



HAL
open science

Infertilité, protocoles et traitements d'assistance médicale à la procréation. Enquête sur les connaissances du pharmacien d'officine

Katia Chatelain

► To cite this version:

Katia Chatelain. Infertilité, protocoles et traitements d'assistance médicale à la procréation. Enquête sur les connaissances du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03882021

HAL Id: dumas-03882021

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03882021>

Submitted on 2 Dec 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE
MARSEILLE

LE 23 NOVEMBRE 2022 À 15H00

PAR

Mme CHATELAIN Katia

Née le 19 février 1995 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**INFERTILITÉ, PROTOCOLES ET TRAITEMENTS
D'ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION. ENQUÊTE
SUR LES CONNAISSANCES DU PHARMACIEN D'OFFICINE.**

JURY :

Président : LEROYER AURÉLIE

Membres : TELLIER EDWIGE (directrice de thèse)
PLAISANT VANESSA



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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

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

ATER

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

A.H.U.

| | |
|----------------------------|--------------------|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Mélanie VELIER |
|----------------------------|--------------------|

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|--|
| BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Pierre REBOUILLON |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE | M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN |

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

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

A.H.U.

| | |
|--|-------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | M. Mathieu CERINO |
|--|-------------------|

ATER

| | |
|---|---------------|
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Duje BURIC |
|---|---------------|

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

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

ATER.

| | |
|----------------------------------|-------------------|
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | Mme Anne RODALLEC |
|----------------------------------|-------------------|

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire Mme

Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-

PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements :

À mon jury de thèse :

À Mme Tellier Edwige, ma directrice de thèse, merci pour votre accompagnement, votre aide et votre soutien.

À Mme Leroyer Aurélie, merci de me faire l'honneur d'accepter de présider ma thèse.

À Mme Plaisant Vanessa, merci de m'accompagner dans cette grande étape de fin d'études comme tu m'accompagnes au quotidien dans la vie, merci d'être là pour moi comme une deuxième maman. Tu fais de moi une meilleure pharmacienne chaque jour.

À Mélanie, ma femme :

Merci pour ton soutien sans faille, sans toi rien de tout cela n'aurait été possible. Merci de m'épauler tous les jours, d'être mon pilier dans la vie et merci pour tout l'amour que tu m'apportes. Enfin, merci d'être une mère formidable pour nos filles.

À Éloane et Livana, mes filles :

Vous êtes ma source d'inspiration et de bonheur. Merci de faire de moi la mère la plus heureuse du monde, je vous aime d'un amour infini.

À ma famille :

Merci à mes parents, Christian et Rose-Marie, de m'avoir soutenu et d'avoir été présents tout au long de mes études et de ma vie. Merci à mes frères, même si l'écart d'âge fait que nous n'avons pas pu partager beaucoup de choses, je sais que je pourrais compter sur vous si j'ai besoin.

À ma belle-famille :

Merci de m'avoir acceptée dès le début et de me soutenir dans les différentes étapes de ma vie. Je me suis tout de suite sentie comme l'une des vôtres et j'ai beaucoup de chance de vous avoir au quotidien.

À l'équipe de la pharmacie de Fontvieille :

Vous êtes la raison pour laquelle je viens travailler chaque jour avec le sourire. Merci pour tout et mention spéciale pour la dream-team (Vanessa, Isa, Mimi) je vous aime. Marie continue de me faire rire comme tu le fais. Et Samantha, une femme d'affaire exceptionnelle, vous êtes mon modèle en tant que titulaire.

À Martine, ma marraine :

Merci d'être présente dans ma vie, malgré la distance tu es toujours là pour moi.

À mon grand-père, Charles :

Tu es parti beaucoup trop tôt pour moi, j'aurais aimé que tu sois présent aujourd'hui. Merci pour l'amour immense que tu m'as apporté pendant les dix-neuf premières années de ma vie.

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

Table des matières

| | |
|---|------------|
| Introduction..... | 18 |
| I – Anatomie et physiologie | 20 |
| 1) Chez la femme | 20 |
| A. Anatomie de l'appareil reproducteur féminin. | 20 |
| B. Physiologie du cycle menstruel | 24 |
| 2) Chez l'homme : Anatomie et physiologie de l'appareil reproducteur masculin..... | 26 |
| 3) La fécondation, l'implantation et la nidation de l'œuf. | 32 |
| II - Infertilité et principales causes | 34 |
| 1) Infertilité féminine. | 35 |
| A. Le syndrome des ovaires polykystiques. | 35 |
| B. L'insuffisance ovarienne prématurée. | 35 |
| C. Les pathologies tubaires. | 36 |
| D. Les anomalies utérines. | 37 |
| E. L'endométriose..... | 43 |
| F. Le décalage de la fenêtre d'implantation..... | 44 |
| 2) Infertilité masculine. | 45 |
| A. Anomalies de la spermatogenèse..... | 45 |
| B. Dysfonctions sexuelles. | 50 |
| 3) Infertilité commune aux deux sexes. | 51 |
| A. Les pathologies hypothalamo-hypophysaires et endocriniennes..... | 51 |
| B. Les médicaments et cancers. | 52 |
| C. Tabac, alcool, et drogues. | 52 |
| D. Le poids. | 52 |
| E. L'âge..... | 53 |
| F. L'infertilité inexplicée..... | 53 |
| III – Prise en charge médicale : AMP en France. | 54 |
| 1) Première consultation en AMP..... | 54 |
| 2) Traitements et chirurgies pré-protocole. | 59 |
| A. L'endométriose..... | 59 |
| B. Infertilité tubaire..... | 60 |
| C. Anomalies utérines. | 61 |
| D. SOPK..... | 62 |
| E. Varicocèle..... | 63 |
| F. Épидidyme et canal déférent bouchés. | 63 |
| G. Dysfonctions sexuelles. | 63 |
| H. Trouble du spermogramme..... | 65 |
| I. Poids. | 65 |
| 3) Les différentes techniques, protocoles et traitements..... | 66 |
| A. Les différentes techniques utilisées en AMP..... | 66 |
| B. Les différents protocoles en AMP..... | 67 |
| C. Les traitements en AMP. | 76 |
| D. Résultats. | 99 |
| IV – Prise en charge non médicamenteuse..... | 99 |
| 1) Psychologie/Sophrologie..... | 99 |
| 2) Nutrition..... | 100 |
| 3) Ostéopathie | 101 |

| | |
|--|------------|
| 4) Acupuncture | 102 |
| 5) Kinésithérapie | 103 |
| 6) Micronutrition | 104 |
| A. Les vitamines et antioxydants. | 104 |
| B. Le myo-inositol. | 114 |
| C. L'iode. | 116 |
| D. Les acides gras polyinsaturés. | 119 |
| <i>V – État des connaissances globales des officinaux en France et futurs enjeux.</i> | 121 |
| 1) État des connaissances. | 121 |
| A. Questionnaire chez les patientes. | 121 |
| B. Questionnaire chez les officinaux. | 124 |
| 2) Enjeux, loi de bioéthique. | 134 |
| <i>Conclusion :</i> | 136 |
| <i>Bibliographie :</i> | 138 |
| <i>Annexe : Quelques pages du livret AMP</i> | 144 |
| <i>Serment de Galien.</i> | 150 |

Liste des figures et tableaux :

| | |
|--|----|
| Figure 1 : diagramme représentant la part des enfants nés selon différentes techniques d'AMP et les origines de l'infertilité. | 18 |
| Figure 2: Appareil reproducteur féminin. (s. d.). [Schéma]. https://www.espacesoignant.com/ | 21 |
| Figure 3 : Lacour, Bernard ; Belon, Jean-Paul. (2016). Action de la FSH et de la LH sur les ovaires, conséquences hormonales, actions utérines, rétrorégulation. [Schéma]. Physiologie humaine..... | 23 |
| Figure 4 : Waugh A., Grant A. Ross Et Wilson. (2011). Coupe d'ovaire et stades de développement des follicules [Schéma]. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. | 25 |
| Figure 5 : Le cycle utérin. (s. d.). [Schéma]. https://pulsations.hug.ch/article/le-cycle-menstruel | 26 |
| Figure 6 : L. Weiss, R.O. Greep. (1977). (a) Représentation schématique d'une vue postérieure du système reproducteur masculin adulte pour montrer les structures principales. (b) Une coupe transversale de la partie médiane du pénis [Schéma]. Histology..... | 27 |
| Figure 7 : Waugh A., Grant A. Ross Et Wilson. (2011). Coupe longitudinale d'un testicule et du conduit déférent [Schéma]. Anatomie et physiologie normales et pathologiques..... | 28 |
| Figure 8 : Stevens A., Lowe J. (2006). Spermatogenèse et méiose [Schéma]. Histologie humaine..... | 30 |
| Figure 9 : Pocock, Gillian ; Richards, Christopher D. ; Richards, David A. (2019). Schéma d'un spermatozoïde mature en coupe longitudinale (a) et en coupe transversale de la pièce intermédiaire (b). [Schéma]. Physiologie humaine et physiopathologie. | 31 |
| Figure 10 : Marshall W.J., Bangert S.K. (2005). Contrôle de la fonction testiculaire par les gonadotrophines hypophysaires [Schéma]. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. | 32 |
| Figure 11 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). Utérus unicorne univervical [Illustration]. https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite | 38 |
| Figure 12 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). Utérus pseudo-unicorne [Illustration]. https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite | 38 |
| Figure 13 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). Utérus bicorne univervical [Illustration]. https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite | 39 |
| Figure 14 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). Utérus cloisonné subtotal à gauche, utérus cloisonné total à droite [Illustration]. https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite | 39 |
| Figure 15 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). Utérus cloisonné corporéal [Illustration]. https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite | 39 |
| Figure 16 : BENOIT Bernard, LEVAILLANT Jean-Marc, LEGENDRE Guillaume, & FERNANDEZ Hervé. (s. d.). Classification 3D des fibromes [Illustration]. Inconnue. | 42 |
| Figure 17 : Mayo Clinic. (s. d.). Varicocèle [Illustration]. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/varicocele/symptoms-causes/syc-20378771 | 46 |
| Figure 18 : Cryptorchidies vraies et ectopiques. (s. d.). [Illustration]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Cryptorchidie | 48 |
| Figure 19 : CHARON Anne, & METON Nicolas. (2020, 15 juillet). Arbre décisionnel pour le traitement des fibromes [Illustration]. Dans La martingale (Ellipses éd.)..... | 61 |
| Figure 20 : Protocole antagoniste | 70 |
| Figure 21 : Protocole agoniste court | 70 |
| Figure 22 : Protocole agoniste long | 71 |

| | |
|--|-----|
| Figure 23 : Transfert d'embryon congelé sur cycle spontané | 72 |
| Figure 24 : Transfert d'embryon congelé sur cycle stimulé..... | 73 |
| Figure 25 : Transfert d'embryon congelé sur cycle substitué | 74 |
| Figure 26 : Laboratoire MERCK. (s. d.). Notice Gonal-F [Illustration]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201124150019/anx_150019_fr.pdf | 81 |
| Figure 27 : Illustration d'une répartition équilibrée d'un repas | 101 |
| Figure 28 : Clement P Et Al. (2021). Cycle des folates [Schéma]. Gyneco online. https://www.gyneco-online.com/fertilite/polymorphisme-du-gene-mthfr-er-taux-dhomocysteine-dans-une-population-de-patients | 105 |
| Figure 29 : Metafolin - Solgar. (s. d.). [Image]. Solgar. https://www.solgar.fr/produits/metafolin/ | 106 |
| Figure 30 : Ultra Vegan B. (s. d.). [Image]. Holistica. http://www.holistica.fr/fr/nos-produits/ultra-vegan-b | 106 |
| Figure 31 : Ergynatal. (s. d.). [Image]. Nutergia. https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergy-natal_BQ.php | 107 |
| Figure 32 : Forzinc. (s. d.). [Image]. Pileje. https://solutions.pileje.fr/fr/produit/forzinc | 108 |
| Figure 33 : Zinc amino-chélaté. (s. d.). [Image]. NHCO. https://nhco-nutrition.com/produit/zinc/ | 108 |
| Figure 34 : Zinc picolinate. (s. d.). [Image]. Solgar. https://www.solgar.fr/produits/zinc-picolinate/ | 108 |
| Figure 35 : Nucleox. (s. d.). [Image]. NHCO. https://nhco-nutrition.com/produit/nucleox/ . 111 | |
| Figure 36 : Anti oxydant 200. (s. d.). [Image]. Synergia. https://www.synergiashop.com/fr/antioxydant-200-stress-oxydatif-selenium-73.html?search_query=oxydant&results=25 | 112 |
| Figure 37 : Advanced antioxydant formula. (s. d.). [Image]. Solgar. https://www.solgar.fr/produits/advanced-antioxydant-formula/ | 112 |
| Figure 38 : D3 biane. (s. d.). [Image]. Pileje. https://solutions.pileje.fr/fr/produit/d3-biane-spray-1000-ui | 113 |
| Figure 39 : Ergy D. (s. d.). [Image]. Nutergia. https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/defenses-naturelles/nutergia-ergy-d_BQ.php . 114 | |
| Figure 40 : Ultra Vegan D3. (s. d.). [Image]. Holistica. http://www.holistica.fr/fr/nos-produits/ultra-vegan-d3 | 114 |
| Figure 41 : Ovunol. (s. d.). [Image]. Effik. https://effik.fr/produits/ovunol/ | 115 |
| Figure 42 : Gynositol. (s. d.). [Image]. Vidal. https://www.vidal.fr/parapharmacie/gynositol-pdre-oral-175826.html | 116 |
| Figure 43 : Inofolic. (s. d.). [Image]. Laboratoires Genevrier. https://www.laboratoires-genevrier.com/produits/inofolic-caps/ | 116 |
| Figure 44 : Kelp. (s. d.). [Image]. Solgar. https://www.solgar.fr/produits/kelp-iode/ | 117 |
| Figure 45 : Unibiane. (s. d.). [Image]. Pileje. https://solutions.pileje.fr/fr/produit/unibiane-iode | 118 |
| Figure 46 : Oemine iode algue. (s. d.). [Image]. Oemine. https://www.oemine.fr/produit/oemine-iode-algue/ | 118 |
| Figure 47 : Omegabiane. (s. d.). [Image]. Pileje. https://solutions.pileje.fr/fr/produit/omegabiane-dha | 120 |
| Figure 48 : OM3 huile de poissons sauvages. (s. d.). [Image]. OM3. http://www.om3.fr/produit/om3-huile-de-poissons-sauvages/ | 120 |

Figure 49 : Ergy 3. (s. d.). [Image]. Nutergia. https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/circulation-antioxydants/nutergia-ergy-3_BQ.php
..... 121

Tableau 1 : Les différents dosages effectués lors des examens paracliniques [35] , [36] 56

Tableau 2 : Valeurs de l'AMH chez la femme. PIERROT Paul Et Al. (2019, janvier).
Actualités sur le dosage de l'AMH. Diaconat Laboratoire. <https://www.diaconat-laboratoire.fr/images/pdf/actus/LI18-AMH-21.01.19.pdf> 56

Tableau 3 : Benchimol. (2015, 23 mars). Spermogramme - Spermocytogramme. Docteur
Benchimol : Gynécologue-obstétricien à Paris, France. <https://www.docteur-benchimol.com/spermogramme-spermocytogramme.html> [37]..... 58

Liste des abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AG : Acide gras.

AGPI : Acide gras polyinsaturé.

AMH : *Anti-mullerian hormone* ou hormone anti-mullérienne.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AMP : Assistance médicale à la procréation.

AMP/GMP : Adénosine mono-phosphate / Guanosine mono-phosphate.

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

APS : *Autoimmune polyendocrinopathy syndrome*.

ARN : Acide ribonucléique.

CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens de France.

DHA : Docosahexaenoic acid ou acide docosahexaénoïque.

DHEA : Déhydroépiandrostérone.

EFI : *Endometriosis fertility index*.

EPA : *eicosapentaenoic acid* ou acide éicosapentaénoïque.

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique.

FIV : Fécondation in vitro.

FSH : *Follicle stimulating hormone* ou hormone folliculostimulante.

GLUT : Transporteur de glucose.

GMPc : Guanosine mono-phosphate cyclique.

GnRH : *Gonadotropin releasing hormone* ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires.

HAS : Haute autorité de santé.

hCG : *Human chorionic gonadotropin* ou gonadotrophine chorionique humaine.

hMG : Gonadotrophine post-ménopausique humaine.

HTA : Hypertension artérielle.

IA : Insémination artificielle.

ICSI : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde.

IMC : Indice de masse corporelle.

IMSI : *Intra-cytoplasmic morphologically-selected sperm injection* ou injection intracytoplasmique de spermatozoïdes sélectionnés

IOP : Insuffisance ovarienne précoce.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

IST : Infections sexuellement transmissibles.

IVG : Interruption volontaire de grossesse.

LDL : *Low density lipoprotein* ou lipoprotéine de faible densité.

LH : *Luteinizing hormone* ou hormone lutéinisante.

MTHFR : *Méthylène tétrahydrofolate réductase*.

NK : *Natural killer*.

OATS : Oligo-asthéo-tératozoospermie.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PCR : *Polymerase chain reaction* ou réaction en chaîne par polymérase.

ROS : *Reactive oxygen species* ou espèce réactive de l'oxygène.

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation.

SHBG : *Sex hormone binding globulin* ou protéine de liaison des hormone stéroïdes sexuelles.

SHO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

SOD : Superoxyde dismutase.

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques.

StAR : *Steroidogenic acute regulatory protein* ou protéine activatrice de la stéroïdogénèse.

TEC : Transfert d'embryon congelé.

TSH : *Thyroid-stimulating hormone* ou thyroestimuline.

VEGF : *Vascular endothelial growth factor* ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Introduction

L'OMS décrit à ce jour l'infertilité comme une pathologie du système reproducteur définie par l'impossibilité d'obtenir une grossesse après 12 mois de rapports sexuels non protégés.[1]

En France, 15 à 25% des couples hétérosexuels sont concernés par des difficultés à concevoir. Parmi ces couples, on retrouve les statistiques suivantes :

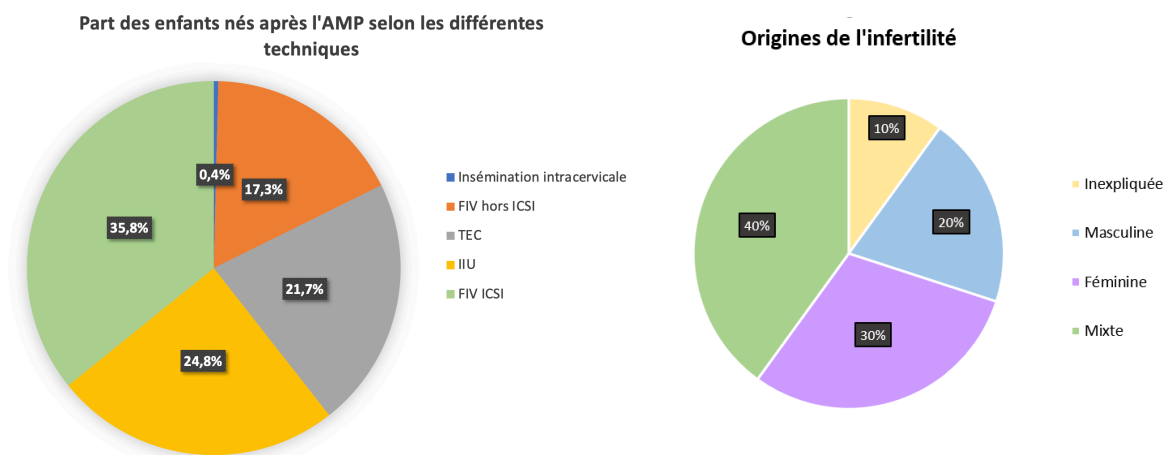


Figure 1 : diagramme représentant la part des enfants nés selon différentes techniques d'AMP et les origines de l'infertilité.

[2]

Dans certains cas, l'infertilité du couple peut se résoudre en améliorant son hygiène de vie et en l'aidant à mieux comprendre la biologie de la reproduction pour concevoir aux moments opportuns. Mais certaines causes nécessitent une aide médicale à la procréation (AMP).

Le diagnostic de l'infertilité au sein du couple est souvent difficile à vivre et à accepter, et l'AMP devient le seul moyen de pouvoir procréer. L'attente, les examens, les traitements parfois très lourds rendent les parcours AMP anxiogènes et complexes en termes de charge physique et psychologique pour les patients.

Le pharmacien d'officine reste à ce jour le seul professionnel de santé disponible tous les jours sans rendez-vous. Il représente un élément clé de l'équipe médicale autour des patients : il doit être capable de les conseiller en termes d'hygiène de vie, de les aider à choisir les thérapies complémentaires à leur traitement et doit savoir répondre à leurs interrogations.

Pour tenir ce rôle précieux, le pharmacien d'officine doit disposer de toutes les connaissances suffisantes concernant la biologie de la reproduction, la santé nutritionnelle et les traitements utilisés dans les protocoles d'AMP.

De plus, la révision de la loi bioéthique, publiée en août 2021 et appliquée à partir de fin septembre 2021, rend possible l'accès à l'AMP pour les couples de femmes ainsi que les femmes célibataires. L'inclusion de ces femmes devrait considérablement augmenter le nombre de patients ayant recours à une AMP en France. En effet, près de 3000 femmes ont déjà fait une demande en centre d'AMP. Le pharmacien d'officine serait ainsi d'autant plus sollicité sur le sujet de l'infertilité, de la procréation et de l'AMP. L'objectif de cette thèse est de faire le point sur les connaissances actuelles des pharmaciens d'officine sur la biologie de la reproduction, l'infertilité et l'AMP. Elle permettra également de rappeler ces connaissances fondamentales afin d'accompagner au mieux les patients rencontrant des difficultés à concevoir qu'ils soient en parcours d'AMP ou pas.

I – Anatomie et physiologie

1) Chez la femme

A. Anatomie de l'appareil reproducteur féminin.

L'appareil génital de la femme est composé de l'utérus, des ovaires, des trompes de Fallope, du vagin et de la vulve.

L'utérus est un organe musculaire creux, d'environ 7 centimètres de long, se trouvant dans la partie moyenne du pelvis. Il est formé de trois parties : le fond utérin, le corps utérin et le col (ce dernier étant séparé du corps utérin par un isthme). Le corps est aplati d'avant en arrière et reçoit sur sa partie la plus postérieure l'implantation des trompes utérines. Le col est en forme de cylindre et son extrémité en forme de dôme fait saillie à l'intérieur du vagin. Le canal du col s'ouvre en ostium externe dans la cavité vaginale, et en ostium interne dans la cavité utérine.

Dans sa position normale, l'utérus est antéfléchi et en antéversion c'est-à-dire que le corps utérin dessine un angle d'environ 120 degrés avec le col et un angle d'environ 30 degrés avec l'axe ombilico-coccygien. Cette position est maintenue grâce aux ligaments ronds qui maintiennent le fond de l'utérus vers l'avant et grâce aux ligaments utérosacrés qui tirent le col utérin vers l'arrière.

On peut également décrire la présence d'une muqueuse, l'endomètre, fortement vascularisée et qui varie en épaisseur au cours du cycle menstruel, ainsi qu'un muscle lisse, le myomètre.

Le vagin est un conduit musculo-membraneux formé d'une muqueuse et d'une tunique musculaire entourée d'une adventice. Son pH est relativement acide.

Les trompes utérines mesurent environ 10 centimètres et s'étendent de chaque côté de l'extrémité supérieure du corps de l'utérus à la paroi latérale du pelvis. Chaque trompe utérine possède une terminaison élargie en forme de cornet bordé de franges appelée infundibulum. Ce dernier s'étale à la surface du pôle tubaire de l'ovaire et permet de diriger les ovocytes dans la lumière de la trompe. Enfin, en dedans de l'infundibulum, on retrouve une dilatation de la trompe appelée ampoule, c'est à cet endroit qu'a lieu la fécondation.

Les trompes utérines possèdent, dans leur muqueuse, des cellules ciliées dont le nombre et la fréquence des battements varient au cours du cycle et qui permettent d'acheminer l'ovule, fécondé ou non, jusqu'à la cavité utérine.

Les ovaires sont des organes ovoïdes, coiffés par le pavillon de chaque trompe utérine, qui mesurent de 2 à 4 centimètres. Ils sont soutenus par trois ligaments : le ligament propre de l'ovaire (reliant le pôle médial de l'ovaire à l'utérus), le ligament suspenseur de l'ovaire (reliant le pôle latéral de l'ovaire à la paroi pelvienne latérale) et le ligament large de l'utérus. Les ovaires ont une fonction endocrine avec la production des hormones sexuelles (progestérone et œstrogène), une fonction exocrine avec la production des ovocytes et sont donc le siège de la folliculogénèse.

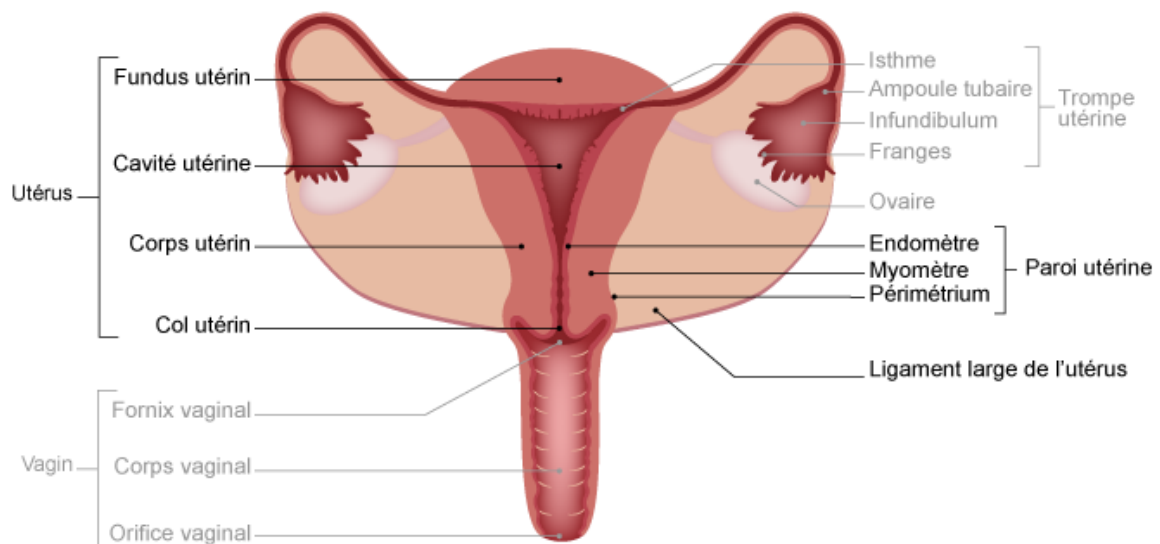


Figure 2: Appareil reproducteur féminin. (s. d.). [Schéma]. <https://www.espacesoignant.com/>

La réserve folliculaire est composée en majorité de follicules primordiaux, ils sont au nombre de 7 millions dès la 20^{ème} semaine de développement embryonnaire, puis 1 million lors de la naissance, pour terminer à 400 000 lors de la puberté. Enfin à partir de 40 ans, il y a ce qu'on appelle une atresie folliculaire qui correspond à une dégénérescence des follicules primordiaux, jusqu'à atteindre un taux de 1000 correspondant au début de la ménopause.

La maturation des follicules correspond aux différents stades d'évolution des follicules primordiaux jusqu'à l'ovulation ; chaque follicule contient un ovocyte et est le siège de la production d'hormones stéroïdes.

Tout d'abord, le follicule primordial, celui-ci est constitué d'un ovocyte I bloqué en prophase I et entouré de cellules précurseurs des cellules de la granulosa. Son diamètre est alors de 35 micromètres.

Le follicule primaire, lui, est toujours composé d'un ovocyte I qui sera entouré par une membrane hyaline et une assise de cellules cubiques aplaties en monocouche. Autour de ce follicule apparaît une membrane conjonctive fibreuse : la membrane de Slavjanski.

Chez le follicule secondaire, les cellules de la granulosa se multiplient et acquièrent les caractéristiques des cellules endocrines stéroïdogènes, la zone pellucide commence à apparaître entre la granulosa et l'ovocyte I. Le stroma se différencie en thèque dont on distingue deux couches : la thèque interne qui contient des cellules stéroïdogènes et la thèque externe qui isole le follicule du reste du stroma.

Le follicule tertiaire ou antral est caractérisé par la présence d'une cavité emplie de liquide folliculaire, l'antrum, au sein de la granulosa. Ce follicule subit une longue croissance grâce, d'une part, à un phénomène d'accroissement ovocytaire et, d'autre part, à un phénomène de multiplication des cellules de la granulosa. La thèque et la granulosa sont, à ce stade, nettement séparées par une lame basale.

Enfin, arrivé à maturité, le follicule porte le nom de follicule de De Graaf et mesure environ deux centimètres de diamètre. La cavité antrale occupe la majeure partie du volume folliculaire et l'ovocyte est situé au sommet d'un amas de cellules de la granulosa appelé *cumulus oophorus* entouré d'une couche unique de cellules péri-ovocytaires appelée *corona radiata*. L'ovocyte I a alors achevé ses activités de biosynthèse et mesure environ 120 micromètres de diamètre. Le follicule est alors prêt pour l'ovulation.

Après l'ovulation, le follicule de De Graaf se transforme en corps jaune. La membrane de Slavjanski disparaît tandis que les cellules de la granulosa se transforment en grandes cellules lutéales produisant la progestérone. Les cellules de la thèque interne vont, quant à elles, former les petites cellules lutéales produisant des œstrogènes, des androgènes et la progestérone.

Les ovaires, grâce aux follicules, vont permettre la stéroïdogénèse ovarienne. C'est un processus qui nécessite une coopération entre les cellules de la granulosa et les cellules de la thèque interne. Ces deux entités sont respectivement sous le contrôle de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH).

Ces gonadotrophines sont sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

En effet, les neurones du noyau arqué situé dans l'hypothalamus synthétisent la GnRH. Cette sécrétion est pulsatile, avec une pulse toutes les 90 minutes pendant la phase folliculaire et

toutes les 120 minutes pendant la phase lutéale. La GnRH agit ensuite sur les cellules gonadotropes de l'anté-hypophyse qui expriment des récepteurs spécifiques à la GnRH. On aboutit à la sécrétion, pulsatile également, des gonadotrophines, la FSH et la LH. Ces dernières, en agissant sur les ovaires, permettront la synthèse d'œstrogène et progestérone.

Cet axe gonadotrope fait l'objet de deux types de rétrocontrôles : un rétrocontrôle négatif et un rétrocontrôle positif. Une augmentation modérée de la concentration d'œstradiol circulant inhibe la sécrétion de GnRH et par conséquent la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH. Une concentration élevée de progestérone inhibe aussi la libération de GnRH. On a donc là un mécanisme de rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope. Les follicules sécrètent également des glycoprotéines, les inhibines, qui jouent un rôle dans la régulation de la folliculogénèse en étant capables d'exercer un rétrocontrôle négatif préférentiellement sur la sécrétion de FSH.

Le rétrocontrôle positif, lui, est dû à une augmentation brutale de la concentration d'œstradiol au-delà de 150 à 200 pg/ml. Une concentration élevée d'œstradiol, en présence d'une faible concentration de progestérone, augmente considérablement la réponse des cellules gonadotropes à la GnRH et entraînent par la suite une décharge massive de FSH et LH.

[3], [4], [5], [6], [7]

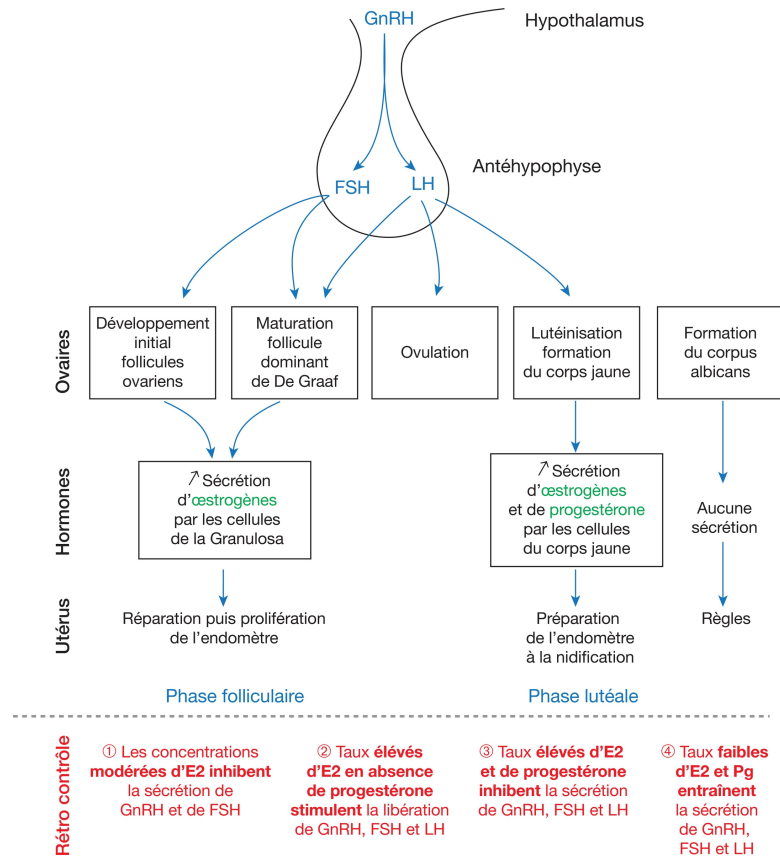


Figure 3 : Lacour, Bernard ; Belon, Jean-Paul. (2016). Action de la FSH et de la LH sur les ovaires, conséquences hormonales, actions utérines, rétrorégulation. [Schéma]. Physiologie humaine

B. Physiologie du cycle menstruel

Le cycle ovarien comprend la reprise de l'ovogenèse (l'ovocyte I est bloqué au stade de la prophase de la 1^{ère} méiose depuis la vie fœtale), les sécrétions hormonales ovariennes indispensables à l'ovulation, les modifications utérines pour la fécondation et la préparation de l'endomètre à la nidation.

Le cycle commence avec la phase folliculaire.

La croissance du follicule est, dans un premier temps, indépendante de la FSH jusqu'à un diamètre de 2 à 4 millimètres. Ensuite la croissance nécessite obligatoirement l'action de la FSH. Il y a une première phase que l'on appelle phase de recrutement. Lors de cette phase, on a une croissance terminale d'un petit groupe de follicule grâce à l'élévation plasmatique progressive de la FSH. Ensuite, dès le 7^{ème} jour du cycle, le follicule qui a le plus fort index mitotique et le diamètre le plus grand est sélectionné pour continuer jusqu'à l'ovulation. Les autres follicules vont alors évoluer vers l'atrésie.

Le follicule dominant va continuer son développement tandis que la concentration plasmatique de FSH diminue grâce au rétrocontrôle négatif exercé par l'augmentation modérée de l'œstradiol produit par le follicule.

La chute du taux de FSH provoque aussi un mécanisme de maturation au sein du follicule dominant qui rend celui-ci réceptif à la seconde gonadotrophine hypophysaire, la LH.

Vers le 13^{ème} jour du cycle, l'augmentation brutale du taux d'œstradiol produit par le follicule va entraîner un rétrocontrôle positif au niveau de l'hypothalamus, permettant ainsi une décharge massive de FSH et de LH par l'hypophyse. C'est cette décharge de LH qui initie la rupture du follicule de De Graaf, et donc l'ovulation, généralement de 24 à 36 heures après son commencement. La production ovarienne d'œstradiol chute ensuite entre l'intervalle séparant le pic de LH et l'ovulation.

Au niveau de l'endomètre, on observe plusieurs étapes lors de cette phase folliculaire. Dans un premier temps, une phase de desquamation a lieu, entre le 1^{er} et le 4^{ème} jour du cycle, qui correspond aux menstruations. Ce phénomène est la conséquence d'une chute des taux plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone due à la dégénérescence du corps jaune entraînant une nécrose des glandes, du chorion et des vaisseaux. Il ne reste plus que la zone résiduelle, épaisse de 0,5 mm, qui persiste. Dans un deuxième temps, entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour du cycle, on observe une phase de régénération qui est possible grâce à la sécrétion d'œstradiol stimulant

la croissance de l'endomètre et régénérant l'épithélium de surface, les glandes et le chorion. Enfin, entre le 9^{ème} et le 14^{ème} jour du cycle, c'est la phase de prolifération au cours de laquelle l'endomètre continue sa croissance, les glandes et les artérioles s'allongent entraînant un début de spiralisation de ces artérioles.

Lors de l'ovulation, l'ovocyte II est expulsé avec le cumulus. Il achève sa maturation avec une reprise de la méiose jusqu'à la métaphase II.

Une fois l'ovulation terminée, le follicule de De Graaf, vidé de son contenu, s'affaisse et se plisse ; c'est le follicule déhiscent qui va se transformer en corps jaune.

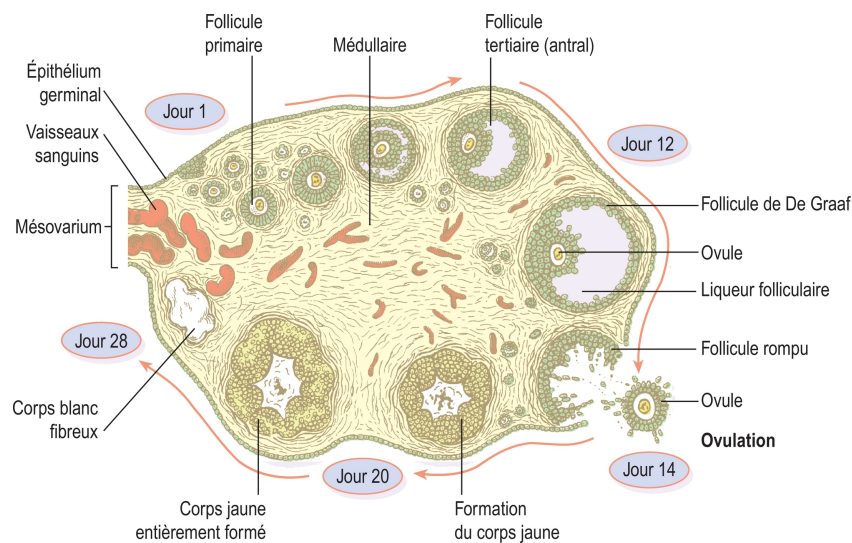


Figure 4 : Waugh A., Grant A. Ross Et Wilson. (2011). Coupe d'ovaire et stades de développement des follicules [Schéma]. Anatomie et physiologie normales et pathologiques.

Le cycle, continue avec la phase lutéale.

Sous l'effet de la LH, le corps jaune va sécréter de la progestérone et de l'œstradiol pendant environ quatre jours ce qui permet le maintien de la fenêtre d'implantation, correspondant à la période de réceptivité utérine optimale vis à vis d'un éventuel blastocyste. Ensuite, en l'absence de fécondation, le corps jaune entre dans une période de dégénérescence corrélant une baisse des taux de progestérone et d'œstradiol, et aboutissant à la formation d'un *corpus albicans* au 28^{ème} jour du cycle. Ce phénomène d'apoptose du corps jaune est appelé lutéolyse.

