI®, et éventuellement les aiguilles et seringues. Or seul 37% des pharmaciens expliquent systématiquement le fonctionnement des injections. C'est également au pharmacien de redire à la patiente que si nécessaire elle peut avoir recours à un Infirmier Diplômé d'Etat (IDE) pour réaliser les injections.

- **Soutenir et accompagner les patients** : Du fait de son accessibilité, de la fréquence des contacts et de la bonne connaissance des patients et de leur environnement, le pharmacien occupe une place privilégiée pour les accompagner dès l'annonce d'un diagnostic, au moment de la mise en route des traitements et tout au long de leur prise en charge. Il représente un soutien pour le patient (et ses proches), en particulier en cas de difficultés liées aux traitements, de survenue d'une complication ou d'un événement majeur intervenant dans la vie du patient, de baisse de motivation ou de confiance en soi ou envers les propositions de soins envisagées.

Il s'agit notamment de : encourager le patient à exprimer ses inquiétudes, ses éventuels doutes et/ou difficultés en lien avec la maladie et son traitement, sans les minimiser ; être disponible et à l'écoute, sans jugement ; faire preuve d'empathie ; porter de l'intérêt au patient, sans ingérence ; valoriser tous les efforts réalisés par le patient, même minimes ; l'orienter si besoin vers une association de patients et/ou une structure d'éducation thérapeutique.

97% des pharmaciens pensent que l'état moral des patientes influe sur l'efficacité du protocole de procréation sachant que le parcours d'AMP des patientes est rythmé d'épreuves moralement et physiquement difficiles comme le souhait d'un enfant, l'annonce de l'infertilité, les effets des traitements, la complexité des étapes, et parfois les échecs... Or ¾ des patientes au comptoir semblent en demande de conseils. 45% des patientes souhaiteraient plus de conseils de la part de leur pharmacien notamment concernant l'élimination des produits, la connaissance générale des traitements de FIV et les effets indésirables. Une prise en charge complète, pouvoir répondre à leurs questions, angoisses et soutenir les patientes dans leur traitement est indispensable pour les accompagner au mieux en instaurant une relation de confiance.

Seul 10% des pharmacies détiennent les traitements de l'infertilité injectable en stock. Cela étant expliqué par la multiplicité des spécialités existantes, les particularités de conservation au réfrigérateur pour de nombreuses d'entre elles et le coût des produits. Or lors d'une adaptation posologique, d'un déclenchement de l'ovulation ou de l'ajout d'un antagoniste, la patiente doit pouvoir faire son injection le jour même de la demande par le gynécologue ou la sage femme. Mais heureusement, 90% des patients doivent commander leur produit et le recevoir avec un délai d'une demi-journée.

La totalité des réponses du point de vue du pharmacien et des patientes sont concordantes. A l'exception des délais de commande des traitements, la majorité des patients estiment le délai de livraison à 24 heures alors que, pour les pharmaciens, la plupart des médicaments commandés sont disponibles en une demi-journée. Cet allongement du délai de commande pour les patientes permet de révéler leur anxiété et inquiétude vis-à-vis de cette attente.

Plusieurs solutions peuvent être apportées au manque d'informations des pharmaciens. D'abord presque la totalité des pharmaciens (96%) pensent qu'une formation supplémentaire leur serait nécessaire avec parfois la demande d'une formation complète sur les traitements de l'infertilité, ou alors des demandes plus particulières concernant les protocoles, effets indésirables, conseils associés ou nouveautés. La totalité des pharmaciens souhaiteraient des informations concernant les schémas thérapeutiques pratiqués. Concernant ces informations, le format de fiches conseils est souhaité par les pharmaciens à 69%. Mais les formats site internet, E learning, DPC et formation en présentiel sont aussi évoqués.

Certains pharmaciens évoquent de manière spontanée la volonté de formations inter professionnelles entre gynécologues, IDE et pharmaciens.

Enfin, 97% des pharmaciens affirment ne pas avoir de visite des laboratoires concernant les traitements de l'infertilité. Hors ces visiteurs médicaux vont régulièrement présenter leurs produits auprès des gynécologues. Pourquoi ne pourrions-nous pas espérer que ses visiteurs médicaux prennent le temps de former les pharmaciens.

X. Aide à la prise en charge de la patiente d'AMP au comptoir :

A. Prévention des facteurs de risques infertilités et conseils hygiéno diététiques :

Le pharmacien détient un rôle dans la prévention des facteurs de risques d'infertilité et peut fournir des conseils hygiéno diététiques dans les domaines suivants :

- La consommation de tabac ou le tabagisme passif
- La consommation de drogues
- La régulation du poids tant dans le surpoids que l'anorexie
- Le stress

B. Quand consulter ?

Nous savons que les chances de procréer par cycle sont de 25%. Une grossesse peut ainsi survenir qu'après plusieurs mois d'essais et efforts.

Nous rappellerons aussi que les recommandations précisent qu'un délai de deux ans avec rapports sexuels réguliers sans contraception doit s'écouler avant de considérer une pathologie de la fertilité.

Toutefois, il est recommandé d'avoir un avis médical auprès de son gynécologue après un an de rapports sexuels réguliers sans contraception.

C. Rôle du pharmacien pendant la prise en charge en AMP :

1. Conseils liés à la facturation :

Avant toute dispensation il faudra s'assurer que la patiente et son gynécologue aient fait les démarches permettant l'ouverture d'un dossier de prise en charge en Affection Longue Durée. Ensuite, les pharmaciens devront mettre à jour la carte vitale afin que celle-ci soit active.

Le pharmacien vérifiera que les prescriptions de traitements de l'infertilité sont bien réalisées sur une ordonnance bi – zone ou sur une ordonnance présentant la mention ALD.

2. Conseils lors de la dispensation :

Chaque patiente et chaque parcours étant différent on ne peut construire un scénario de délivrance type. Cependant, après avoir vérifié la recevabilité légale de l'ordonnance, plusieurs étapes doivent être respectées.

L'échange avec la patiente est primordial afin qu'elle se sente en confiance et en sécurité. Le but étant de lui faire comprendre qu'elle peut se tourner vers son pharmacien pour l'entourer et l'encourager vers la réussite.

a) Mode d'injection :

Les patientes sont tout à fait en mesure de se faire les injections, mais si besoin le médecin peut réaliser une prescription permettant la réalisation par un ou une infirmière. Il est primordial de pouvoir conseiller la patiente sur la manière de préparer et d'injecter ses médicaments. Il est donc important d'expliquer à la patiente comment utiliser son produit.

Le pharmacien doit toujours vérifier si le conditionnement de la spécialité prescrite prévoit le matériel nécessaire. Le cas échéant, il doit fournir une seringue, une aiguille longue (type IM 20G) pour reconstituer la solution à injecter et une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée (de 23G à 27 ou 29G).

Il ne faut pas oublier d'expliquer à la patiente que toutes les aiguilles et seringues sont à usage unique et donc ne doivent pas être réutilisées. Et bien sur, penser à fournir aux patientes un collecteur pour les déchets de soins à risque infectieux (DASRI) perforants.

Quelque soit le mode d'injection, il est impératif de rappeler à la patiente que la surface de travail doit être propre et les mains correctement lavées au préalable.

- Explications des manipulations :

Avant l'injection, placer sur la surface propre tout le matériel nécessaire à l'injection :

- un coton imbibé d'alcool (non fournis),
- le stylo ou le flacon reconstitué ou la seringue pré remplie
- l'aiguille pour injection. Pour les seringues, ne pas oublier de remplacer l'aiguille longue pour reconstitution par l'aiguille courte pour injection.



Vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue ou le stylo en effectuant une purge de quelques unités.

Désinfecter le site d'injection à l'aide d'un coton imbibé d'alcool et laisser sécher.

L'injection s'effectue en sous cutanée : il faut pincer la peau avec le pouce et l'index et introduire l'aiguille au niveau du pli cutané. Injectez lentement la solution en comptant jusque 10 puis retirer l'aiguille et presser la zone d'injection avec une compresse alcoolisée.

Pour éviter les injections douloureuses et pour limiter les fuites au point d'injection, les médicaments doivent être administrés lentement par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Les injections peuvent être faites au niveau du bas ventre autour du nombril où il y a une quantité importante de peau et de tissu graisseux, au niveau de la face antérieure des cuisses et au niveau de la région fessière supérieure. Il est important de dire à la patiente de changer le point d'injection à chaque nouvelle injection afin de limiter l'apparition de lipodystrophie. Le pharmacien pourra montrer à la patiente le schéma des cadrans ci-dessous permettant de délimiter les différentes zones d'injection et de représenter le roulement à effectuer.

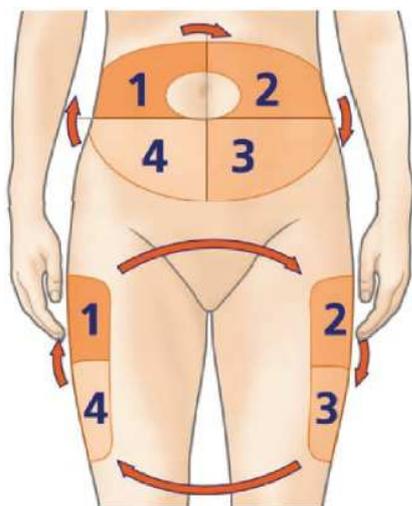
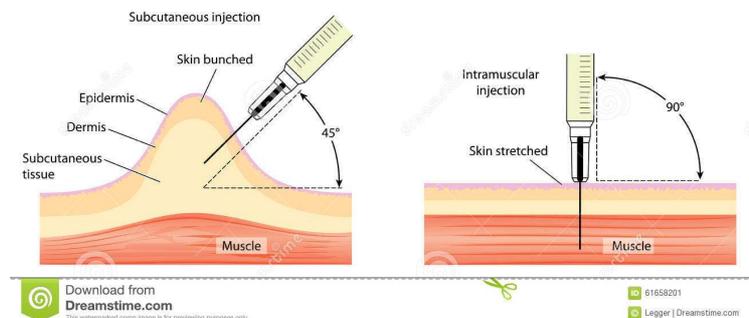


Figure 68 : Mode injection SC et IM (58)



Le pharmacien s'appliquera à faire la distinction du mode d'injection entre les injections Intra musculaire et sous cutané : les injections IM seront faites avec des aiguilles plus longues (20G jaune), sous un angle de 90° et réservées aux IDE alors que les injections SC seront effectuées avec des aiguilles microfines ou des aiguilles de 23G, 27 ou 29G en réalisant un pli cutané.

b) Mode de prise :

Concernant les médicaments à prendre par voie orale, notamment les hormones ou le duphaston, le pharmacien conseillera à la patiente de les prendre quotidiennement au même moment de la journée avec un verre d'eau.

Concernant les patchs d'œstrogènes, ils doivent être appliqués sur la peau des fesses ou de l'abdomen. Il ne faudra jamais appliquer le patch sur les seins. En cas de décollement du patch, celui-ci pourra être remplacé sur une peau sèche. La patiente veillera à alterner le lieu de pose du patch.

Concernant les ovules gynécologiques ; ils seront à insérer dans le fond du vagin. Le pharmacien pourra conseiller à la patiente d'humidifier les ovules pour faciliter l'insertion.

c) Conservation :

Pour les spécialités contenant plusieurs doses dans leur conditionnement, le pharmacien conseillera à la patiente de noter la date de la première utilisation soit sur le dispositif soit sur le carnet de suivi fourni avec celui-ci.

Les médicaments qui doivent être conservés au froid doivent être placés dans le réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8°C.

De plus, ils ne doivent pas être congelés au risque de détruire les molécules actives, il faudra donc éviter tout contact entre les médicaments et le compartiment du congélateur ou des parois du réfrigérateur.

Pour les comprimés, ovules et patchs, la conservation se fera à température ambiante.

d) Gestion des effets indésirables :

Les potentiels effets secondaires des médicaments de stimulation ovarienne doivent être expliqués à la patiente : réactions au point d'injection, bouffées de chaleur, changement d'humeur, nausées, fatigue, céphalées...