En cas de fécondation, la production d'hCG par le trophoblaste embryonnaire permet le maintien du corps jaune et donc permet à ce dernier d'éviter la lutéolyse. Il sera ensuite indispensable notamment dans le maintien de la grossesse en sécrétant les stéroïdes sexuels jusqu'à ce que le placenta prenne le relais en fin de 1^{er} trimestre.

Au niveau de l'endomètre, on observera deux phases. La phase de transformation glandulaire qui a lieu entre le 15^{ème} et le 21^{ème} jour du cycle, et qui permet aux glandes, sous l'effet de la progestérone et de l'œstrogène, de devenir plus longues et sinueuses. La spiralisation des artérioles s'accroît. Enfin, entre le 22^{ème} et le 28^{ème} jour, c'est la phase de sécrétion glandulaire. Les glandes deviennent très contournées, le glycogène produit sous l'effet de la progestérone est excrété hors de la cellule et les artérioles atteignent leur spiralisation maximale.

[3], [4], [5], [7], [8]

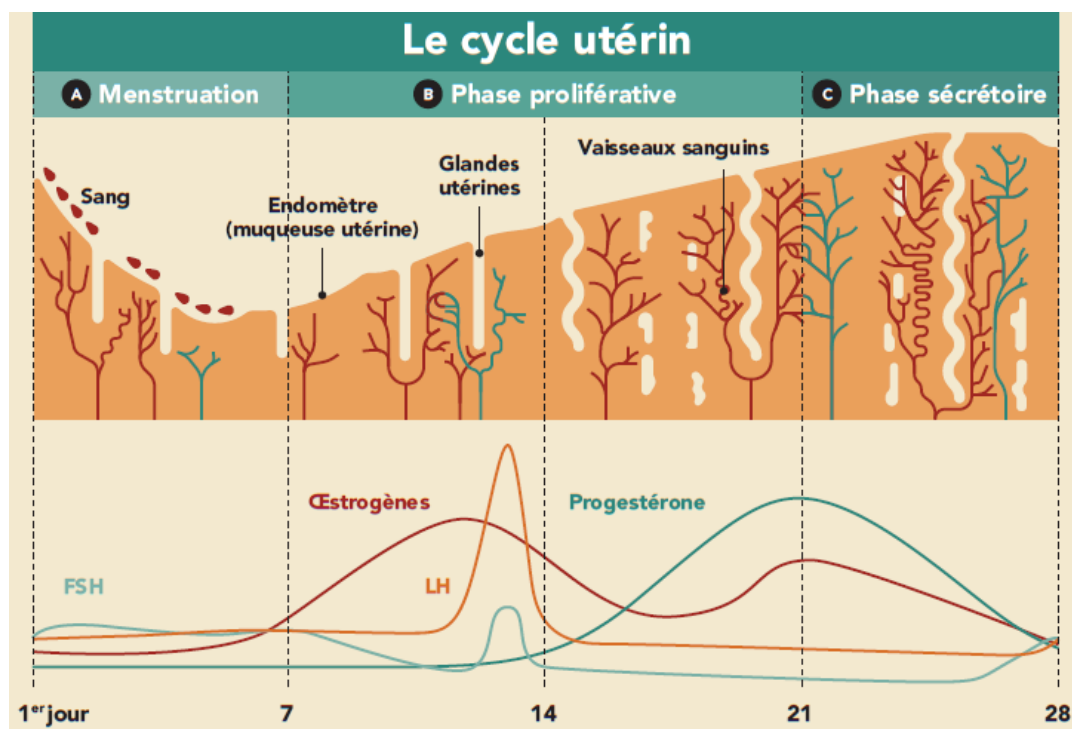


Figure 5 : Le cycle utérin. (s. d.). [Schéma]. <https://pulsations.hug.ch/article/le-cycle-menstruel>.

2) Chez l'homme : Anatomie et physiologie de l'appareil reproducteur masculin

L'appareil génital masculin est composé du pénis, des testicules, des voies excrétrices comprenant les canaux efférents, l'épididyme, le canal déférent, l'urètre et des glandes annexes comprenant la prostate, la glande de Cowper, la vésicule séminale.

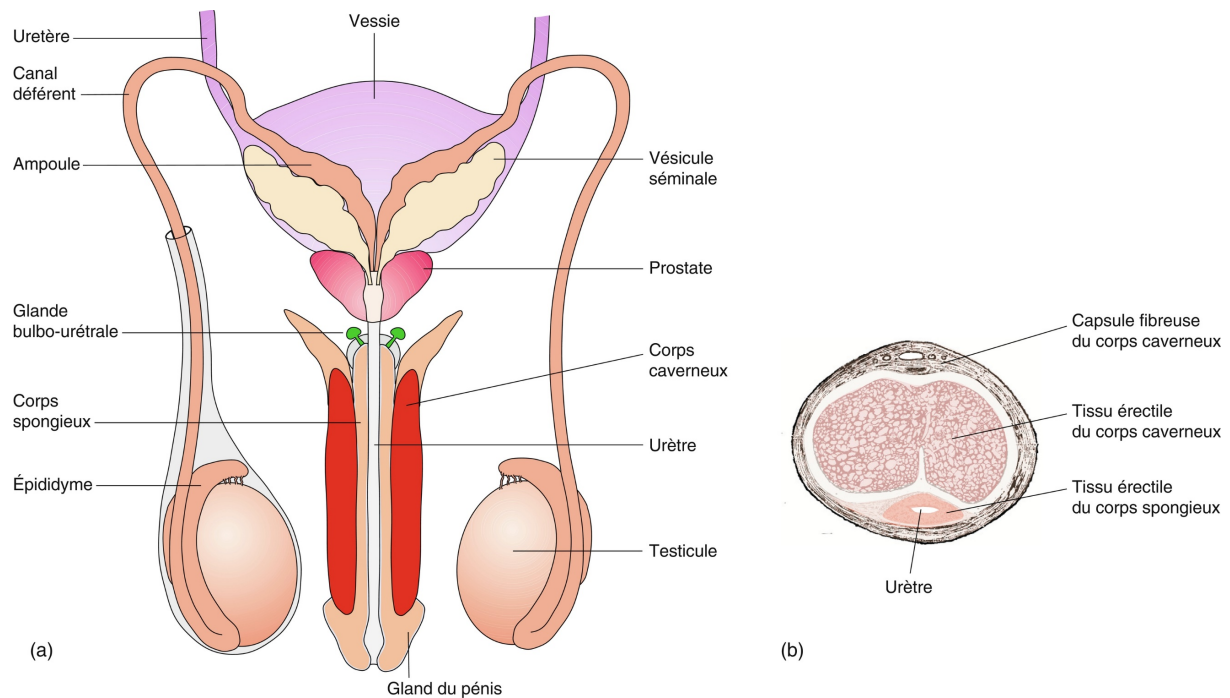


Figure 6 : L. Weiss, R.O. Greep. (1977). (a) Représentation schématique d'une vue postérieure du système reproducteur masculin adulte pour montrer les structures principales. (b) Une coupe transversale de la partie médiane du pénis [Schéma].
Histology.

L'épididyme est un long canal situé contre la paroi du testicule et divisé en trois parties, la tête, le corps et la queue. Ce canal permet le transit et la maturation des spermatozoïdes.

Le canal déférent fait suite à l'épididyme, et permet la modification de la composition biochimique du liquide séminal. Il relie l'épididyme au canal éjaculateur.

Ce dernier est formé de l'union du canal déférent et de la vésicule séminale. Il chemine au sein de la prostate et rejoint l'urètre prostatique.

La vésicule séminale est un organe glandulaire situé entre la vessie et le rectum qui permet de sécréter une grande partie du plasma séminal. La prostate est également un organe glandulaire dont les sécrétions entrent dans la composition du plasma séminal. Enfin, les glandes de Cowper interviennent aussi dans la production de liquide séminal.

L'urètre est divisé en trois parties : l'urètre prostatique au sein de la prostate, l'urètre membraneux situé de l'extrémité de la prostate à l'origine du pénis et l'urètre spongieux situé au niveau du pénis. Le pénis, lui, contient les formations érectiles que sont le corps spongieux et le corps caverneux.

Les deux testicules sont des masses ovoïdes situées dans le scrotum pesant environ 20 grammes et mesurant environ 5 cm sur 3 cm. Chaque testicule est coiffé par l'épididyme, qui mesure 5 cm de long et se poursuit par le canal déférent.

Le testicule est enveloppé d'une albuginée, constituée essentiellement de fibres de collagène, d'où partent des cloisons radiaires, les *septa testis*, qui délimitent 200 à 300 lobules testiculaires par testicule. Chaque lobule contient deux à trois tubes séminifères pelotonnés, dans lesquels sont élaborés les spermatozoïdes. La paroi des tubes séminifères contient deux types de cellules : les cellules de la lignée germinale qui sont à différents stades de maturation, les plus immatures (les spermatogonies) étant situées contre la lame basale, les cellules matures (les spermatozoïdes) étant à l'autre extrémité, donc près de la lumière du tube séminifère ; et les cellules de Sertoli qui apportent un soutien mécanique et nutritif aux cellules germinales et qui assurent également la libération des spermatozoïdes dans la lumière et la sécrétion de liquide qui circule dans les voies génitales.

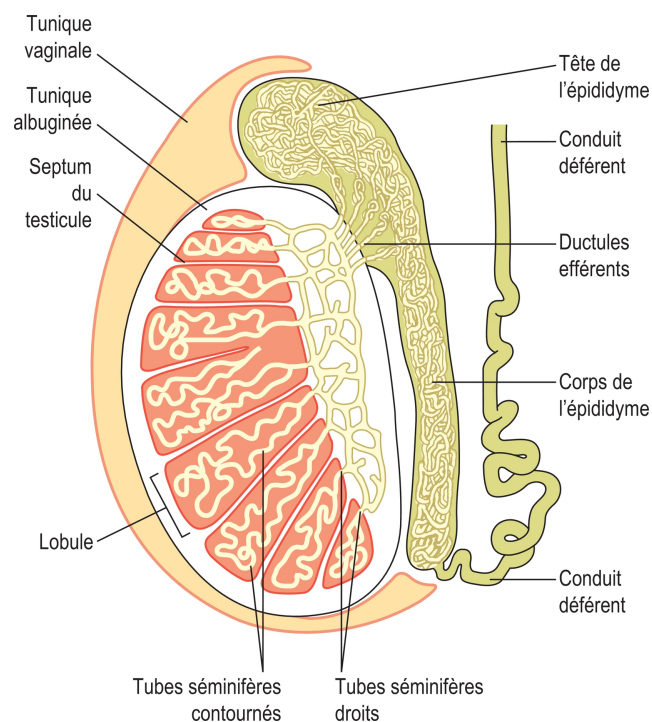


Figure 7 : Waugh A., Grant A. Ross Et Wilson. (2011). Coupe longitudinale d'un testicule et du conduit déférent [Schéma]. Anatomie et physiologie normales et pathologiques.

Entre les tubes séminifères, on retrouve les cellules de Leydig, cellules endocrines qui permettent l'élaboration des androgènes.

Le testicule a donc une fonction exocrine avec la formation de spermatozoïdes et une fonction endocrine avec la sécrétion d'androgènes.

Les androgènes sont biosynthétisés, pour une grande partie, à partir du cholestérol et grâce au bagage enzymatique contenu dans les cellules de Leydig. Dans un premier temps, le cholestérol est transporté vers les mitochondries par un mécanisme dépendant de la LH et régulé par une protéine de transfert dite protéine activatrice de la stéroïdogénèse appelée StAR ; ce transfert du cholestérol est l'étape limitante de la stéroïdogénèse. S'ensuit ensuite une cascade de réactions permettant de transformer, grâce au cytochrome P450, le cholestérol en prégnénolone elle-même convertie en DHEA. Enfin, cette DHEA sera transformée en androstènedione grâce à un complexe d'enzyme déshydrogénase-isomérase puis en testostérone via une 17- β -hydroxystéroïde déshydrogénase.

La spermatogenèse, elle, se déroule dans les cellules de la lignée germinale. Elle dure 74 jours et débute à la puberté. Les spermatozoïdes libérés dans la lumière des tubes séminifères sont immobiles, sans aucun pouvoir fécondant. Leur maturation nécessite de transiter dans l'épididyme.

La spermatogenèse s'initie avec le développement des spermatogonies. Il en existe trois types : Ad, Ap et B qui se multiplient par mitose. Une spermatogonie Ad se divise en deux cellules filles, une cellule Ad qui assure le renouvellement des cellules souches et une cellule Ap qui va se diviser pour donner deux spermatogonies B.

Ces spermatogonies B vont, à leur tour, se diviser et former des spermatocytes I au sein desquels débute la première division de méiose caractérisée par une longue prophase et permettant d'aboutir, après réduction chromatique, aux spermatocytes II. Ces derniers vont débiter la seconde division méiotique et permettre de former les spermatides.

Enfin, les spermatides, qui sont de petites cellules rondes, vont se transformer en spermatozoïdes en acquérant un acrosome et un axonème du flagelle, en condensant sa chromatine, et en éliminant une grande partie du cytoplasme.

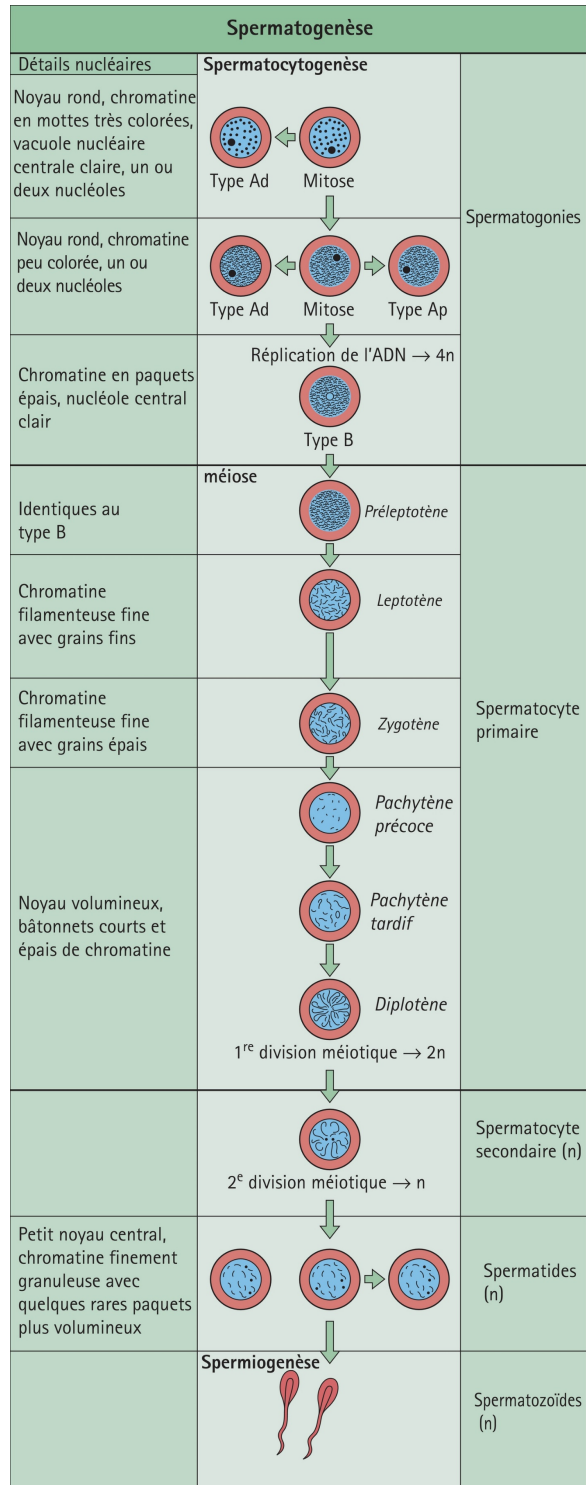


Figure 8 : Stevens A., Lowe J. (2006). Spermatogénèse et méiose [Schéma]. Histologie humaine.

On obtient donc un spermatozoïde qui est une cellule allongée de 60µm composée de trois parties : la tête, le col et la queue elle-même divisée en trois parties.

La tête contient le noyau à chromatine dense, la partie antérieure du noyau est recouverte par l'acrosome qui contient les enzymes hydrolytiques.

Le col contient la plaque basale qui est une structure dense. Il comprend également un centriole proximal (formé de triplets de microtubules) avec des colonnes segmentées autour, ainsi qu'un centriole distal à partir duquel prend naissance l'axonème.

Enfin, en arrière du col, démarre la queue composée d'un flagelle décrit en trois parties : la pièce intermédiaire composée d'une gaine de mitochondries, la pièce principale entourée de fibres denses et la pièce terminale.

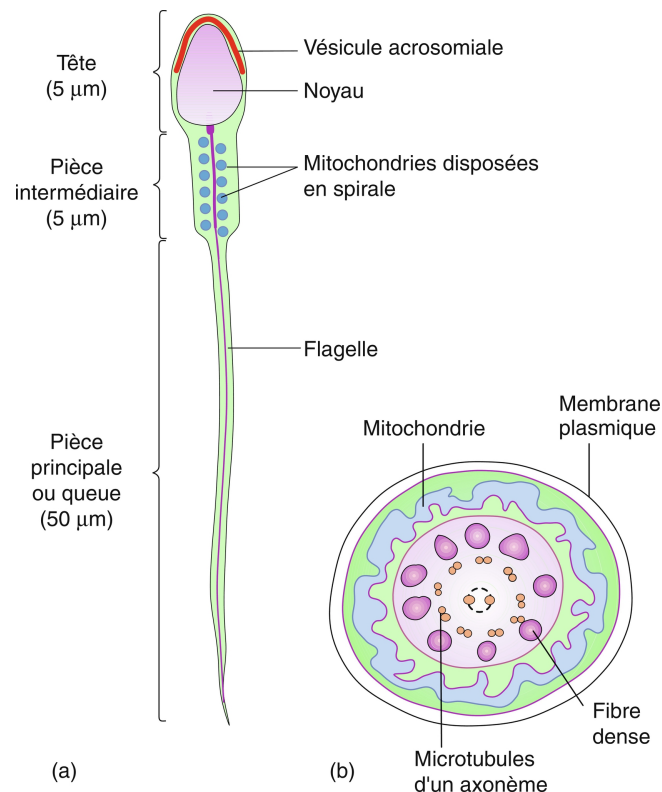


Figure 9 : Pocock, Gillian ; Richards, Christopher D. ; Richards, David A. (2019). Schéma d'un spermatozoïde mature en coupe longitudinale (a) et en coupe transversale de la pièce intermédiaire (b). [Schéma]. Physiologie humaine et physiopathologie.

La réalisation de la spermatogenèse est permanente à partir de la puberté. Elle est maximale à l'âge de 20 à 30 ans et correspond à la production de 200 à 300 millions de spermatozoïdes par jour. Ensuite la production diminue d'environ 50% au-delà de 50 ans.

La spermatogenèse est soumise à une régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Comme chez la femme, la GnRH va être produite par les neurones de l'hypothalamus de manière pulsatile pour conduire à la production et sécrétion hypophysaires des gonadotrophines LH et FSH. La LH va donc permettre de stimuler la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig et la FSH va activer indirectement la spermatogenèse en agissant sur les cellules de Sertoli.

La testostérone est à l'origine du rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope.

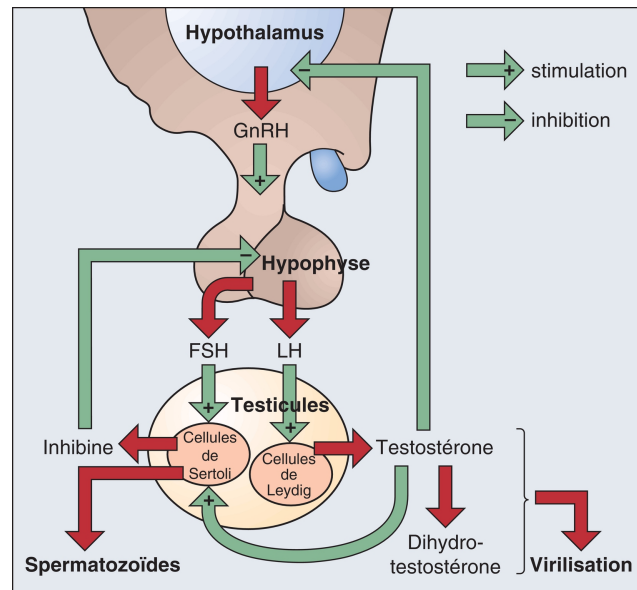


Figure 10 : Marshall W.J., Bangert S.K. (2005). Contrôle de la fonction testiculaire par les gonadotrophines hypophysaires [Schéma]. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic.

Pour permettre le bon déroulement du rapport sexuel, une érection doit avoir lieu. Chez l'homme, il y a tout d'abord une flaccidité, avec un tonus alpha-adrénergique inhibiteur de l'érection et des résistances caveuses et artérielles élevées. Puis arrive la phase de tumescence avec une annulation de ce tonus alpha-adrénergique, une sécrétion de médiateurs pro-érectiles comme le monoxyde d'azote, le GMP ou l'AMP, un effondrement des résistances vasculaires et une augmentation du volume sanguin dans les corps caverneux. Enfin, arrive la phase d'érection à proprement parler avec une augmentation de la pression intra-caverneuse, une diminution du retour veineux et une rigidité de la verge.

[3], [4], [5], [6], [7], [8]

3) La fécondation, l'implantation et la nidation de l'œuf.

Au cours d'un rapport sexuel, environ 3ml de liquide séminal sont libérés lors de l'éjaculation. Cela revient à déposer dans le vagin de la femme environ 200 millions de spermatozoïdes. Ces spermatozoïdes vont donc avoir pour but de rejoindre l'ovule présent dans la trompe de Fallope. Pour cela ils doivent traverser la glaire cervicale dans un premier temps. Cette glaire cervicale, chez la femme, se transforme au moment de l'ovulation, sous l'effet des œstrogènes, pour devenir fluide, filante et transparente permettant ainsi le passage des spermatozoïdes dans

l'utérus. Le pH de la glaire devient alcalin permettant de protéger les spermatozoïdes du pH acide environnant. Dans un deuxième temps, les spermatozoïdes traversent l'utérus et atteignent la trompe de Fallope grâce à la mobilité de leur flagelle et à la contraction des muscles lisses de l'utérus.

Il faut savoir que les gamètes mâles et femelles ont une durée de viabilité limitée dans l'appareil reproducteur féminin, l'ovule ne reste viable que 24 à 48 heures après l'ovulation tandis que les spermatozoïdes restent viables environ 5 jours.

Pour être capables de féconder l'ovule, les spermatozoïdes doivent subir une capacitation. Ce processus dure quelques heures et pendant ce temps, la réaction acrosomique a lieu, permettant la fusion de la vésicule acrosomiale avec la membrane plasmique adjacente. Les spermatozoïdes sont alors activés et peuvent se lier à la zone pellucide et pénétrer l'ovule.

L'œuf fécondé va ensuite, dans un premier temps, terminer sa deuxième division méiotique (l'ovocyte II s'étant arrêté dans sa deuxième division méiotique). Il va, par la suite, engendrer ce qu'on appelle une réaction corticale afin d'éviter la polyspermie.

Enfin, il va entraîner des modifications empêchant la régression du corps jaune et l'excrétion de l'endomètre. L'œuf se trouve alors sous forme de zygote diploïde après fusion des noyaux de l'ovule et du spermatozoïde, et commence à sécréter la gonadotrophine chorionique humaine qui maintient le corps jaune lui permettant de continuer à sécréter de la progestérone nécessaire pour la suite de la grossesse. Cette hCG est détectable dans la circulation sanguine maternelle à partir du 10^{ème} jour qui suit l'ovulation, et son taux continuera d'augmenter jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse.

Le zygote commence ensuite à se diviser par mitose pour atteindre, 4 jours après la fécondation, le stade de morula composé d'un amas de 16 à 32 cellules (ou blastomères). Après un phénomène de compaction, l'œuf passe du stade de morula au stade de blastocyste au 5^{ème} jour après la fécondation, il contient une centaine de cellules et est entouré d'une zone pellucide. Au 6^{ème} jour, le trophoblaste, qui permettra la formation du placenta par la suite, devient nettement visible.

Durant les 4 premiers jours suivant la fécondation, la migration tubaire a lieu en même temps que la division cellulaire de l'œuf. Elle permet le passage de l'œuf du tiers externe de la trompe à la cavité utérine. Pendant les 3 premiers jours, cette migration est discontinue et relativement lente puisque l'œuf se déplace assez lentement dans la lumière tubaire pour atteindre la jonction utéro-tubaire au 4^{ème} jour de son développement, donc au stade de morula. Au 5^{ème} jour, donc au stade de blastocyste, l'œuf est propulsé dans la cavité utérine, puis il va flotter dans cette

cavité utérine, jusqu'au 6^{ème} jour au cours duquel l'œuf va éclore et commencer son processus d'implantation dans l'endomètre.

L'implantation définit les différentes étapes qui vont permettre la pénétration complète de l'œuf dans l'endomètre. Ce phénomène se déroule à cheval sur deux semaines : elle débute à la fin de la première semaine de fécondation, au 6^{ème} jour (ou 20^{ème} jour du cycle menstruel), et se termine à la fin de la deuxième semaine, au 12-13^{ème} jour de la fécondation (ou 26-27^{ème} jour du cycle menstruel). On considère qu'elle est terminée quand l'œuf est totalement dans l'endomètre. Pour que l'implantation ait lieu normalement, l'œuf doit se trouver dans la cavité utérine, il doit être au contact d'un endomètre réceptif, c'est-à-dire prêt à le recevoir et à l'accepter (c'est ce qu'on appelle la fenêtre d'implantation) et il doit être au stade de blastocyste éclos, c'est-à-dire débarrassé de sa zone pellucide. Le fait qu'il soit éclos va dénuder le trophoblaste qui va ainsi pouvoir s'accrocher à l'endomètre. Le trophoblaste a un rôle d'adhésion, de fixation et d'invasion de l'œuf dans l'endomètre ainsi qu'un rôle nutritionnel. Enfin, au niveau immunologique, l'œuf n'est pas rejeté grâce à l'expression de l'antigène HLA-G par le trophoblaste qui inhibe la réaction de rejet en bloquant l'action des lymphocytes NK maternels.

Physiologiquement, la grossesse débute donc au moment de la fécondation.

[3], [4], [5], [7], [8]

II - Infertilité et principales causes

Il est indispensable d'avoir toutes les connaissances concernant l'anatomie et la physiologie des appareils reproducteurs masculin et féminin afin de comprendre les causes principales d'infertilité.

L'infertilité entraîne l'infécondité qui est définie comme l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers [9].

1) Infertilité féminine.

A. Le syndrome des ovaires polykystiques.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la cause la plus fréquente d'infertilité féminine et concerne entre 8 et 20% des femmes [8]. Le SOPK se caractérise par des cycles plus longs dus à des troubles de l'ovulation (voire anovulation), une hyperandrogénie, une accumulation de nombreux petits follicules (au minimum une vingtaine par ovaire) dans les ovaires. Le diagnostic de SOPK repose donc sur la constatation d'au moins deux des trois critères cités précédemment.

Le diagnostic biologique repose sur un dosage hormonal effectué entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle menstruel. Il permet de doser l'œstradiol, la LH, la FSH, la prolactine, les androgènes, et l'AMH. Cette dernière permet d'évaluer le nombre de petits follicules (ce qu'on appelle la réserve ovarienne) présents dans les ovaires, un taux supérieur à la norme selon l'âge de la femme fera suspecter un développement multifolliculaire anormalement excessif.

Dans le SOPK, la maturation folliculaire est bloquée par l'excès d'androgènes et les follicules immatures s'accumulent, sans follicule dominant. C'est pourquoi, sur le bilan biologique on retrouve une élévation des androgènes et une inversion du rapport FSH/LH. Le taux basal de LH est anormalement élevé chez la majorité des femmes atteintes, et il n'augmente pas en milieu du cycle alors que c'est la décharge massive de LH au milieu du cycle qui permet de déclencher l'ovulation.

Lors d'une échographie pelvienne, on observera un volume ovarien important et un développement multifolliculaire accru, sans présence de kyste.

Les causes du déséquilibre hormonal entraînant un SOPK ne sont pas clairement identifiées mais seraient très certainement multifactorielles, avec une origine probablement génétique, épigénétique, nutritionnelle ou environnementale.

B. L'insuffisance ovarienne prématurée.

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une aménorrhée de plus de quatre mois survenant avant l'âge de 40 ans, avec un taux élevé de FSH sur deux dosages à un mois d'intervalle. L'IOP touche environ 1% des femmes [10].

Elle se caractérise soit par une absence de puberté soit par une aménorrhée (primaire ou secondaire).

Pour une grande partie des femmes atteintes, l'IOP peut s'observer après avoir eu des cycles réguliers pendant plusieurs années et également après avoir eu une période de fertilité normale. Au cours d'une IOP, on peut observer une anomalie de la formation du pool folliculaire, un blocage de la maturation des follicules ou un épuisement rapide du stock folliculaire.

Aujourd'hui, 80% des IOP sont d'origine inconnue [10]. Pour le reste, plusieurs étiologies ont été mises en avant.

L'étiologie auto-immune a été suspectée en raison de l'association fréquente de l'IOP à des pathologies comme le diabète de type 1, l'insuffisance surrénalienne ou les pathologies thyroïdiennes. L'IOP peut aussi faire partie d'un syndrome endocrinien auto-immun appelé APS et est également retrouvée lors de pathologies telles que le lupus, la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde.

Les causes iatrogènes telles que la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie pelvienne peuvent expliquer la présence d'une IOP. En effet, certaines chimiothérapies peuvent entraîner une altération de la fonction ovarienne réversible ou définitive par déplétion du pool de follicule ou bien par blocage de la maturation folliculaire dus à des lésions de l'ADN induisant l'apoptose des follicules en croissance et des follicules primordiaux. Les alkylants font partie des agents les plus toxiques. La radiothérapie entraîne également une toxicité par l'action des radiations ionisantes sur les cellules gonadiques. Une dose supérieure à 6 Gray sur le pelvis d'une femme adulte serait responsable d'insuffisance ovarienne significative voire définitive [11].

Les anomalies génétiques donnant lieu à des IOP sont nombreuses. Parmi celles-ci on retrouve majoritairement les anomalies liées au chromosome X comme le syndrome de Turner, ou le syndrome de l'X fragile. Mais il existe également des IOP expliquées par des mutations autosomiques comme dans le syndrome de Perrault ou dans la galactosémie.

Enfin, quelques IOP ont été décrites à la suite d'ovarites secondaires au virus des oreillons.

C. Les pathologies tubaires.

Les pathologies tubaires représentent 30 à 40% des causes d'infertilité [8].

Elles peuvent se situer dans la partie proximale ou bien dans la partie distale. Lors d'une pathologie tubaire proximale on retrouve comme étiologie les infections sexuellement transmissibles comme le Chlamydiae, les polypes, l'endométriase ou bien une conséquence post-chirurgicale. Les infections sexuellement transmissibles peuvent entraîner des salpingites

qui auront pour conséquence de laisser des cicatrices fibreuses pouvant obstruer la trompe. Pour les pathologies tubaires distales on retrouve les mêmes étiologies qui peuvent donc amener à un hydrosalpinx ou bien un hématosalpinx. L'hydrosalpinx est une obstruction complète du pavillon de la trompe avec disparition des franges et distension liquidienne de la partie distale [12]. L'hématosalpinx relève du même mécanisme mais avec un contenu hématique.

On peut également retrouver une obstruction partielle, un rétrécissement du pavillon de la trompe appelé phimosis. Ce dernier peut ne pas empêcher le passage des spermatozoïdes dans la trompe et la fécondation, en revanche il peut être à l'origine d'un blocage de l'embryon dans la trompe et entraîner une grossesse extra-utérine.

Le diagnostic des pathologies tubaires se réalise à l'aide de l'hystérosalpingographie.

La fertilité sera donc très nettement diminuée si une seule trompe rencontre ce type de pathologie, la stérilité sera complète si les deux trompes sont obstruées.

D. Les anomalies utérines.

Les malformations utérines sont retrouvées chez 8% des femmes infertiles, 13% des femmes ayant eu une fausse couche spontanée et 25% des femmes souffrant de fausses couches spontanées à répétition [8]. On retrouve plusieurs types de malformations : l'utérus cloisonné, l'utérus unicorne ou bicorne, la synéchie utérine, et les fibromes.

La plupart des malformations utérines peuvent s'expliquer par un défaut ou arrêt de développement lors du développement du système génital féminin notamment par absence de migration ou migration incomplète des canaux de Müller, par défaut de fusion des canaux de Müller ou encore par un défaut de résorption de la cloison inter-müllérienne. Ces anomalies utérines seront visibles à l'échographie pelvienne et endovaginale.

L'utérus unicorne est une malformation utéro-vaginale rare, due à une aplasie unilatérale et donc au développement d'un seul canal de Müller. Il en existe deux formes : l'utérus dit « unicorne vrai » et l'utérus dit « pseudo-unicorne ».

Dans le cas de l'utérus unicorne vrai il n'existe qu'une seule trompe reliant, d'un seul côté, l'ovaire à la corne utérine existante. De l'autre côté, l'aplasie peut être unilatérale complète c'est à dire sans trompe ni ovaire, totale avec un ovaire mais pas de trompe ou subtotale où la trompe et l'ovaire existent, mais il n'y a pas de corne utérine rudimentaire.

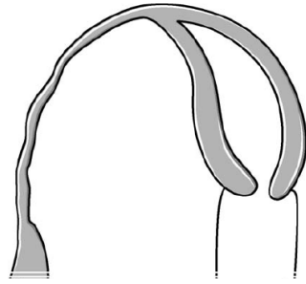


Figure 11 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). *Utérus unicorne univervical* [Illustration]. <https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite>

L'utérus pseudo-unicorné, lui est constitué d'une corne complète, avec une trompe, un ligament rond, un héli-utérus formé d'un corps, d'un col, et d'un isthme. De l'autre côté, le développement de la corne rudimentaire est variable.

Sous l'effet d'un fonctionnement altéré des ovaires, les chances de grossesse sont réduites. Mais il existe également un risque accru de fausses couches et de grossesses extra-utérines dues à la formation anatomique particulière.

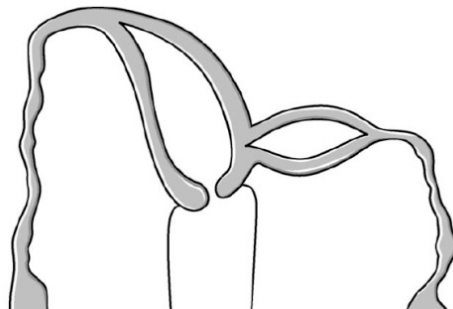


Figure 12 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). *Utérus pseudo-unicorné* [Illustration]. <https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite>

Lors d'un défaut de fusion des canaux de Müller, l'utérus devient alors un utérus bicorne. Comme pour l'utérus unicorné, il en existe deux formes : l'utérus bicorne bicervical et l'utérus bicorne unicervical.

L'utérus bicorne bicervical est composé de deux cavités utérines complètement cloisonnées jusqu'à l'orifice cervical interne.

Quant à l'utérus bicorne unicervical, il sera lui-même divisé en quatre catégories selon la nature de la malformation : parfait, simple, à cornes inégales ou à fond échancré.

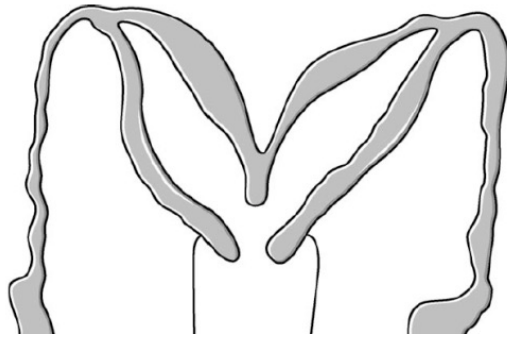


Figure 13 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). Utérus bicorne univertical [Illustration]. <https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite>

Dans ces deux cas, le taux de fausses couches augmente considérablement. L'implantation de l'embryon est aussi compromise.

L'utérus didelphe est une « variante » de l'utérus bicorne. En effet, il est formé de deux cornes et deux cols complètement séparés mais accolés. En revanche, il serait de meilleur pronostic pour la grossesse.

Enfin, lorsqu'un défaut de résorption de la cloison inter-müllérienne a lieu, on assiste à la formation d'un utérus cloisonné. Cette malformation, qui se manifeste par la présence d'une cloison de séparation interne de l'utérus, se divise elle aussi en plusieurs catégories selon l'importance de cette cloison : on peut alors obtenir un utérus cloisonné total, subtotal, corporéale, ou à fond arqué.

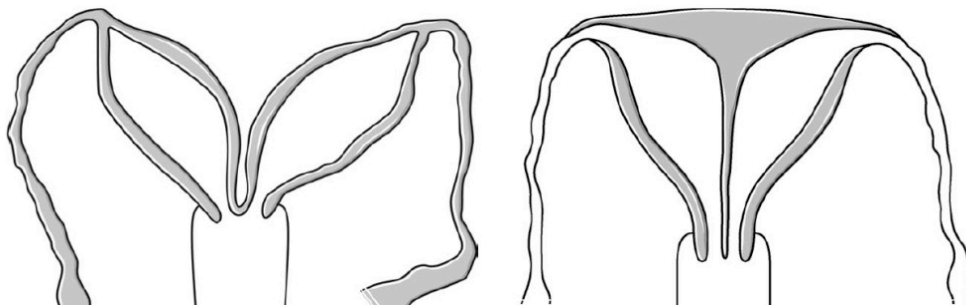


Figure 14 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). Utérus cloisonné subtotal à gauche, utérus cloisonné total à droite [Illustration]. <https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite>

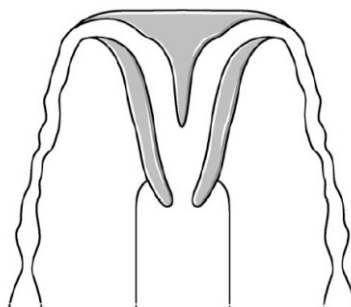


Figure 15 : Porcu.G, & Heckenroth.H. (2005). Utérus cloisonné corporéal [Illustration]. <https://www.em-consulte.com/article/30293/malformations-uterines-et-infertilite>

On assiste alors à une augmentation du taux de fausses couches précoces et tardives. De plus, la cloison serait anormalement vascularisée et innervée, ce qui rendrait l'implantation de l'embryon plus difficile. [13]

La différence entre un utérus cloisonné et un utérus bicorne repose essentiellement sur la taille de l'échancrure du fond utérin qui sera inférieure à 10mm pour l'utérus bicorne et supérieure à 10mm pour l'utérus cloisonné.