Le risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne devra être expliqué et les signes d'alertes amenant à consulter rapidement seront évoqués : notamment une douleur abdominale associée à des nausées, vomissements, une augmentation de l'abdomen et une prise de poids ou un œdème allant jusqu'aux troubles respiratoires, ...

3. Conseils liés au protocole :

Lors d'un traitement médicamenteux, les patients apprécient que le pharmacien rappelle l'indication du médicament. Dans le contexte de l'AMP, au vu des enjeux et de la complexité des traitements, les patientes sont très impliquées dans leur traitement ainsi la plupart apprécieront un bref rappel du mécanisme d'action de leurs médicaments.

Pour aider la patiente, un schéma explicatif du protocole peut lui être fait en indiquant les jours et heures d'injections ou de prise des médicaments.

Il faut recommander aux patientes de pratiquer leurs injections de stimulation ovarienne le soir car selon les monitorages, qui ont lieu le plus souvent le matin à l'hôpital, la dose peut

être réévaluée le soir même selon les résultats. En cas d'oubli, l'injection peut être réalisée maximum une heure après.

Ceci est valable pour tous les médicaments excepté Ovitrelle®. Lors d'un protocole de FIV nécessitant une ponction, l'injection doit se faire au quart d'heure près afin de correspondre avec l'heure de passage au bloc opératoire. En effet, l'heure du déclenchement de l'ovulation est décidée en fonction de l'heure de la ponction.

4. Conseils liés à la commande des produits :

Les protocoles d'AMP sont relativement longs et coûteux que ce soit lié aux examens et techniques ou lié aux traitements médicamenteux.

Ces derniers ont un prix généralement élevé et pour certains, des modalités de conservation particulières. La majorité des pharmacies choisissent donc de ne pas les stocker et de commander au cas par cas auprès du grossiste répartiteur.

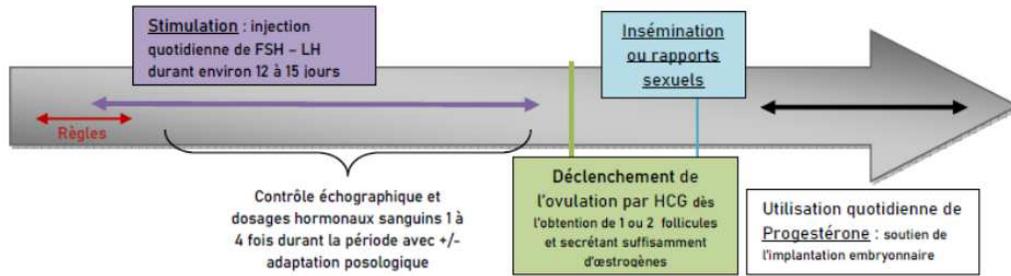
Lors de la première délivrance du protocole, le pharmacien peut conseiller à sa patiente d'appeler à l'avenir la pharmacie lorsqu'elle dispose de son ordonnance afin que l'équipe puisse anticiper son passage et commander le médicament dont elle a besoin.

Lorsque la patiente se présente au comptoir avec son ordonnance, il est préférable de lui délivrer, en une fois, la totalité des médicaments et consommables nécessaires pour une cure. Cela afin d'éviter à la patiente de revenir une deuxième fois et d'empêcher à la patiente de ressentir une frustration supplémentaire en pensant ne pas avoir son produit à temps.

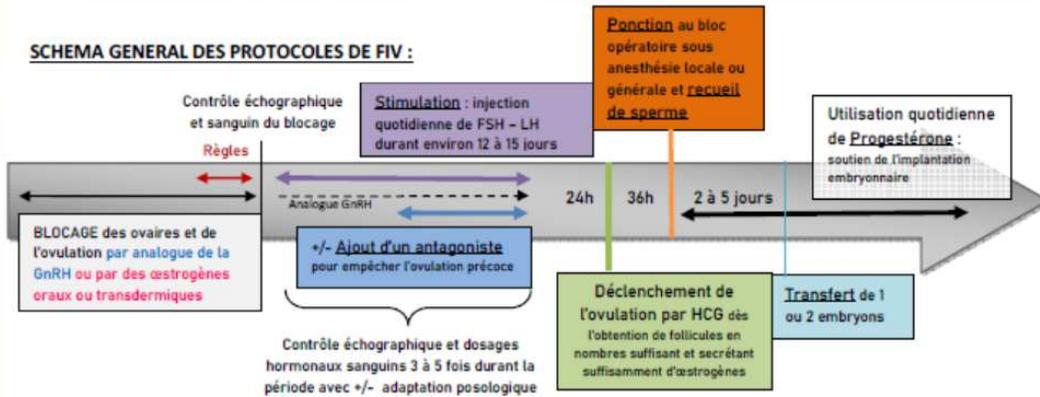
Afin de permettre au pharmacien de réaliser le conseil le plus complet possible, j'ai réalisé des fiches conseils ; jointe ci-dessous. Les pharmaciens pourront les mettre à disposition de leurs équipes et les avoir à disposition lors d'une délivrance de traitement d'AMP. Ces fiches peuvent représenter un soutien pour les équipes officinales ; cependant la multiplicité des spécialités et la diversité des cas et des pratiques dans les centres d'AMP rendent difficile la réalisation de ce travail.

SCHEMA DE TRAITEMENTS d'AMP :

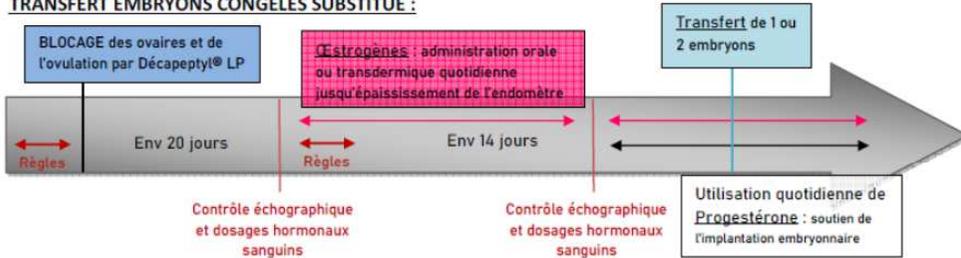
INSEMINATIONS ET STIMULATIONS :



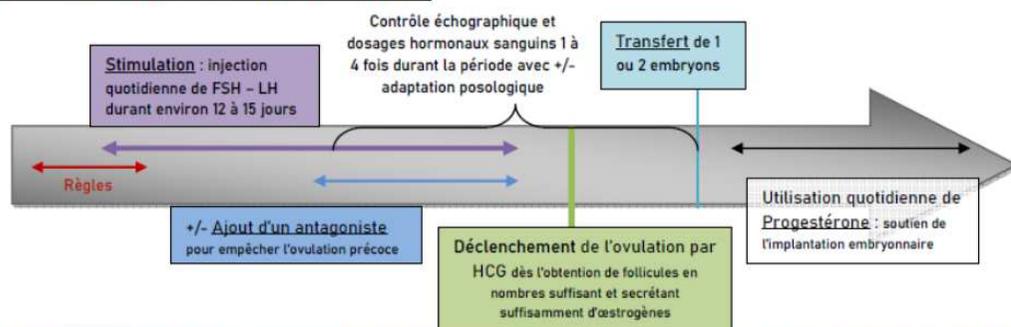
SCHEMA GENERAL DES PROTOCOLES DE FIV :



TRANSFERT EMBRYONS CONGÈLES SUBSTITUE :



TRANSFERT EMBRYONS CONGÈLES EN STIMULE :



CONSERVATION :

Les flacons et les cartouches de gonadotrophines doivent être conservés au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C), dans leur emballage. Si besoin, la solution peut être conservée à température ambiante pendant 1 mois. Les solutions reconstitués à usage unique doivent être utilisés immédiatement.



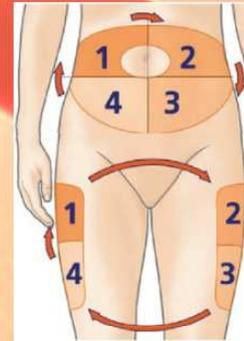
Pensez à la gestion des déchets !

CONSEILS ASSOCIÉS :

- Vérifier à chaque délivrance la présence du matériel d'injection : stylo pour cartouches, aiguilles pour reconstitution (rose 18G), aiguille pour injection IM (jaune 30G) ou ou SC (23, 27 ou 29G) microfine et seringues de 1 ou 2 mL.
- Vérifier que la patiente détient l'ordonnance pour l'injection des produits IM par un IDE.
- Revoir avec la patiente son schéma de traitement et les produits pour lui permettre de se repérer dans les différentes étapes.
- Insister sur l'importance de la réalisation des injections à heures fixes.
- Conseiller de sortir le produit du frigo quelques minutes avant l'injection.
- Conseiller à la patiente de voir son médecin en urgence en cas d'hyper-stimulation ovarienne (douleur abdominale, ascite, pesanteur pelvienne, dyspnée, malaise...)
- Vocabulaire : J1 = 1er jour des règles. S1 = 1er jour de stimulation.

EFFETS INDÉSIRABLES :

- Réaction au point d'injection
- Prise de poids, bouffés de chaleur, asthénie, perte de libido, trouble de l'humeur, céphalés
- Risque rare d'accident thrombo embolique



UTILISATION DES INJECTIONS :

- Préparer le matériel d'injection
- Effectuer la reconstitution du produit si nécessaire en mélangeant la poudre et le liquide.
- Désinfecter la peau à l'aide d'alcool sur un coton ou une compresse
- Installer l'aiguille d'injection (usage unique).
- Amorcer le produit en faisant couler de la solution dans l'aiguille ou en utilisant 25 UI de produit ou en tournant jusqu'à la gouttelette.
- Tourner le bouton pour sélectionner la dose de produit à injecter (pour les stylos multidoses)
- Pincer la peau et réaliser l'injection en IM à 90° sur la zone des cuisses ou du ventre en veillant à alterner les sites d'injection.
- Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille.
- Jeter dans la DASRI le matériel à usage unique.

Gonadotrophines = hormone LH et FSH induisant la croissance et la maturation folliculaire.
 Posologie = injection quotidienne à partir du 1^{er} jour de stimulation folliculaire (S1)

Classe	DCI / Spécialités	Présentation	Photo	Matériel à fournir Particularités
FSH et LH extrait d'urines de femmes ménopausées	Ménotropine = Ménopur [®] 75UI de FSH et 75UI de LH	MENOPUR 75 UI : poudre et solvant pour solution injectable <u>IM</u> ou <u>SC</u> ; boîte de 5 flacons de poudre et 5 flacons de solvant Prix : 102,56 €. MENOPUR 600 UI : poudre et solvant pour solution injectable <u>SC</u> ; boîte de 1 flacon de poudre avec 1 seringue de solvant et 9 seringues pour injection Prix : 144,13 €.	<i>Figure 69 : Ménopur</i> [®] 	Ménopur 75 : flacon à usage unique. Fournir seringues et aiguilles pour la reconstitution et l'injection. Ménopur 600 : flacon réutilisable, se conserve 28 jours au réfrigérateur après reconstitution.
	Ménotropine + HcG = Feristartkit	FERTISTARTKIT 75 UI : poudre et solvant pour solution injectable <u>IM</u> ou <u>SC</u> ; Boîte de 5 flacons de poudre avec 5 seringues de solvant et 10 aiguilles Prix : 87,73 €. Boîte de 10 flacons de poudre avec 10 seringues et 20 aiguilles Prix : 166,07 €. FERTISTARTKIT 150 UI : poudre et solvant pour solution injectable <u>IM</u> ou <u>SC</u> ; Boîte de 5 flacons de poudre avec 5 seringues de solvant et 10 aiguilles Prix : 166,07 €. Boîte de 10 flacons de poudre avec 10 seringues et 20 aiguilles Prix : 314,78 €.	<i>Figure 70 : Fertistartkit</i> [®] (36) 	
FSH et LH recombinante	Follitropine alfa + lutropine alpha = Pergoveris	Solution injectable <u>SC</u> à 300 UI + 150 UI : stylo prérempli, boîte unitaire + 5 aiguilles. Prix : 144,08 euros Solution injectable <u>SC</u> à 450 UI + 225 UI : stylo prérempli, boîte unitaire + 7 aiguilles. Prix : 215,72 euros Solution injectable <u>SC</u> à 900 UI + 450 UI : stylo prérempli, boîte unitaire + 14 aiguilles. Prix : 430,29 euros	 <i>Figure 71 : Pergoveris</i> [®] (37)	Stylos multidoses.