Les synéchies utérines correspondent à des adhérences intra-utérines. Ce sont des accolements ou brides intra-utérines plus ou moins étendues. Elles peuvent être uniques ou multiples, siéger au niveau du col (synéchie intra-cervicale), de l'isthme (synéchie isthmique), du corps utérin (synéchie corporeale) ou des cornes utérines (synéchie cornuale). Elles peuvent être partielles ou totales. Il existe quatre niveaux de sévérité en fonction de la résistance des adhésions et de la visibilité de l'ostium.

Comme étiologies, on retrouve le curetage, une embolisation des fibromes, la radiothérapie pelvienne ou encore les infections utérines.

Le diagnostic repose d'une part sur la symptomatologie et d'autre part sur l'imagerie. On observe alors chez les femmes atteintes une aménorrhée ou oligoménorrhée et des fausses couches à répétition. Pour l'imagerie, l'hystérocopie diagnostique reste le *gold standard* dans le diagnostic des synéchies utérines.

Les synéchies peuvent donc avoir un impact majeur sur la fertilité féminine. En effet, elles sont à l'origine de défaut d'implantation de l'embryon. Ce défaut d'implantation est d'autant plus important lorsque la synéchie touche le fond utérin. Elles peuvent également compromettre la fécondation par l'altération de la migration des spermatozoïdes, l'altération vasculaire endométriale et la réduction de la taille de la cavité utérine. Enfin, on retrouve les fausses couches à répétition expliquées par la présence de synéchies qui provoquent parfois l'expulsion de l'embryon car la cavité utérine est de taille réduite avec un endomètre de mauvaise qualité, empêchant ainsi le développement embryonnaire.

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes de l'utérus développées aux dépens des cellules musculaires œstrogénodépendantes. Les fibromes sont fréquents, après 30 ans, ils concernent environ 25% des femmes [14]. Ils sont majoritairement asymptomatiques mais dans certains cas ils peuvent entraîner des métrorragies, ménorragies, dysménorrhées, nécrobiose et douleurs pelviennes.

L'échographie pelvienne et endovaginale est l'examen clef de leur diagnostic.

Il existe trois localisations possibles des fibromes par rapport à l'utérus. Ces diverses localisations peuvent s'associer plus ou moins entre elles. Par conséquent, il est primordial d'avoir une cartographie précise de l'ensemble des fibromes et des éventuelles pathologies associées. Selon la classification de FIGO [15], on retrouve les fibromes sous-séreux situés à la surface externe de l'utérus et responsables de nécrobiose ou infarctus du fibrome par torsion du pédicule du fibrome. Il y a également les fibromes intra-muraux situés dans le myomètre et les fibromes sous-muqueux qui se développent dans la cavité utérine, soit totalement, soit partiellement, le reste du fibrome pénétrant dans le muscle utérin. Ces derniers sont responsables des ménométrorragies et dysménorrhées.

Classification 3D des fibromes

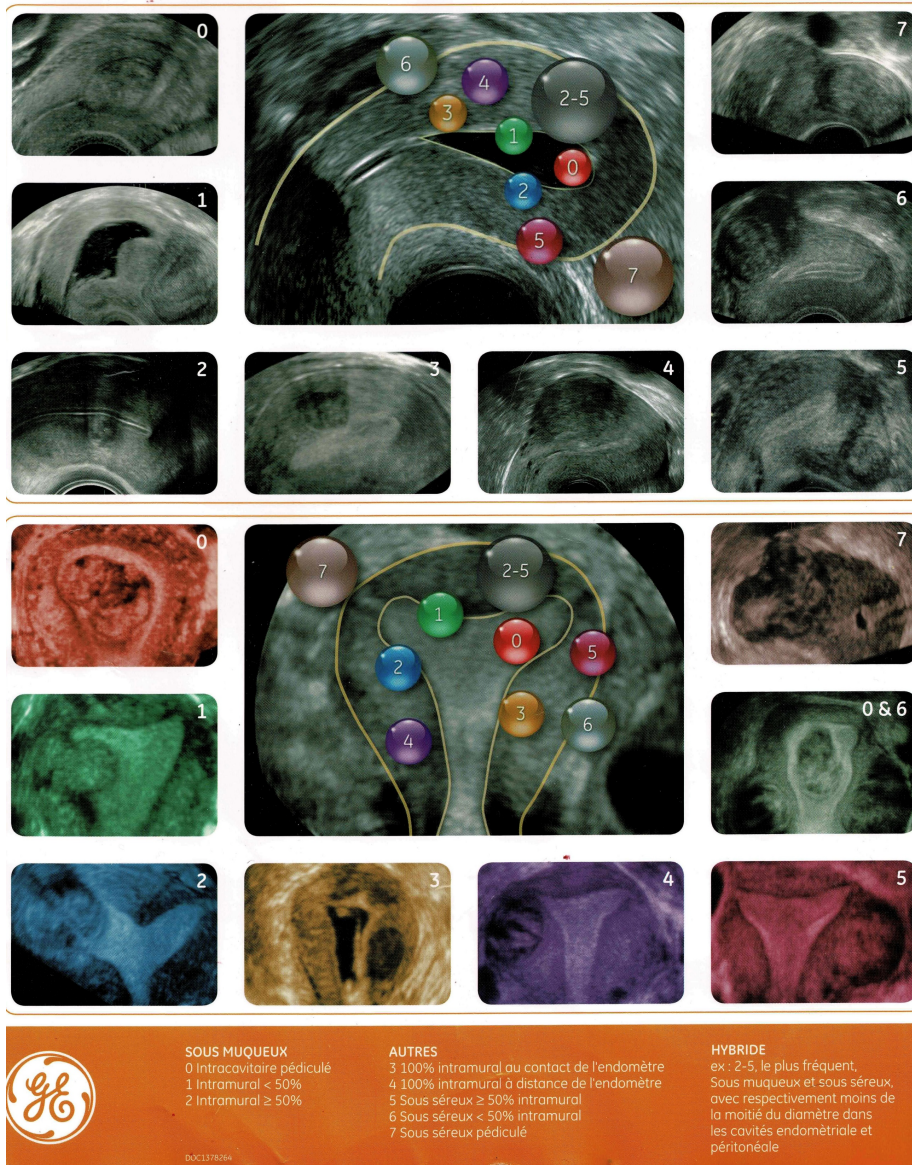


Figure 16 : BENOIT Bernard, LEVAILLANT Jean-Marc, LEGENDRE Guillaume, & FERNANDEZ Hervé. (s. d.). Classification 3D des fibromes [Illustration]. Inconnue.

La cause exacte de la survenue d'un fibrome utérin est méconnue à ce jour. On sait cependant que les œstrogènes et la progestérone peuvent favoriser la croissance d'un fibrome par effet direct ou indirect. En effet, le déséquilibre hormonal entre le taux de progestérone et le taux d'œstrogènes peut entraîner l'apparition ou le développement d'un fibrome.

Le fibrome sous-muqueux, peut être responsable de fausses couches surtout lorsque la partie du fibrome, située dans la cavité utérine est majoritaire. Les fibromes sous-muqueux ou intracavitaires sont classés selon 4 types. Le type 0 est dit pédiculé, c'est-à-dire situé en quasi-totalité dans la cavité utérine et n'est rattaché à celle-ci que par le pédicule. Le type 1 bombe dans la cavité pour plus de 50% de sa surface, alors que le type 2 n'a dans la cavité que moins de 50%

de sa surface, le reste étant dans l'épaisseur du muscle utérin. Le type 3 est dans la paroi du muscle utérin et ne laisse qu'une simple empreinte sur la muqueuse utérine. Les fibromes dont la composante intra cavitaire est faible n'ont en général que peu d'incidence sur la grossesse.

E. L'endométriose.

C'est une pathologie de la femme jeune, fréquente concernant environ une femme sur dix, et qui entraîne principalement des douleurs de dysménorrhées et dyspareunies. Mais elle peut aussi être à l'origine de douleurs lors de la défécation, de dysurie, de cruralgie et de troubles digestifs comme la diarrhée ou la constipation. C'est également une des causes d'infertilité, 30 à 40% des femmes atteintes d'endométriose font face à des problèmes d'infertilité. [16]

Les mécanismes d'infertilité en cause sont nombreux et toutes les étapes de la reproduction peuvent être affectées : troubles de l'ovulation, diminution de la réserve folliculaire, anomalies de la fécondation, troubles de la captation ovocytaire, troubles du transport des gamètes, trouble de l'implantation. À la suite du cycle menstruel, il existe une inflammation du liquide péritonéal qui perturbe la rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde, avec pour conséquence une diminution des chances de grossesse in vivo. Il existe aussi des facteurs anatomiques qui contribuent à l'infertilité des patientes endométriosiques : adhérences péri-tubo-ovariennes, altérations tubaires, lésions annexes notamment dans les formes sévères bilatérales. Des facteurs défavorables à la fertilité peuvent aussi être induits par des gestes chirurgicaux mal adaptés ou répétitifs. Enfin, la fréquence souvent plus limitée des rapports sexuels, du fait d'une dyspareunie invalidante, contribue bien sûr à une moindre exposition aux chances de grossesse. L'endométriose est définie par la présence de glandes et/ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus. Ce tissu endométrial ectopique est hormono-sensible, comme l'endomètre utérin, il suit le cycle menstruel. C'est une maladie hétérogène dont on distingue trois formes, souvent associées entre elles. D'une part, l'endométriose superficielle avec la présence d'implants d'endomètre ectopiques localisés à la surface du péritoine. D'autre part, on distingue l'endométriose ovarien qui est un kyste de l'ovaire endométriosique. Enfin, on peut retrouver de l'endométriose pelvienne profonde correspondant aux lésions qui s'infiltrèrent en profondeur à plus de 5mm sous la surface du péritoine. L'endométriose profonde peut donc toucher les ligaments utérosacrés, le cul-de-sac vaginal postérieur, la vessie, les uretères et le tube digestif. L'hypothèse physiopathologique la plus solide est fondée sur la théorie de la « régurgitation » menstruelle qui envisage, qu'au moment des règles, des fragments d'endomètre puissent être, au travers des trompes, déversés dans la cavité péritonéale. Ces fragments vont alors

s'implanter, se développer et parfois envahir les structures pelviennes pour donner lieu à une endométriose profonde.

Le diagnostic de l'endométriose est difficile à établir, on parle alors de suspicion d'endométriose. Les arguments en faveur d'une endométriose sont d'abord cliniques, puis on peut s'aider de l'échographie notamment l'échographie endovaginale afin de visualiser certaines lésions. L'IRM pelvienne sera également très performante dans l'établissement du diagnostic.

L'adénomyose est usuellement définie comme étant de l'endométriose interne à l'utérus. Il s'agit d'une anomalie de la zone de jonction entre l'endomètre et le myomètre qui va laisser les cellules endométriales infiltrer le myomètre par effractions itératives de la lame basale, et envahissement progressif de la zone jonctionnelle. Elle est quasi physiologique après 35 ans, favorisée par les grossesses successives. En revanche elle est pathologique chez la femme jeune. Il en existe deux formes : diffuse avec infiltration, remaniement et épaissement diffus de la zone jonctionnelle et focale pouvant être confondue avec un myome. Les symptômes de l'adénomyose sont principalement des ménorragies, métrorragies et dysménorrhées. Cependant, dans 70% des cas, l'adénomyose est asymptomatique. Le diagnostic se fera surtout par la réalisation d'une IRM montrant un épaissement plus ou moins important de la zone jonctionnelle.

L'infertilité chez la femme atteinte d'adénomyose, serait expliquée par cette anomalie de l'endomètre qui entrainerait une réaction inflammatoire empêchant l'implantation de l'embryon. Le risque de fausse couche chez ces femmes serait alors multiplié par deux.

F. Le décalage de la fenêtre d'implantation.

Lors du cycle menstruel, et à la suite d'une fécondation, l'embryon a besoin d'un endomètre dit « réceptif » pour s'implanter. Cette réceptivité de l'endomètre correspond à une courte période, pendant la phase lutéale, d'environ quatre jours qui a lieu en règle générale entre le 20^{ème} et le 24^{ème} jour du cycle, qui correspond à la fenêtre d'implantation déjà évoquée précédemment. Des échecs répétitifs d'implantation chez la femme peuvent s'expliquer par un décalage de cette fenêtre d'implantation.

Un test de réceptivité endométriale (ERA®) peut être effectué. Il consiste en une biopsie de l'endomètre réalisée pendant la fenêtre théorique d'implantation qui permet, après analyse, d'obtenir l'information des 238 gènes potentiellement impliqués dans la réceptivité de l'endomètre. Cette analyse permet donc de déterminer si l'endomètre est réceptif ou non. S'il

est non réceptif, il faudra réitérer le test avant ou après la fenêtre théorique d'implantation afin de trouver la période propice d'implantation de l'embryon.

2) Infertilité masculine.

A. Anomalies de la spermatogenèse.

Les anomalies de la spermatogenèse sont les causes les plus fréquentes d'infertilité masculine [17]. Les anomalies peuvent concerner les paramètres physicochimiques du plasma séminal comme le volume, le pH, et la viscosité ; les paramètres cellulaires comme la concentration et le nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat, la mobilité, la vitalité et la morphologie des spermatozoïdes. Le spermogramme est l'examen de base réalisé chez l'homme en cas d'infertilité au sein du couple et il consiste en une analyse de la qualité et l'aspect du sperme et donc des paramètres énumérés ci-dessus.

Lorsqu'on étudie la concentration et numération totale des spermatozoïdes, on peut parfois détecter chez un homme une azoospermie (absence totale de spermatozoïde dans le liquide séminal), ou une oligospermie (diminution du nombre de spermatozoïde en dessous du seuil de 15 millions par millilitre).

Au niveau qualitatif on peut également observer chez certains hommes la présence d'une asthénospermie (diminution de la mobilité des spermatozoïdes), une nécrospermie (diminution du pourcentage de spermatozoïdes vivants), une tératospermie (altération de la morphologie des spermatozoïdes).

Enfin on peut aussi constater la présence d'une hypospermie c'est à dire un volume diminué de l'éjaculat passant sous le seuil de 1,5ml et une anomalie du fonctionnement des vésicules séminales lorsque le pH détecté est trop acide.

Plusieurs causes peuvent être à l'origine de ces anomalies du spermogramme entraînant le plus souvent des azoospermies ou bien des oligo-astheno-tératospermies.

La varicocèle :

La varicocèle est une pathologie fréquente, touchant environ 10 à 15% des hommes [18], et bénigne la plupart du temps qui est caractérisée par la dilatation variqueuse des veines

spermatiques. La varicocèle [14] touche principalement le côté gauche par insuffisance valvulaire à l'abouchement de la veine spermatique gauche dans la veine rénale gauche, générant un reflux veineux.

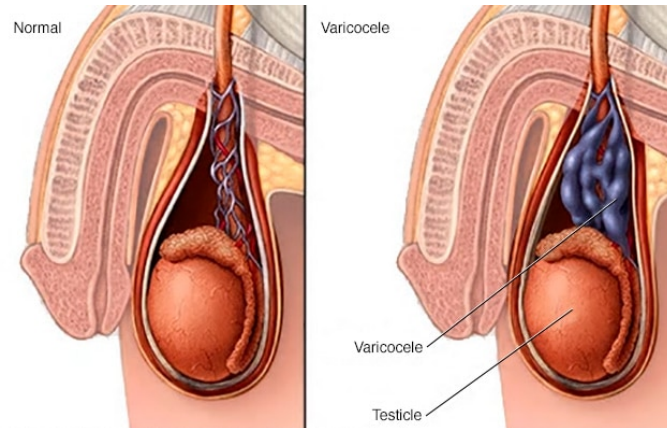


Figure 17 : Mayo Clinic. (s. d.). Varicocèle [Illustration]. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/varicocele/symptoms-causes/syc-20378771>

La varicocèle peut entraîner parfois des douleurs à type pesanteur, s'accroissant le soir, une hypertrophie testiculaire. À l'examen clinique, on retrouve une tuméfaction molle qui s'atténue en position couchée et augmente à l'épreuve de Valsalva. Pour affirmer le diagnostic, l'échodoppler sera l'examen complémentaire le plus adapté.

Seules les varicocèles palpables ont fait la preuve d'une association avec l'infertilité masculine. Les mécanismes qui seraient en cause dans l'infertilité restent toutefois assez sombres, cependant plusieurs hypothèses existent [19]. La stagnation sanguine à l'intérieur de la varice entraînerait un réchauffement du testicule néfaste pour la spermatogenèse. Le mauvais retour veineux pourrait être à l'origine d'une hypoxémie au niveau testiculaire, ou bien d'une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène entraînant des troubles dans la production de spermatozoïdes. Enfin, le reflux de métabolites surréniaux et rénaux pourrait nuire également à la spermatogenèse.

Les infections :

Certaines infections sexuellement transmissibles peuvent engendrer des problèmes de fertilité. On retiendra notamment les gonorrhées dues à *Neisseria gonorrhoeae* et les chlamydias dues à *Chlamydia trachomatis*.

La gonorrhée est une infection sexuellement transmissible (IST) causant, la plupart du temps chez l'homme, une urétrite aiguë avec écoulement urétral, dysurie et brûlures mictionnelles. La période d'incubation est de 2 à 7 jours. Lorsque cette infection n'est pas traitée elle peut donner lieu à des complications telles que les prostatites ou épидидymites responsables d'infertilité. Un prélèvement de l'écoulement urétral, permettant une culture, un test PCR et un antibiogramme, seront nécessaires afin de déceler la bactérie en cause et d'adapter le traitement.

Lors d'une infection à *Chlamydia trachomatis*, l'homme peut également présenter une urétrite qui donnera lieu à un écoulement urétral séreux différent de l'urétrite gonococcique. Cette infection peut être responsable d'épididymites. Le diagnostic se fera par PCR après un prélèvement urétral.

La prostatite aiguë se manifeste par un syndrome infectieux avec fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal ; des symptômes urinaires avec brûlures mictionnelles, pesanteur pelvienne, pollakiurie, impériosités et des douleurs pelviennes, périnéales, urétrales, péniennes ou rectales. La symptomatologie de l'épididymite est une fièvre élevée accompagnée de frissons ; une douleur brutale, intense et irradiant le long du cordon spermatique ; un gonflement de l'épididyme, qui devient douloureux à la palpation ; et des signes inflammatoires au niveau du scrotum qui lui donnent un aspect rouge, œdémateux, luisant et chaud.

Les IST peuvent donc endommager l'épididyme et empêcher l'évacuation du sperme.

Les anomalies congénitales :

L'infertilité masculine peut aussi s'expliquer par la présence d'anomalies congénitales comme la cryptorchidie ou l'absence de canaux déférents.

La cryptorchidie se définit par l'arrêt de la migration testiculaire en un point quelconque de son trajet normal entre la région lombaire et le scrotum où il doit se retrouver à la naissance [14]. La cryptorchidie peut donc être abdominale, inguinale ou supra-scrotale en fonction du lieu de l'arrêt de la migration. Sa prévalence s'élève à 3% chez les nouveau-nés ; dans 80% des cas elle est unilatérale et dans 20% des cas elle est bilatérale [20]. Le diagnostic se fera principalement par la palpation réalisée chez un enfant mis en confiance et détendu.

Les causes de cette pathologie sont diverses, elle peut être la conséquence d'une obstruction mécanique à la migration, d'une anomalie anatomique, d'une anomalie génétique, d'un défaut de sécrétion de gonadotrophine ou un défaut de sécrétion de dihydrotestostérone.

L'infertilité liée à la cryptorchidie est expliquée par une différence de température. La température scrotale de 33-35°C permet la réalisation normale de la spermatogenèse. En revanche, si le testicule se trouve à l'intérieur du corps et non dans le scrotum, la température sera de 37°C ce qui provoquera une apoptose des cellules germinales et donc une entrave à la réalisation de la spermatogenèse.

Il existe également l'ectopie testiculaire, qui est à différencier de la cryptorchidie, qui peut engendrer une baisse de fertilité. En effet l'ectopie testiculaire est l'arrêt de la migration du testicule mais cette fois-ci en dehors du trajet normal de migration. Les mécanismes d'infertilité seront les mêmes, c'est à dire une température non propice à la spermatogenèse.

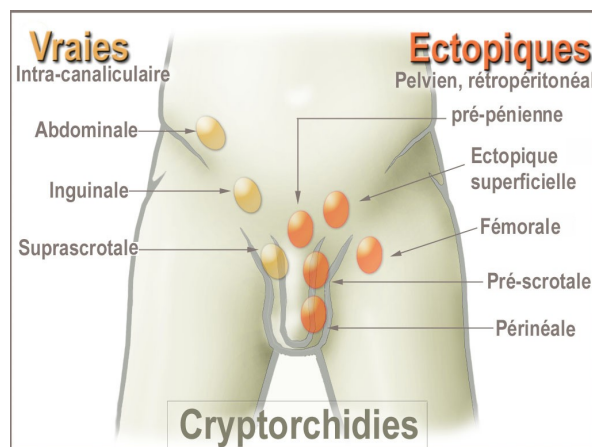


Figure 18 : Cryptorchidies vraies et ectopiques. (s. d.). [Illustration]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cryptorchidie>

Une autre anomalie congénitale peut être responsable d'infertilité. Il s'agit de l'agénésie bilatérale des canaux déférents c'est à dire une absence bilatérale des canaux déférents. Cette agénésie est responsable de 6 à 8% des cas d'azoospermie obstructive [21]. Les hommes infertiles présentant cette absence congénitale de canaux déférents ont donc une azoospermie, une hypospermie et une anomalie de fonctionnement des vésicules séminales due à un pH trop acide.

L'agénésie congénitale des canaux déférents est présente chez 98% des hommes atteints de mucoviscidose.

L'échographie endorectale et l'IRM pelvienne seront les deux examens fiables qui permettront de confirmer le diagnostic d'absence des canaux déférents.

Les anomalies génétiques :

On retrouve également certaines causes génétiques pour expliquer les infertilités masculines, notamment le syndrome de Klinefelter ou encore la microdélétion du chromosome Y.

Environ 5 à 10% des azoospermies ou oligospermies sévères sont associées à une microdélétion du bras long du chromosome Y [22].

Le diagnostic biologique sera réalisé par l'amplification PCR des régions AZFa, b et c. Les délétions au niveau des régions AZFc sont les plus fréquentes et sont associées à une azoospermie ou à une oligozoospermie.

Le syndrome de Klinefelter est responsable d'infertilité masculine. Il s'agit d'une anomalie chromosomique présente chez 1 garçon sur 600 [23] présentant alors un caryotype 47,XXY. Ce syndrome se manifeste par la présence de testicules de taille réduite, l'absence de développement des spermatozoïdes, une puberté tardive avec des caractères sexuels secondaires moins développés, parfois une gynécomastie et un retard mental.

Ce syndrome entraîne une baisse voire un épuisement de la testostérone, ainsi cela explique l'atrophie des tubes séminifères et donc une diminution de la spermatogenèse ; mais cela explique aussi le manque d'acquisition des caractères sexuels secondaires.

Plus récemment, en 2022, de nouvelles mutations de novo ayant des conséquences sur la fertilité masculine ont été mises en évidence lors d'une étude. Lors de cette étude ils ont effectué un séquençage de l'exome dans une cohorte de 185 mâles infertiles et de leurs parents non affectés. À la suite d'une analyse systématique, 29 des 145 mutations de novo rares qui modifient les protéines sont classées comme pouvant être responsables du phénotype de l'infertilité masculine. Un gène identifié, le RBM5, est un régulateur essentiel de l'épissage des cellules germinales mâles pré-ARNm et a déjà été impliqué dans l'infertilité mâle chez la souris. Dans une étude de suivi, 6 mutations pathogènes rares affectant ce gène sont observées chez une cohorte de 2 506 patients infertiles, alors que de telles mutations n'ont pas été retrouvées dans une cohorte de 5 784 hommes fertiles.[24]

B. Dysfonctions sexuelles.

La dysfonction érectile est l'incapacité à obtenir ou maintenir une érection suffisante pour avoir un rapport sexuel satisfaisant pendant au moins trois mois [14]. Sa prévalence s'élève entre 11% et 19% pour les hommes en France [25].

Les étiologies sont nombreuses. On peut citer les causes vasculaires comme les cardiopathies, les maladies des coronaires, les artérites, l'hypertension artérielle, et l'athérosclérose qui représentent 40% des causes de dysfonction érectile. Le diabète peut être également la cause d'une dysfonction érectile par l'atteinte des nerfs et artères due à l'hyperglycémie chronique et ses complications neurologiques et vasculaires. La chirurgie, la radiothérapie et les traumatismes provoquant une atteinte des nerfs érecteurs peuvent diminuer ou abolir la capacité érectile. Enfin, certains médicaments, le tabac, l'alcool et la drogue peuvent provoquer une dysfonction érectile.

Une dysfonction érectile empêchant le rapport sexuel est naturellement à l'origine d'une infertilité masculine.

On retrouve, dans les causes d'infertilité, les troubles de l'éjaculation. L'éjaculation précoce n'entraînerait pas en soit de problème de fertilité. En revanche l'éjaculation *ante portas* oui. Cette dernière consiste en une éjaculation avant qu'un rapport sexuel ait lieu. Plusieurs facteurs pourraient favoriser ce trouble : une hypersensibilité du gland, une hyperexcitabilité du réflexe d'éjaculation, des troubles de la transmission des messages nerveux ou une hypersensibilité de certains récepteurs nerveux, ou encore une prostatite chronique. Les troubles psychologiques peuvent aussi influencer sur l'éjaculation.

L'anéjaculation, responsable d'infertilité, est l'absence d'expulsion de sperme hors des voies génitales, chez un homme qui a une excitation sexuelle [26]. Il faut distinguer deux types d'anéjaculation : l'éjaculation rétrograde totale et l'anéjaculation per-coïtale. L'éjaculation rétrograde totale est une éjaculation au cours de laquelle le sperme s'oriente, de manière rétrograde, en arrière vers la vessie, au lieu de sortir par le méat urétral. Cela peut arriver à la suite d'une chirurgie, d'un diabète, de neuropathies ou bien à la suite d'une prise de certains médicaments tels que les antidépresseurs.

L'anéjaculation per-coïtale correspond à l'absence totale d'éjaculation pendant le rapport sexuel, souvent associée à une anorgasmie. Son origine est le plus souvent psychologique.

3) Infertilité commune aux deux sexes.

A. Les pathologies hypothalamo-hypophysaires et endocriniennes.

Plusieurs causes endocriniennes peuvent expliquer une infertilité chez les deux sexes. On pourra alors retrouver une diminution de la fertilité lors d'hypogonadisme hypothalamo-hypophysaire, d'hyperprolactinémie, de dysthyroïdies et de diabète.

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital est défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH [27]. C'est une maladie rare, qui peut être décelée parfois lors de la naissance par la présence d'un micropénis chez le garçon dans 30% des cas ou bien lors de l'adolescence par la constatation d'un retard pubertaire chez les deux sexes dans 12% des cas. Ce dernier pourra être constaté grâce à la détermination du score de Tanner qui permet d'évaluer l'avancement physiologique au cours de la puberté. À l'âge adulte, le déficit gonadotrope est évoqué chez la femme devant une absence de développement mammaire et une aménorrhée primaire ; chez l'homme, il faudra l'évoquer devant une azoospermie ou oligospermie chez les patients ayant un antécédent de retard pubertaire.

Sur le plan biologique on retrouvera donc une diminution des taux de stéroïdes sexuels (œstrogènes chez la femme et testostérone chez l'homme) associés à des taux faibles de FSH et LH.

Cette pathologie sera alors à l'origine d'une anovulation chez la femme et d'une oligo-azoospermie chez l'homme expliquant l'infertilité dans l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

L'hyperprolactinémie est la cause la plus fréquente dans les insuffisances gonadotropes acquises [8]. Elle joue un rôle dans l'infertilité en agissant sur les neurones du noyau arqué pour altérer et diminuer la sécrétion de GnRH. La première étiologie d'hyperprolactinémie à éliminer sera l'origine médicamenteuse due à des prises de psychotropes notamment. Ensuite, l'étiologie la plus fréquente reste l'adénome hypophysaire lactotrope.

Chez la femme, l'hyperprolactinémie entraîne une aménorrhée associée à une galactorrhée et des troubles du cycle. Chez l'homme elle est, la plupart du temps, asymptomatique ; mais on peut retrouver parfois des troubles de la libido associés à une galactorrhée.

B. Les médicaments et cancers.

L'infertilité chez l'homme comme chez la femme peut s'expliquer parfois par la prise de certains traitements. En effet, il existe des médicaments qui peuvent agir sur la spermatogenèse comme les chimiothérapies cytotoxiques (alkylants) ou la sulfasalazine, d'autres peuvent avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et/ou causer une hyperprolactinémie comme les antidépresseurs tricycliques ou les ISRS. On retrouve également des traitements ayant des effets sur la libido ou bien responsables de dysfonctions sexuelles comme les bêtabloquants ou le lithium. [28]

Il est évident que les cancers génitaux et leur traitement (chimiothérapie, radiothérapie ou ablation) peuvent être à l'origine d'une infertilité chez l'homme et la femme. Pour l'homme on retrouvera le cancer du testicule et de la prostate tandis que chez la femme le cancer affectant la fertilité sera localisé au niveau de l'endomètre, du sein, du col de l'utérus ou encore au niveau des ovaires.

C. Tabac, alcool, et drogues.

En théorie, il est déconseillé aux personnes de fumer, boire de l'alcool ou de consommer des drogues lorsqu'une grossesse est envisagée. De nombreuses études montrent la nocivité de ces éléments sur la fertilité féminine et masculine (entraînant des fausses couches, des modifications des paramètres du sperme). Cependant, il existe aussi des études qui ne démontrent pas de corrélation entre, par exemple, la consommation d'alcool et l'infertilité. Cela s'explique par le type d'études réalisées (rétrospectives pour la plupart) et les nombreux biais retrouvés, par la difficulté des patients à évaluer et décrire précisément leur consommation. [29] [30] [31]

D. Le poids.

Il a été démontré que le poids a une influence sur la fertilité tant chez l'homme que chez la femme. Du côté masculin, un IMC élevé particulièrement pour une valeur supérieure à 30 qui correspond à une obésité entraînerait plusieurs anomalies. On retrouve notamment une fragmentation possible de l'ADN spermatique, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, une oligospermie et azoospermie. [32]

Chez la femme, un IMC supérieur à 30 peut expliquer des troubles ovulatoires principalement dû aux mécanismes neuroendocriniens, qui interfèrent avec les fonctions ovariennes et qui sont capables d'affecter le taux d'ovulation et la réceptivité de l'endomètre. L'effet direct du tissu adipeux sur la diminution du potentiel de fertilité chez la femme repose donc sur le dérangement des principaux mécanismes moléculaires qui régulent l'activité biologique normale des composants cellulaires des organes reproducteurs de la femme également contrôlés par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Enfin, un IMC féminin inférieur à 18,5 kg/m² peut aussi donner lieu à des troubles de l'ovulation et des troubles du cycle menstruel. [33] [34]

E. L'âge.

Un autre facteur d'infertilité peut être mis en cause : l'âge chez les femmes et les hommes. En effet, la probabilité de concevoir un enfant par cycle diminue avec l'âge. Ainsi, les chances de concevoir sont de 25% par cycle si la femme a 25 ans, puis 12% si elle a 35 ans et seulement 6% à 42 ans. Avec l'effet cumulatif des cycles, 60% des couples dont la femme est âgée de 25 ans auront conçu un enfant au bout de 6 mois, 80% au bout d'un an et 90% au bout de 2 ans. Ces chiffres sont à diviser par deux pour un âge féminin de 35 ans et par 4 à 42 ans. La baisse de la fertilité due à l'âge, chez la femme, s'explique par l'altération de la qualité ovocytaire et une baisse de la réserve ovarienne.

Côté masculin, l'âge a également un effet délétère sur la fécondabilité mais à moindre impact. 78% des hommes conçoivent dans les 6 mois lorsqu'ils sont âgés de moins de 25 ans, puis ils ne sont plus que 58% au-delà de 35 ans. De plus, il a été montré que lors d'une AMP, après 40 ans, il existe une diminution des chances de grossesses et une augmentation des fausses couches liées à l'âge masculin. [35]

F. L'infertilité inexpliquée.

L'infertilité inexpliquée touche environ 10 à 25% des couples qui ont déjà réalisé un bilan d'infertilité. Il s'agit donc d'un diagnostic d'infertilité établi en l'absence de réelles causes identifiées, c'est à dire en l'absence de troubles ovulatoires, d'altération ou obstruction des trompes de Fallope, de malformations utérines et d'endométriose, l'absence d'altération de la concentration, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes et l'absence de causes mixtes.

III – Prise en charge médicale : AMP en France.

1) Première consultation en AMP.

La première consultation avec un gynécologue spécialisé en AMP est primordiale et déterminante. Elle permet au couple de statuer sur sa stérilité et surtout d'effectuer une mise au point sur les examens déjà réalisés et ceux qu'il reste encore à effectuer.

Cette consultation doit donc être réalisée en présence du couple et non de la femme seule.

Le gynécologue vérifiera alors si une fécondation naturelle est possible, si des facteurs de risques ou certaines pathologies seraient susceptibles d'entraîner une entrave à une éventuelle grossesse, et mettra en place des règles hygiéno-diététiques pour augmenter la fertilité du couples (activité physique, arrêt du tabac, régime alimentaire équilibré...).

Il est également demandé au couple les antécédents de grossesse quelle que soit l'issue (fausse couche, grossesse extra-utérine, IVG ou bien grossesse menée à terme).

Enfin le gynécologue réalise un interrogatoire associé à des examens cliniques et paracliniques tant chez la femme que chez l'homme.

Lors de l'interrogatoire chez la femme, il lui sera demandé son âge, le déroulement habituel de ses cycles (la durée et la régularité) afin de déceler d'éventuels troubles ou retard d'ovulation, l'existence de symptômes évoquant une endométriose, la consommation de tabac, alcool et drogues, ses antécédents familiaux et médicaux (diabète, maladies auto-immunes, cancer).

Lors de l'examen clinique, il lui sera demandé de fournir un frottis cervico-utérin datant de moins de trois ans, un examen gynécologique sera réalisé afin de déceler d'éventuelles malformations utérines. Son poids et sa taille seront mesurés permettant ainsi de calculer son IMC. Enfin, des signes d'hyperandrogénie seront recherchés.

Chez l'homme, l'interrogatoire permettra de recueillir certaines données comme l'âge, la profession (qui peut mettre en évidence l'exposition à la chaleur ou des toxiques environnementaux), les antécédents génitaux (cryptorchidie, malformations, IST), et permettra également de savoir s'il y a une éventuelle prise de toxiques comme le tabac, alcool ou autres drogues.

L'examen clinique peut mettre en évidence une anomalie génitale de type varicocèle et permettre de détecter la présence normale (ou l'absence anormale) d'épididyme et de canaux

déférents. On évaluera également son morphotype afin de déterminer sa taille et son poids en vue du calcul de l'IMC et la recherche de gynécomastie.

Enfin, des examens paracliniques seront réalisés dans un but de recherche étiologique ou dans un but préconceptionnel afin d'adapter le protocole d'AMP.

Chez la femme, on va dans un premier temps pratiquer une exploration de l'ovulation. Pour cela, une progestéronémie au 22ème jour du cycle peut renseigner sur l'existence d'une ovulation (ceci remplace la prise de température le long du cycle qui s'avérait être contraignante et mal vécue par les couples). Si une dysovulation est détectée, il sera demandé à la patiente un dosage de TSH et de prolactine. Et si une hyperandrogénie est associée à une dysovulation il faudra alors doser la 17-OH-progesterone, la DHEA et la testostérone. En cas d'obésité, le dosage de SHBG est utile pour évaluer l'indice d'androgènes libres.

Ensuite, on procédera à une exploration de la réserve ovarienne folliculaire entre le 2ème et le 4ème jour du cycle. La réserve ovarienne décroît physiologiquement à partir de 35 ans. Le bilan d'exploration de la réserve ovarienne sera indiqué lors d'un âge supérieur à 35 ans, d'irrégularités du cycle menstruel, d'antécédents personnels ou familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée, d'antécédents d'agression ovarienne de type chirurgie, chimiothérapie [34]. Pour ce bilan, la FSH, l'œstradiol et l'hormone antimüllérienne (AMH) seront dosées entre le 2ème et le 4ème jour du cycle. Si la réserve ovarienne est diminuée on observera, d'une part, une FSH élevée témoignant de tentatives infructueuses de rétrocontrôles négatifs par l'axe hypothalamo-hypophysaire sur les ovaires, d'autre part une élévation de l'œstradiolémie qui est un témoin indirect de la diminution de la réserve ovarienne (montrant un recrutement folliculaire trop précoce) et enfin on observera une diminution de l'AMH qui est secrétée en temps normal par les petits follicules en croissance. L'AMH est le marqueur quantitatif de la réserve ovarienne le plus fiable (associé au comptage échographique des follicules antraux) [34].

| | Phase folliculaire | Pic pré-ovulatoire | Phase lutéale |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| FSH (UI/L) | 3,5 – 12,5 | 4,7 – 21,5 | 1,7 – 7,7 |
| LH (UI/L) | 2,4 – 12,6 | 14 – 95,6 | 1 – 11,4 |
| Progestérone (ng/ml) | 0,05 – 1,3 | 0,4 – 2,8 | 5 – 25 |
| Estradiol (pg/ml) | 20 – 260 | 100 – 420 | 60 – 230 |
| 17-OH-Progestérone (ng/ml) | 0,3 – 1,5 | 1,4 – 3,1 | 1,7 – 5,2 |
| DHEA libre (ng/ml) | 1,2 – 8,5 | | |
| DHEAS (ng/ml) | 330 – 2940 | | |
| TSH (mUI/L) | 0,4 – 4 | | |
| Prolactine (mUI/L) | 100 – 500 | | |
| Testostérone totale (ng/ml) | < 0,8 | | |
| Testostérone libre (pg/ml) | 2 – 11 | | |
| Testostérone dispo (ng/ml) | < 0,15 | | |
| SHBG (mg/L) | 2,6 – 5,6 | | |

Tableau 1 : Les différents dosages effectués lors des examens paracliniques [36] . [37]

Voici les valeurs de l'AMH chez la femme en fonction de l'âge :

| Âge | 5 ^{ème} percentile (ng/ml) | Médiane (ng/ml) | 95 ^{ème} percentile (ng/ml) |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| 18 – 24 ans | 1,62 | 4,37 | > 9 |
| 25 – 29 ans | 1,20 | 3,23 | > 9 |
| 30 – 34 ans | 0,80 | 3,55 | 8,18 |
| 35 – 39 ans | 0,11 | 1,84 | 6,72 |
| 40 – 44 ans | 0,10 | 0,98 | 5,78 |

Tableau 2 : Valeurs de l'AMH chez la femme. PIERROT Paul Et Al. (2019, janvier). Actualités sur le dosage de l'AMH. Diaconat Laboratoire. <https://www.diaconat-laboratoire.fr/images/pdf/actus/LI18-AMH-21.01.19.pdf>

Entre le 2^{ème} et le 3^{ème} jour du cycle, la femme doit également se voir faire pratiquer une échographie pelvienne endovaginale pour le comptage des follicules antraux ; un nombre faible de follicules (inférieur à 5 par ovaire) peut témoigner d'une réserve ovarienne basse tandis qu'un nombre trop élevé (supérieur à 10 par ovaire) peut faire craindre une réponse trop excessive à une stimulation hormonale ou bien peut faire suspecter un SOPK. Une observation de l'aspect des ovaires (présence ou non de kystes) et de l'utérus (adénomyose, malformations, fibromes) sera également réalisée.