FSH recombinant

Follitropine alpha
= **Gonal F®**

GONAL-f 75 UI : flacon SC ; 1 flacon de lyophilisat et 1 seringue de solvant de 1 ml **Prix : 22,09 €.**

GONAL-f 1050 UI/1,75 ml : 1 flacon multidose SC de lyophilisat avec 1 seringue de solvant de 2 ml et 15 seringues graduées en unités FSH **Prix : 304,34 €**

GONAL-f 300 UI/0,5 ml : 1 stylo prérempli SC avec 8 aiguilles **Prix : 87,43 €.**

GONAL-f 450 UI/0,75 ml : 1 stylo prérempli SC avec 12 aiguilles **Prix : 130,95 €.**

GONAL-f 900 UI/1,5 ml : 1 stylo prérempli SC avec 20 aiguilles **Prix : 261,07 €.**

Follitropine alpha
= **Bemfola®**

BEMFOLA 75 UI/0,125 ml : 1 stylo prérempli SC **Prix : 17,68 €.**

BEMFOLA 150 UI/0,25 ml : 1 stylo prérempli SC **Prix : 37,01 €.**

BEMFOLA 225 UI/0,375 ml ; 1 stylo prérempli SC **Prix : 52,59 €.**

BEMFOLA 300 UI/0,50 ml : 1 stylo prérempli SC **Prix : 70,02 €.**

BEMFOLA 450 UI/0,75 ml : 1 stylo prérempli SC **Prix : 104,84 €**

Biosimilaire de Gonal f

OVALEAP 300 UI/0,5 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche avec 10 aiguilles **Prix : 70,02 €.**

OVALEAP 450 UI/0,75 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche avec 10 aiguilles **Prix : 104,84 €.**

OVALEAP 900 UI/1,5 ml : solution injectable SC ; 1 cartouche avec 20 aiguilles **Prix : 209,09 €.**

Follitropine alpha
= **Ovaleap®**

Figure 72 :
Gonal F®
(38)



Figure 73 : Bemfola® (39) (40)



Figure 74 : Ovaleap® (41)



GONAL-f 75 UI : flacon à usage unique. Il nécessite de fournir une aiguille pour la reconstitution et une pour l'injection.

GONAL-f stylo multidoses

Stylo à usage unique.

Les cartouches s'utilisent uniquement avec le stylo injecteur réutilisable Ovaleap Pen.

FSH recombinant	Corifollitropine alpha =Elonva®	<p>ELONVA 100 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 1 seringue préremplie de 0,5 ml + aiguille Prix : 426,66 €.</p> <p>ELONVA 150 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 1 seringue préremplie de 0,5 ml + aiguille Prix : 426,66 €.</p>	<p>Figure 75 : Elonva® (42)</p> 	La posologie recommandée est de 1 dose unique équivalent à une semaine de stimulation. Il doit être utilisé en association avec un antagoniste de la GnRH
FSH recombinant	Follitropine beta = Puregon®	<p>PUREGON 50 UI/0,5 ml : flacons <u>IM</u> ou <u>SC</u> ; boîte de 5 flacons Prix : 77,43 €.</p> <p>PUREGON 300 UI/0,36 ml : solution injectable <u>SC</u> ; boîte de 1 cartouche + 6 aiguilles Prix : 92,86 €.</p> <p>PUREGON 600 UI/0,72 ml : solution injectable <u>SC</u> ; boîte de 1 cartouche + 6 aiguilles Prix : 185,23 €.</p> <p>PUREGON 900 UI/1,08 ml : solution injectable <u>SC</u> ; boîte de 1 cartouche + 9 aiguilles Prix : 277,28 €</p> <p>PUREGON PEN : Stylo pour injection de solutions Puregon : Tarif LPPR : 43,48 €</p>	<p>Figure 76 : Puregon® (43)</p> 	<p>Puregon Pen peut délivrer des doses de Puregon allant de 50 UI à 450 UI, par paliers de doses de 8,33 UI.</p> <p>Chaque stylo Puregon Pen est garanti 2 ans.</p>
FSH recombinant	Follitropine delta =Rekovel®	<p>REKOVELLE 12 µg/0,36 mL <u>SC</u> , boîte de 1 stylo prérempli + 3 aiguilles. 83,86 €</p> <p>REKOVELLE 36 µg/1,08 mL <u>SC</u> , boîte de 1 stylo prérempli + 6 aiguilles. 248,42 €</p> <p>REKOVELLE 72 µg/2,16 mL <u>SC</u> , boîte de 1 stylo prérempli + 9 aiguilles. 495,26 €</p>	<p>Figure 77 : Rekovel® (42)</p> 	Le stylo prérempli multidose peut délivrer des doses de 0,33 à 20 µg de REKOVELLE, par intervalles gradués de 0,33 µg.
FSH extraite d'urines de femmes ménopausées	Urofollitropine =Fostimonkit®	<p>FOSTIMONKIT 75 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 5 flacons de lyophilisat et 5 seringues préremplies Prix : 74,53 €.</p> <p>FOSTIMONKIT 150 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 5 flacons de lyophilisat et 5 seringues préremplies Prix : 144,40 €</p> <p>FOSTIMONKIT 225 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 5 flacons de lyophilisat et 5 seringues préremplies Prix : 206,34 €</p> <p>FOSTIMONKIT 300 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 5 flacons de lyophilisat et 5 seringues préremplies Prix : 274,91 €</p>	<p>Figure 78 : Fostimon® (36)</p> 	<p>La solution à injecter doit être préparée juste avant l'injection. Chaque flacon est à usage unique.</p> <p>Fostimon flacons : fournir les seringues et les 2 types d'aiguilles (reconstitution et injection)</p> <p>Fostimonkit : contient le matériel nécessaire.</p>
LH recombinant	Lutropine alpha = Luveris®	<p>LUVERIS 75 UI : solution injectable <u>SC</u> ; 1 flacon de lyophilisat et 1 flacon de solvant Prix : 45,82 €</p> <p>LUVERIS 75 UI : solution injectable ; boîte de 3 flacons de lyophilisat et 3 flacons de solvant Prix : 136,66 €</p>	<p>Figure 79 : Luveris® (44)</p> 	Il est nécessaire de délivrer au patient des seringues, aiguilles épaisses pour la reconstitution et aiguilles fines pour l'injection.