Un autre examen de 1ère intention à effectuer est l'hystérosalpingographie permettant d'évaluer la perméabilité des trompes utérines, et l'intégrité de la cavité utérine.

Enfin, on peut réaliser en 2ème intention une hystérocopie en cas de doute de malformation utérine ou une cœlioscopie diagnostique en cas d'infertilité inexplicée ou d'anomalies à l'hystérogaphie.

Chez l'homme, le bilan paraclinique de première intention sera le spermogramme et spermocytogramme après recueil du sperme en ayant respecté une abstinence comprise entre 3 et 5 jours. Plusieurs paramètres vont alors être étudiés : la couleur, la viscosité, le volume, le pH, la mobilité et vitalité des spermatozoïdes, la présence anormale de leucocytes (signe d'une infection), la présence d'agglutinats et la morphologie des spermatozoïdes (selon la classification utilisée, il est demandé d'avoir un minimum de 4% ou bien 23% de formes typiques).

| | Valeurs normales | Valeurs anormales | Pathologie |
|----------------------------------|-------------------------------|--|---|
| Volume éjaculat | ≥ 1,5 ml | 0 < 1,5ml > 6ml | Aspermie Hypospermie Hyperspermie |
| pH | 7,2 – 8 | - | - |
| Numération spermatozoïdes | ≥ 15 millions/ml | 0/ml < 1 million/ml < 5 millions/ml < 15 millions/ml > 250 millions/ml | Azoospermie Oligozoospermie extrême Oligozoospermie sévère Oligozoospermie Polyzoospermie |
| Mobilité à 1 heure | ≥ 40% de mobilité progressive | < 40% | Asthénozoospermie |
| Vitalité à 1 heure | ≥ 60% | < 60% | Nécrozoospermie |
| Formes typiques | ≥ 15% | < 15% | Tératozoospermie |
| Leucocytes | < 1 million/ml | ≥ 1 million/ml | Leucospermie |
| Cellules rondes | < 500 millions/ml | - | - |
| Agglutinats | Absence | - | - |
| Autres | - | Présence de sang Présence de pus | Hémospemie Pyospemie |

Tableau 3 : Benchimol. (2015, 23 mars). Spermogramme - Spermocytogramme. Docteur Benchimol : Gynécologue-obstétricien à Paris, France. <https://www.docteur-benchimol.com/spermogramme-spermocytogramme.html> [38]

Enfin, un bilan infectieux, avec sérologies permettant la recherche d'IST notamment, et une vérification des vaccinations seront effectués.

2) Traitements et chirurgies pré-protocole.

A. L'endométriose.

Il faut savoir que dans un tiers des cas, les lésions d'endométriose sont assez superficielles pour régresser grâce à un traitement ou même sans traitement grâce à une bonne application des règles hygiéno-diététiques associées à d'autres médecines comme la kinésithérapie ou l'ostéopathie. Cependant dans deux tiers des cas les lésions sont très profondes et sont responsables de formes sévères et invalidantes. Dans ce cas, une prise en charge plus poussée de la patiente sera nécessaire d'autant plus s'il y a un désir de grossesse associé aux divers symptômes.

Il existe alors 3 possibilités de traitement : le traitement hormonal avec mise sous pilule en continu ou bien pose d'un stérilet hormonal qui auront pour but une mise en aménorrhée permanente et pourront ainsi stopper la progression des lésions mais cela n'est évidemment pas compatible avec un éventuel désir de grossesse ; le traitement par instauration d'une ménopause dite « artificielle » et enfin le traitement chirurgical.

La ménopause artificielle est réalisée à l'aide d'analogues de la GnRH pendant une période allant de 3 à 6 mois. Les spécialités utilisées sont la triptoréline (Decapeptyl®), la leuproréline (Enantone®) et la nafaréline (Synarel®). Ces traitements sont utilisés lors d'un stade avancé d'endométriose pour permettre d'optimiser la réceptivité embryonnaire avant une FIV. En effet, en mettant l'organisme en ménopause artificielle par inhibition de l'axe gonadotrope (entraînant l'arrêt des fonctions ovariennes), les lésions hormono-dépendantes à l'œstrogène arrêtent leur progression et peuvent, dans certains cas, régresser permettant alors de meilleurs résultats de FIV.

Le Decapeptyl® ayant pour indication l'endométriose existe au dosage de 3mg ou bien 11,25mg en injection intramusculaire. Les posologies sont respectivement une injection toutes les 4 semaines et une injection tous les 3 mois. Dans les deux cas le traitement doit être débuté au 5^{ème} jour du cycle, et doit être poursuivi pendant 3 à 6 mois. Une seconde cure n'est pas recommandée. Les effets indésirables de ce traitement seront similaires aux symptômes de la ménopause chez la femme à savoir bouffées de chaleur, prise de poids, douleurs articulaires, asthénie...etc.

L'Enantone® ayant pour indication l'endométriose existe au dosage de 3,75mg ou bien 11,25mg en injection intramusculaire. Les posologies sont respectivement une injection toutes

les 4 semaines et une injection tous les 3 mois. Dans les deux cas le traitement doit être débuté au 5^{ème} jour du cycle, et doit être poursuivi pendant 3 à 6 mois. Tout comme le Decapeptyl®, une seconde cure n'est pas recommandée.

Enfin le Synarel® ayant pour indication l'endométriose existe au dosage de 0,2mg en pulvérisation nasale. La posologie habituelle est de 400 microgrammes par 24 heures en deux prises à raison d'une pulvérisation (équivalente à 200 microgrammes de nafaréline) dans une narine le matin et d'une pulvérisation dans l'autre narine le soir. La posologie peut se voir augmentée jusqu'à 400 microgrammes deux fois par jour. La durée maximale du traitement est de 6 mois, il n'est pas recommandé d'effectuer une seconde cure. [39]

À partir de 3 mois de traitement d'analogues de GnRH, une add back therapy est recommandée. L'add back therapy consiste à réintroduire une faible quantité d'œstrogènes pour pallier la diminution possible de la densité minérale osseuse générée par les analogues de la GnRH tout en n'agissant pas sur les lésions qui sont hormono-dépendantes à l'œstrogène. L'add-back therapy est fortement recommandée lors d'une ménopause artificielle par la HAS et le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

Le traitement chirurgical de l'endométriose sera indiqué selon plusieurs critères : l'efficacité et les effets indésirables des traitements ; l'intensité et la caractérisation de la douleur ; la sévérité et la localisation de l'endométriose ou bien les attentes de la patiente et un éventuel souhait de grossesse. La voie chirurgicale coelioscopique sera privilégiée. Le traitement chirurgical aura pour but d'obtenir un EFI le plus haut possible, l'EFI étant un score prédictif de la fertilité spontanée après traitement chirurgical de l'endométriose. Ce score est divisé en 5 classes selon le taux de grossesse spontanée possible à 12 mois : 0 % pour un score de 0-2, 5 % pour un score de 3-4, 35,3 % pour un score de 5-6, 42,68 % pour un score de 7-8 et 57,8 % pour un score de 9-10. [40]

B. Infertilité tubaire.

En cas d'obstruction tubaire responsable d'infertilité, une chirurgie coelioscopique sera privilégiée. S'il y a des adhérences tubo-ovarienne, une adhésiolyse pourra être proposée pour retirer les adhérences.

Si l'obstruction de la trompe est distale, une chirurgie coelioscopique sera discutée en fonction du score tubaire, ce qui pourra aboutir soit à une fimbrioplastie qui consiste à ouvrir l'extrémité

externe de la trompe ou une salpingostomie qui est une reconstruction chirurgicale du pavillon de la trompe.

Lorsque l'obstruction de la trompe est proximale on peut recourir à un cathétérisme tubaire qui, grâce à l'insertion d'un cathéter permettra d'éliminer cette obstruction.

Parfois, selon le score tubaire, une salpingectomie restera la seule solution, orientant directement les patientes vers la FIV.

C. Anomalies utérines.

Toutes les malformations utérines ne peuvent faire l'objet d'une chirurgie efficace dans l'amélioration de la fertilité. Dans le cas d'un utérus cloisonné, la résection chirurgicale de la cloison peut améliorer significativement la survenue d'une grossesse.

Les autres malformations telles que l'utérus unicorne ou bicorne ne donnent rien suite à une chirurgie dans le but d'une amélioration de la fertilité. Cependant pour ces dernières, le pronostic en termes de chance de grossesse sans chirurgie est bien meilleur que pour un utérus cloisonné.

En ce qui concerne les fibromes, il existe un arbre décisionnel en fonction de leur type et de leur localisation permettant, d'augmenter les chances de grossesses en traitant ceux responsables de fausses couches comme vu précédemment.

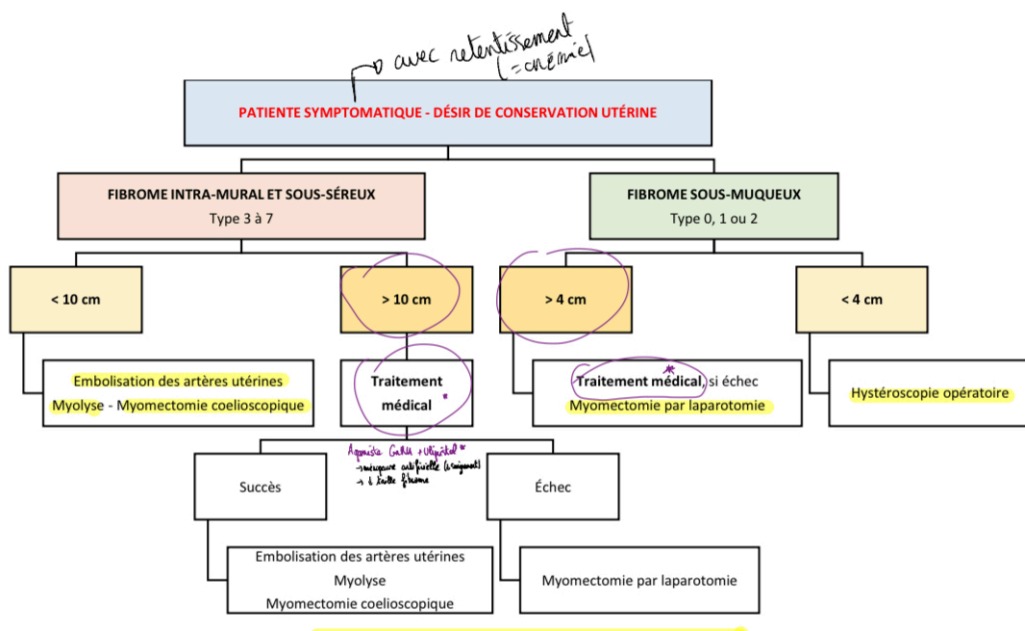


Figure 19 : CHARON Anne, & METON Nicolas. (2020, 15 juillet). Arbre décisionnel pour le traitement des fibromes [Illustration]. Dans La martingale (Ellipses éd.).

D. SOPK.

Le traitement du SOPK est avant tout symptomatique. Pour traiter les symptômes liés à l'hyperandrogénie, une pilule oestroprogestative sera indiquée en première intention. L'œstrogène augmente la SHGB qui va permettre une diminution du taux d'androgènes, en parallèle, la progestérone inhibe la sécrétion de LH et donc la production d'androgènes par les ovaires.

Une perte de poids avec respect des règles hygiéno-diététiques sera recommandée pour les patientes en surpoids. Cela pourrait suffire à rétablir une ovulation cyclique.

Dans le cadre de l'infertilité, une stimulation hormonale par citrate de clomifène (Clomid®) sera indiquée en première intention. Le citrate de clomifène est un inducteur d'ovulation et un anti-œstrogènes. Il bloque les récepteurs aux œstrogènes au niveau de l'hypothalamus, entraînant ainsi une élévation du taux de GnRH et de FSH permettant d'aboutir à une maturation folliculaire. Le traitement par Clomid® permet d'obtenir l'ovulation dans environ 70 % des cas. [39]

D'autres traitement de l'infertilité sont possibles notamment l'utilisation de Clomid® associé à la metformine. Cette dernière est indiquée dans le SOPK suite à une hypothèse comme quoi le SOPK serait lié à une insulino-résistance et une hyperinsulinémie qui contribueraient à l'hyperandrogénie et l'infertilité.

Le létrozole, anti-aromatase, prouverait également son efficacité dans l'amélioration de l'ovulation et dans l'augmentation du nombre de grossesse. Il diminue la biosynthèse des œstrogènes tout en préservant la rétroaction négative sur l'axe gonadotrope permettant une augmentation de la sécrétion pulsatile de GnRH et donc une libération de FSH et LH. Selon une étude létrozole versus clomifène, le létrozole permettait d'obtenir significativement plus de grossesses vivantes que le clomifène et le taux cumulé d'ovulation serait supérieur sous létrozole comparativement au groupe sous clomifène. [41] Il est déjà utilisé dans certains protocoles.

Enfin, le drilling ovarien est une opération chirurgicale réalisée par coelioscopie qui a pour but de perforer l'ovaire à de multiples endroits afin d'améliorer le taux de grossesse et de rétablir une ovulation. Le drilling ovarien est indiqué chez les patientes atteintes du SOPK en projet de grossesse avec résistance au clomifène ou aux gonadotrophines.

E. Varicocèle.

En cas de diminution de la fertilité chez l'homme présentant une varicocèle, une intervention chirurgicale peut être proposée. On peut procéder soit par ligature chirurgicale par voie inguinale soit par embolisation endovasculaire (qui relève plutôt de la radiologie interventionnelle). Cette dernière offre un meilleur taux de succès de par l'amélioration du spermogramme, qui peut prendre jusqu'à un an. De plus elle est réalisée sous anesthésie locale donc permettant une meilleure récupération post-intervention. La technique de l'embolisation endovasculaire consiste à oblitérer la veine testiculaire dilatée. Dans 98% des cas, la varicocèle a disparu au 3^{ème} mois [42].

F. Épидidyme et canal déférent bouchés.

En cas d'obstruction bilatérale de l'épидidyme ou des canaux déférents on peut réaliser une chirurgie réparatrice. Il sera alors proposé soit une anastomose épидidymo-déférentielle qui consiste à réaliser une anastomose entre le canal déférent et l'épидidyme en amont de l'obstacle soit une vaso-vasostomie qui consiste à rétablir la perméabilité des canaux déférents après vasectomie ou lésion iatrogène.

G. Dysfonctions sexuelles.

Pour pallier les troubles de l'érection chez l'homme, plusieurs traitements sont possibles, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 et les médicaments contenant de la prostaglandine.

Parmi les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 on retrouve le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil, et l'avanafil. Lors d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la phosphodiesterase 5 par ces traitements entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux. Cela permet un relâchement des muscles lisses et l'afflux sanguin dans les tissus pénien entraînant l'obtention d'une érection. La posologie est en général d'un comprimé par jour, avant la l'activité sexuelle prévue.

Pour les médicaments contenant une prostaglandine, il s'agit de l'alprostadil sous deux types de présentation galénique : le forme crème et la forme injectable intracaverneuse. La crème (Vitaros®) crée une vasodilatation des vaisseaux sanguins du tissu érectile des corps caverneux et une augmentation du débit des artères caverneuses, entraînant une rigidité pénienne. L'érection apparaît dans un délai de 5 à 30 minutes suivant son application au niveau de

l'extrémité du pénis. Les injections intracaverneuses (Caverject® et Edex®) ont le même mécanisme d'action que le Vitaros®. La posologie maximale est de deux injections par semaine avec au moins 24h d'intervalle entre deux injections.

Pour lutter contre l'éjaculation précoce et plus particulièrement l'éjaculation ante portas, un traitement récent (ayant obtenu l'AMM en 2018) est disponible sur le marché, il s'agit du Fortacin®. C'est un spray cutané contenant un mélange de lidocaïne et de prilocaïne. Plus précisément, chaque pulvérisation délivre 50 microlitres contenant 7,5 mg de lidocaïne et 2,5 mg de prilocaïne. 1 dose est égale à 3 pulvérisations.

Ce traitement produit une anesthésie topique du gland du pénis. Les principes actifs lidocaïne et prilocaïne bloquent la transmission des influx nerveux dans le gland du pénis, réduisant ainsi sa sensibilité. Cela se traduit par une prolongation du temps de latence de l'éjaculation sans affecter la sensation de l'éjaculation.

Fortacin® est indiqué uniquement pour une application sur le gland du pénis. Avant la première utilisation, le flacon pulvérisateur doit être brièvement agité, puis amorcé par trois pulvérisations en l'air. Avant chaque utilisation ultérieure, il doit être brièvement agité, puis réamorcé par une pulvérisation. Il faut dégager entièrement le prépuce de l'extrémité du pénis. En tenant le flacon vertical (valve vers le haut), une dose (3 pulvérisations) de Fortacin® doit être appliquée sur toute l'extrémité du pénis, en couvrant un tiers de la surface à chaque pulvérisation. Il faut attendre 5 minutes, puis essuyer l'excédent de solution avant le rapport sexuel. En raison du risque de transfert à leur partenaire, les patients souhaitant concevoir doivent laver le gland du pénis le plus soigneusement possible 5 minutes après l'application du spray (avant le rapport sexuel). [43]

La dapoxetine (Priligy®) possède également une indication dans l'éjaculation précoce et ante-portas. Il existe un dosage à 30mg et 60mg en comprimés. La posologie initiale recommandée est de 30mg 1 à 3 heures avant l'activité sexuelle. Le mécanisme d'action de la dapoxétine est présumé lié à l'inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et à la potentialisation subséquente de l'action du neurotransmetteur au niveau des récepteurs pré- et post-synaptiques. Ce n'est pas le traitement le plus indiqué, celui-ci étant responsable de nombreux effets indésirables et pouvant également créer de nombreuses interactions médicamenteuses.[44]

Il est parfois possible de traiter une éjaculation rétrograde grâce à certains traitements qui, en revanche, n'ont pas cette indication officielle. Il s'agit de l'imipramine, de l'éphédrine et

pseudoéphédrine ou encore de la chlorphéniramine. Le meilleur moyen reste de prélever les spermatozoïdes au niveau de la vessie.

H. Trouble du spermogramme.

La production de spermatozoïdes est influencée par divers facteurs environnementaux. Un épisode de fièvre, une période prolongée de canicule ou l'exercice de certaines professions peuvent potentiellement affaiblir la fonction testiculaire. Éviter de s'exposer à une chaleur supérieure à 35°C peut avoir un impact positif sur la qualité du sperme. De la même façon, modifier son régime alimentaire, pratiquer une activité sportive régulière en vue d'améliorer son IMC et opter pour l'élimination de substances toxiques comme le tabac, l'alcool ou la caféine peuvent produire un effet bénéfique sur la fertilité.

Si malgré ces actions, il n'y a pas d'amélioration du spermogramme, les centres d'AMP pourront envisager la technique ICSI au cours d'une FIV afin d'obtenir une fécondation optimale.

I. Poids.

La perte de poids tant chez l'homme que chez la femme permet d'améliorer la fertilité. Chez la femme, un IMC normal ou bien une perte de poids suffisante si la patiente est en obésité peut améliorer significativement le taux de grossesse, l'ovulation et réduire le risque de fausse couche. Chez l'homme, la perte de poids permet d'améliorer la qualité du sperme. Un patient en surpoids est susceptible d'avoir une diminution de concentration en spermatozoïdes de 10%, chez le patient obèse cela peut atteindre 20%. Le surpoids et l'obésité sont également responsables d'une altération de la qualité des spermatozoïdes.

Une prise de poids sera recommandée chez les personnes présentant une trop grande maigreur notamment chez les femmes chez qui un IMC trop bas peut être responsable d'une anovulation et d'une aménorrhée continue.

3) Les différentes techniques, protocoles et traitements.

A. Les différentes techniques utilisées en AMP.

L'insémination artificielle avec sperme du conjoint ou sperme de donneur :

L'insémination artificielle consiste à introduire au niveau du col de l'utérus ou dans la cavité utérine les spermatozoïdes (au minimum un million) issus du sperme du conjoint ou du donneur pendant une période propice et favorable afin d'aboutir à une fécondation.

Pour cela il faut dans un premier temps réaliser la préparation du sperme, c'est-à-dire sélectionner en laboratoire de biologie les spermatozoïdes les plus qualitatifs en termes de morphologie, vitalité et mobilité. Ensuite, il pourrait être nécessaire de réaliser chez la femme une stimulation ovarienne à l'aide de gonadotrophines type FSH pour obtenir un, deux ou trois follicules dominants. Une fois la période d'ovulation atteinte avec maturité des follicules, celle-ci sera déclenchée à l'aide d'un analogue de l'hCG permettant de reproduire l'effet de la LH et l'insémination aura lieu environ 36 heures après cette injection.

L'IA avec sperme du conjoint sera indiquée lors d'une infertilité due à une glaire cervicale hostile, ou lorsqu'une dysfonction sexuelle a lieu tandis que l'IA avec sperme de donneur sera indiquée lorsque le conjoint présente une infertilité avec oligospermie ou azospermie extrême, ou bien si un risque élevé de transmission de maladie génétique grave est retrouvé.

La fécondation in vitro :

Il existe trois types de FIV, la FIV dite "classique" qui consiste à mettre en contact in vitro dans un milieu nutritif un ovocyte mature et 50 000 à 100 000 spermatozoïdes mobiles, pendant 24 heures ; la FIV dite ICSI qui signifie couplée à une micro-injection qui consiste à introduire un spermatozoïde préalablement sélectionné à l'intérieur du cytoplasme d'un ovocyte mature à l'aide d'une aiguille ; et la FIV IMSI (signifiant injection intracytoplasmique de spermatozoïdes sélectionnés morphologiquement) qui se base sur le même principe que la FIV ICSI mais avec une sélection plus poussée du spermatozoïde grâce à un grossissement microscopique x10 000 (contre x2000 à 4000 pour la technique ICSI) pour observer d'éventuelles anomalies du spermatozoïde et écarter les spermatozoïdes pouvant être responsables d'échecs.

La FIV classique sera indiquée si présence d'une infertilité tubaire, d'une endométriose, d'une infertilité inexplicée ou après plusieurs échecs d'insémination artificielle.

La FIV ICSI et/ou IMSI seront surtout indiquées lorsque le conjoint présente une OATS sévère ou une cryptozoospermie sévère, ou bien après échec d'une FIV classique.

La maturation in vitro des ovocytes :

En cas de contre-indication à la stimulation ovarienne chez la femme, il lui sera proposé une maturation in vitro des ovocytes après prélèvement d'ovocytes non matures sur des ovaires non stimulés.

La contre-indication à la stimulation ovarienne est parfois retrouvée chez les femmes présentant un SOPK (car risque d'hyperstimulation ovarienne), ou chez les femmes atteintes de cancer hormonosensibles ou de cancer dont le traitement doit être initié immédiatement ne laissant pas le temps à la patiente de réaliser une ou des stimulations ovariennes.

B. Les différents protocoles en AMP.

Il existe de nombreux protocoles différents utilisés en AMP.

La FIV :

Plusieurs protocoles sont utilisés en FIV, les protocoles courts, sur cycle naturel ou longs. Cela se fait en considérant les antécédents de la patiente notamment son âge, sa réserve ovarienne, ses pathologies éventuelles altérant la fertilité.

Lors d'un protocole de FIV on réalise une stimulation ovarienne contrôlée. Elle est effectuée grâce à une administration de gonadotrophines (en général de la FSH seule mais on peut retrouver de la FSH associée à la LH) à partir du 2^{ème} jour du cycle et pendant 7 à 12 jours. Cette stimulation permet le recrutement et la maturation de nombreux follicules ovarien et donc l'obtention de nombreux ovocytes. Le dosage des gonadotrophines dans la FIV est très élevé, le but étant d'obtenir le plus de follicules et le plus d'ovocytes possibles.

Pour avoir un contrôle complet de cette stimulation et de l'axe hypothalamo-hypophysaire, un analogue de la GnRH (antagoniste ou agoniste) sera ajouté à la stimulation afin de prévenir le pic de LH et donc éviter une ovulation spontanée. L'agoniste sera débuté au jour 20 du cycle antérieur ou 2 jours avant le début de la stimulation par gonadotrophines (selon le protocole de FIV choisi). Quant à l'antagoniste, il sera débuté environ 6 jours après le début de la stimulation ovarienne.

Pendant la stimulation ovarienne, on procède à une surveillance appelée monitoring. Ce dernier est une surveillance échographique avec comptage et mesure des follicules tous les 2 jours et visualisation de l'endomètre. Il y a également une surveillance hormonale (œstradiol, LH et progestérone). Une fois la maturation atteinte c'est à dire après l'obtention de plusieurs follicules de minimum 16mm de diamètre, un endomètre d'épaisseur satisfaisante (en général ≥ 8 mm), et un taux d'œstradiol d'environ 250pg/ml par follicule mature, l'ovulation sera déclenchée.

Le déclenchement de l'ovulation sera réalisé soit par un analogue d'hCG lorsque la patiente est éligible à un transfert embryonnaire frais, soit par un agoniste de la GnRH si la patiente n'est pas éligible à un transfert embryonnaire frais dû au risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Environ 36 heures après le déclenchement de l'ovulation, a lieu la ponction ovocytaire. Elle est effectuée le plus souvent en ambulatoire, au bloc opératoire sous anesthésie locale ou bien sous sédation générale, par voie endovaginale avec guidage échographique. Le but de cette ponction étant de recueillir plusieurs ovocytes matures en ponctionnant le liquide folliculaire. Le jour de la ponction folliculaire, un prélèvement de sperme est réalisé chez le conjoint afin de réaliser une analyse et préparation des spermatozoïdes, c'est à dire préparer une suspension de spermatozoïdes choisis avec les meilleures caractéristiques possibles (mobilité et morphologie). Afin de soutenir et compléter la phase lutéale, une prise de progestérone est nécessaire pour permettre une réception embryonnaire optimale. La posologie conseillée en progestérone sera de 400 à 600 mg/jour, en deux prises à trois prises/jour, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à la 12ème semaine de grossesse. Parfois, de l'acide acétylsalicylique peut être ajouté à la prise de progestérone afin de favoriser le flux sanguin utérin et la perfusion tissulaire en vue de l'implantation de l'embryon.

S'en vient après la ponction, la technique de FIV à proprement dite. Selon les indications, les biologistes pratiqueront une FIV classique, une FIV ICSI ou bien une FIV IMSI. Une fois inséminés, les ovules sont replacés dans un incubateur permettant de reproduire les conditions biologiques et physico-chimiques des trompes utérines. Les jours suivants, ces ovules seront observés afin de déterminer ceux qui ont bien été fécondés. On observera alors ensuite un zygote avec 2 pronuclei environ 24h après la fécondation, puis les différents stades de développement embryonnaire jusqu'à un transfert qui peut avoir lieu à J2 après la fécondation au stade de 4 cellules, J3 au stade de 8 cellules ou bien J5 au stade de blastocyte.

Deux à cinq jours après la ponction ovocytaire, l'embryon le plus qualitatif (sélectionné selon certains critères biologiques) sera transféré dans l'utérus. Pour cela, le médecin utilise un fin

cathéter souple et dépose l'embryon dans la cavité utérine sous contrôle échographique. Il se peut, qu'exceptionnellement, deux embryons soient transférés en même temps mais pas plus car le risque de grossesse multiple et de complications associées est trop important.

Un test de grossesse sera alors réalisé 15 jours après la ponction ovocytaire.

Les embryons surnuméraires seront quant à eux congelés (ou vitrifiés) en vue d'un transfert embryonnaire ultérieur. Il sera alors demandé à la patiente de réaliser une maturation endométriale afin de se calquer sur les âges embryonnaires à l'aide, en règle générale, de patches d'œstradiol et d'ovules de progestérone.

Il existe 3 types de protocoles de FIV : le protocole antagoniste, le protocole agoniste court, et le protocole agoniste long.

Le protocole dit antagoniste démarre au 20^{ème} jour du cycle par prise de pilule oestrogénique (type Provames©) afin de régulariser et homogénéiser les follicules. C'est ce qu'on appelle la préparation de la fonction ovarienne.

Ensuite au 2^{ème} jour des règles, la patiente débute les injections de gonadotrophines. Le monitoring échographique et hormonal est lancé également. Une fois un certain diamètre des follicules atteint, les injections d'antagonistes de GnRH sont débutées afin d'éviter le pic de LH et donc une éventuelle ovulation spontanée. Ensuite, lorsque les follicules sont en nombre satisfaisant avec un diamètre optimal, on déclenche l'ovulation avec un analogue d'hCG pour un transfert frais ou bien un agoniste de la GnRH pour un transfert ultérieur en cas de risque d'hyperstimulation. Les patientes peuvent également avoir recours à un double déclenchement qui consiste en l'administration concomitante d'analogue d'hCG et d'agoniste de la GnRH. Ce protocole permettrait selon certaines études d'augmenter le nombre d'ovocytes matures obtenu lors de la ponction et par conséquent d'augmenter la qualité ovocytaire et la qualité embryonnaire qui en découlent. De plus, cela permettrait de réduire le risque d'hyperstimulation ovarienne.

La ponction aura donc lieu 36 heures après le déclenchement et le transfert 2 à 5 jours après la ponction suivant le stade embryonnaire.

Les avantages de ce protocole sont une diminution du risque d'hyperstimulation ovarienne avec déclenchement de l'ovulation via un agoniste de la GnRH et le protocole est court donc plus « confortable et supportable » pour la patiente. En revanche l'inconvénient de ce protocole est le risque d'hyperstimulation ovarienne si le déclenchement de l'ovulation se fait via un analogue d'hCG.

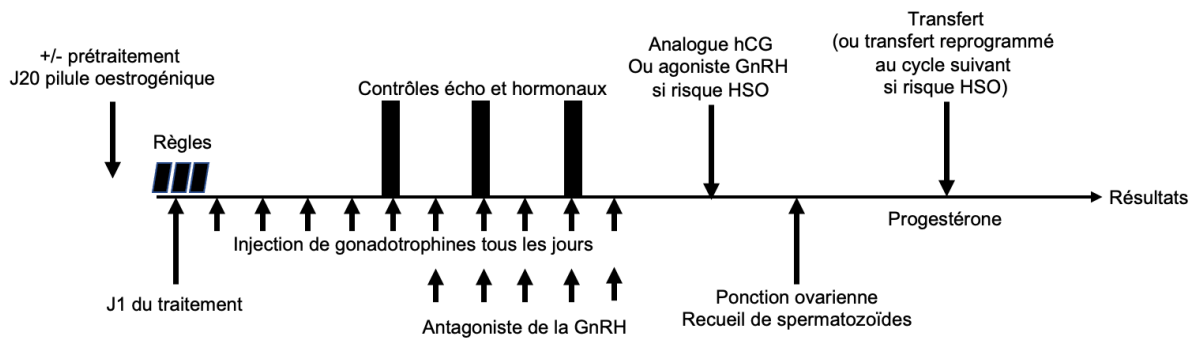


Figure 20 : Protocole antagoniste

Le protocole agoniste court débute à J2 du cycle avec administration quotidienne d'agoniste de la GnRH à un dosage de 0,05mg ou 0,1mg par jour (en général l'injection se fait le soir comme pour la stimulation ovarienne). Puis la stimulation ovarienne par gonadotrophines est débutée à J4 du cycle. On effectue un monitoring échographique et hormonal également quelques jours après le début de la stimulation après environ 5 injections quotidiennes, puis après obtention d'un nombre satisfaisant de follicules, d'un taux d'œstradiol et d'un aspect endométrial acceptables on déclenche l'ovulation avec un analogue d'hCG.

La ponction aura donc lieu 36 heures après le déclenchement et le transfert 2 à 5 jours après la ponction suivant le stade embryonnaire.

Dans les avantages de ce protocole on retrouve un protocole puissant pour les patientes dites « mauvaises répondeuses » et un protocole court donc plus confortable pour les patientes. En inconvénient, ce type de protocole pourrait aggraver la qualité ovocytaire.

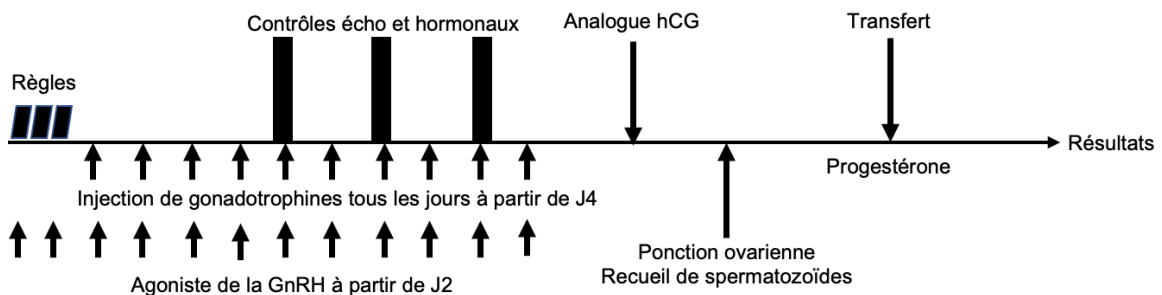


Figure 21 : Protocole agoniste court

Le protocole agoniste long est composé de 2 phases. Une première phase qui consiste en un blocage de l'ovulation entre le 16^{ème} et 23^{ème} jour du cycle précédent la stimulation et qui correspond concrètement à une mise au repos des ovaires dans le but d'éviter une ovulation

spontanée après début de la stimulation par les gonadotrophines. Ce blocage s'effectue soit par une injection unique intramusculaire d'agoniste retard de la GnRH (Décapeptyl® 3mg), soit par une injection sous cutanée quotidienne jusqu'au déclenchement de l'ovulation (Décapeptyl® 0,1mg), soit par voie nasale (Synarel® 0,2mg). Après 2 semaines de mise au repos, un contrôle échographique et hormonal est effectué afin d'apprécier la désensibilisation puis la stimulation par gonadotrophines peut démarrer. On effectue un monitoring échographique et hormonal également quelques jours après le début de la stimulation après environ 5 injections quotidiennes, puis après obtention d'un nombre satisfaisant de follicules, d'un taux d'œstradiol et d'un aspect endométrial acceptables on déclenche l'ovulation avec un analogue d'hCG.

La ponction aura donc lieu 36 heures après le déclenchement et le transfert 2 à 5 jours après la ponction suivant le stade embryonnaire.

Ce protocole a comme avantage d'avoir un recul important, d'être efficace et fiable. En revanche l'inconvénient est le risque d'hyperstimulation et la durée du protocole qui est la plus longue parmi les protocoles existants.

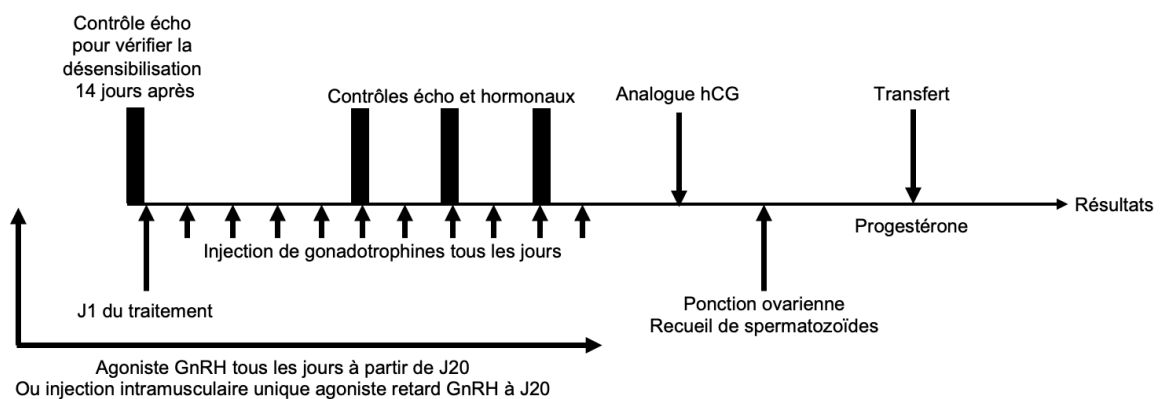


Figure 22 : Protocole agoniste long

[45]

Lors des protocoles de FIV, lorsqu'il reste des embryons surnuméraires, les patientes peuvent accueillir des embryons congelés. Il existe plusieurs protocoles spécifiques en ce qui concerne le transfert d'embryons congelés (TEC). Ce sont des protocoles et traitements « moins lourds » pour les patientes que ceux servant à obtenir les embryons.

On peut réaliser un TEC sur cycle spontané. Une fois que les règles ont démarré, on réalise des contrôles échographiques et hormonaux notamment pour vérifier les taux de LH et progestérone. Une fois que l'endomètre a atteint une épaisseur satisfaisante ($> 8\text{mm}$), soit on attend un pic de LH spontané pour procéder au transfert, soit on décide de déclencher l'ovulation par un analogue d'hCG (Ovitrelle®). À partir du jour du déclenchement ou du pic de LH la patiente doit s'administrer de la progestérone (en général par voie vaginale) pour favoriser la nidation de l'embryon. Puis 3 à 5 jours après, un ou deux embryons seront transférés selon leur stade cellulaire (J3 ou blastocyte). Le progestatif sera maintenu au même dosage jusqu'au test de grossesse fait 14 jours après le transfert et jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée en cas de grossesse.

Ce protocole est indiqué chez des patientes normo-ovulatoires qui ont des cycles menstruels réguliers.

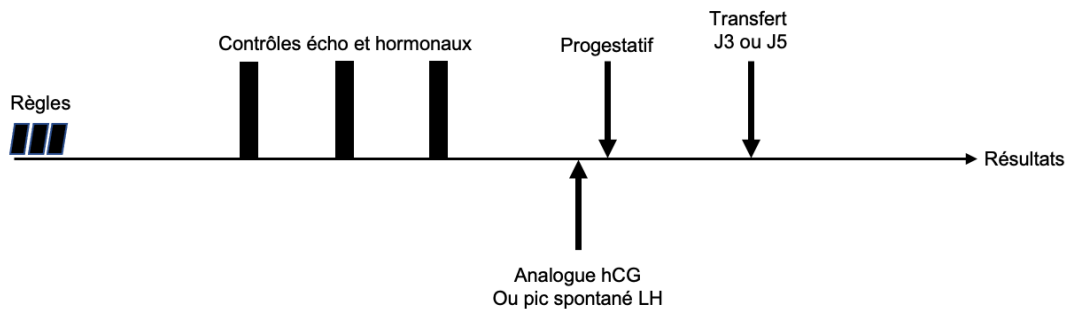


Figure 23 : Transfert d'embryon congelé sur cycle spontané

On peut également réaliser un TEC sur cycle stimulé. La patiente devra alors s'administrer des gonadotrophines à un plus faible dosage que celui du protocole de stimulation de FIV. Elles devront être débutées au 3^{ème} jour des règles. Des contrôles échographiques et hormonaux devront être réalisés pour apprécier l'évolution de la taille de l'endomètre et également l'évolution du taux de LH. Puis, quand la valeur de la taille de l'endomètre s'approchera de 8mm, un traitement par antagoniste de la GnRH sera ajouté au protocole pour éviter un pic de LH spontané. Ensuite, l'ovulation sera déclenchée par analogue d'hCG (Ovitrelle®). À partir du jour du déclenchement la patiente doit s'administrer de la progestérone (en général par voie vaginale) pour favoriser la nidation de l'embryon. Puis 3 à 5 jours après, un ou deux embryons seront transférés selon leur stade cellulaire (J3 ou blastocyte). Le progestatif sera maintenu au même dosage jusqu'au test de grossesse fait 14 jours après le transfert et jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée en cas de grossesse.