HCG = Gonadotrophine chorionique : Déclenchement de l'ovulation

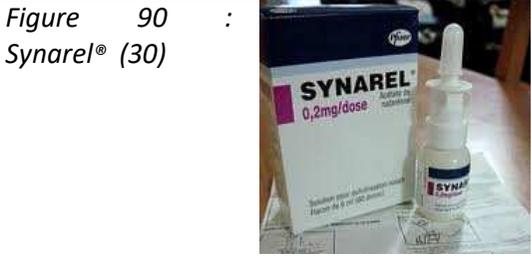
Posologie : 1 injection unique par cycle.

DCI / Spécialités	Présentation	Photo	Matériel à fournir Particularités
Choriogonadotropine alpha = Ovitrelle®	OVITRELLE : SC ; 1 stylo prérempli de 0,5 ml avec aiguille Prix : 27,59 € .		Figure 80 : Ovitrelle® (19) Stylo prêt à l'emploi

Traitements hormonaux :

Classe	Action :	DCI / Spécialités	Photo
Œstrogène = Estradiol	Préparation de l'endomètre à l'implantation embryonnaire. L'apport en œstrogène permet de faire épaisir l'endomètre et permettre une meilleure nidation.	OROMONE 1 mg ou 2mg comprimés PROVAMES 1 mg ou 2mg comprimés DERMESTRIL 25 µg/24 h ; 50 µg/24 h ; 100 µg/24h : boîte de 8 dispositifs transdermique.	Figure 81 : Oromone® (49) Figure 82 : Provames® (50) Figure 83 : Dermestril® (51) Figure 84 : Estrapatch® (52) Figure 85 : Vivelledot® (53)
	Utilisation quotidienne	ESTRAPATCH 40 µg/24 h ; 60 µg/24 h ; 80 µg/24h : boîte de 4 dispositif transdermique. VIVELLEDOT 25 µg/24 h ; 37,5 µg/24 h ; 50 µg/24 h ; 75 µg/24 h ; 100 µg/24 h : boîte de 8 dispositifs transdermique.	  
Progestérone	La progestérone est une hormone indispensable à la nidation, elle permet l'épaississement de la muqueuse utérine et la ramification des vaisseaux sanguins.	UTROGESTAN 100 mg : capsule molle orale et vaginale; boîte de 30 ou de 90 UTROGESTAN 200 mg : capsule molle orale et vaginale; boîte de 15 ou de 45	Figure 86 : Utrogestan® (47) Figure 87 : Estima® (48)
	La posologie est de 400 à 600 mg par jour, en 2 à 3 prises par jour, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à 10 à 12 SA.	ESTIMA Gé 100 mg : capsule orale et vaginale ; boîte de 30 ou de 90 ESTIMA Gé 200 mg : capsule orale et vaginale ; boîte de 15 ou de 45	 

Analogues de la GnRH : Suppression de la sécrétion physiologique de LH et FSH. =Blocage du cycle ovarien et freinage de l'ovulation
 Posologie : Administration quotidienne avant la stimulation, tout au long de la stimulation ou seulement vers la fin de la stimulation.

Class	DCI / Spécialités	Présentation	Photo	Matériel à fournir Particularités
Agoniste GnRH	Triptoréline = Décapeptyl ®	Décapeptyl 0,1 mg poudre pour solution <u>SC</u> 7 flacons + ampoules de solvant de 1 ml : 36,92	 Figure 88 : Décapeptyl® 0,1 mg (28)	0,1 mg : fournir les 7 seringues et les aiguilles de reconstitutions et d'injections. 3 mg : matériel fournis.
		Décapeptyl LP 3 mg poudre pour suspension injectable <u>IM</u> : 1 flacon de poudre et 2 ml de solvant + 1 seringue et 2 aiguilles. 109,49 Euros	 Figure 89 : Décapeptyl® LP (29)	
Agonise GnRH	Nafaréline = Synarel ®	Synarel 0,2 mg/dose solution pour pulvérisation nasale : flacon de 8 ml 111,29 Euros	Figure 90 :  Synarel® (30)	Se moucher le nez avant utilisation. Boucher la narine non utilisée. Exercer une pulvérisation ferme. Alternier les narines et rincer l'embout à l'eau chaude après chaque utilisation. Un flacon contient environ 60 doses de traitement.
Antagoniste GnRH	Cétrorelix = Cetrotide ®	Cétrotide : Flacon de poudre pour injection <u>SC</u> + seringue préremplie de solvant + 1 aiguille + 1 aiguille pour injection + 2 tampons imbibés d'alcool, boîte unitaire : 42€83	 Figure 91 : Cetrotide® (19)	Injection d'un flacon 1 fois par jours à intervalle de 24 heures. Le capuchon de l'aiguille contient du latex et entre en contact avec celle-ci, il peut donc occasionner des réactions allergiques. Le Fyremadel est injecté quotidiennement par voie sous cutanée.
	Ganirélix = Orgalutran ®	Orgalutran : Seringue préremplie à usage unique <u>SC</u> de 0,25 mg dans 0,5 mL avec aiguille. 28€08 la boîte de 1 ; 138€79 la boîte de 5.	 Figure 92 : Orgalutran® (19)	
	Ganirélix = Fyremadel ®	Fyremadel : Solution de 0,25 mg en seringue préremplie pour injection <u>SC</u> de 0,5 mL 24€76 la boîte de 1 ; 122€19 la boîte de 5.	 Figure 93 : Fyremadel® (31)	

Conclusion :

Le parcours d'AMP est psychologiquement et physiquement éprouvant pour les couples. Les patientes ont donc besoin d'être entourées de professionnels pouvant les encadrer et répondre à leurs questions de façon complète.

Le pharmacien, étant un professionnel de santé disponible, de part sa proximité, auprès de sa patientelle, a un rôle évident à jouer dans la prise en charge de l'infertilité. Seulement, ce travail a permis de démontrer que les attentes des patientes auprès de leur pharmacien ne sont pas pleinement satisfaites et que les pharmaciens souhaiteraient à 96% une formation supplémentaire concernant les traitements de l'infertilité.

Une grande partie des pharmaciens ne se sentent pas à l'aise avec la délivrance des ordonnances de traitements de l'infertilité. C'est pourtant le rôle du pharmacien d'expliquer l'utilisation du traitement, les effets indésirables éventuels, de savoir s'adapter à toutes les situations et notamment à l'adaptation posologique.

Une prise de conscience permettrait d'inclure l'assistance médicale à la procréation aux programmes de formations de la faculté voir même du Développement Professionnel Continu (DPC). De plus, une collaboration entre les différents acteurs de santé (gynécologue, pharmacien et IDE) permettrait une prise en charge plus complète des couples.

Par ailleurs, un support d'information synthétique semble nécessaire pour permettre aux pharmaciens de se rappeler ce qui leur aurait été enseigné, ses traitements étant pour la plupart du temps peu fréquemment rencontrés. Cependant leur élaboration est complexe de part la diversité des pratiques en fonction des centres d'AMP et la diversité des protocoles et médicaments utilisés.

Ces fiches conseils seront placées en annexe et présentées à l'oral. Il m'a paru important d'en faire plusieurs, une générale sur les schémas posologiques, effets indésirables, conseils associés, présentation des protocoles, gestion des DASTRI et d'autres plus pratiques sur l'utilisation de chaque traitements.

Une collaboration auprès de l'OMEDIT sera effectuée pour essayer de diffuser ces fiches et permettre donc de mieux accompagner tous les couples de France confrontés au problème de l'infertilité.

Bibliographie :

1. Généralités sur l'appareil génital féminin [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>
2. PHYSIOLOGIE DE LA PROCRÉATION - Régulation hormonale chez la femme [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/04_3_Regul_femme.html
3. Nas de Tourris H-J de, Magnin G, Pierre F, Chansigaud J-P, Deshayes M. Gynécologie et obstétrique. Paris: Masson; 2000.
4. image hormones follicules endometre cycle - Bing [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&id=C4CB044A3EFF31E8769B290284D3E1E788B6A655&thid=OIP.D-tc7LJfd6ioRK9eVhs5BwHaHg&mediaurl=http%3A%2F%2Fbe.fibroidsconnect.com%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F05%2Ffr2013-08-08-11.33_fr2.png&exph=1798&expw=1772&q=image+hormones+follicules+endometre+cycle&selectedindex=1&ajaxhist=0&vt=0
5. Brochet M-S. Guide en infertilité. 2018.
6. Letombe B, Lansac J, Descamps P, Catteau-Jonard S, Robin. Geoffroy. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux [France: Elsevier Masson; 2012 [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10551160>
7. Frantz-Blancpain DS. SYNDROME DES OVAIRES POLYMICROKYSTIQUES. Human Reproduction. 2010;103.
8. LES OVAIRES MICROPOLYKYSTIQUES - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1314173/>
9. Isabelle M, Auckbur A. PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS. :154.
10. prise_en_charge_de_l'endometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf.
11. Vassilief M. Traitement chirurgical conservateur de l'endométriose colorectale. :132.
12. EndoFrance. Infertilité et endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/symptomes-endometriose/infertilite/>
13. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Journées nationales, Nisand I, Deruelle P, Graesslin O, éditeurs. Mises à jour en gynécologie,. 2017.

14. Netgen. Les malformations utérines : diagnostic, pronostic et prise en charge en 2008 [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-176/Les-malformations-uterines-diagnostic-pronostic-et-prise-en-charge-en-2008>
15. Appareil génital masculin reproducteur organes génitaux [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.paramed-prepa.com/appareil-genital-masculin-reproducteur-organes-genitaux-ta3.html>
16. Flam T, Amsellem-Ouazana D, Ameur A. Urologie. Paris: Maloine; 2011.
17. spermatogenèse- place de la méiose- - Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon [Internet]. [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article1977>
18. Zorn J-R. Stérilité du couple. Paris: Masson; 1999.
19. Tout savoir sur la FIV : Fécondation In Vitro , ICSI , IMSI [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/>
20. 529984b4-437d-45ea-913a-d3f046c4c68a.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/529984b4-437d-45ea-913a-d3f046c4c68a>
21. De Tourris H, Magnin G, Pierre F. Gynécologie et obstétrique. Masson; 2000.
22. Chapitre 02 - Stérilité du couple : conduite de la première consultation | Urofrance [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et- formations/formation-initiale/referentiel-du-college/sterilite-du-couple.html>
23. Traitement de l'infertilité et assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/prise-charge-infertilite>
24. Fiv & Co, le magazine dédié à l'infertilité et à la AMP : FIV, IAC [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://fivandco.fr/>
25. FIVFRANCE [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.fivfrance.com/>
26. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours - La Fécondation In Vitro (FIV) [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.chu-tours.fr/la-fecondation-in-vitro-fiv.html>
27. Blanc B, Porcu G. Stérilité. Paris: Arnette; 2002.
28. EurekaSanté par VIDAL - L'information médicale grand public de référence [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/>
29. bon-usage-decapeptyl.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <http://actus-sante.fr/newsletters/ipsen/2016/decapeptyl/bon-usage-decapeptyl.pdf>