Ce protocole est indiqué chez les patientes anovulatoires ayant des cycles irréguliers ou sans fonction ovarienne. Il peut également s'utiliser chez des patientes normo-ovulatoires.

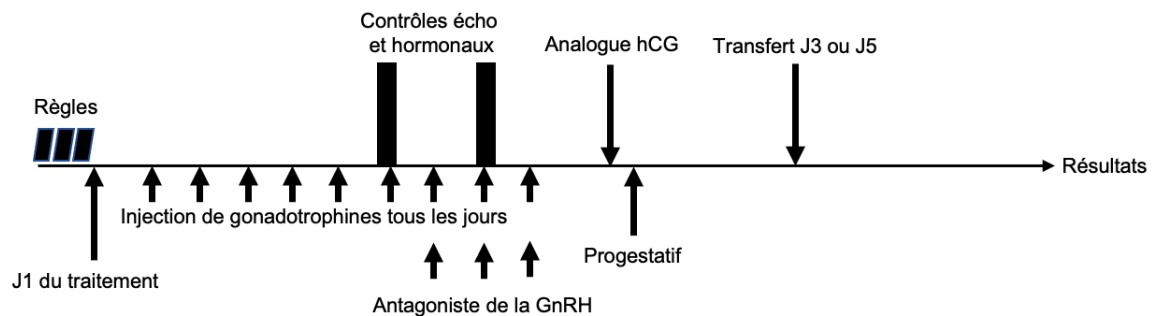


Figure 24 : Transfert d'embryon congelé sur cycle stimulé

Enfin, un TEC peut être effectué sur cycle substitué. De l'œstradiol est prescrit à la patiente en début de cycle au premier jour des règles pour se substituer à la production d'hormone naturelle. Un blocage par agoniste de GnRH peut être effectué à J22 du cycle précédent en cas d'endométriose.

L'œstradiol pourra être administré par voie orale (Provames®, Oromone®), par patch (Vivelledot®) ou par voie vaginale (Provames®, Oromone®). Un contrôle hormonal et échographique sera réalisé vers le 14^{ème} jour du cycle pour vérifier l'épaisseur de l'endomètre. Si celle-ci est satisfaisante (> 8mm) alors la patiente commence son traitement à base de progestérone tout en continuant l'œstradiol. En général la progestérone est administrée par voie vaginale (Utrogestan®). 3 à 5 jours après, un ou deux embryons seront transférés selon leur stade cellulaire (J3 ou blastocyte). L'œstradiol et la progestérone seront maintenus aux mêmes doses jusqu'au test de grossesse fait 14 jours après le transfert et jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée en cas de grossesse.

Ce protocole est indiqué chez les patientes anovulatoires ayant des cycles irréguliers ou sans fonction ovarienne. Il peut également être utilisé chez des patientes normo-ovulatoires.

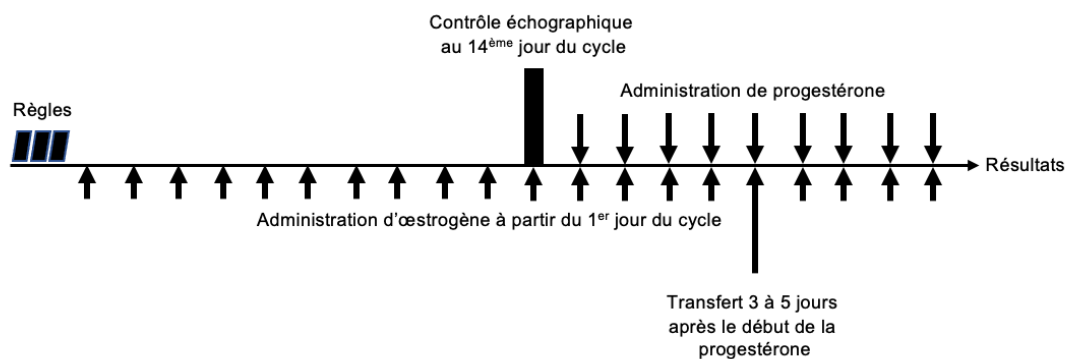


Figure 25 : Transfert d'embryon congelé sur cycle substitué

L'induction d'ovulation simple :

Elle consiste à induire le recrutement d'un ou deux follicules et à provoquer leur maturation puis la libération d'un ou deux ovules. Elle est indiquée chez les patientes présentant une dysfonction ovulatoire (oligo-aménorrhée, SOPK, obésité...etc). L'inducteur d'ovulation le plus souvent prescrit sera le citrate de clomifène (à 50mg/jour) mais on pourra retrouver chez certaines patientes du létrozole ou bien du tamoxifène. Ces inducteurs sont administrés au 2, 3 ou 4^{ème} jour du cycle pour une durée moyenne de cinq jours (le nombre de jours de prise pourra être adapté individuellement pour chaque patiente), la prise médicamenteuse se fera à heure fixe. L'ovulation survient en général 5 à 10 jours après la dernière prise d'inducteur. La fécondation se fera alors soit naturellement en demandant au couple d'avoir des rapports sexuels pendant 2-3 jours soit par insémination.

Selon le déroulement du protocole, des gonadotrophines ou de la metformine peuvent être ajoutées à la prise d'inducteur d'ovulation.

Enfin, afin de soutenir et compléter la phase lutéale, la patiente peut se voir prescrire des ovules de progestérone à une posologie conseillée de 200 à 300 mg/jour, en deux prises, à partir du 17^{ème} jour du cycle pendant 10 jours. Le traitement sera repris rapidement en cas d'absence de retour des règles et de diagnostic de grossesse, jusqu'à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée.

La stimulation ovarienne simple :

Les couples peuvent avoir recours à une stimulation simple suivi de rapports sexuels programmés. On commence par des injections de FSH recombinantes ou humaines chez la patiente au 3^{ème} ou 5^{ème} jour du cycle pendant une durée moyenne de 10 à 12 jours. Il est

conseillé de réaliser les injections le soir entre 18h et 20h, il est très important de respecter le même horaire d'injection tout le long de la stimulation. Il y a ensuite monitoring ovarien en général le matin afin d'adapter si besoin les dosages de FSH l'après-midi pour une injection le soir. Ensuite, une fois la maturité folliculaire, endométriale et hormonale satisfaisante, on procède au déclenchement de l'ovulation par analogue d'hCG puis il est demandé au couple d'avoir des rapports sexuels pendant les 2-3 jours qui suivent. Parfois, une prise de progestérone peut être nécessaire pour compléter la phase lutéale et permettre une réception embryonnaire optimale. La posologie conseillée en progestérone sera de 200 à 300 mg/jour, en deux prises, à partir du jour de l'ovulation. Ce traitement sera ensuite soit arrêté à l'arrivée des règles soit poursuivi jusqu'à la 12ème semaine d'aménorrhée.

Le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne :

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est une complication iatrogène qui survient dans 3 à 8% des cycles de FIV [46].

L'hyperstimulation ovarienne résulte d'une réponse folliculaire trop importante suite aux injections de gonadotrophines à dosage élevé et de gonadotrophine chorionique. Lors d'une stimulation hormonale importante au cours d'un cycle de FIV, le volume ovarien augmente considérablement et une multitude de corps jaunes persistent suite à la ponction ovarienne.

La sécrétion excessive d'hormones ovariennes et de substances vasoactives telles que des cytokines ou encore l'angiotensine et le VEGF (qui possède de nombreux récepteurs au niveau des cellules de la granulosa) induisent une augmentation de la perméabilité capillaire et/ou une vasodilatation artérielle entraînant la fuite de liquide du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel avec formation d'un 3ème secteur. [47]

Les facteurs de risques avant la stimulation sont les suivants : âge inférieur à 35 ans, un IMC trop bas, un taux d'AMH trop élevé, un SOPK, et des antécédents de SHO ou d'allergies.

Les facteurs de risques après la stimulation sont les suivants : un nombre de follicules supérieur à 14, un taux d'œstradiol très élevé en fin de stimulation, des doses fortes et/ou répétées d'hCG, une grossesse évolutive qui entretiendrait et aggraverait le SHO.

L'OMS a classé ce syndrome en 3 grades selon la sévérité.

Le grade 1 correspond à un SHO léger, dans lequel on retrouve une augmentation du volume ovarien (< 5 cm), une sensation d'inconfort pelvien et/ou une production stéroïdienne excessive.

Le grade 2, lui, correspond à un SHO modéré, dans lequel on retrouve une augmentation du volume ovarien (de 5 à 12 cm), des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée et/ou une distension abdominale.

Enfin, le grade 3 correspond à un SHO sévère dans lequel on retrouve une augmentation du volume ovarien (> 12 cm), une ascite, une insuffisance rénale, un épanchement pleural, des troubles de la coagulation et/ou des accidents thromboemboliques.

Un SHO sévère majore le risque de grossesse multiple, de fausse couche spontanée, de prématurité, d'hypertension artérielle (HTA) gravidique et de diabète gestationnel.

Les signes diminuent avec la chute d'hCG, en revanche, les formes sévères peuvent persister deux à quatre semaines, surtout en cas de grossesse.

L'évolution d'un SHO est en général favorable. En revanche, parfois, il peut survenir certaines complications comme une torsion d'ovaire, une rupture hémorragique de kystes ovariens, des troubles hémodynamiques et hydroélectrolytiques, une insuffisance rénale, des troubles hépatiques, des épanchements des séreuses ou encore des troubles de la coagulation.

C'est pourquoi, un SHO nécessite parfois une hospitalisation et/ou une surveillance de la tension artérielle, de la diurèse, du poids et du périmètre abdominal, une surveillance échographique des éventuels épanchements et de la taille des ovaires et un bilan sanguin.

Le traitement des formes légères et modérées consiste en du repos et la prise d'antispasmodiques, le SHO régressant spontanément la plupart du temps. En revanche, pour les formes sévères, il est nécessaire de prévenir les complications thrombo-emboliques par des injections d'héparine et de corriger les troubles électrolytiques. Une ponction évacuatrice des épanchements peut être éventuellement entreprise si la patiente ressent une gêne importante.

C. Les traitements en AMP.

Les gonadotrophines (FSH et LH) :

Parmi les gonadotrophines à activité FSH on retrouve l'urofollitropine (Fostimonkit®), la corifollitropine alfa (Elonva®), la follitropine alfa (Bemfolia®, Gonal-F®, Ovaleap®), la follitropine bêta (Puregon®), et enfin la follitropine delta (Rekouvelle®).

Parmi les gonadotrophines à activité LH on retrouve la lutropine (Luveris®).

Toutes ces gonadotrophines existent sous plusieurs contenances (en général à la même concentration) tant en stylo prérempli qu'en seringue avec solvant et poudre à diluer. Le pharmacien, après lecture et analyse de l'ordonnance devra alors déterminer, calculer et délivrer le nombre de stylo et/ou poudre avec solvant nécessaire à la patiente pour la totalité de son traitement sur un cycle.

Les gonadotrophines à activité FSH sont indiquées, chez la femme, en cas d'anovulation après échec du citrate de clomifène. Elles sont également indiquées dans la stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre d'une FIV.

Chez l'homme, on peut retrouver les gonadotrophines à activité FSH (follitropine alfa et beta) dans le cadre d'une stimulation de la spermatogenèse lorsque le patient est atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital ou acquis avec la choriogonadotrophine humaine en association.

Les gonadotrophines à activité LH sont indiquées chez la femme qui présente un déficit sévère en LH et en FSH (au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène inférieurs à 1,2 UI/L).

Ce sont des traitements nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie.

Les doses quotidiennes injectées chez la femme seront donc déterminées et adaptées en règle générale par un gynécologue, exerçant dans la plupart des cas dans un centre d'AMP.

Chez l'homme la gonadotrophine à activité FSH alfa ou bêta doit être administrée à une posologie de 150 UI, 3 fois par semaine, en association avec l'hCG, pendant 4 mois minimum.

Le Luveris® devra être administré en injections quotidiennes, en même temps que la FSH. Les patientes étant aménorrhéiques et présentant une faible sécrétion endogène d'œstrogènes, le traitement peut être débuté à tout moment du cycle. Luveris® devra être administré en même temps que la follitropine alfa. Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente, celle-ci étant déterminée en mesurant la taille du follicule par échographie et la sécrétion oestrogénique. Le traitement recommandé commence par 75 UI de lutropine alfa (soit un flacon de Luveris®) par jour, avec 75 à 150 UI de FSH.

Les principales contre-indications des gonadotrophines sont l'hypersensibilité à la substance active ou un excipient, une tumeur hypothalamique ou hypophysaire, une hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien, un carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation). On pourra également retrouver des douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées. Plus modérément et en général à un dosage élevé de gonadotrophines, on retrouve comme effet indésirable le SHO.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

- HEURES FIXES D'INJECTION

Le pharmacien doit rappeler à la patiente que les injections de gonadotrophines doivent se faire à la même heure chaque jour. Ce sont des injections en sous-cutanées qui peuvent très bien être réalisées par la patiente elle-même. Le pharmacien peut alors conseiller à la patiente de programmer une alarme pour ne pas oublier de réaliser ses injections à la même heure, et de bien choisir son heure d'injection en fonction d'éventuelles contraintes (travail de nuit, activité des enfants...etc).

- UTILISATION STYLO

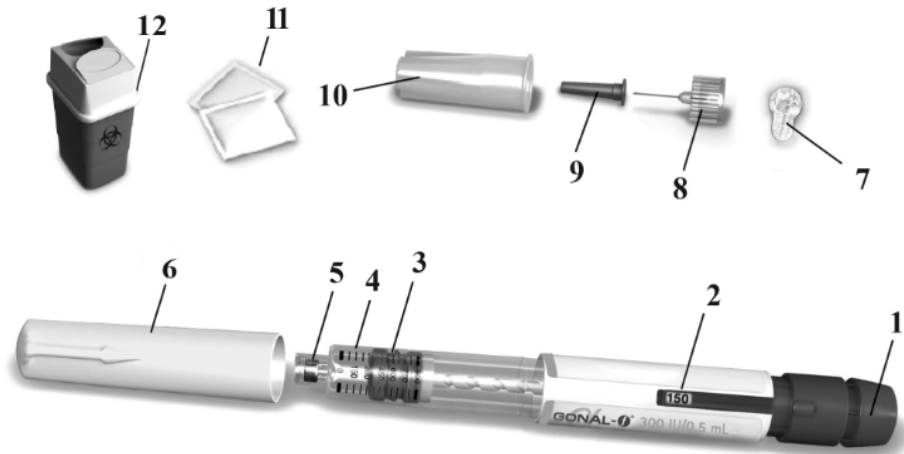
Les stylos sont multidoses et peuvent donc être réutilisés, il faut préciser à la patiente qu'il est important de changer d'aiguille à chaque utilisation. Les stylos sont gradués en UI et en général par incrément de 12,5 UI permettant à la patiente de suivre correctement son protocole et de doser précisément sa gonadotrophine.

Les stylos sont faits de telle sorte que la patiente peut rectifier la dose (si elle a choisi une mauvaise dose avant l'injection) en tournant le bouton de sélection.

L'utilisation des stylos est plus simple et serait d'un meilleur confort que les poudres à reconstituer avec solvant.

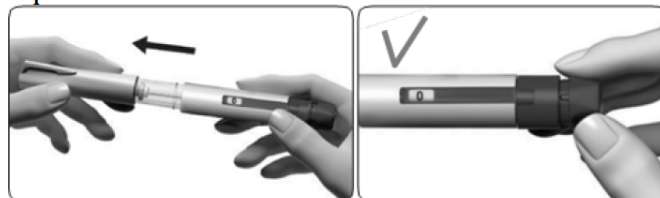
En règle générale, il suffit d'insérer l'aiguille à usage unique au bout du stylo, vérifier l'amorçage du stylo à la première utilisation c'est à dire régler le stylo à 25UI et pousser le bouton, une goutte doit apparaître au bout de l'aiguille. Ensuite la patiente choisit la dose à injecter en tournant le bouton de sélection et s'administre la dose (en restant appuyée sur le bouton pendant 5 à 10 secondes) après désinfection à l'alcool d'une zone se trouvant autour du

ombrel ou bien en haut des cuisses pour certaines présentations. La patiente doit alors vérifier qu'au niveau du bouton de sélection la fenêtre d'affichage de dose affiche bien 0 après l'injection.



- | | | |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Bouton de sélection de dose | 5. Embout fileté | 9. Capuchon intérieur de l'aiguille |
| 2. Fenêtre de confirmation de la dose | 6. Capuchon du stylo | 10. Capuchon extérieur de l'aiguille |
| 3. Piston | 7. Languette de protection détachable | 11. Cotons imbibés d'alcool |
| 4. Réservoir | 8. Aiguille amovible | 12. Collecteur d'aiguilles |

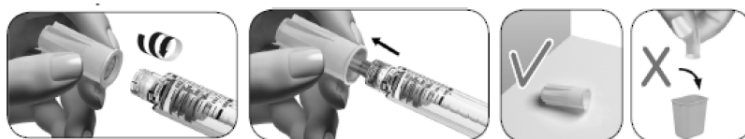
Retirez le capuchon du stylo.
Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 ».



Fixez l'aiguille

- Vissez l'embout fileté du stylo prérempli de GONAL-f dans le capuchon extérieur de l'aiguille jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance.

Mise en garde : ne serrez pas trop fort car l'aiguille risquerait alors d'être difficile à retirer après l'injection.



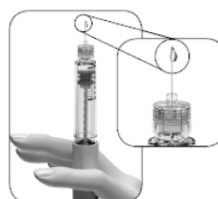
- Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement. **Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard.**
- Tenez le stylo prérempli de GONAL-f avec l'aiguille pointée vers le haut.
- Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le.



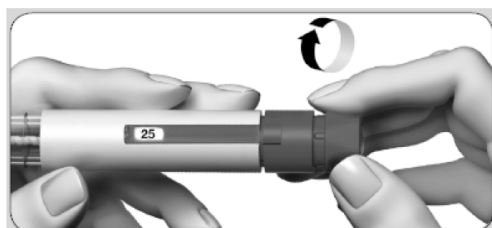
Regardez si une (ou plusieurs) minuscule(s) goutte(s) se trouve(nt) à l'extrémité de l'aiguille

- Si vous voyez une (ou plusieurs) minuscule(s) goutte(s), passez à l'étape 5 : sélection de la dose prescrite par votre médecin.

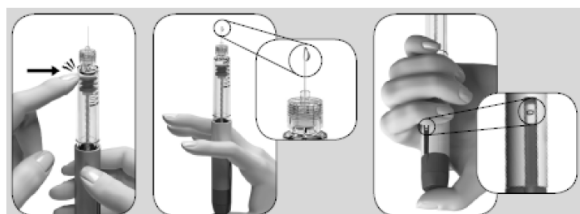
Mise en garde : La présence de goutte(s) doit être vérifiée **UNIQUEMENT la PREMIÈRE FOIS** que vous utilisez un nouveau stylo prérempli de GONAL-f pour éliminer les bulles d'air présentes dans le dispositif.



Si vous ne voyez pas de goutte(s) minuscule(s) à l'extrémité de l'aiguille ou à proximité la première fois que vous utilisez un nouveau stylo :

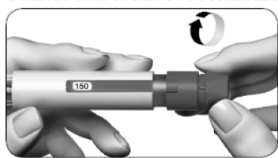


1. Tournez doucement le bouton de sélection de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la **marque 25** s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose. Vous pouvez tourner le bouton de sélection dans le sens inverse si vous avez dépassé 25.



2. Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
3. Tapotez doucement sur le réservoir.
4. Poussez le bouton de sélection de dose **aussi loin que possible**. Une goutte minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille.
5. Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 ».
6. Passez à l'étape 5 : sélection de la dose prescrite par votre médecin.

Tournez le bouton de sélection de dose jusqu'à ce que la dose dont vous avez besoin s'affiche dans la fenêtre de confirmation de la dose



- Tournez le bouton de sélection vers l'avant pour augmenter le réglage



- Tournez le bouton de sélection vers l'arrière pour rectifier la dose

Sélectionnez la dose qui vous a été prescrite par votre médecin (sur l'illustration fournie, elle est par exemple de 50 UI).



Mise en garde : vérifiez que la valeur affichée dans la fenêtre de confirmation de la dose correspond bien à la **dose complète qui vous a été prescrite** avant de passer à l'étape suivante.

Choisissez un site d'injection dans la région indiquée par votre médecin ou votre infirmier/ère pour l'injection.

Afin de limiter au maximum le risque d'irritation de la peau, changez de site d'injection tous les jours.



Région d'injection

Nettoyez la peau en l'essuyant à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.

Vérifiez encore une fois que la dose affichée dans la fenêtre de confirmation de la dose est correcte.

Injectez la dose comme vous l'a appris votre médecin ou votre infirmier/ère.

- Insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau (1).



Appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose et maintenez-le enfoncé pour effectuer l'injection complète.

Maintenez le bouton enfoncé pendant un minimum de 5 secondes pour vous assurer d'injecter la totalité de la dose (2). Plus la dose est importante, plus il faut de temps pour l'injecter.

La dose affichée dans la fenêtre de confirmation de la dose doit alors retourner à « 0 ».



Après l'injection

Vérifiez que vous avez bien injecté la dose complètement

- Vérifiez que la fenêtre de confirmation de la dose affiche bien « 0 ».



Mise en garde : si un chiffre supérieur à « 0 » est affiché dans la **fenêtre de confirmation de la dose**, cela indique que le stylo prérempli de GONAL-f est vide et que vous n'avez pas reçu la totalité de la dose prescrite.

Terminez une injection incomplète (uniquement si nécessaire)

- La valeur affichée dans la **fenêtre de confirmation de la dose** indique la quantité manquante que vous devez injecter à l'aide d'un nouveau stylo.



- Recommencez l'étape 3 (« Avant de commencer à utiliser votre stylo prérempli de GONAL-f ») et l'étape 4 (« Préparation de votre stylo prérempli de GONAL-f pour l'injection ») avec un deuxième stylo.
- Sélectionnez la dose correspondant à la quantité manquante notée dans le journal de traitement ou à la valeur restante affichée dans la fenêtre de confirmation de la dose du stylo précédent et injectez-la.

Figure 26 : Laboratoire MERCK. (s. d.). Notice Gonol-F [Illustration]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201124150019/anx_150019_fr.pdf

Certains stylos ont quelques particularités. Pour l'amorçage du stylo de Bemfola®, l'aiguille toujours pointée vers le haut, il faut pousser le bouton poussoir jusqu'à ce que la barre d'activation avec la petite flèche disparaisse dans l'encoche. Quand la barre d'activation disparaît on entend un « click » et une petite quantité de liquide peut sortir par l'aiguille, le stylo est alors prêt à l'emploi. Si aucun liquide ne sort de l'aiguille, le stylo ne doit pas être utilisé.

Le Puregon® et l'Ovaleap®, sont sous forme de cartouche seule. Le pharmacien doit alors faire attention à ne pas oublier de délivrer le stylo à part. La cartouche doit être insérée dans le stylo en prenant garde à bien désinfecter le bouchon de la cartouche à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.

La particularité de l'Elonva® est qu'elle est sous forme de seringue préremplie. Il suffit de visser l'aiguille sur la seringue, de pousser le piston, aiguille vers le haut, jusqu'à ce qu'une première goutte apparaisse puis s'injecter la totalité de la seringue en dessous du nombril avec un angle entre 45 et 90°C.

- UTILISATION POUVRE À RECONSTITUER

L'utilisation de poudre avec solvant, à reconstituer s'effectue en plusieurs étapes. Si la patiente ne se sent pas capable de réaliser ces mélanges elle devra en parler à son médecin ou à son centre d'AMP qui pourra lui prescrire une ordonnance pour une infirmière à domicile.

Il y a deux types de présentation :

- soit une seringue préremplie de solvant et un flacon contenant la poudre,
 - soit 2 flacons contenant d'une part le solvant et d'autre part la poudre.
- Pour les présentations avec seringue préremplie :
 1. Monter l'aiguille pour reconstitution sur la seringue, cette aiguille est la plus longue.
 2. Se munir du flacon de poudre et penser à désinfecter la surface en caoutchouc du flacon.
 3. Injecter le solvant dans le flacon à l'aide de la seringue et ne surtout pas secouer, il faut faire rouler le flacon doucement entre ses doigts jusqu'à dissolution complète de la poudre.

4. Aspirer à nouveau la solution reconstituée en pensant à retourner le flacon tête en bas.
 5. Il faut ensuite remplacer l'aiguille par une aiguille fine et courte pour injection sous-cutanée.
 6. La patiente doit faire remonter les éventuelles bulles et, aiguille dirigée vers le haut, pousser légèrement le piston jusqu'à ce qu'une goutte apparaisse au bout de l'aiguille.
 7. L'injection pourra se faire autour du nombril ou bien au niveau des cuisses sur une zone préalablement désinfectée à l'aide d'une solution alcoolique. La patiente devra à chaque fois changer de site d'injection.
 8. La patiente devra alors se pincer légèrement la peau et insérer l'aiguille d'un angle compris entre 45 et 90°C.
 9. Appuyer ensuite doucement et fermement sur le piston de l'aiguille puis retirer l'aiguille et appliquer un coton avec alcool sur le site d'injection et masser légèrement.
- Pour les présentations avec un flacon de solvant et un flacon de poudre : le protocole est assez semblable, il faudra alors au préalable prélever le solvant avec la seringue vide.

Luveris® peut être mélangé avec la follitropine alfa et coadministré en une seule injection. Dans ce cas, Luveris® doit d'abord être reconstitué, puis utilisé pour reconstituer la poudre de follitropine alfa. Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, 1 flacon de Luveris® peut être reconstitué avec 1 ou 2 flacons de follitropine alfa 75 UI dans 1 mL de solvant.

- JETER AIGUILLES ET STYLOS USAGÉS.

Suite à la dispensation d'ordonnances contenant des injections, le pharmacien devra remettre à la patiente un collecteur d'aiguilles DASTRI® qui permet de mettre à disposition des patients une solution de proximité simple et sécurisée pour l'élimination des déchets perforants qu'ils produisent et qui représentent un risque pour la collectivité. Une fois le collecteur rempli, les patientes devront les ramener à leur pharmacien.

- CONSERVATION

Pour les gonadotrophines sous forme de stylo prérempli, elles sont à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C et ne doivent pas être congelées. Avant ouverture, et pendant sa durée de conservation, les gonadotrophines peuvent être conservées hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 3 mois (sauf pour l'Elonva® où il faudra respecter un délai d'un mois), sans être réfrigérées à nouveau. Si les 3 mois ont été dépassés le stylo doit être jeté. Une fois ouvert, les gonadotrophines peuvent être conservées pendant un maximum de 28 jours à une température ne dépassant pas 25°C. La patiente doit inscrire la date de la première utilisation sur le stylo prérempli.

Pour les gonadotrophines à reconstituer, elles sont à conserver à une température ne dépassant pas les 25°C, après ouverture et reconstitution elles doivent être utilisées immédiatement.

- EN CAS D'OUBLI OU D'ERREUR

En cas d'oubli, la patiente ne doit pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée. Elle doit en revanche prévenir son médecin ou centre d'AMP qui adaptera la suite de son protocole.

En cas d'erreur de dosage (sous ou surdosage), la patiente doit prévenir son médecin ou centre d'AMP qui adaptera la suite de son protocole.

Le pharmacien pourra remettre aux patients un guide général sur les traitements d'AMP (qui se trouve en annexe de cette thèse).

- ATTENTION HYPERSTIMULATION : SYMPTOMES

Le pharmacien d'officine doit prêter attention aux éventuels symptômes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne qu'une patiente pourrait ressentir. En effet, il devra lui conseiller une consultation aux urgences gynécologiques si la patiente présente un essoufflement, des douleurs abdominales, une distension de l'abdomen, une prise de poids, des nausées et/ou des vomissements, des douleurs ovariennes ou encore des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, notamment après une stimulation lors d'un protocole de FIV.

Les gonadotrophines combinées (FSH+LH) :

Parmi les gonadotrophines à activité FSH-LH on retrouve la ménotropine (Menopur®, Fertistartkit®), et la follitropine+lutropine (Pergoveris®).

Toutes ces gonadotrophines existent sous plusieurs contenances (en général à la même concentration) en stylo prérempli ou bien en seringue avec solvant et poudre à diluer. Le pharmacien, après lecture et analyse de l'ordonnance devra alors déterminer, calculer et délivrer le nombre de stylo et/ou poudre avec solvant nécessaire à la patiente pour la totalité de son traitement sur un cycle.

La ménotropine est indiquée chez la femme, en cas d'anovulation après échec du citrate de clomifène. Elle est également indiquée dans la stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre d'une FIV.

La follitropine+lutropine est indiquée chez la femme qui présente un déficit sévère en LH et en FSH (au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène inférieur à 1,2 UI/L).

Ce sont des médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme.

Les doses quotidiennes injectées chez la femme seront donc déterminées et adaptées là encore en règle générale par un gynécologue, exerçant dans la plupart des cas dans un centre d'AMP.

Les principales contre-indications des gonadotrophines sont l'hypersensibilité à la substance active ou un excipient, une tumeur hypothalamique ou hypophysaire, une hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien, un carcinome ovarien, utérin ou mammaire.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des céphalées, kystes ovariens et réactions locales au site d'injection (douleur, érythème, hématome, œdème et/ou irritation). On pourra également retrouver des douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées. Plus modérément et en général à un dosage élevé de gonadotrophines, on retrouve comme effet indésirable le SHO.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

Ce sont les mêmes que ceux concernant les gonadotrophines à activité FSH. Il existe juste une particularité pour le Pergoveris® à reconstituer. Si la patiente ne se sent pas capable de réaliser les mélanges de poudre et solvant, pour le Pergoveris®, on peut donner l'équivalent en stylo prérempli. Par exemple, 1 stylo prérempli de 300 UI correspond à 2 flacons de poudre et solvant.

Inducteur d'ovulation :

Le citrate de clomifène (Clomid®) est un inducteur de l'ovulation. Le clomifène va agir par inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes au niveau de l'hypothalamus entraînant ainsi une élévation de la sécrétion de FSH. La maturation folliculaire obtenue grâce à cette FSH va permettre la sécrétion accrue d'œstradiol responsable du pic de LH et de l'ovulation.

Il est indiqué dans le traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle et dans l'induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV).

Dans le cadre du traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle, la posologie initiale est de 1 comprimé par jour (soit 50 mg) pendant 5 jours. Le traitement débutera 2 à 5 jours après le début d'une hémorragie de privation, naturelle ou induite par un progestatif, ou bien, en l'absence de cycle, un jour arbitrairement choisi par le médecin traitant. En cas d'ovulation il n'y a aucun avantage à augmenter la posologie dans les cycles suivants. Dans le cas contraire, il sera prescrit au cours du second cycle de traitement 100 mg par jour pendant 5 jours (2 comprimés en une seule prise quotidienne). Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose quotidienne et la durée des traitements au-delà de 100 mg/jour, pendant 5 jours. Si, à cette posologie, trois cures n'ont pas permis d'obtenir une ovulation, on considérera l'épreuve thérapeutique comme terminée. Lorsque, à la dose de 50 ou 100 mg, on aura obtenu une ovulation sans que celle-ci soit suivie de grossesse, on pourra persévérer jusqu'à un total maximal de six cycles de traitement.

Dans le cadre des procréations médicalement assistées, certains protocoles de stimulation ovarienne utilisent Clomid® 2 comprimés par jour, en général du 2^{ème} au 6^{ème} jour du cycle suivi parfois de gonadotrophines post-ménopausiques humaines (hMG) pendant plusieurs jours afin d'entraîner la maturation de plusieurs follicules.

Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité à la substance active, des affections hépatiques sévères ou récentes, des hémorragies gynécologiques d'étiologie mal précisée, des tumeurs hormono-dépendantes, des kystes organiques de l'ovaire et des troubles visuels pendant le traitement ou lors de traitements antérieurs.

On retrouve quelques effets indésirables comme l'hyperstimulation ovarienne, une pollakiurie, une insuffisance de glaire cervicale, des troubles de la vision (vision trouble, phosphènes, scotomes scintillants) nécessitant un arrêt immédiat du traitement, céphalées, vertiges, bouffées de chaleur, nausées, vomissements.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

Le pharmacien doit rappeler à la patiente que la prise de clomifène doit se faire à la même heure chaque jour. Le pharmacien peut alors conseiller à la patiente de programmer une alarme pour ne pas oublier de prendre son comprimé.

En cas d'oubli, la patiente ne doit pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée. Elle doit en revanche prévenir son médecin ou centre d'AMP qui adaptera la suite de son protocole. En cas d'erreur de dosage (sous ou surdosage), la patiente devra également prévenir son médecin ou centre d'AMP.

Le pharmacien peut avertir la patiente sur la vigilance à avoir lors de la conduite d'un véhicule ou bien si un éventuel travail nécessite une vigilance accrue du fait des effets indésirables que peuvent provoquer le clomifène comme les troubles visuels ou les vertiges.

Analogues de l'hormone chorionique gonadotrope :

Le seul analogue d'hCG commercialisé en France est l'Ovitrelle®. L'Ovitrelle® est composé de choriogonadotropine dont la structure est proche de l'hCG urinaire. L'Ovitrelle® va donc se lier aux cellules de la thèque et de la granulosa de l'ovaire au niveau du récepteur LH/hCG. La

choriogonadotropine permet donc d'agir comme un substitut de LH et va permettre le déclenchement de l'ovulation qui induit une reprise de la méiose de l'ovocyte, l'ovulation à proprement dite et la formation du corps jaune (puis production de progestérone et œstradiol par ce corps jaune). L'Ovitrelle® permettra de finaliser la maturation folliculaire après utilisation de médicaments stimulant la croissance folliculaire.

Il est indiqué chez les femmes adultes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation telle que la FIV et chez les femmes adultes anovulatoires ou oligo-ovulatoires après stimulation de la croissance folliculaire.

Récemment, en 2020, l'Ovitrelle® s'est vu accorder une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), chez les hommes dans l'indication suivante : infertilité masculine par insuffisance de la spermatogenèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH.

La posologie, chez la femme, est d'une injection unique de 250µg en sous-cutanée, 24 heures après avoir obtenu une croissance folliculaire adéquate. L'injection a lieu en général le soir, le médecin précisera à la patiente l'heure exacte d'injection.

Lors de certains protocoles de FIV, l'Ovitrelle® est également utilisé le jour du transfert sous forme de « clicks », en général 8 clicks (qui correspondent à un total de 80µg), afin de favoriser la nidation embryonnaire et la production endogène de progestérone.

Chez l'homme, la posologie est de 12 clicks du stylo Ovitrelle® (soit 120µg) 2 fois par semaine en sous-cutanée, ou 8 clicks (soit 80µg) 3 fois par semaine, pendant 6 à 18 mois.

Les contre-indications de l'Ovitrelle® sont les mêmes que celles des gonadotrophines.

En effets indésirables, on retrouve des céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, distension abdominale. On peut également voir des réactions au site d'injection ou encore un SHO.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

L'Ovitrelle® doit être conservé au réfrigérateur et ne doit pas être congelé.

L'Ovitrelle® se présente sous forme de stylo prêt à l'emploi pour une injection sous-cutanée.

L'utilisation du stylo est la même que pour les gonadotrophines. Pour une injection de 250µg la patiente devra tourner le bouton de sélection de dose jusqu'au bout (« 250 » apparaîtra au niveau de la fenêtre d'affichage de doses).

Lorsque les patients doivent s'injecter des « clicks », ils doivent tourner doucement le bouton du stylo jusqu'à entendre le nombre de clicks prescrits et s'injecter ensuite l'Ovitrelle®.

Les agonistes de la GnRH :

Les agonistes de la GnRH entraînent une inhibition de l'axe gonadotrope et donc de la sécrétion de FSH et de LH après un effet « flare up » en début de traitement (l'effet « flare up » est une élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH, ce qui a pour corollaire une augmentation initiale du taux d'œstradiol chez la femme). Cela permet alors d'éviter les pics spontanés de LH et de permettre une meilleure qualité folliculaire et un meilleur recrutement des follicules.

Il existe 3 spécialités, la gonadoreline, la triptoréline et la nafaréline. Elles ont pour indications l'infertilité féminine en association avec les gonadotrophines en vue d'une induction d'ovulation au cours d'un protocole de FIV (Decapeptyl®, Synarel®), l'induction d'ovulation dans le cadre d'anovulations d'origine hypothalamique (Lutreléf®) et la mise au repos du tissu endométriosique dans le cadre d'une endométriose (Decapeptyl® 3mg, Synarel®).

La gonadoreline a une pharmacodynamie différente de la triptoréline et de la nafaréline. En effet, la gonadoreline est administrée de manière pulsatile permettant de reproduire le schéma hormonal de l'axe gonadotrope dans le cas où l'anovulation est d'origine hypothalamique ce qui entraîne une stimulation de la sécrétion gonadotrope et la libération de LH et de FSH.

La triptoréline, quant à elle, a également un rôle dans la prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Grâce à un déclenchement à l'aide de 0,2 ou 0,3mg de Decapeptyl® permettant d'éviter un déclenchement avec de l'hCG, associé à la méthode dite « Freeze all » qui consiste à vitrifier tous les embryons d'une ponction pour réaliser un transfert

ultérieur, on peut éviter la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne chez les femmes dites « à risque ».

Les posologies de ces spécialités diffèrent suivant le dosage et l'indication. Pour la triptoréline on retrouve 4 schémas différents, le premier consiste en une injection en sous-cutanée de Decapeptyl® 0,1mg par jour à partir du 2ème jour du cycle menstruel jusqu'au jour du déclenchement. Le second consiste en une injection unique de 0.3mg de Decapeptyl® afin d'assurer le déclenchement de l'ovulation tout en évitant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Le troisième schéma consiste en une injection intramusculaire unique de Décapeptyl® LP 3 mg à partir du 2ème jour du cycle (l'association aux gonadotrophines débutera après l'obtention de la désensibilisation hypophysaire en général 2 à 3 semaines après l'injection de Décapeptyl®). Enfin le quatrième schéma consiste, en cas d'endométriose et donc de mise au repos du tissu endométriosique, en une injection en intramusculaire de Decapeptyl® 3mg renouvelée toutes les 4 semaines.