30. Day 1 – Synarel Nasal Spray [Internet]. My Biological Destiny Blog. 2011 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://motherinwaiting.wordpress.com/2011/02/03/day-1-synarel-nasal-spray/>
31. Pin su Franco Lisi [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pinterest.at/pin/302726406199693040/>
32. lutrepulse-pm-control-no-187199-32-mg-fr_17may2016.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ferring.ca/media/1019/lutrepulse-pm-control-no-187199-32-mg-fr_17may2016.pdf
33. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. sept 2007;35(9):918-22.
34. Yildizhan R, Adali E, Kulusari A, Kurdoglu M, Yildizhan B, Sahin HG, et al. Ovarian stimulation in obese and non-obese polycystic ovary syndrome using a low-dose step-up regimen with two different starting doses of recombinant follicle-stimulating hormone. J Int Med Res. déc 2008;36(6):1197-204.
35. pharm' A.M.P [Internet]. pharm' A.M.P. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://pharmamp.wordpress.com/>
36. Fiche info - PUREGON 50 UI/0,5 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65393373#>
37. Fertistartkit® 75 UI – 150 UI (Médicament) | Laboratoires Genevrier [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.laboratoires-genevrier.com/produits/fertistartkit/>
38. Pergoveris : trois dosages en stylos - 21/06/2018 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/180621-pergoveris-trois-dosages-en-stylos.html>
39. Home [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: https://www.emdseronofertility.com/en_US/patient.html
40. Bemfola : pour la stimulation ovarienne - 26/05/2015 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/150526-bemfola-pour-la-stimulation-ovarienne.html>
41. Bemfola - Gedeon Richter France [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.gedeonrichter.fr/gynecologie-produits/bemfola/>
42. Ovaleap - BeHealthy [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://be-healthy.ro/ovaleap/>

43. Uso de Elonva en una FIV: administración, síntomas y ventajas [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.reproduccionasistida.org/elonva/>
44. Puregon, la petite dose du bonheur? - La cigogne a perdu mon adresse ! [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <http://nina-robin.over-blog.com/2014/04/puregon-la-petite-dose-du-bonheur.html>
45. Luveris injection [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.invitra.com/en/luveris/luveris-ii/>
46. Bonne S. TRAITEMENT PAR PROGESTERONE EN PHASE LUTEALE DE FIV, D'IIU - EPU 2015. :28.
47. Utrogestan [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://www.invitra.com/fr/utrogestan/>
48. Découvrez nos produits thérapeutiques divers [Internet]. EFFIK. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://effik.fr/nos-produits/produits-therapeutiques-divers/>
49. Acthe. Les hormones de substitution [Internet]. Acthe. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <http://www.acthe.fr/fiches-pratiques/184-les-hormones-de-substitution.html>
50. AMP - Provames et FIV - Indications et effets secondaires. - Myferti [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://www.myferti.com/article-fertilite-amp-pma-fiv/9545/AMP-Provames-et-FIV-Indications-et-effets-secondaires>.
51. Dermestril 100 Patches 8 [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://live.bitler.be/dermestril-100-patches-8-1233253.html?SID=lat1t4r99g0ga0a1348u67ouf3&__store=default_francais
52. Estrapatch opinie, cena, zamienniki, ulotka i dzialanie [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://leki-opinie.pl/estrapatch-40-60-80-plastry>
53. #vivelledot Instagram posts - Gramho.com [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://gramho.com/explore-hashtag/vivelledot>
54. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. sept 2005;34(5):513.
55. Yousofi M, Saberivand A, Becker LA, Karimi I. The effects of Cannabis sativa L. seed (hemp seed) on reproductive and neurobehavioral end points in rats. Dev Psychobiol. mai 2011;53(4):402-12.
56. Obésité et fertilité - clinique ovo [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cliniqueovo.com/academie/obesite-et-fertilite/>
57. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours

58. Techniques Sous-cutanées Et D'injection Intramusculaire Illustration de Vecteur - Illustration du injection, techniques: 61658201 [Internet]. Dreamstime. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-techniques-sous-cutanées-d-injection-intramusculaire-image61658201>

QUESNEY Ludivine

Rôle du pharmacien d'officine en Normandie dans les traitements de l'infertilité : étude et solutions

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 106 p.

RESUME :

Près d'un couple sur dix est amené à consulter un médecin pour une infertilité. Le parcours étant difficilement moralement, ces couples peuvent avoir besoin d'aide, notamment de leur pharmacien, pour les accompagner dans leur traitement de l'infertilité.

L'objectif de cette étude est de percevoir les attentes des patientes concernant la délivrance de leurs traitements contre l'infertilité et d'évaluer les pratiques et limites au conseil pharmaceutique auprès des pharmaciens à l'aide de deux questionnaires et afin de pouvoir proposer des solutions. 111 patientes et 70 pharmaciens ont répondu à leurs questionnaires respectifs.

Selon les patientes un tiers des pharmaciens n'expliquent pas la méthode de fonctionnement des médicaments injectables, 50% ne présentent pas le mode d'élimination de ceux-ci et 77% ne présentent pas les effets indésirables probables des traitements. Pourtant, 45% des patientes souhaiteraient d'avantage de conseils de la part de leur pharmacien concernant l'élimination, les effets indésirables et l'utilisation des produits ou sur les posologies et les principes généraux des traitements de Fécondation In Vitro.

74% des pharmaciens Normands révèlent ne pas avoir suivi de formation concernant les traitements de l'infertilité, 86% avouent ne pas connaître les protocoles de traitement d'AMP. 96% des pharmaciens souhaiteraient recevoir une formation supplémentaire dans ce domaine. De plus, 97% des pharmaciens pensent que l'état moral de la patiente influe sur l'efficacité du protocole.

Afin de mieux prendre en charge la délivrance des traitements de l'infertilité, et d'accompagner les couples vers la réussite ; une fiche pratique a été réalisée à destination des pharmaciens.

La prise en charge la plus efficace pour le couple nécessite une collaboration entre les différents professionnels de santé (gynécologues, pharmaciens et infirmiers) et une intégration des traitements de l'infertilité dans les formations pharmaceutiques.

MOTS CLES : Infertilité – Aide Médicale à la Procréation – FIV – Normandie - Pharmacien

JURY

Président du jury : Docteur Gargala Gilles
Directeur de thèse : Docteur Réal-Lhommet Audrey
Membres du jury : Docteur Skiba Malika
Docteur Lecocq Verdun Anne-Laure

DATE DE SOUTENANCE : 2 Octobre 2020