La nafaréline dans le cadre de l'induction d'ovulation lors d'un protocole FIV est utilisée à une posologie différente suivant s'il s'agit d'un protocole long ou court. Lors d'un protocole court la posologie est de 400µg par jour soit une pulvérisation de 200µg dans une narine le matin et une pulvérisation dans l'autre narine le soir. Lors d'un protocole long, les posologies sont doublées en cas d'échec de désensibilisation durant le cycle précédent. Dans le cadre d'une endométriose, la posologie sera la même c'est à dire 400µg par jour pendant 6 mois maximum. La posologie recommandée de la gonadoréline est de 10 à 20µg par pulse toutes les 90 minutes. La dose initiale en sous-cutanée est de 10 µg. Dans le cas où la posologie se révèle inefficace, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 20µg par pulse.

Il n'existe pas de contre-indication particulière pour les agonistes de la GnRH exceptée pour la gonadoréline pour laquelle une tumeur hormonodépendante, un adénome hypophysaire, des kystes ou hypertrophie de l'ovaire (hors SOPK), et une cause d'anovulation autre que d'origine hypothalamique constituent des contre-indications à la prise du traitement.

Comme effets indésirables des agonistes on retrouve principalement des bouffées de chaleur, asthénie, diminution de la libido, vertiges, céphalées, réaction au point d'injection.

Mode d'administration :

Le Décapeptyl® est une injection sous-cutanée à reconstituer avec l'aide d'un flacon de solvant et d'un flacon de poudre, de la même manière que l'on prépare le Ménopur®.

Le Synarel® est une solution pour pulvérisation nasale. Certaines étapes sont nécessaires à l'utilisation correcte pour une délivrance exacte de la dose. Une première étape d'amorçage est indispensable. Elle consiste à enlever le capuchon et le clip de sécurité, à exercer plusieurs pressions jusqu'à ce qu'une première pulvérisation apparaisse. L'amorçage est alors réalisé et n'aura plus besoin d'être renouvelé pour les prochaines utilisations d'un même flacon. Ensuite, il faut nettoyer l'embout avec un filet d'eau chaude tout en le tenant horizontalement et en frottant l'extrémité de l'embout. Avant chaque utilisation, il est nécessaire que la patiente effectue un nettoyage soigneux du nez (mouchage). L'embout du flacon devra être nettoyé avant et après chaque utilisation de la même manière qu'après l'amorçage. Au moment de l'administration, la patiente devra pencher légèrement la tête en avant, boucher l'autre narine avec son doigt, inspirer doucement tout en exerçant une pression ferme et rapide sur le flacon. Après la pulvérisation, la patiente devra pencher légèrement la tête en arrière afin de s'assurer que le produit diffuse dans l'intégralité de la cavité nasale.

Le Lutrelef® possède un dispositif appelé LutrePulse® permettant une administration sous forme de pulse toutes les 90 minutes. Au préalable, la patiente doit remplir le dispositif. La patiente doit reconstituer le produit en prélevant le solvant du flacon pour l'introduire dans le flacon contenant la poudre, pour ensuite prélever 2ml de cette solution afin de l'introduire dans l'auto-injecteur LutrePulse®. Le LutrePulse® est un petit boîtier avec télécommande qui est inséré et maintenu au niveau de la peau de l'abdomen de la patiente, il est en général installé par un médecin ou une infirmière en début de protocole.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

Ils porteront principalement sur l'utilisation correcte de ces différentes spécialités.

En cas d'oubli, la patiente devra contacter au plus vite son centre d'AMP ou son gynécologue.

Lors d'une utilisation à l'aide du réservoir LutrePulse®, la stabilité de la solution reconstituée de Lutrelef® est de 3 jours.

Agonistes dopaminergiques :

La cabergoline (Dostinex®) est un agoniste dopaminergique des récepteurs D2 et dérivé de l'ergot de seigle qui possède une activité inhibitrice de la sécrétion de prolactine. En effet, elle

agit au niveau des récepteurs dopaminergiques des cellules lactotropes de l'hypophyse en inhibant la prolactine.

Les centres d'AMP et gynécologues prescrivent la cabergoline dans la prévention des risques liés au syndrome d'hyperstimulation ovarienne. En effet, des études montrent que la cabergoline empêcherait l'augmentation de la perméabilité vasculaire en bloquant la phosphorylation du VEGFR2 et réduisant ainsi la libération d'agents angiogéniques vasoactifs. Elle sera donc indiquée chez les femmes dites « à haut risque » de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ces critères de risque peuvent varier d'un centre d'AMP à un autre, ils se basent dans la plupart des cas sur le taux d'œstradiol et le nombre de follicules lors des derniers jours de stimulation ovarienne. Le taux d'œstradiol dit « à risque » est en règle générale un taux supérieur à 3000 pg/ml et le nombre de follicules considéré comme à risque est un nombre supérieur à 12 follicules par ovaire (certains centres peuvent considérer un taux d'œstradiol et un nombre de follicules plus ou moins élevés comme étant à risque).

La cabergoline est administrée à la dose de 0,5 mg/jour, immédiatement après l'administration d'hCG, pendant 8 jours.

Les principales contre-indications à la prise de cabergoline sont une hypersensibilité, des antécédents de fibroses pulmonaires, péricardiques et rétropéritonéales ainsi qu'une association aux neuroleptiques antiémétiques et antipsychotiques (exceptée la clozapine).

Les effets indésirables retrouvés, et nécessitant une surveillance rapprochée des patientes, sont des valvulopathies et péricardites ou épanchement péricardique, et des hypotensions importantes. On retrouve également des céphalées, nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, dépression, somnolence.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

Une surveillance tensionnelle au cours du traitement est nécessaire, le pharmacien peut donc conseiller un tensiomètre brassard ou poignet à la patiente tout en lui expliquant les bonnes pratiques d'utilisation du tensiomètre. Le pharmacien doit également mettre en garde sur le risque de somnolence notamment pour la conduite de véhicules.

Il doit également conseiller la prise de cabergoline le soir au milieu d'un repas. En cas d'oubli la patiente devra prévenir son centre d'AMP et ne surtout pas doubler la dose pour compenser.

Les antagonistes de la GnRH :

Il existe 2 spécialités antagonistes de la GnRH : le cétrorélix (Cetrotide®) et le ganirélix (Orgalutran®). Les antagonistes de la GnRH se fixent de manière compétitive au niveau des récepteurs de la GnRH de l'hypophyse. Cela va permettre une inhibition de la sécrétion de gonadotrophines (sans l'effet « flare up » comme c'est le cas pour les agonistes) et empêchant ainsi la survenue de pics spontanés de LH lors des stimulations ovariennes.

Les antagonistes sont indiqués dans la prévention des pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation.

La posologie est une injection en sous-cutanée de 0,25mg de cétrorélix ou ganirélix par jour à compter du 5^{ème} ou 6^{ème} jour de stimulation ovarienne par gonadotrophines. Le début du traitement peut être avancé ou retardé en fonction de la réponse ovarienne suite à la stimulation. Le traitement sera poursuivi jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Le délai entre la dernière injection d'antagoniste et l'administration d'hCG ne doit pas dépasser 30 heures (en raison de la demi-vie des antagonistes).

L'injection d'hCG se faisant en général le soir, lorsque l'antagoniste est administré le matin, la dernière injection devra être réalisée le jour du déclenchement, lorsqu'il est administré le soir, la dernière injection devra être réalisée la veille.

Les principales contre-indications sont une hypersensibilité, et une pathologie sévère des fonctions rénales ou hépatiques.

Comme effets indésirables nous allons principalement retrouver des céphalées, nausées et réaction au site d'injection.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

Le pharmacien doit rappeler à la patiente le schéma de la dernière injection par rapport au déclenchement de l'ovulation avec l'hCG.

Le ganirélix est présenté sous forme de seringue préremplie prête à l'emploi, tandis que le cétrorélix est présenté sous forme de poudre avec seringue préremplie de solvant. Le pharmacien doit donc rappeler à la patiente les principes de chaque administration (comme vus

précédemment avec les gonadotrophines). Il doit aussi préciser pour le cétrorélix qu'il existe une bague sur la seringue qui permet au piston de ne pas sortir entièrement de la seringue, il ne faut donc pas retirer cette bague.

Les traitements à base d'œstradiol :

Officiellement, les traitements œstrogéniques n'ont pas d'indication dans les protocoles d'AMP. Cependant, beaucoup de centres d'AMP utilisent les traitements à base d'œstrogène dans leurs protocoles.

On retrouve deux types de spécialités : les comprimés d'œstrogène par voie orale (Provames®, Oromone®) ou les dispositifs transdermiques d'œstrogène (Vivelledot®). L'œstrogène de ces spécialités est chimiquement et biologiquement identique à l'œstradiol endogène humain. Elles permettent dans le cadre d'un transfert d'embryons congelés d'obtenir un cycle substitué, contrôlé et de préparer idéalement l'endomètre afin de le rendre propice à une éventuelle nidation embryonnaire. Lors d'une FIV les comprimés d'œstrogène permettront d'optimiser la réponse à la stimulation ovarienne.

Ces spécialités sont indiquées dans la préparation endométriale en vue d'un transfert d'embryons congelés sur cycle substitué ou bien dans la préparation et l'optimisation d'une stimulation ovarienne en vue d'une FIV.

La posologie dépendra du protocole établi au centre d'AMP. Pour la forme comprimé, on retrouvera en général une posologie d'un comprimé 1 à 3 fois par jour par voie orale ou bien par voie vaginale.

Pour les patchs, ils existent sous plusieurs dosages (25, 37.5, 50, 75 et 100 µg/24h). Le dosage sera déterminé par le gynécologue du centre d'AMP. Les patchs sont à appliquer tous les 3 jours.

Les principales contre-indications de ces traitements seront un cancer du sein, tumeurs œstrogéno-dépendantes, hémorragie génitale, hyperplasie endométriale non traitée, antécédents thrombo-emboliques, affection hépatiques aiguës et porphyrie.

On retrouve comme effets indésirables des céphalées, tensions mammaires, dépression, troubles de l'humeur, vertiges, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales, modification du poids.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

Concernant les patchs, ils doivent être appliqués sur une zone propre et sèche de l'abdomen et en aucun cas être sur les seins. Ils doivent donc être changés 2 fois par semaine, le site d'application doit également changer, avec un intervalle d'au moins une semaine entre deux applications au même endroit. La zone cutanée choisie ne doit pas être huilée, irritée ou lésée. La région de la taille devra être évitée car les vêtements serrés peuvent déplacer les dispositifs. Les patchs doivent être appliqués en appuyant fermement avec la paume de la main pendant environ 10 secondes, en assurant un contact correct, en particulier au niveau des bords du dispositif. Dans l'éventualité où un patch se détacherait, il peut être collé à nouveau. Si cela est nécessaire, un autre patch peut être utilisé. Dans tous les cas, le rythme prévu d'administration sera maintenu.

Les patchs peuvent être conservés pendant le bain et la douche. Si la patiente a oublié d'appliquer un patch, elle devra en appliquer un nouveau dès que possible. Les patchs suivants seront appliqués selon le schéma thérapeutique initial. L'interruption du traitement peut favoriser la survenue de spotting et de saignements irréguliers. La patiente devra tout de même appeler et prévenir son centre d'AMP pour les informer d'un éventuel oubli.

Concernant les comprimés, en cas d'oubli, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spottings et saignements. La patiente devra tout de même appeler et prévenir son centre d'AMP pour les informer d'un éventuel oubli.

Les traitements progestatifs :

Il existe 4 spécialités progestatives : les capsules orales ou vaginales de progestérone (Utrogestan®, Estima®, Progestan® dosés à 100 ou 200mg), la progestérone injectable (Progiron® dosé à 25mg et Progestérone retard® dosée à 500mg), la progestérone sous forme de gel vaginal (Crinone® dosé à 80mg/g) et la dydrogestérone par voie orale (Duphaston® dosé à 10mg). La progestérone est un stéroïde naturel qui est sécrété par les ovaires, le placenta et les glandes surrénales. En présence d'une imprégnation oestrogénique adéquate, la progestérone transforme l'endomètre prolifératif en endomètre sécrétoire. La progestérone est nécessaire afin

d'augmenter la réceptivité de l'endomètre pour l'implantation d'un embryon. Une fois l'embryon implanté, la progestérone agit pour maintenir la grossesse.

La progestérone orale/vaginale dosée à 100 ou 200mg, le Progiron® et le Crinone® sont indiqués dans la supplémentation en progestérone pendant la phase lutéale chez la femme adulte dans le cadre d'une procédure d'AMP. Le Duphaston® et la Progestérone Retard® sont plutôt indiqués dans la stérilité par insuffisance lutéale. La Progestérone Retard® est également indiquée dans la prévention des avortements à répétition par insuffisance lutéale prouvée.

La posologie dépend du protocole et du mode d'administration. Pour les capsules orales/vaginales la posologie est en général de 200 à 600mg par jour répartis sur 2 ou 3 prises, pour la voie orale il est recommandé de le prendre à distance des repas.

Pour le Progiron® la posologie est d'une injection par jour de 25mg. Pour ces 2 spécialités, le traitement doit être arrêté dès l'arrivée des règles ou bien être poursuivi jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée (SA) si la grossesse est confirmée.

La posologie du Duphaston® est de 20mg par jour du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle, en deux prises espacées.

Le gel de Crinone® est à appliquer une fois par jour à raison de 1,125g de gel vaginal pendant 30 jours si la grossesse est confirmée.

La posologie de la Progestérone retard® est de 250 mg en injection intramusculaire profonde, le 16^{ème} jour du cycle (10 jours après le début de l'imprégnation oestrogénique, en cas de cycle artificiel) dans le cadre de la stérilité par insuffisance lutéale. Pour la prévention des avortements à répétition, la posologie sera d'une ampoule à 500 mg en injection I.M. profonde par semaine dès le diagnostic de grossesse établi. Le traitement sera poursuivi dans tous les cas un mois.

Comme principales contre-indications, nous retrouvons les tumeurs dont le développement est dépendant des progestatifs, le saignement vaginal sans diagnostic posé, les cancers du sein ou des organes génitaux, les thrombophlébites ou accidents thromboemboliques, et les pathologies hépatiques sévères.

Les effets-indésirables sont somnolence, troubles gastro-intestinaux, sensibilité mammaire, céphalées, pertes vaginales et prurit de la sphère génitale.



LES CONSEILS À PRODIGUER À L'OFFICINE :

Le pharmacien doit rappeler à la patiente de prendre les capsules orales de progestérone à distance des repas. Les capsules vaginales, quant à elles, doivent être insérées profondément dans le vagin après un lavage soigné des mains ou à l'aide d'un applicateur. Il peut également informer la patiente que les capsules vaginales peuvent entraîner des pertes blanches liées à l'élimination de la capsule (mais celles-ci doivent rester sans odeur nauséabonde et sans démangeaison).

Le pharmacien peut également rappeler le mode d'administration du Crinone®. L'application se fera de préférence le matin et en position allongée, les genoux légèrement pliés. La patiente doit sortir un applicateur de l'emballage sans l'ouvrir immédiatement, maintenir fermement l'applicateur en son extrémité quelques secondes pour que son contenu se concentre en son ouverture puis ouvrir l'applicateur, l'introduire profondément dans le vagin en position allongée et appuyer fermement sur son extrémité. Chaque applicateur n'est prévu que pour un usage unique, il faut donc jeter le gel vaginal restant dans l'applicateur après utilisation. Il est tout à fait normal qu'il reste un peu de gel dans l'applicateur après chaque application.

L'utilisation de progestérone exogène peut retarder l'arrivée des règles, le pharmacien peut donc rappeler à la patiente qu'il est normal d'avoir un léger retard de règles (s'il n'y a pas de grossesse confirmée à la prise de sang).

Les traitements annexes :

L'acide acétylsalicylique sera utilisé dans deux cas : dans le cadre d'une FIV afin d'améliorer le flux sanguin ovarien et utérin améliorant ainsi la réceptivité endométriale et l'implantation embryonnaire et dans le cadre de fausses couches à répétition chez les patientes présentant un syndrome des anti-phospholipides. L'acide acétylsalicylique réduirait les résistances dans les vaisseaux sanguins permettant de favoriser la perfusion tissulaire au niveau des ovaires et de l'endomètre.

La posologie généralement utilisée est de 75 à 100mg (doses antiagrégantes) par jour jusqu'à 12 semaines si grossesse avérée.

L'azithromycine, antibiotique de la famille des macrolides, est utilisée par certains centres comme antibioprofylaxie lors du prélèvement d'ovocytes ou du transfert d'embryons. La dose généralement utilisée est d'un gramme en prise unique par voie orale.

La metformine, insulino-sensibilisant de la famille des biguanides, peut être utilisée chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques. En inhibant la production hépatique de glucose et en augmentant le captage périphérique du glucose, elle permettrait d'éviter l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance responsables de l'hyperandrogénie et de l'infertilité dans ce syndrome. La posologie sera de 500mg à 1000mg après chaque principal repas.



CONSEILS GÉNÉRAUX :

Après un transfert ou une insémination, la reprise du travail est possible sans délai.

Le jour du transfert ou de l'insémination des petites pertes brunes ou de liquide sont possible, cela est dû à l'utilisation de la sonde à travers le col et du sérum physiologique utilisé pour nettoyer le vagin.

L'attente après un transfert ou une insémination peut être très longue, il sera conseillé à la patiente de se divertir le plus possible, de voir des amis ou de la famille afin de ne pas focaliser son esprit sur cette attente. On peut également conseiller la pratique de la sophrologie, la méditation ou bien tout autre méthode de pleine conscience.

Pendant les deux semaines d'attente il est conseillé d'éviter : caféine, tabac, alcool, drogues, le port d'objets lourds, l'exercice astreignant et les activités violentes comme l'équitation ou la gym, les bains de soleil, sauna, jacuzzi, bains chauds, la natation. Il faut continuer de vivre comme si de rien n'était, en limitant les activités physiques car certaines femmes ont tendance à culpabiliser lorsqu'elles ne tombent pas enceintes (si elles sont très actives ou pratiquent des sports éreintants, certaines femmes penseront qu'elles ne sont pas tombées enceintes pour cette raison). Il est recommandé d'éviter les rapports sexuels pendant 3 jours après le transfert, pour ne pas engendrer de contractions utérines.

Il est également conseillé à la patiente d'attendre le 14^{ème} jour après l'ovulation pour réaliser une prise de sang et d'éviter la réalisation de tests urinaires qui peuvent parfois tromper la patiente sur les résultats (faux positifs, faux négatifs, test urinaire trop précoce par rapport à la date prévue de la prise de sang...etc).

Prévenir la patiente que les douleurs abdominales sont fréquentes en début de grossesse (dues aux différents changements subits par l'utérus) ainsi que les pertes de sang. Cependant les pertes de sang doivent rester à l'état de traces et sur une courte durée, si les pertes de sang persistent plus de 3 jours ou bien si les pertes de sang sont sous forme de caillots ou très abondantes, une consultation gynécologique s'impose.

D. Résultats.

L'agence de biomédecine a répertorié les résultats des centres d'AMP en France. [48]

On peut notamment retrouver le taux d'accouchement cumulé des ponctions de l'année 2017 et le taux d'accouchement par insémination. Les résultats concernent 102 centres d'AMP en France.

En 2018, le taux d'accouchement cumulé issu de transfert d'embryons frais ou congelés rapporté au nombre de ponctions de 2017 est de 28,4%. Le taux d'accouchement par insémination est, lui, de 10,8%. Ces pourcentages représentent le taux de réussite d'AMP par rapport au nombre total d'AMP.

Ces taux, notamment celui d'accouchement cumulé issu de transfert d'embryons à tendance à augmenter au fil des années grâce à la pratique de la congélation embryonnaire.

IV – Prise en charge non médicamenteuse.

1) Psychologie/Sophrologie.

La psychologie et le bien-être émotionnel représentent une part importante dans la vie des couples en parcours d'AMP. L'annonce d'une stérilité, d'une difficulté à concevoir naturellement un enfant, d'une obligation de prise de traitement pour avoir un enfant peut s'avérer très compliquée psychologiquement chez les patients ayant recours au parcours d'AMP et cela peut également affecter la vie de couple.

Ces annonces ainsi que les éventuels échecs de protocoles et fausses couches peuvent entraîner anxiété et dépression chez certains patients.

Certaines études corrélient le haut niveau de stress à une diminution du taux de grossesse. [49] Il est évident qu'améliorer le bien-être émotionnel et l'aspect psychologique des patients en difficulté peut contribuer à une amélioration de leur qualité de vie et à une approche plus sereine du parcours d'AMP.

La sophrologie pourrait aider les couples en difficulté émotionnelle durant leur parcours semé d'embûches. C'est une méthode psychocorporelle exclusivement verbale et non tactile. Elle utilise un ensemble de techniques qui agiront sur le corps et l'esprit. La sophrologie rassemble des exercices de respiration, de décontraction musculaire et de visualisation mentale. Elle permet aussi d'orienter le champ de pensée vers quelque chose de positif afin de dégager l'esprit d'aspects négatifs de la vie.

2) Nutrition

La nutrition est, par définition, un ensemble des processus d'assimilation et de dégradation des aliments qui ont lieu dans un organisme, lui permettant d'assurer ses fonctions essentielles et de croître.[50]

L'adhésion à une alimentation saine est liée à une meilleure fertilité chez les femmes et à une meilleure qualité du sperme chez les hommes.

Un régime alimentaire sain est composé des éléments suivants :

- Des fruits, des légumes, des légumineuses, des fruits secs et des céréales complètes.
- Au moins 400 g de fruits et légumes par jour.
- Moins de 10 % de l'apport énergétique total provenant de sucres libres soit l'équivalent de 50 g ; dans l'idéal, pour préserver davantage la santé, cette part devrait être inférieure à 5 % des apports énergétiques totaux. Les sucres libres sont ajoutés aux aliments ou aux boissons par le fabricant, le cuisinier ou le consommateur, mais on les retrouve aussi naturellement dans le miel, les sirops, les jus de fruits ou les concentrés de jus de fruits.
- Moins de 30 % de l'apport énergétique total provenant des matières grasses. Il convient de préférer les graisses insaturées (qu'on trouve dans le poisson, l'avocat et les noix, ainsi que dans les huiles de tournesol, de soja, de colza et d'olive) aux graisses saturées (qu'on trouve dans la viande grasse, le beurre, l'huile de palme et de noix de coco, la

crème, le fromage, le beurre clarifié et le saindoux) et aux acides gras trans de toutes sortes. Il est proposé de réduire l'apport en graisses saturées à moins de 10 % de l'apport énergétique total et celui en acides gras trans à moins de 1 %. Les acides gras trans industriels, en particulier, ne peuvent pas faire partie d'une alimentation saine et devraient en être exclus.

- Moins de 5 g de sel par jour, en privilégiant le sel iodé.[51]
- Au moins 1,5L d'eau par jour.

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande une répartition, au cours d'un repas, comme suit : 55% de glucides, 30% de lipides et 15% de protéines.



Figure 27 : Illustration d'une répartition équilibrée d'un repas

Le pharmacien d'officine intervient donc en prodiguant des conseils nutritionnels à ses patients.

3) Ostéopathie

L'ostéopathie est une discipline paramédicale qui repose sur l'idée que la structure anatomique et donc le système musculosquelettique dirige le domaine fonctionnel et organique. Un ostéopathe va donc rechercher chez ses patients des blocages mécaniques afin d'améliorer la fonction des organes.

Dans le domaine de l'infertilité, l'ostéopathe pourra intervenir notamment en cas d'infertilité inexplicquée, de séquelles chirurgicales de la sphère uro-génitale ou abdominale, de douleurs

lors des rapports sexuels, des fausses couches à répétition ou encore lors de troubles du cycle menstruel, de curetages utérins.

L'ostéopathe va donc s'intéresser à 4 principales zones : le bassin, la sphère gynécologique, la zone lombaire et la zone crânienne. En ayant identifié des blocages au niveau de ces zones, puis en effectuant des manipulations douces, le professionnel peut améliorer le bon fonctionnement de l'utérus, des ovaires et des trompes tout en améliorant la bonne vascularisation de ces zones, le flux nerveux des racines nerveuses reliées à l'utérus ou aux ovaires, ainsi que le fonctionnement de l'hypophyse en agissant sur la zone crânienne et les cervicales permettant un bon équilibre hormonal tant chez la femme que chez l'homme (pouvant alors agir sur la qualité du sperme). L'ostéopathe interviendra chez l'homme au niveau du bassin, ou bien du bas-ventre afin d'obtenir un effet sur les testicules.

Il faut, en général plusieurs séances pour observer une certaine efficacité.

L'ostéopathie n'est pas un traitement en soi de l'infertilité mais peut être proposée comme thérapie complémentaire lors d'un parcours d'AMP. [52]

4) Acupuncture

L'acupuncture est une forme de médecine traditionnelle chinoise dont la pratique est largement répandue en Chine, mais aussi dans les régions du sud-est asiatique, en Europe et en Amérique. Les théories relatives à l'acupuncture soutiennent que le corps humain représente un petit univers relié par des canaux qui, au moyen d'une stimulation physique, permettent au praticien de tonifier les fonctions autorégulatrices de l'organisme et d'apporter la santé au patient. Cette stimulation consiste à poser des aiguilles sur les points situés sur ces canaux dans le but de restaurer l'équilibre du corps et de prévenir et traiter le mal. En acupuncture, les aiguilles sont sélectionnées selon la condition de l'individu et servent à piquer et stimuler les points choisis [53].

L'acupuncture entraînerait une diminution des symptômes prémenstruels, des cycles menstruels plus réguliers, l'apparition ou l'augmentation de la glaire cervicale. Elle agirait également au niveau de la circulation sanguine des ovaires et de l'utérus. Les ovaires étant mieux vascularisés, la qualité des ovocytes serait meilleure.

Ramener le corps humain à un équilibre énergétique grâce à l'acupuncture pourrait lutter en partie contre l'infertilité inexplicée.

Selon certaines revues systématiques et méta-analyses, l'acupuncture pourrait donc bien avoir un effet bénéfique sur la fertilité, le taux de grossesse et le taux de naissances vivantes [54]. Cependant, bien que les estimations actuelles des effets de l'acupuncture adjuvante sur la fécondation in vitro soient significatives et cliniquement pertinentes, elles sont encore quelque peu préliminaires. D'autres essais randomisés sont nécessaires pour quantifier davantage les résultats et étudier la relation entre le taux de grossesse de base et l'efficacité de l'acupuncture adjuvante.

5) Kinésithérapie

Le kinésithérapeute peut intervenir lorsque l'infertilité est due à une endométriose. En proposant plusieurs techniques comme les massages, mobilisations actives et passives, thérapie manuelle, biofeedback, physiothérapie, rééducation posturale et respiratoire, il agit de manière globale tant en externe qu'en interne. Le kinésithérapeute intervient sur la douleur en réalisant avec la patiente un travail abdominal et respiratoire permettant de retrouver une respiration abdominale qui aidera à la gestion de la douleur, et d'agir sur le transit. Les dyspareunies peuvent également être prises en charge par le kinésithérapeute. En apprenant à la patiente à relâcher son périnée on peut éviter les dyspareunies et lui permettre d'avoir un rapport sexuel sans douleur.

En cas d'endométriose et d'adhérences limitant la mobilité des tissus et de ce fait rendant douloureux le rapport sexuel, la kinésithérapie intervient encore dans la rééducation permettant de rendre de la mobilité aux tissus.

Enfin, la kinésithérapie peut également agir sur le bien-être physique et psychique en accompagnant les patientes dans la reprise du sport.

Dans la globalité, les techniques employées visent à la mobilisation de l'ensemble des tissus, à leur décongestion potentielle, à la libération des adhérences, ainsi qu'à une réappropriation corporelle de la zone douloureuse vers un état de tension somatique et psychique moindre. L'impact de ces techniques se retrouve dans la réduction des spasmes utérins, au niveau des adhérences du col utérin, dans la réduction des douleurs abdominales et pelvi-périnéales, et dans la réduction de l'anxiété et du stress.[55]

6) Micronutrition

La nutrition a un impact fondamental sur notre santé et par conséquent sur la fertilité. Il en découle que la micronutrition a également un effet sur la fertilité. La micronutrition est une discipline scientifique qui analyse nos éventuels déséquilibres alimentaires et nos déficits en micronutriments. La micronutrition participe donc à l'état de bien-être et de santé globale.

A. Les vitamines et antioxydants.

Tout d'abord, parlons des folates ou la vitamine B9. Nous connaissons déjà l'impact de la carence en folate et des défauts dans le métabolisme du folate et de l'homocystéine sur les anomalies du tube neural. Les folates joueraient également un rôle dans la fertilité notamment au niveau de l'ovulation. Des études de cohortes d'infertilité suggèrent que le folate pourrait avoir des effets bénéfiques sur la fertilité. Par exemple, les porteurs de l'allèle T en position 677 du gène MTHFR (qui conduit à une activité enzymatique plus faible) avaient une réactivité ovarienne réduite à l'hormone folliculostimulante, moins d'ovocytes récupérés, et les cellules de la granulosa produisaient moins d'œstradiol que les porteurs d'allèles de type sauvage. Une étude de cohorte polonaise a également révélé que les femmes qui ont reçu un supplément d'acide folique avant le traitement avaient des ovocytes de meilleure qualité et un degré plus élevé d'ovocytes matures que les femmes qui n'ont pas reçu d'acide folique.[56]

Une accumulation d'homocystéine entraînerait également un taux d'implantation d'embryon plus faible et une décondensation de l'ADN spermatique.[57] [58]

Chez l'homme, une supplémentation en acide folique permettrait d'augmenter la concentration en spermatozoïdes.[59]

Aparté sur la MTHFR : La MTHFR (Méthylène Tetrahydrofolate Réductase) est une enzyme clé du cycle des folates, permettant la synthèse du 5 MTHF (5 methyl tetrahydrofolate). Le gène MTHFR est soumis à des polymorphismes (mutations d'une base), entraînant la modification d'un acide aminé de la protéine, qui affecte sensiblement l'activité de l'enzyme. Les deux isoformes les plus pénalisantes sont la C677T et A1298C. La diminution de l'activité de l'enzyme entraîne une accumulation de l'homocystéine, entraînant à la fois une augmentation du processus oxydatif et une altération du processus de méthylation.

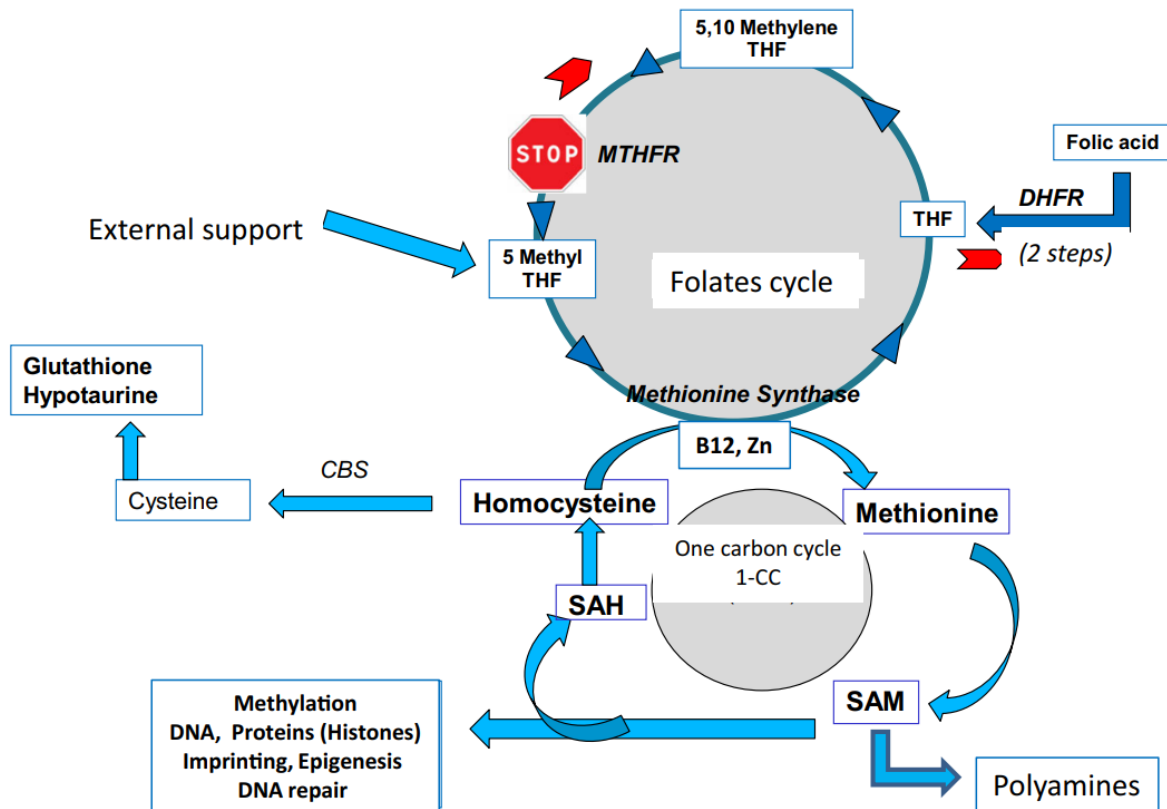


Figure 28 : Clement P Et Al. (2021). Cycle des folates [Schéma]. Gyneco online. <https://www.gyneco-online.com/fertilité/polymorphisme-du-gene-mthfr-er-taux-dhomocysteine-dans-une-population-de-patients>

Lors d'une étude sur plus de 2900 patients, souffrant d'infertilité et subissant des échecs d'Assistance Médicale à la Procréation ou des fausses couches récurrentes, la présence de ces deux isoformes et la teneur en homocystéine circulante ont été étudiées. Dans cette population, plus de 40% des patients, quel que soit le sexe, sont homozygotes pour l'une des isoformes ou hétérozygotes composites avec augmentation des valeurs d'homocystéine, donc à « risque » accentué d'infertilité et de fausses couches. L'isoforme C677T est la plus génératrice d'élévation de l'homocystéine. Pour confirmer l'impact négatif des polymorphismes du gène MTHFR en infertilité du couple, il a été montré que le traitement des patients avec le 5MTHF (Impryl®, Metafoline®, Tetrafollic®), le composé en aval du blocage MTHFR, permet de résoudre une partie des problèmes d'échecs de FIV et de fausses couches chez les patients porteurs de ces isoformes. En conclusion, la détermination de ces isoformes, chez la femme et chez l'homme, n'est pas une indication de première intention, mais doit sérieusement être envisagée dans le cas d'infertilités résistantes. Les traitements à base de 5MTHF doivent être proposés, car en cas de mutation du gène MTHFR, l'acide folique n'est pas une réponse adéquate, car il est très mal métabolisé, et une accumulation néfaste se présente rapidement.[60]

Le pharmacien d'officine pourra alors conseiller une forme méthylée de l'acide folique par voie orale afin d'être certain que les patientes l'assimilent correctement et puissent en tirer tous les bienfaits.



Composition : « Metafolin® est sous la forme innovante de "méthylfolate", une forme particulièrement intéressante car hautement disponible et directement active. Ce produit est garanti sans sucre, sans sel, sans levure, sans blé, sans soja, sans dérivés laitiers, sans colorants artificiels, sans arômes artificiels, sans conservateurs. » Dosé à 400µg, il est conseillé de prendre un comprimé par jour au cours du repas.[61]

Figure 29 : Metafolin - Solgar. (s. d.). [Image]. Solgar. <https://www.solgar.fr/produits/metafolin/>



Composition : « Sarrasin (Graine germée) (*Fagopyrum esculentum*), Édulcorant d'origine végétale : Sorbitol, Anti-agglomérant : magnésium stéarate d'origine végétale, Extrait aqueux de Goyave (Fruit) (*Psidium guajava*), Extrait aqueux de Citron (Fruit) (*Citrus limon*), Extrait aqueux de Basilic sacré (feuille) (*Ocimum sanctum*). »[62]

On retrouve la vitamine B9 à un dosage de 250µg par comprimé.

Figure 30 : Ultra Vegan B. (s. d.). [Image]. Holistica. <http://www.holistica.fr/fr/nos-produits/ultra-vegan-b>

« Avec 9g de protéines pour 100g, la graine germée de sarrasin est aussi une source beaucoup plus noble que la simple farine de sarrasin. En outre, sa Vit. B12 se présente sous sa forme naturelle de méthylcobalamine directement utilisable par l'organisme et non pas sous forme de cyanocobalamine issue de la chimie de synthèse, commercialement la plus courante de la Vit. B12. Quant à la vitamine B9 du sarrasin germé, elle se présente sous forme de folates naturels dont la biodisponibilité est supérieure aux monoglutamyl-folates de synthèse. »

Conseil d'utilisation : « Croquer un seul comprimé par jour (à mâcher au moins quelques secondes pour une bonne assimilation), pendant le petit-déjeuner (sportifs, grossesse, fatigue) ou le dîner (système nerveux, intellect, système hormonal) »



Composition : « Carbonate et citrate de magnésium, vitamine C (L-ascorbate de calcium), gluconates de zinc, vitamines B1 (chlorhydrate de thiamine), B2 (riboflavine), B3 (nicotinamide), B5 (D-pantothénate de calcium), B6 (chlorhydrate de pyridoxine), B9 (L-méthylfolate de calcium), B12 (méthylcobalamine), bisglycinate de fer, magnésium marin (oxyde de magnésium), antiagglomérant : stéarate de magnésium végétal ; vitamine E (succinate acide de D-alpha-tocophéryle), sélénite de sodium, vitamine D3 (cholécalférol), iodure de potassium, chlorure de chrome. Gélule végétale (pullulan issu du tapioca). » [63]

On retrouve la vitamine B9 à un dosage de 400µg pour 2 gélules.

La posologie recommandée sera de 2 gélules le matin pendant le petit déjeuner.

Figure 31 : Ergynatal. (s. d.). [Image]. Nutergia. https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergynatal_BQ.php

Venons-en ensuite au zinc. Le zinc est un élément essentiel avec un large éventail de fonctions biologiques. Plus de 200 Zn-métalloenzymes sont régulées par l'ion Zn^{2+} . Il joue un rôle essentiel dans l'organisation de l'ADN, de l'ARN et des protéines, ainsi que dans la stabilité des membranes cellulaires et la division cellulaire. L'ion zinc a été associé à des événements clés dans l'acquisition de la capacité de fécondation par les spermatozoïdes, y compris la motilité, la capacité et l'exocytose acrosomale. De plus il a été démontré que la carence en zinc est corrélée à une diminution de la fertilité masculine. Enfin, l'ajout d'antioxydants, tels que le zinc, dans le milieu de congélation pour améliorer la capacité de fertilité et préserver les spermatozoïdes des dommages oxydatifs est de plus en plus répandu, des études récentes ont démontré les effets bénéfiques de l'ajout de zinc à l'éjaculat humain avant la cryoconservation sur la viabilité et la motilité des spermatozoïdes après décongélation.[64]

Le zinc est également connu pour son rôle d'antioxydant et de lutte contre les radicaux libres. Il agit en synergie avec le sélénium contre ces radicaux libres pour permettre une protection des membranes cellulaires, et un effet bénéfique contre l'altération de l'ADN.[65]

Comme pour l'acide folique, il existe des formes bio-assimilables de zinc que le pharmacien d'officine peut conseiller, permettant ainsi aux patients d'en tirer tous les bienfaits. Parmi ces formes bio-assimilables on retrouve le picolinate de zinc, le citrate de zinc, gluconate de zinc et le zinc sous forme bisglycinate.



Composition : « Agent de charge (cellulose microcristalline), Hypro-ri®Zinc (hydrolysate de protéines de riz et sulfate de zinc), poudre de bambou Bambusa arundinacea (résine), antiagglomérant (mono- et diglycérides d'acides gras). » Le zinc est présent à un dosage de 15mg. La posologie recommandée est d'un comprimé par jour. Ne pas utiliser chez la femme enceinte.[66]

Figure 32 : Forzinc. (s. d.). [Image]. Pileje. <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/forzinc>



Composition : « agent de charge : cellulose microcristalline, bisglycinate de Zinc, vitamine B5 (D-pantothénate de Calcium), anti-agglomérant : stéarate de magnésium végétal. Gélule : hydroxypropylméthylcellulose. » Le zinc est présent à un dosage de 15mg associé à 36mg de vitamine B5 pour une gélule. Le zinc est associé ici à de la vitamine B5 qui joue un rôle dans la synthèse normale et le métabolisme normal des hormones stéroïdes. Il est recommandé de prendre une gélule le soir. Ne pas utiliser chez la femme enceinte.[67]

Figure 33 : Zinc amino-chélaté. (s. d.). [Image]. NHCO. <https://nhco-nutrition.com/produit/zinc/>



Composition : « Sous forme de zinc picolinate hautement assimilable. Ce produit est garanti sans sucre, sans sel, sans maïs, sans levure, sans blé, sans soja, sans dérivés laitiers, sans colorants artificiels, sans arômes artificiels, sans conservateurs. » Le zinc est présent à un dosage de 22mg pour un comprimé. La posologie recommandée sera d'un comprimé par jour pendant un repas. N'est pas conseillé chez la femme enceinte.[68]

Figure 34 : Zinc picolinate. (s. d.). [Image]. Solgar. <https://www.solgar.fr/produits/zinc-picolinate/>

Nous avons évoqué précédemment le zinc et sélénium comme antioxydants mais il existe également une autre association antioxydante puissante qui est l'association de vitamine A, vitamine C, vitamine E et glutathion.

Dans un corps sain, les ROS (espèces réactives de l'oxygène) et les antioxydants restent en équilibre. Lorsque l'équilibre est perturbé vers une surabondance de ROS, un stress oxydatif se produit. Le stress oxydatif exercerait une influence sur la reproduction féminine et masculine. Il résulte d'un déséquilibre entre les prooxydants et les antioxydants. Les ROS servent de molécules de signal clés dans les processus physiologiques, mais jouent également un rôle dans les processus pathologiques impliquant l'appareil reproducteur féminin et masculin. Les ROS affectent de multiples processus physiologiques tels que les paramètres du sperme, la maturation des ovocytes, la fécondation et le développement embryonnaire. [69] Parmi ces antioxydants, on retrouve principalement les vitamines ACE et le glutathion.

Les caroténoïdes sont un groupe de composés organiques liposolubles que l'on trouve principalement dans les colorants végétaux jaunes, rouges, oranges et roses. Ces rétinoïdes sont des précurseurs de la vitamine A. Les caroténoïdes sont des antioxydants naturels, responsables de l'intégrité des membranes cellulaires et de la régulation de la prolifération des cellules épithéliales, et sont impliqués dans la régulation de la spermatogenèse. Leur carence dans l'alimentation peut entraîner une réduction de la motilité des spermatozoïdes. La vitamine A joue un rôle clé dans la différenciation cellulaire notamment celle liée au développement embryonnaire, ainsi une carence en vitamine A pourrait avoir un impact sur le développement embryonnaire. [70]

La vitamine E (α -tocophérol) est un composé chimique organique liposoluble localisée principalement dans les membranes cellulaires. Son activité antioxydante repose principalement sur l'arrêt de la peroxydation lipidique initiée par les ROS et la capture des radicaux libres et superoxydes. Ainsi, la vitamine E protège principalement les composants de la membrane des spermatozoïdes contre les dommages et, dans une moindre mesure, diminue la production de ROS. Des études *in vitro* ont montré que la vitamine E prévient la réduction de la motilité des spermatozoïdes et améliore également leur capacité à féconder dans le test de pénétration des ovules de hamster. Des études *in vivo* ont montré que dans l'infertilité masculine, la supplémentation en vitamine E était efficace dans des cas d'oligoasthénospermie causés par le stress oxydatif. Une quantité adéquate de vitamine E dans le liquide folliculaire augmente la possibilité de maturation des ovocytes en raison du potentiel antioxydant de plus, la vitamine E protégerait et préserverait les acides gras polyinsaturés nécessaires au développement embryonnaire. [71]

La vitamine C (acide ascorbique) est une substance soluble dans l'eau dont la concentration dans le plasma séminal est environ 10 fois plus élevée que dans le sérum sanguin. Cette vitamine a une puissance antioxydante élevée, ce qui est idéal pour protéger l'ADN des spermatozoïdes des effets nocifs des ROS. Des niveaux réduits de vitamine C et des niveaux élevés de ROS ont été trouvés dans le plasma séminal des hommes atteints d'asthénozoospermie et une amélioration dose-dépendante de la motilité des spermatozoïdes s'est avérée être associée au niveau de vitamine C, en particulier chez les fumeurs. Il semble que la supplémentation en vitamine C hydrophile et en vitamine E lipophile puisse agir en synergie pour réduire l'impact du stress oxydatif des spermatozoïdes.

Le glutathion est le thiol intracellulaire le plus abondant, c'est un composant contenant du soufre. Il a des propriétés antioxydantes par reconstruction des groupes thiol dans les protéines, qui peuvent être éliminés par la suite. Le glutathion protège également les membranes cellulaires de l'oxydation des lipides et empêche la formation de ROS. Un déficit en glutathion entraîne une instabilité de la pièce médiane des spermatozoïdes, ce qui entraîne un trouble de la motilité. La supplémentation en glutathion chez les hommes infertiles atteints de varicocèle unilatérale ou d'inflammation du système urogénital entraîne une amélioration significative des paramètres du sperme. Un précurseur du glutathion est la N-acétyl-cystéine, qui améliore également la motilité des spermatozoïdes et prévient les dommages oxydatifs de l'ADN des spermatozoïdes.[65] Le système antioxydant dépendant du glutathion réduit agit efficacement dans les stades avancés de maturation des ovocytes et des embryons et les quantités d'antioxydants dans le liquide folliculaire seraient potentiellement prédictives de la qualité des ovocytes et des embryons. [72]

Le pharmacien pourra alors conseiller des compléments alimentaires de glutathion réduit (encore une fois c'est la forme la plus assimilable).



Figure 35 : NucléoOx. (s. d.).
 [Image]. NHCO. <https://nhco-nutrition.com/produit/nucleoOx/>

Composition : « N-Acétyl-Cystéine, Spectra 22 (extrait de peau et graine de raisin *Vitis vinifera**, extrait de feuille de thé vert *Camellia sinensis*, jus de carotte, de brocoli, de feuille de chou vert, de bulbes d'oignon et d'ail, germe de blé, jus de pousse d'asperge, jus de tomate, myrtille, pomelo, papaye, ananas, fraise, pomme, abricot, cerise, orange, cassis, olive et concombre), Nucléo 100 (sels disodiques de Guanosine-5'-monophosphate «GMP», d'Inosine-5'-monophosphate «IMP» et d'Uridine-5'-monophosphate «UMP», Cytidine-5'-monophosphate «CMP», Adénosine-5'-monophosphate «AMP»), extrait de peau de raisin (*Vitis vinifera*) standardisé en resvératrol, vitamine C (acide ascorbique), extrait d'oignon (*Allium cepa*) titré en quercétine, L-carnosine, extrait de

brocoli (*Brassica oleracea var italica*), concentré de jus de melon standardisé en SOD (SuperOxyde Dismutase), coenzyme Q10, extrait de rhizome de *Curcuma longa* standardisé en curcuminoïdes, vitamine E naturelle (succinate acide de D-alpha tocophéryle), extrait de fruit de poivre noir (*Piper nigrum*), sélénométhionine, anti-agglomérant : stéarate de magnésium végétal. Gélule : hydroxypropylméthylcellulose, colorant : complexes cuivriques de chlorophyllines. »

On retrouve dans ce produit, pour deux gélules, la N-Acétyl-Cystéine (précurseur du glutathion) à un dosage de 350mg, de la superoxyde dismutase, du sélénium à 33µg, 80mg de vitamine C, 12mg de vitamine E, 20mg de quercétine et de coenzyme Q10. Enfin, on retrouve un mélange naturel breveté « Spectra-22 » composé de fruits, thé vert, raisin et ail qui permettent de renforcer les capacités antioxydantes de l'organisme.

La posologie est de 1 à 2 gélules par jours lors d'un repas, il n'est pas conseillé chez la femme enceinte, les personnes souffrant d'hypothyroïdie ou sous traitement de la thyroïde, les personnes sous anticoagulants.[73]



Composition : « huile extra vierge d'olive (*plea europaea L.*), vitamine C, gélatine de poisson. Affermissant : glycérol, vitamine E naturelle (tocophérols naturels), amidon de maïs, lycopène. Épaississant : cire d'abeille jaune, bêta-carotène, lutéine. Emulsifiant : lécithine de colza. Colorants : caramels, sélénium. »

1 capsule est donc composée de 180mg de vitamine C, 30mg de vitamine E naturelle, 4,8mg de bêta-carotène, 3mg de lycopène, 3mg de lutéine, et 50µg de sélénium.[74]

La posologie est d'une capsule par jour 2 heures avant un repas.

Figure 36 : Anti oxydant 200. (s. d.). [Image]. Synergia. https://www.synergiashop.com/fr/antioxydant-200-stress-oxydatif-selenium-73.html?search_query=oxydant&results=25



Composition : « Avec 13 principes actifs (vitamines C, E, bêta-carotène, zinc, sélénium, glutathion...) et un mélange de plantes (ginkgo biloba, thé vert, chardon-marie...), Advanced Antioxydant Formula est une formule unique et complémentaire de nutriments antioxydants. Formule complète et riche, Advanced Antioxydant Formula favorise une action synergique, permettant de protéger les cellules des dommages oxydatifs. »[75]

Figure 37 : Advanced antioxydant formula. (s. d.). [Image]. Solgar. <https://www.solgar.fr/produits/advanced-antioxydant-formula/>

On peut retrouver, entre autres constituants, 250mg de vitamine C, 67mg de vitamine E, 12,5mg de L-glutathion, 2,25mg de bêta-carotène, 376µg de vitamine A.

Il est recommandé de prendre une gélule par jour au moment d'un repas. Déconseillé chez la femme enceinte, en cas de maladies hépatiques, de prise d'anticoagulants ou d'antidépresseurs.

Nous pouvons également parler du rôle de la vitamine D dans la fertilité. Au cours de la dernière décennie, les effets potentiels de la vitamine D sur la fertilité ont été d'un grand intérêt pour la recherche, car des études *in vitro* ont révélé que le récepteur de la vitamine D est exprimé dans l'ovaire, l'endomètre, et le placenta. Des études animales ont également mis en

évidence un rôle possible de la vitamine D dans la fertilité, car les rongeurs femelles nourris avec un régime alimentaire déficient en vitamine D et les rongeurs femelles avec des knockouts pour le récepteur à la vitamine D et la 1 α -hydroxylase (enzyme qui permet l'obtention de la 25(OH) $_2$ D $_3$, forme biologiquement active de la vitamine D) avaient une fertilité réduite à la suite d'une hypoplasie utérine, d'une altération du développement folliculaire et d'une anovulation.[56] Les récepteurs à la vitamine D et les enzymes qui métabolisent la vitamine D sont exprimées simultanément dans les cellules de Sertoli, les cellules germinales, les cellules Leydig, les spermatozoïdes et dans les cellules épithéliales qui tapissent l'appareil reproducteur masculin. La présence d'enzymes métabolisant la vitamine D suggère que les organes reproducteurs peuvent moduler la réponse locale en vitamine D chez les animaux et les humains. Les cellules somatiques ou germinales testiculaires semblent être capables de synthétiser et de dégrader la vitamine D localement, indépendamment du métabolisme systémique de la vitamine D. De plus, l'expression de récepteurs à la vitamine D dans le testicule suggère que la vitamine D pourrait exercer une action autocrine et paracrine, montrant peut-être un rôle dans la régulation de la fonction testiculaire, influençant ainsi la fertilité masculine.[76]



Composition : « Huile vierge de colza, vitamine D3 d'origine végétale, antioxydant : extrait riche en tocophérols. Complément alimentaire à base d'huile vierge de colza et de vitamine D3 d'origine végétale issue de lichen des rennes ».

Pour une pulvérisation, on obtient un dosage de 1000UI de vitamine D3. La posologie recommandée sera alors de 1 à 2 pulvérisation par jour.[77]

Figure 38 : D3 biane. (s. d.). [Image]. Pileje. <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/d3-biane-spray-1000-ui>



Composition : « Huile de colza vierge (*Brassica napus* L.), vitamine D3 (cholécalférol), antioxydant : extrait riche en tocophérols. »

1 goutte d'Ergy D Plus contient 800UI de vitamine D3.

Il est recommandé de suivre une posologie de 1 à 2 gouttes par jour d'Ergy D Plus. [78]

Figure 39 : Ergy D. (s. d.). [Image]. Nutergia. https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/defenses-naturelles/nutergia-ergy-d_BQ.php



Composition : « Huile vierge d'avocat (*Persea americana*), vitamine D3 extraite du lichen boréal, antioxydant : vitamine E d'origine végétale. »[79]

1 goutte apporte 200UI de vitamine D3, il sera alors recommandé de prendre 5 gouttes par jour.

Figure 40 : Ultra Vegan D3. (s. d.). [Image]. Holistica. <http://www.holistica.fr/fr/nos-produits/ultra-vegan-d3>

B. Le myo-inositol.

L'inositol est un polyalcool naturel sous forme de neuf stéréoisomères, dont le myo-inositol qui appartient au groupe du complexe vitaminique B. Le myo-inositol joue un rôle crucial dans la morphogenèse et la cytogénèse cellulaire ; il est impliqué dans la formation de la membrane cellulaire, dans la synthèse des lipides, dans la croissance cellulaire et dans plusieurs processus et mécanismes de transduction du signal dans la membrane plasmique.[80]

Des altérations du transport et du métabolisme du myo-inositol ont été associées à de nombreuses conditions pathologiques, notamment le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel, les dysfonctionnements thyroïdiens, le syndrome des ovaires polykystiques et d'autres troubles gynécologiques, les anomalies de la production de gamètes, la fécondation et le développement embryonnaire.[81]

Le myo-inositol est présent en quantité abondante dans les ovaires et liquide folliculaire et joue un rôle important dans la signalisation de l'insuline et le développement folliculaire. Chez les

patientes présentant un SOPK, le myo-inositol jouerait donc un rôle crucial en réduisant les anomalies hormonales, métaboliques et oxydatives chez ces patientes ; il restaure notamment les niveaux diminués de protéine GLUT-4 et l'absorption du glucose par le biais du cotransporteur sodium-myoinositol-1. Enfin, selon certaines études, il a été constaté une restauration de l'ovulation chez les patientes traitées par myo-inositol.[82]

Chez l'homme, le myo-inositol est principalement produit par les cellules de Sertoli en réponse à la stimulation folliculaire (FSH) et est impliqué dans des processus tels que la régulation de la motilité, la capacitation et la réaction acrosomique des spermatozoïdes. Il a été suggéré que le myo-inositol puisse jouer un rôle dans l'osmorégulation du liquide séminal.

Une première étude a montré que les spermatozoïdes des patients OATS sont recouverts d'un matériau fibreux amorphe qui augmente la viscosité du liquide séminal et réduit la motilité des spermatozoïdes. Cependant, après incubation avec l'inositol, la fibre amorphe a disparu. De plus, en comparant des patients atteints d'OATS et des sujets sains, il a été constaté que le myo-inositol pourrait avoir une fonction stimulatrice dans le sperme des patients OATS et une fonction protectrice dans le sperme normal. Ces résultats suggèrent que cet inositol pourrait être utilisé *in vitro* dans les techniques de procréation assistée.[80]



Figure 41 : Ovunol. (s. d.). [Image].
Effik. <https://effik.fr/produits/ovunol/>

Composition : « myo-inositol ; maltodextrine ; régulateur d'acidité : acide citrique ; antiagglomérant : phosphate de calcium ; sulfate de zinc ; antiagglomérant : sels de magnésium d'acides gras ; cholécalciférol (vitamine D) ; acide [6S]- 5- méthyltétrahydrofolique sous forme de sel de glucosamine (acide folique, Quatrefolic®) ; iodure de potassium (iode) ; sélénite de sodium (sélénium). »[83]

Ce produit est composé de 4000mg de myo-inositol, de 400µg d'acide folique sous forme méthylée, de la vitamine D, de l'iode à 150µg, 10mg de zinc et 55µg de sélénium.

Il est conseillé de prendre 1 sachet par jour à boire après dilution dans un verre d'eau jusqu'à la confirmation d'un début de grossesse.



Composition : « pour 2 sachets : myo-inositol (4000 mg) ; agent de charge : maltodextrine ; anti-agglomérant : silicium dioxyde (E551) ; [6S]-5-méthyltétrahydrofolate (MTHF) sur sels de glucosamine (734,4 µg, équivalent à 400 µg de vitamine B9, soit 200 % des valeurs nutritionnelles de référence [VNR]). » [84]

Figure 42 : Gynositol. (s. d.). [Image]. Vidal. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/gynositol-pdre-oral-175826.html>

La posologie sera alors d'un sachet le matin et un sachet le soir à diluer dans un verre d'eau ou directement à dissoudre dans la bouche, le Gynositol® pourra être poursuivi pendant toute la grossesse.



Composition : « Myo-inositol, Huile de soja (Glycine Max Merr.), émulsifiant : Lécithine de soja, Triglycéride à chaîne moyenne. Polyglycérol oléate, épaississant : Mono et diglycérides d'acides gras. Acide folique. Capsule : Gélatine, Glycérol, Colorant E172. » [85]

Figure 43 : Inofolic. (s. d.). [Image]. Laboratoires Genevrier. <https://www.laboratoires-genevrier.com/produits/inofolic-caps/>

Pour une capsule on retrouve 600mg de myo-inositol et 200µg d'acide folique.

La posologie recommandée est de 2 capsules par jour avec un grand verre d'eau, au minimum un mois avant la conception et jusqu'au troisième mois de grossesse.

C. L'iode.

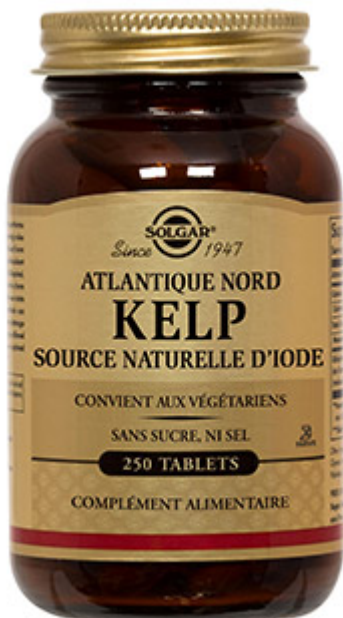
L'iode est un micronutriment qui est essentiel au fonctionnement du corps humain. En effet, l'iode est une des composantes principales des hormones thyroïdiennes.

L'importance des hormones thyroïdiennes a été soulignée depuis la découverte de la TSH, de son récepteur ainsi que des récepteurs des hormones thyroïdiennes sur l'épithélium de surface ovarien et dans les ovocytes des follicules primordiaux, primaires et secondaires. Les hormones thyroïdiennes semblent participer à la régulation complexe de la fonction ovarienne. Dans les modèles animaux, les hormones thyroïdiennes sont en synergie avec la FSH pour exercer des effets stimulants directs sur les fonctions cellulaires de la granulosa, telles que la différenciation

morphologique, la formation de récepteurs LH/hCG et l'induction de l'aromatase. Les hormones thyroïdiennes peuvent également influencer les aspects de fertilité de manière indirecte, modifiant les taux de GnRH et de prolactine, les taux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et les facteurs de coagulation. [86]

Une carence en iode peut donc altérer la fertilité notamment chez les femmes et entraîner des risques de fausses couches chez les femmes enceintes.

Pour pallier une éventuelle carence en iode, le pharmacien d'officine peut conseiller aux patientes une consommation de sel de table iodé. Si cette consommation n'est pas suffisante ou bien que la patiente, pour certaines raisons, doit suivre un régime hyposodé, il peut alors lui être conseillé de l'iode sous forme de complément alimentaire.



Composition : « Agents de charge (cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique), Iode (à partir de 143 mg de Kelp déshydraté, de l'Atlantique Nord) - 200 µg, Anti-agglomérants (acide stéarique végétal, dioxyde de silicium, stéarate de magnésium végétal), Gomme de cellulose. »[87]

La posologie recommandée sera d'un comprimé par jour au cours d'un repas. Déconseillé pendant la grossesse, et également pour les personnes ayant un traitement par hormones thyroïdiennes ou un antithyroïdien de synthèse.

Figure 44 : Kelp. (s. d.). [Image]. Solgar. <https://www.solgar.fr/produits/kelp-iode/>



Composition : « Agent de charge : cellulose microcristalline, algue alimentaire (*Laminaria digitata* ou japonica), agents d'enrobage : hydroxypropylmethylcellulose, cellulose microcristalline et esters acétiques de mono et diglycérides d'acides gras, anti-agglomérant : stéarate de magnésium. »[88]

Un comprimé contient 150 μ g d'iode issu d'une algue. Il est conseillé de prendre un comprimé par jour. Déconseillé pendant la grossesse, et également pour les personnes ayant un traitement par hormones thyroïdiennes ou un antithyroïdien de synthèse.

Figure 45 : Unibiane. (s. d.). [Image]. Pileje. <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/unibiane-iode>



Composition : Algues marines naturellement riches en iode : *Ulva* sp, *Chondrus crispus*, *Lithothamnium calcareum*, algues laminaires. Gélule de gélatine de poisson. [89]

Il contient lui aussi 150 μ g d'iode pour une gélule. Il est conseillé de prendre une gélule matin et soir pendant 3 mois. Déconseillé pendant la grossesse, et également pour les personnes ayant un traitement par hormones thyroïdiennes ou un antithyroïdien de synthèse.

Figure 46 : Oemine iode algue. (s. d.). [Image]. Oemine. <https://www.oemine.fr/produit/oemine-iode-algue/>

D. Les acides gras polyinsaturés.

Un acide gras polyinsaturé est un acide gras qui possède plusieurs doubles liaisons carbone-carbone.

Il existe plusieurs séries d'acides gras polyinsaturés, nous nous intéresserons préférentiellement à la série des oméga-6 et des oméga-3.

Commençons par la série des oméga-6. L'acide linoléique, ou acide 9,12 octadécadiénoïque est un acide gras indispensable pour l'homme, et il est le précurseur dans l'organisme de tous les acides gras polyinsaturés (AGPI) de la série ω -6, en particulier de l'acide arachidonique. Ce dernier est le précurseur de nombreux composés importants d'une catégorie de molécules appelées les eicosanoïdes qui sont à l'origine des prostaglandines de type 2, de certains leucotriènes et du thromboxane.

Dans la série des oméga-3 on retrouve l'acide α -linoléique, il est indispensable pour l'homme, car il est le précurseur de tous les acides gras insaturés de la série ω -3, et notamment de l'acide éicosapentaénoïque (EPA). Ce dernier est le précurseur de certaines prostaglandines de type 3 et de l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Dans la consommation générale, l'homme doit avoir un ratio optimal ω -6/ ω -3 de 5 (5/1). Si on a une dominance des ω -6, leur métabolisme sera privilégié, ce qui va empêcher le métabolisme des ω -3, d'où un déséquilibre dans l'organisme.

Les humains et les animaux ne peuvent pas synthétiser certains acides gras ω -6 ou ω -3 *de novo* en raison d'un manque d'enzymes de désaturase d'acides gras appropriées. Par conséquent, l'acide linoléique et l'acide linoléique doivent être fournis dans l'alimentation car ils sont essentiels pour de nombreux processus, y compris la croissance générale, le développement du cerveau, de la vision et du système reproducteur. Les acides gras s'accumulent dans les cellules testiculaires par deux processus distincts : la diffusion passive à travers la bicouche lipidique et/ou le transport facilité par les protéines médié par la glycoprotéine CD36, qui est largement exprimée dans les cellules de Sertoli. Les lipides sont essentiels et fonctionnent comme « carburant » pour les cellules de Sertoli, et sont également utilisés dans le remodelage membranaire des cellules germinales en développement. Certains acides gras tels que le DHA ont été reconnus comme des éléments majeurs dans les phospholipides des spermatozoïdes permettant une fusion spermatozoïde-ovocyte adéquate.[90]

Chez la femme, quelques études ont suggéré que des niveaux plus élevés d'oméga-3 peuvent améliorer la fonction ovarienne et la fertilité. Un régime alimentaire complété en DHA aurait amélioré la qualité des ovocytes et entraîné une augmentation des follicules primordiaux.[91]

Des études in vitro ont montré que les acides gras sont des substrats importants dans les événements de reproduction précoces, y compris la maturation des ovocytes et l'implantation d'embryons. [56]

Le pharmacien peut conseiller à ces patients, dans un premier temps, la consommation d'huiles végétales de type lin, maïs, tournesol, et d'œufs de volaille pour les oméga-6 et d'huiles végétales de colza ou soja, et de poissons dits « gras » comme les sardines, le thon, le saumon pour les oméga-3 tout en précisant de privilégier les oméga-3 afin de ne pas créer de déséquilibre entre ces deux séries.

Ensuite, si cela ne suffit pas ou n'est pas apprécié par les patients, le pharmacien peut conseiller des compléments alimentaires riches en oméga-3 et notamment en DHA.



Composition : « Huile de poissons concentrée, capsule (gélatine de poisson, gélifiant : glycérol), anti-oxydant : extrait de romarin Rosmarinus officinalis (feuilles). » [92]

Une capsule contient 625mg d'huile de poissons dont 458mg d'AGPI omega-3 répartis en 56mg d'EPA et 347mg de DHA.

La posologie conseillée sera d'1 à 3 capsules par jour au moment du repas.

Figure 47 : Omegabiane. (s. d.). [Image]. Pileje. <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/omegabiane-dha>



Composition : « Huile de poissons sauvages (antioxydant : extraits riches en tocophérols); tunique (gélatine de poisson, humectant : glycérol). » [93]

Une capsule contient 150mg d'AGPI omega-3 dont 80mg d'EPA et 50mg de DHA. La posologie recommandée est de 2 à 3 capsules le matin au cours du petit déjeuner.

Figure 48 : OM3 huile de poissons sauvages. (s. d.). [Image]. OM3. <http://www.om3.fr/produit/om3-huile-de-poissons-sauvages/>



Composition : « Huiles de poissons sauvages EPAX®, vitamine E.
Capsule : gélatine de poisson, glycérol. » [94]

Une capsule contient 500mg d’huile de poissons dont 160mg d’AGPI omega-3 répartis en 75mg d’EPA et 50mg de DHA, et 30mg de vitamine E.

La posologie est de 2 à 3 capsules par jour au cours des repas.

Figure 49 : Ergy 3. (s. d.). [Image]. Nutergia. https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/circulation-antioxydants/nutergia-ergy-3_BQ.php

V – État des connaissances globales des officinaux en France et futurs enjeux.

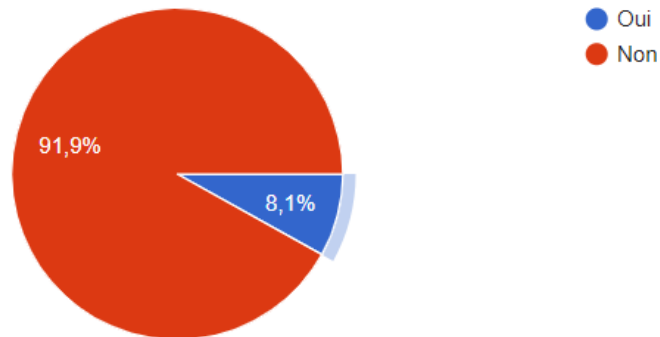
1) État des connaissances.

A. Questionnaire chez les patientes.

J’ai commencé par la réalisation d’un questionnaire du côté des patientes, il a été posté sur deux groupes Facebook® de soutien de patientes en parcours AMP contenant 7000 membres et 3000 membres dans toute la France. 632 patientes ont participé à ce questionnaire.

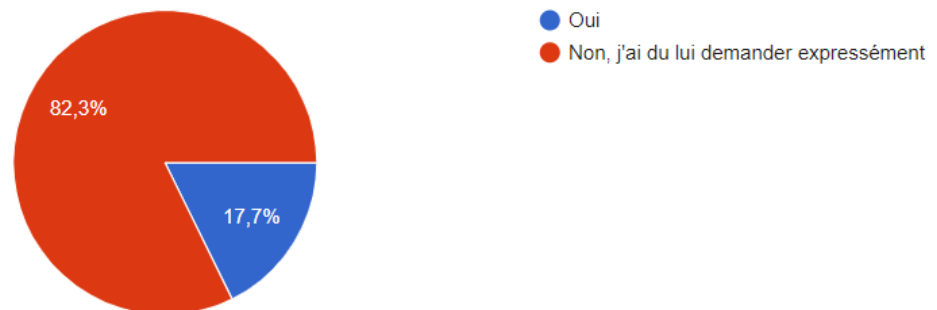
La première question était « Votre pharmacien vous a-t-il donné des conseils pour essayer d'améliorer votre fertilité ? », voici les réponses obtenues :

632 réponses



S'en suivait alors la question : « Si oui, l'a-t-il fait spontanément ? ». Voici les réponses obtenues :

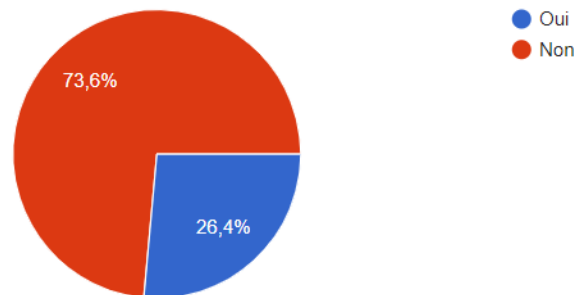
192 réponses



Ensuite, la question était : « Lorsque vous avez présenté votre ordonnance avec le traitement de stimulation ou de préparation avant un transfert, vous a-t-il expliqué comment le prendre et/ou à quoi servirait chaque médicament ? (Sans que vous ne lui en fassiez la demande) ».

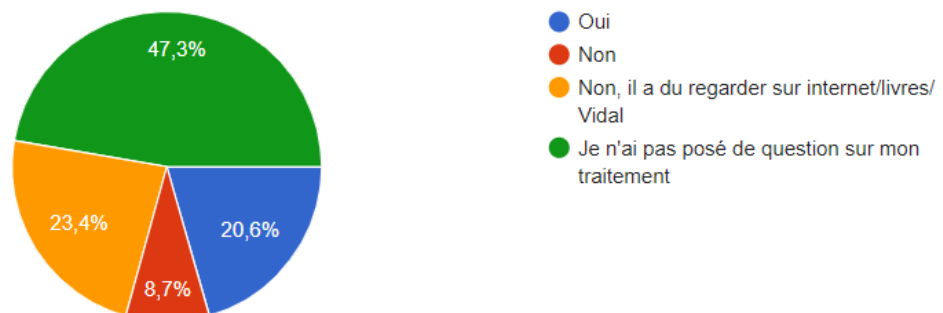
Voici les réponses obtenues :

632 réponses



Enfin la dernière question était : « Si vous avez été amené(e) à lui poser des questions concernant votre traitement, a-t-il réussi à vous apporter les connaissances dont vous aviez besoin ? ». Voici les réponses obtenues :

632 réponses



On peut remarquer un ressenti de manque de conseils et d'accompagnement de la part des officinaux vis-à-vis des patientes en parcours AMP. Tout cela peut être corrélé au questionnaire qui va suivre.

On souligne également une grande part qui n'a pas posé de question sur son traitement, deux conclusions peuvent en être tirées : les patientes avaient compris tout leur protocole et leur traitement ou bien les patientes n'ont pas osé poser les questions. Pour cette dernière conclusion on peut l'observer lorsqu'on est un officinal et qu'on commence à discuter avec une patiente de son traitement on s'aperçoit finalement qu'elle n'est pas très au courant de l'indication de chaque traitement, que certaines informations sont encore « floues » pour elles et également on retrouve sur les mêmes groupes Facebook® des questions de patientes sur leur traitement, leur

utilité, la façon de les utiliser, les questions typiques « j'ai oublié de prendre un comprimé/une injection que faire ? ». Il est donc important, au comptoir, pour chaque patiente de s'assurer qu'elle a compris son protocole, l'utilité de chaque traitement, comment les utiliser, s'il y a un oubli qu'elle nous contacte pour qu'on puisse l'orienter comme il se doit...etc.

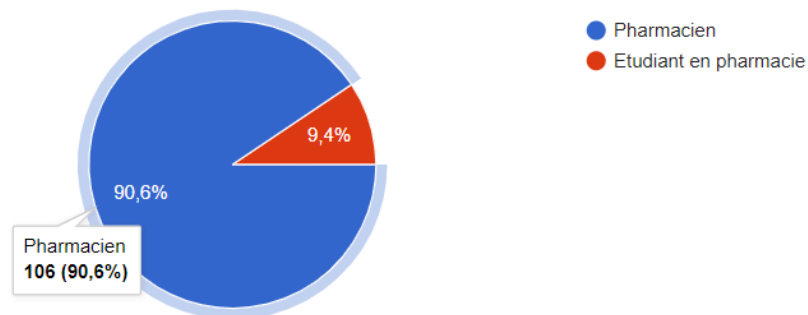
B. Questionnaire chez les officinaux.

Le sujet de l'AMP étant un sujet complexe mais néanmoins répandu et presque courant au comptoir, j'ai voulu faire un état des lieux des connaissances actuelles des pharmaciens d'officine et des étudiants de 6^{ème} année. Pour cela j'ai fait parvenir, via des groupes Facebook® de pharmaciens et étudiants en pharmacie un questionnaire.

À ce questionnaire, 117 personnes y ont répondu dont 106 sont pharmaciens, et 11 sont étudiants en 6^{ème} année de pharmacie filière officine.

Vous êtes...

117 réponses

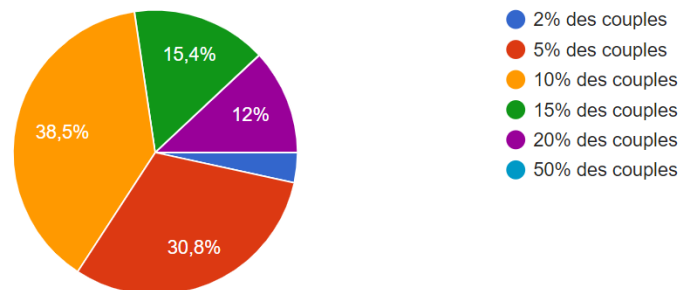


À la question « savez-vous ce que signifient les acronymes PMA et AMP » voici les réponses obtenues : on constate qu'environ 33% des personnes ayant répondu connaissent vraiment la signification des deux acronymes PMA et AMP. Pour le reste des personnes, ils connaissent l'acronyme PMA mais pas l'acronyme AMP qui est celui en vigueur aujourd'hui.

À la question « connaissez-vous à peu près la proportion de personnes ayant recours à l'AMP en France ? », voici les réponses obtenues :

Connaissez vous à peu près la proportion de personnes ayant recours à l'AMP en France ?

117 réponses

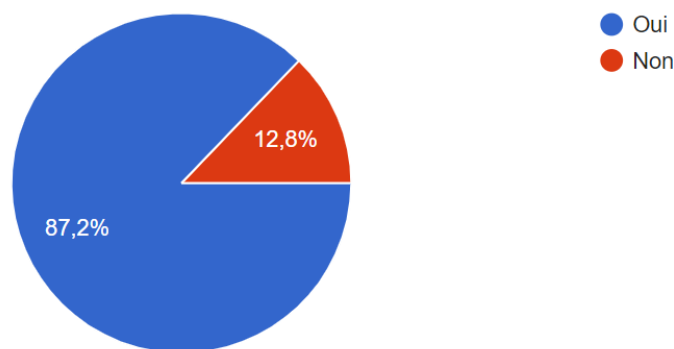


On constate que seulement 38,5% des personnes ayant répondu connaissaient la réponse exacte.

À la question « Avez-vous déjà délivré des médicaments prescrits dans le cadre de l'AMP à l'officine », voici les réponses obtenues :

Avez-vous déjà délivré des médicaments prescrits dans le cadre de l'AMP à l'officine ?

117 réponses



On remarque qu'une grande proportion de pharmaciens et étudiants ont déjà délivré des médicaments dans le cadre de l'AMP et qu'il est donc nécessaire que le pharmacien soit formé correctement.

S'en suivait la question « Si oui, lesquels ? », parmi les réponses obtenues, on constate que 82% ont délivré un analogue de l'hCG, 77% ont délivré un analogue des gonadotrophines, 37% ont déjà délivré un antagoniste de la GnRH, 25% ont déjà délivré un analogue de la GnRH et enfin 18% ont déjà délivré un inducteur d'ovulation (Clomid®). On observe alors que la majorité délivre des traitements pouvant être responsables d'effets indésirables potentiellement graves comme l'hyperstimulation, ou encore des traitements nécessitant des explications d'utilisation, des conseils en cas d'oubli...Etc

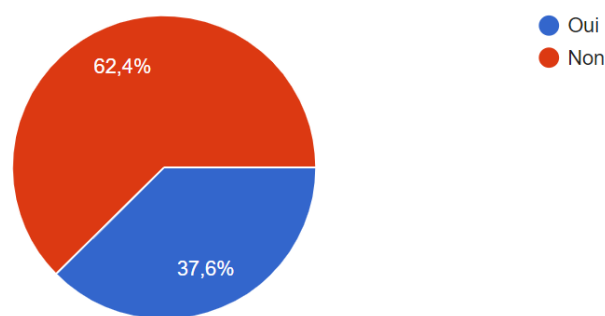
À la question « Savez-vous à quelle particularité il faut penser au moment de la délivrance du Puregon® ou de l'Ovaleap® ? », voici les réponses obtenues : 50% des personnes ayant répondu ont le réflexe de penser à commander le stylo (qui n'est pas fourni dans le conditionnement du Puregon® ou de l'Ovaleap®) lors de la première délivrance.

C'est un détail qui ne doit pas être oublié au risque que la patiente se retrouve sans stylo au moment de l'injection qui, dans 90% des cas, a lieu le soir aux alentours de 20h et qui peut alors entraîner un retard voire un report du protocole.

À la question « Avez-vous déjà donné des conseils pharmaceutiques hygiéno-diététiques à des patients en parcours AMP ? », voici les réponses obtenues :

Avez-vous déjà donné des conseils pharmaceutiques et hygiéno-diététiques à des patients en parcours AMP ?

117 réponses



On peut observer que plus de la moitié ont répondu « non » à cette question, pourtant, comme nous l'avons vu précédemment, les conseils hygiéno-diététiques sont primordiaux lors des parcours AMP. Ces conseils peuvent aider les patients, peuvent parfois améliorer leur fertilité, peuvent être à l'origine d'un soutien supplémentaire non négligeable.

S'en suivait la question « Si oui, lesquels ? », voici les réponses obtenues :

Les principaux conseils pharmaceutiques sont présents dans les réponses, à savoir, réexpliquer le déroulé du protocole, faire les injections à heure fixe, comment utiliser les stylos pour injection, la conservation des différents traitements, vérifier son matériel à l'avance. Il manque cependant l'explication de certains effets indésirables, les mises en garde en cas d'hyperstimulation ovarienne et surtout de s'assurer que la patiente a bien compris son protocole et l'indication de chacun de ses traitements.

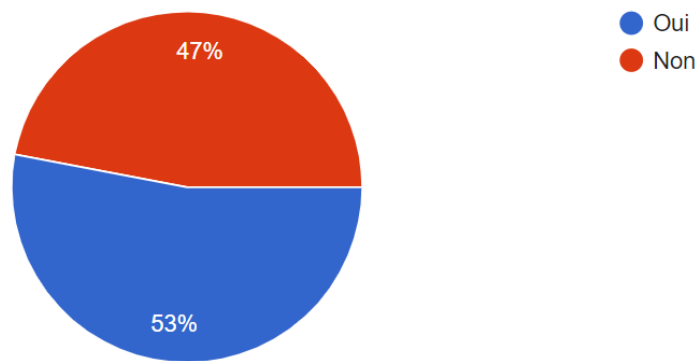
En ce qui concerne les conseils hygiéno-diététiques, les principaux sont cités. On retrouve l'alimentation équilibrée, la prise de vitamines, compléments alimentaires, l'éviction du tabac et de l'alcool, l'exercice physique, la gestion du stress et les thérapies complémentaires comme la sophrologie ou l'acupuncture.

Une réponse intéressante a été donnée dont voici la citation : « Trop souvent stressée et gênée au comptoir, difficile de proposer d'aller dans un espace plus calme et de leur dire d'arrêter de fumer, ou de perdre du poids car les femmes sont souvent déjà dans la culpabilité ». Cette situation de stress et de gêne au comptoir peut être récurrente pour certains pharmaciens et/ou étudiants en pharmacie selon le sujet. Dans ce cas-là, il ne faut pas culpabiliser la patiente qui est déjà engagée dans un parcours compliqué, il faut plutôt tenter de l'accompagner, de montrer que nous sommes présents et que nous pouvons lui prodiguer des conseils adaptés. Pour l'exemple du tabac, nous nous doutons que la patiente est au courant qu'arrêter de fumer pourra améliorer sa fertilité et sa réponse aux traitements, nous sommes donc là pour lui prodiguer des conseils, éventuellement la diriger sur l'utilisation de patchs ou gommes de nicotine, lui donner les documentations avec le numéro de téléphone d'un tabacologue afin de l'aider à arrêter ou bien réduire sa consommation. Il en va de même pour la perte de poids, une patiente ne connaît peut-être pas les règles d'une alimentation équilibrée, ce qu'il faut éviter, ce qu'il faut privilégier, car en général pour la perte de poids le mot « régime » associé au mot « frustration » revient principalement. Il existe aussi de nombreux livrets d'information sur l'alimentation équilibrée comme le livret de l'institut Curie qui donne d'excellents conseils, et qui est disponible en libre accès 24h/24 pour que les patientes puissent le consulter lorsqu'elles en ont besoin.[95]

À la question « Connaissez-vous un ou des protocoles/techniques d'AMP ? », voici les réponses obtenues :

Connaissez vous un ou des protocoles/techniques d'AMP ?

117 réponses



On constate ici qu'environ la moitié ne connaît pas les protocoles d'AMP, il est donc difficile de conseiller les patients ou bien de répondre à leurs interrogations au comptoir sans ces connaissances-là.

S'en suivant la question « Si oui, lesquels ? », parmi les 60 personnes ayant répondu, on retrouve la FIV citée dans 75% des réponses, l'insémination artificielle dans 53% des réponses et enfin des protocoles d'AMP plus détaillés (comme les protocoles antagonistes, les FIV imsi, les transferts embryonnaires...etc) dans 22% des réponses données. On remarque un manque de connaissance sur ces protocoles, qui peut engendrer un manque de conseil ou d'accompagnement des patients à l'officine.

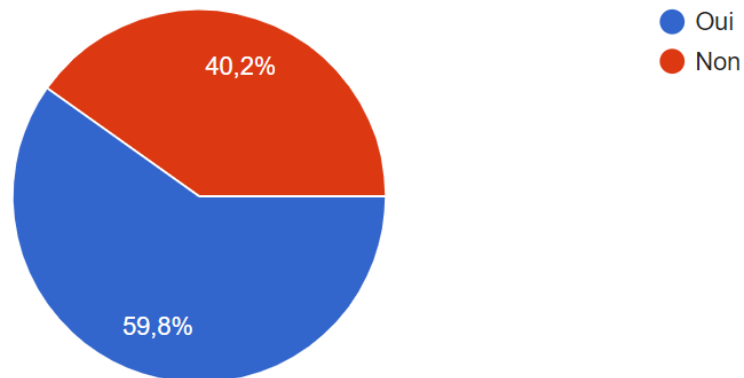
À la question « Parmi les protocoles/techniques que vous avez cité précédemment, connaissez-vous (même brièvement) leurs indications ? », il en ressort qu'environ 34% (sur un total de 52 réponses parmi les 117 participants au questionnaire) connaissent certaines indications comme l'insuffisance ovarienne, trouble de la spermatogenèse, le SOPK, les maladies héréditaires, stérilité induite par traitement médicamenteux, l'endométriose...etc

Il est, je pense, nécessaire de connaître les principales indications de ces traitements pour pouvoir orienter du mieux possible les patients au comptoir, pouvoir associer des conseils en fonction de l'indication de départ.

A la question « Connaissez-vous les principales causes d'infertilité féminines et masculines ? », voici les réponses obtenues :

Connaissez vous les principales causes d'infertilité féminines et masculines ?

117 réponses



Un peu plus de la moitié connaissent les causes principales d'infertilité, il est important d'en connaître quelques-unes pour pouvoir orienter au mieux ses conseils au comptoir devant les patients.

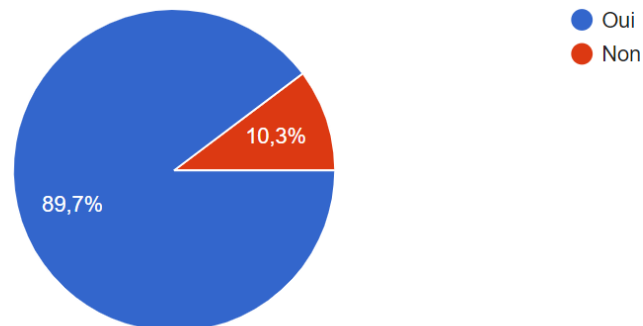
S'en suivait la question « Si oui, lesquelles ? », voici les réponses obtenues (sur 67 participants) : les trois principales causes d'infertilité sont citées c'est-à-dire l'endométriose (54%), les anomalies de la spermatogenèse (40%), le SOPK (36%) et les causes environnementales (34%), les autres causes d'infertilité sont beaucoup moins connues notamment la stérilité induite par des médicaments (9%) et les maladies génétiques (7%), l'insuffisance ovarienne n'est que peu citée.

Il est important que le pharmacien ait connaissance des différentes causes d'infertilité qui existent, encore une fois cela lui permettrait d'orienter au mieux ses conseils et questions vis-à-vis des patients.

À la question « Pensez-vous que le pharmacien d'officine a un rôle à jouer en termes de prévention/conseils en AMP pour les patients concernés et se rendant à l'officine ? », voici les réponses obtenues :

Pensez-vous que le pharmacien d'officine a un rôle à jouer en terme de prévention/conseils en AMP pour les patients concernés et se rendant à l'officine ?

117 réponses



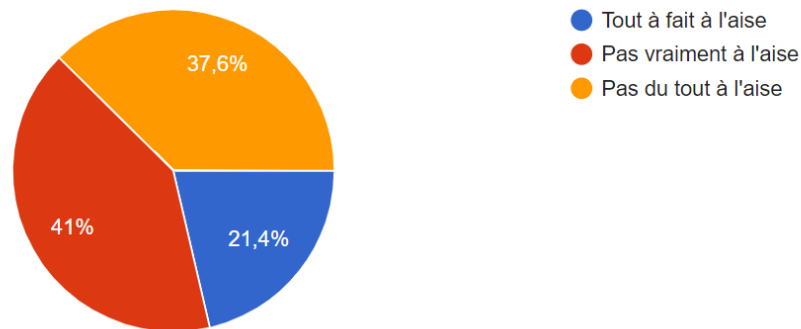
Une grande majorité est d'accord sur le fait que le pharmacien d'officine joue un rôle primordial auprès des patients en parcours AMP, dans la dispensation de conseils et dans la prévention.

S'en suivait la question « Si oui, lequel selon vous ? », parmi les 81 réponses obtenues, ce qui ressort en plus grand nombre c'est l'accompagnement, l'écoute et le soutien avec 46% des réponses, ensuite viennent les conseils sur l'utilisation des traitements (39%) et enfin les conseils hors traitement (30%). C'est principalement notre rôle, idéalement le pharmacien devrait maîtriser ces trois points à 100% afin d'accompagner au mieux les patients dans leur parcours.

À la question « Vous sentez-vous à l'aise pour donner des conseils aux patients par rapport à la prévention et à la prise des médicaments de l'AMP ? », voici les réponses obtenues :

Vous sentez-vous à l'aise pour donner des conseils aux patients par rapport à la prévention et la prise des médicaments de l'AMP ?

117 réponses

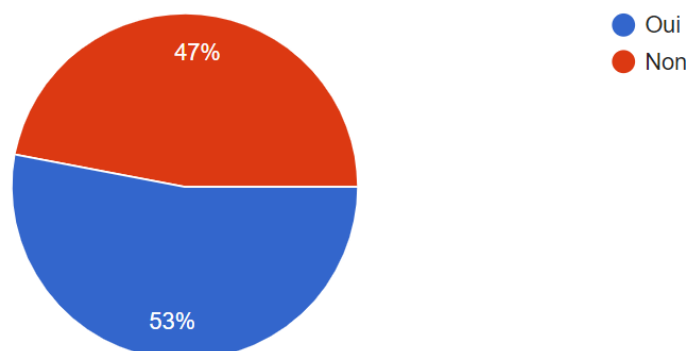


On constate que seuls 21% des personnes ayant répondu se sentent capables et « tout à fait à l'aise » au comptoir concernant la prévention et la délivrance des médicaments de l'AMP. Ce nombre est assez faible, cela serait peut-être dû au manque de formation durant les 6 années d'étude de pharmacie, ou bien au manque de formation pour s'actualiser des nouveaux traitements, et/ou des nouveaux protocoles.

À la question « Savez-vous ce qu'est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne ? », voici les réponses obtenues :

Savez-vous ce qu'est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne ?

117 réponses



On peut remarquer que près de la moitié des personnes ayant répondu ne connaissent pas ce syndrome étant un des effets indésirables le plus grave qui puisse survenir sous stimulation ovarienne avec des analogues de FSH ou FSH/LH.

S'en suivait la question « Si oui, sauriez-vous dire dans quels cas il peut survenir ? », environ 70% des personnes ayant répondu avait connaissance que ce syndrome pouvait survenir en cas de dosage et réponse trop élevée des ovaires suite à un traitement par gonadotrophines.

La majorité des personnes connaissant ce syndrome, savent donc dans quels cas il peut survenir, ce qui est une très bonne chose, et qui peut permettre d'éviter un stade avancé du syndrome d'hyperstimulation le cas échéant.

S'en suivait la question « Pouvez-vous en donner les principaux symptômes ? », parmi les réponses obtenues, 58% ont cité les douleurs abdominales, 35% la prise poids, ascite et/ou œdème, 24% les nausées et vomissements. Seulement 7% ont cité les difficultés respiratoires, symptômes que tout pharmacien devrait être en mesure d'identifier afin d'orienter immédiatement la patiente vers un service d'urgences qui saura mettre en évidence ou écarter une embolie pulmonaire.

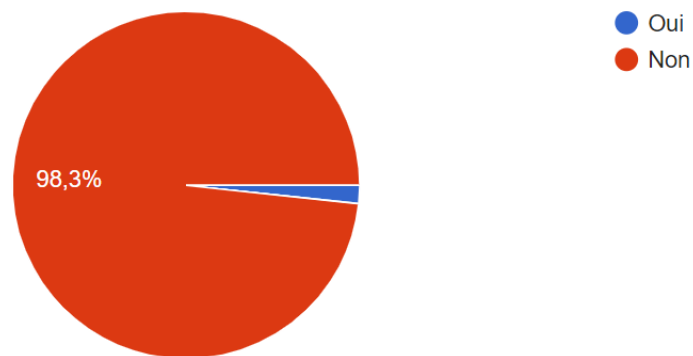
A la question « Quelle serait votre attitude face à une suspicion de syndrome d'hyperstimulation ovarienne à l'officine ? », 61% des personnes répondant au questionnaire orienteraient la patiente vers son médecin ou son centre d'AMP, 33% dirigeraient directement la patiente vers un service d'urgence, 6% ne sauraient pas comment agir et répondent qu'ils ne feraient rien.

Les réflexes et attitudes des officinaux devant cette situation de suspicion de syndrome d'hyperstimulation ovarienne se rapprochent de l'excellence puisque la majorité redirigent vers les centres d'AMP pour une consultation gynécologique en urgence, ou vers un service d'urgences (générales ou gynécologiques) directement.

Il existe cependant une minorité de pharmaciens qui ne sauraient pas comment agir face à un cas de suspicion d'hyperstimulation ovarienne à l'officine, et qui ne prendraient aucune initiative face à la patiente, d'où l'importance de la question suivante du questionnaire : « Pensez-vous que le cursus des études pour devenir pharmacien d'officine est assez formateur concernant les pathologies de l'infertilité et les traitements de l'AMP ? », voici les réponses obtenues :

Pensez-vous que le cursus des études pour devenir pharmacien d'officine est assez formateur concernant les pathologies de l'infertilité et les traitements de l'AMP ?

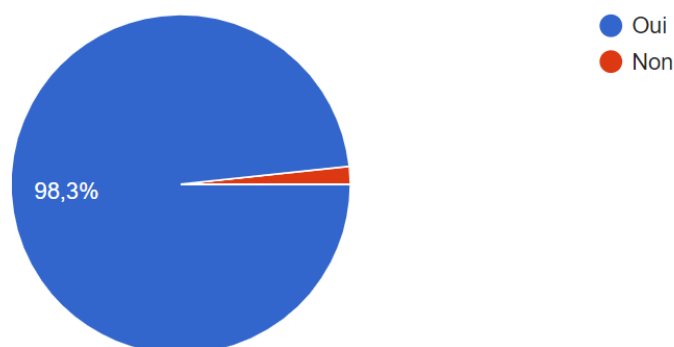
117 réponses



S'en suivait la question « Trouveriez-vous judicieux d'instaurer plusieurs heures de cours pendant les études de pharmacie consacrées à l'AMP, ses protocoles, ses traitements, ses conseils officinaux associés ? », voici les réponses obtenues :

Trouveriez-vous judicieux d'instaurer plusieurs heures de cours pendant les études de pharmacie consacrées à l'AMP, ses protocoles, ses traitements, ses conseils officinaux associés ?

117 réponses



On retrouve dans les réponses une demande unanime pour former les futurs pharmaciens d'officine et les pharmaciens d'officine actuels concernant l'AMP.

Enfin, s'en suivait la question « Pourquoi ? », de toutes les réponses obtenues, il en ressort que le nombre de couples en parcours AMP est de plus en plus important, par conséquent la demande est forte. Il en ressort également que le pharmacien d'officine devrait pouvoir répondre aux questions des patients et réaliser correctement une analyse d'ordonnance en ayant les connaissances requises pour, afin de garantir une meilleure prise en charge des patients, un meilleur suivi et de délivrer des conseils efficaces au comptoir.

Pour synthétiser ce questionnaire, moins de la moitié des pharmaciens d'officine sont au point sur l'AMP et tout ce qui en découle alors que le nombre de patients ayant recours à l'AMP ne cesse de croître (notamment avec la nouvelle loi de bioéthique entrée en vigueur récemment), il y a, de plus, une forte demande de formation lors du cursus universitaire.

Personnellement, dans le cursus officine à la faculté de pharmacie de Marseille, les cours notamment de conseils officinaux sont très bien dispensés, je les trouve dynamiques, enrichissants avec des simulations de cas de comptoir et d'analyse d'ordonnances, cela serait vraiment un plus d'intégrer l'AMP et ses conseils officinaux lors de ces cours.

Lien du questionnaire : <https://forms.gle/RJQa4dwsQL3CXLfq5>

2) Enjeux, loi de bioéthique.

La loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique a instauré pour la première fois la possibilité pour les couples de femmes et les femmes non mariées d'accéder à l'assistance médicale à la procréation en France. [96]

Avant la loi du 2 août 2021, l'AMP était réservée aux couples, mariés ou non, composés d'un homme et d'une femme. L'assistance médicale à la procréation avait pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué. Tout ceci excluait les femmes célibataires et les couples de femmes.[97]

Depuis ce 2 août 2021, l'AMP est donc possible pour les couples hétérosexuels, les couples de femmes et les femmes célibataires, n'excédant pas l'âge de 43 ans pour les femmes et 59 ans

pour les hommes (ces âges sont une limite pour un remboursement par la sécurité sociale, les femmes pourront toujours accéder à l'AMP en France jusqu'à l'âge de 50 ans).

En France, il y a près de 7000 couples de femmes mariées ou pacsées chaque année en France en moyenne depuis 2013 [98], ainsi qu'un grand nombre de femme célibataires ayant la volonté d'avoir un enfant.

Ces données sont importantes pour le pharmacien d'officine qui doit s'attendre à une recrudescence du nombre de patients et patientes se présentant au comptoir de la pharmacie pour la délivrance de traitements d'AMP ou bien pour obtenir des conseils adaptés. Nous rappelons que le pharmacien est un professionnel de santé disponible sans rendez-vous 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24. Il est et sera un acteur primordial dans les parcours d'AMP des patients et patientes.

Il est important que le pharmacien d'officine puisse se former sur ce sujet notamment s'il estime qu'il n'a pas les connaissances appropriées afin de suivre et d'aider ses patients dans ce parcours semé d'embûches.

Par expérience, les patients étaient ravis, lorsqu'ils venaient au comptoir, de trouver un pharmacien qui avait des connaissances sur ce sujet-là, cela leur permettait de se livrer plus facilement, de parler des problèmes rencontrés, de poser plus de questions.

Conclusion :

En France, l'infertilité est un phénomène de plus en plus répandu. Un couple hétérosexuel sur sept rencontre des difficultés pour concevoir. S'ajoute également l'infertilité sociale qui concerne les femmes célibataires et les couples de femmes qui ne peuvent concevoir sans tiers-donneur. Ces données semblent croître au fil des années et cela est notamment dû au mode de vie occidental ne favorisant pas une hygiène de vie adéquate, à l'amélioration de la médecine de la reproduction et de l'accès à celle-ci (plus de cas diagnostiqués et traités) ainsi que la récente prise en charge de l'infertilité sociale en France (de nouvelles patientes sont donc à prévoir).

Les causes d'infertilité sont vastes et complexes (hors infertilité sociale) et nécessitent des connaissances pointues en biologie de la reproduction pour comprendre les mécanismes et rouages qui en découlent, bien qu'il existe certains cas où l'infertilité du couple reste inexpliquée, ce qui rend la prise en charge complexe et le taux de succès de l'AMP réduit.

Dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation, sont mis en place des protocoles et traitements médicamenteux qui visent à contourner l'infertilité du ou des membre(s) du couple. Ces traitements, souvent hormonaux, ne sont pas dénués d'effets indésirables qui peuvent parfois se révéler sévères et entraîner une hospitalisation, voire un décès si non pris en charge correctement.

Le pharmacien d'officine fait partie intégrante du parcours de soin des patients bénéficiant d'une prise en charge médicale d'aide à la reproduction. Il est le professionnel de santé de première ligne lors de ces parcours médicaux, il conseille, renseigne, soutient et prévient les patients.

A travers deux questionnaires (l'un à destination des pharmaciens d'officine, et l'autre, à destination des patients ayant eu recours à un traitement d'AMP), j'ai voulu faire un état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine concernant l'infertilité et l'assistance médicale à la procréation en France.

L'analyse des réponses à ces questionnaires démontrent que les patients en parcours d'AMP ne se sentent pas assez soutenus lors de leur passage à l'officine pour obtenir leur traitement médicamenteux. Ils déplorent en majorité un manque d'informations données de la part du professionnel qui les a reçus, et la majorité des personnes ayant répondu au sondage affirme que la personne qui a délivré le traitement n'a pas su répondre à des questions spécifiques sur celui-ci et n'a pas pris le temps de renseigner et d'accompagner le patient.

De leur côté, les pharmaciens d'officine, ne se sentent, en majorité, pas assez compétents pour accompagner correctement les patients en parcours d'AMP. Les pharmaciens qui se sentent assez renseignés sur le sujet sont ceux qui, d'après leurs dires, ont eu recours eux-mêmes à une assistance médicale à la procréation. La majorité des pharmaciens interrogés pensent qu'il serait intéressant de pouvoir ajouter un module de cours, pendant les études de pharmacie, consacré à la biologie de la reproduction, l'infertilité, et les traitements médicamenteux qui y sont consacrés. En effet, en plus des traitements délivrés sous ordonnance, le pharmacien dispose dans son officine d'outils qui pourraient grandement aider les patients à mieux vivre leur parcours d'AMP.

Des outils humains avec une écoute attentive, des réponses aux questions, des renseignements et la mise en garde contre certains effets secondaires graves des traitements d'AMP, mais aussi des outils médicamenteux en proposant au patient des compléments à son traitement prescrit. On peut notamment citer des compléments pour booster la fertilité, pour améliorer l'hygiène de vie, ou tout simplement, des médicaments et plantes pour favoriser un sommeil de qualité et diminuer l'anxiété due au parcours d'AMP.

Pharmaciens d'officine et patients, sont d'accord pour dire que le Pharmacien a un rôle primordial à jouer dans l'accompagnement des patients en parcours d'AMP, mais que celui-ci mériterait de parfaire ses connaissances en la matière.

Bibliographie :

- [1] « Infertilité ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (consulté le 1 novembre 2021).
- [2] « Définition infertilité - Troubles de la fertilité | Merck France ». <https://www.merckgroup.com/fr-fr/expertise/fertility/qu-est-ce-que-l-infertilite.html> (consulté le 1 novembre 2021).
- [3] « Docteur Aly Abbara ». <https://www.aly-abbara.com/> (consulté le 1 novembre 2021).
- [4] B. Lacour et J.-P. Belon, *Physiologie humaine*, Elsevier Masson. 2016.
- [5] G. Pocock, C. D. Richards, et D. A. Richards, *Physiologie humaine et physiopathologie*, Elsevier Masson. 2019.
- [6] Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell., *Gray's Anatomie - Le manuel pour les étudiants*, Elsevier. Elsevier, 2020.
- [7] « UMVF ». <http://umvf.cerimes.fr/> (consulté le 21 octobre 2020).
- [8] R. Frydman, *Infertilité - Prise en charge globale et thérapeutique*, Elsevier. 2016.
- [9] « Infécondité ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (consulté le 18 décembre 2020).
- [10] S. Christin-Maitre, M. Pasquier, B. Donadille, et P. Bouchard, « L'insuffisance ovarienne prématurée », *Ann. Endocrinol.*, vol. 67, n° 6, p. 557-566, déc. 2006, doi: 10.1016/S0003-4266(06)73007-4.
- [11] L. Duranteau et al, « Référentiel Préservation de la fertilité enfant (fille, garçon) et adolescente ». APHP, 2018.
- [12] « Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 34, n° 5, p. 513, sept. 2005, doi: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4.
- [13] G. Porcu et H. Heckenroth, « Malformations utérines et infertilité », *EMC - Gynécologie-Obstétrique*, vol. 2, n° 2, p. 185-197, mai 2005, doi: 10.1016/j.emcgo.2005.03.001.
- [14] Collège français des urologues, *Urologie*, 4^e éd. Elsevier Masson, 2018.
- [15] « Myomes utérins : classification selon FIGO 2011 ». http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/images/gif/fibrome_uterin/classification/myomes_classification_FIGO.html (consulté le 30 décembre 2020).
- [16] « Endofrance : Association Française de lutte contre l'Endométriose », *Association EndoFrance*. <https://www.endofrance.org/> (consulté le 6 novembre 2020).
- [17] « Infertilité », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilite> (consulté le 18 décembre 2020).
- [18] « Oragnes génitaux : varicocele - Centre d'urologie Lyon Ouest ». <http://www.urologie-lyon-ouest.com/pathologies/organes-genitaux/varicocele.html> (consulté le 18 décembre 2020).
- [19] S. D. Lundy et E. S. Sabanegh, « Varicocele management for infertility and pain: A systematic review », *Arab J. Urol.*, vol. 16, n° 1, p. 157-170, déc. 2017, doi: 10.1016/j.aju.2017.11.003.
- [20] « SFEndocrino ». <http://www.sfendocrino.org/article/807/poly2016-item-48-ndash-ue-2-pathologie-genito-scrotale-chez-le-garcon-et-chez-l-homme-cryptorchidie> (consulté le 19 décembre 2020).
- [21] « Orphanet: Absence congénitale bilatérale des canaux déférents ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=48 (consulté le 19 décembre 2020).

- [22] « Orphanet: Délétion partielle du chromosome Y ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=1646 (consulté le 19 décembre 2020).
- [23] « Klinefelter-FRfrPub362.pdf ». Consulté le: 19 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Klinefelter-FRfrPub362.pdf>
- [24] M. S. Oud *et al.*, « A de novo paradigm for male infertility », *Nat. Commun.*, vol. 13, p. 154, janv. 2022, doi: 10.1038/s41467-021-27132-8.
- [25] D. Delavierre, « Epidémiologie de la dysfonction érectile (1ère partie). Prévalence et incidence mondiales », *Andrologie*, vol. 12, n° 2, p. 167-185, juin 2002, doi: 10.1007/BF03034963.
- [26] « Anéjaculation », *Wikipédia*. 31 mai 2017. Consulté le: 19 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=An%C3%A9jaculation&oldid=137804621>
- [27] C. Roze, P. Touraine, J. Leger, et N. de Roux, « Hypogonadisme hypogonadotrope congénital », *Ann. Endocrinol.*, vol. 70, n° 1, p. 2-13, mars 2009, doi: 10.1016/j.ando.2008.06.005.
- [28] « Quebec_Pharmacie_10-2005 », p. 3.
- [29] K. Van Heertum et B. Rossi, « Alcohol and fertility: how much is too much? », *Fertil. Res. Pract.*, vol. 3, juill. 2017, doi: 10.1186/s40738-017-0037-x.
- [30] J. S. Gabrielsen et C. Tanrikut, « Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis », *Andrology*, vol. 4, n° 4, p. 648-661, 2016, doi: 10.1111/andr.12198.
- [31] P. K. Bundhun *et al.*, « Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis », *BMC Public Health*, vol. 19, janv. 2019, doi: 10.1186/s12889-018-6319-3.
- [32] R. Levy, « Nutrition et fertilité : la part du mâle », p. 17.
- [33] N. Panth, A. Gavarkovs, M. Tamez, et J. Mattei, « The Influence of Diet on Fertility and the Implications for Public Health Nutrition in the United States », *Front. Public Health*, vol. 6, juill. 2018, doi: 10.3389/fpubh.2018.00211.
- [34] Collège national des gynécologues et obstétriciens français, *Gynécologie obstétrique*, 4^e éd. Elsevier.
- [35] Agence de la biomédecine, « Comment informer sur la baisse de fertilité avec l'âge ? », 2009. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/avis_10072009.pdf (consulté le 30 décembre 2020).
- [36] « Eurofins Biomnis | Biologie médicale spécialisée », *Eurofins Biomnis*. <https://www.eurofins-biomnis.com/> (consulté le 30 mars 2021).
- [37] « Analyses et tests biologiques en Endocrinologie féminine ». https://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/analyses_endocrinologiques.html (consulté le 30 mars 2021).
- [38] « Spermogramme - Spermocytogramme ». <https://www.docteur-benchimol.com/spermogramme-spermocytogramme.html> (consulté le 8 mars 2021).
- [39] « Accueil - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (consulté le 17 mars 2021).
- [40] « Endométriose : l'index EFI permet de choisir une stratégie thérapeutique », *Endométriose : l'index EFI permet de choisir une stratégie thérapeutique | Univadis*. <https://www.univadis.fr/viewarticle/endometriose-l-index-efi-permet-de-choisir-une-strategie-therapeutique-305616> (consulté le 17 mars 2021).
- [41] R. S. Legro *et al.*, « Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 2, p. 119-129, juill. 2014, doi: 10.1056/NEJMoA1313517.

- [42] « Embolisation du varicocèle », *Pôle de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire*. <https://www.chirurgie-arterielle-nancy.fr/fiches-conseils-avant-intervention/embolisation-du-varicocele> (consulté le 13 mars 2021).
- [43] « Fiche info - FORTACIN 150 mg/ml / 50 mg/ml, spray cutané, solution - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67099299#> (consulté le 16 novembre 2021).
- [44] « Résumé des caractéristiques du produit - PRILIGY 30 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67084087&typedoc=R> (consulté le 17 mai 2022).
- [45] « Les différents protocoles en FIV | Hôpital DCSS ». <https://hopital-dcss.org/les-differents-protocoles-en-fiv> (consulté le 28 avril 2021).
- [46] « Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : le point de vue du réanimateur | Gynéco Online ». <https://www.gyneco-online.com/fertilite/C3%A9/le-syndrome-d039hyperstimulation-ovarienne-le-point-de-vue-du-r%C3%A9animateur> (consulté le 31 mai 2021).
- [47] A. Le Gouez, B. Naudin, M. Grynberg, et F.-J. Mercier, « Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 30, n° 4, p. 353-362, avr. 2011, doi: 10.1016/j.annfar.2010.11.026.
- [48] « Evaluation des résultats des centres d'assistance (…) - Agence de la biomédecine », 9 février 2021. <https://www.agence-biomedecine.fr/Evaluation-des-resultats-des-centres-d-assistance-medicale-a-la-procreation> (consulté le 8 août 2021).
- [49] K. L. Rooney et A. D. Domar, « The relationship between stress and infertility », *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 20, n° 1, p. 41-47, mars 2018.
- [50] É. Larousse, « Définitions : nutrition - Dictionnaire de français Larousse ». <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/nutrition/55299> (consulté le 31 octobre 2021).
- [51] « Alimentation saine ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (consulté le 31 octobre 2021).
- [52] « L'ostéopathie : une solution pour tomber enceinte rapidement ? », <https://www.passeportsante.net/>, 27 juillet 2017. <https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=tomber-enceinte-osteopathie> (consulté le 20 août 2021).
- [53] « UNESCO - L'acupuncture et la moxibustion de la médecine traditionnelle chinoise ». <https://ich.unesco.org/fr/listes> (consulté le 5 octobre 2021).
- [54] E. Manheimer *et al.*, « Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 336, n° 7643, p. 545-549, mars 2008, doi: 10.1136/bmj.39471.430451.BE.
- [55] « Société Internationale de Rééducation en Pelvi-Périnéologie - ENDOMÉTRIOSE SYMPTOMATOLOGIE ET KINÉSITHÉRAPIE ». <https://www.sirepp.fr/news-en-bref/105-endometriose-symptomatologie-et-kinesitherapie> (consulté le 21 septembre 2021).
- [56] A. J. GASKINS et J. E. CHAVARRO, « Diet and Fertility: A Review », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 218, n° 4, p. 379-389, avr. 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.010.
- [57] M. Enciso *et al.*, « Polymorphisms in the MTHFR gene influence embryo viability and the incidence of aneuploidy », *Hum. Genet.*, vol. 135, n° 5, p. 555-568, mai 2016, doi: 10.1007/s00439-016-1652-z.
- [58] D. Cornet, A. Clement, P. Clement, et Y. Menezo, « High doses of folic acid induce a pseudo-methylenetetrahydrofolate syndrome », *SAGE Open Med. Case Rep.*, vol. 7, p. 2050313X1985043, janv. 2019, doi: 10.1177/2050313X19850435.

- [59] M. Irani, M. Amirian, R. Sadeghi, J. L. Lez, et R. Latifnejad Roudsari, « The Effect of Folate and Folate Plus Zinc Supplementation on Endocrine Parameters and Sperm Characteristics in Sub-Fertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Urol. J.*, vol. 14, n° 5, p. 4069-4078, août 2017.
- [60] Y. Ménézou *et al.*, « MTHFR (methylentetrahydrofolate reductase: EC 1.5.1.20) SNPs (single-nucleotide polymorphisms) and homocysteine in patients referred for investigation of fertility », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 38, n° 9, p. 2383-2389, sept. 2021, doi: 10.1007/s10815-021-02200-6.
- [61] « Metafolin® », *Solgar France*. <https://www.solgar.fr/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [62] « Ultra Vegan B - Holistica International ». <http://www.holistica.fr/fr/nos-produits/ultra-vegan-b> (consulté le 9 novembre 2021).
- [63] « Ergynatal - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires ». https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergy-natal_BQ.php (consulté le 9 novembre 2021).
- [64] D. Allouche-Fitoussi et H. Breitbart, « The Role of Zinc in Male Fertility », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 20, p. 7796, oct. 2020, doi: 10.3390/ijms21207796.
- [65] R. Walczak-Jedrzejowska, J. K. Wolski, et J. Slowikowska-Hilczner, « The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility », *Cent. Eur. J. Urol.*, vol. 66, n° 1, p. 60-67, 2013, doi: 10.5173/cej.2013.01.art19.
- [66] « Forzinc ». <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/forzinc> (consulté le 9 novembre 2021).
- [67] « NHCO Site officiel et Eshop : Zinc amino chélaté, bisglycinate ». <https://nhco-nutrition.com/produit/zinc/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [68] « Zinc picolinate Solgar Peau », *Solgar France*. <https://www.solgar.fr/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [69] A. Agarwal, S. Gupta, et R. K. Sharma, « Role of oxidative stress in female reproduction », *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE*, vol. 3, p. 28, juill. 2005, doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
- [70] I. Cetin, C. Berti, et S. Calabrese, « Role of micronutrients in the periconceptional period », *Hum. Reprod. Update*, vol. 16, n° 1, p. 80-95, janv. 2010, doi: 10.1093/humupd/dmp025.
- [71] M. Ashraf, F. Mustansir, S. Baqir, F. Alam, et R. Rehman, « Changes in Vitamin E levels as a marker of female infertility », *J. Pak. Med. Assoc.*, n° 0, p. 1, 2020, doi: 10.5455/JPMA.40329.
- [72] F. Zal *et al.*, « Glutathione-dependent enzymes in the follicular fluid of the first-retrieved oocyte and their impact on oocyte and embryos in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study », *Int. J. Reprod. Biomed.*, vol. 18, n° 6, p. 415-424, juin 2020, doi: 10.18502/ijrm.v13i6.7283.
- [73] « NHCO Site officiel et Eshop : NucléOx, antioxydant ». <https://nhco-nutrition.com/produit/nucleox/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [74] « AntiOxydant 200 ». <https://www.synergiashop.com/fr/antioxydant-200-stress-oxydatif-selenium-73.html> (consulté le 9 novembre 2021).
- [75] « Advanced Antioxydant Formula », *Solgar France*. <https://www.solgar.fr/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [76] G. Cito *et al.*, « Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review », *World J. Mens Health*, vol. 38, n° 2, p. 164-177, avr. 2020, doi: 10.5534/wjmh.190057.
- [77] « D3 Biane Spray 1000 UI - Vitamine D ». <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/d3-biane-spray-1000-ui> (consulté le 9 novembre 2021).

- [78] « Ergy d / ergy d plus - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires ». https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/defenses-naturelles/nutergia-ergy-d_BQ.php (consulté le 9 novembre 2021).
- [79] « Ultra Vegan D3 - Holistica International ». <http://www.holistica.fr/fr/nos-produits/ultra-vegan-d3> (consulté le 9 novembre 2021).
- [80] « Myoinositol and sperm motility », p. 6.
- [81] M. H. Vazquez-Levin et G. L. Verón, « Myo-inositol in health and disease: its impact on semen parameters and male fertility », *Andrology*, vol. 8, n° 2, p. 277-298, 2020, doi: 10.1111/andr.12718.
- [82] Z. Kamenov et A. Gateva, « Inositols in PCOS », *Molecules*, vol. 25, n° 23, p. 5566, nov. 2020, doi: 10.3390/molecules25235566.
- [83] « OVUNOL pdre p sol buv - Parapharmacie », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/ovunol-pdre-p-sol-buv-208506.html> (consulté le 9 novembre 2021).
- [84] « GYNOSITOL pdre oral - Parapharmacie », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/gynositol-pdre-oral-175826.html> (consulté le 9 novembre 2021).
- [85] « Inofolic® Caps (Complément Alimentaire) | Laboratoires Genevrier ». <https://www.laboratoires-genevrier.com/produits/inofolic-caps/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [86] D. Unuane et B. Velkeniers, « Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception », *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 34, n° 4, p. 101378, juill. 2020, doi: 10.1016/j.beem.2020.101378.
- [87] « Kelp », *Solgar France*. <https://www.solgar.fr/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [88] « Unibiane Iode ». <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/unibiane-iode> (consulté le 9 novembre 2021).
- [89] « Oemine Iode Algue | Iode naturelle | Thyroïde », *OEMINE*. <https://www.oemine.fr/produit/oemine-iode-algue/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [90] V. Esmaili, A. H. Shahverdi, M. H. Moghadasian, et A. R. Alizadeh, « Dietary fatty acids affect semen quality: a review », *Andrology*, vol. 3, n° 3, p. 450-461, 2015, doi: 10.1111/andr.12024.
- [91] N. M. Hohos, E. M. Elliott, K. J. Cho, I. S. Lin, M. C. Rudolph, et M. E. Skaznik-Wikiel, « High-Fat Diet-Induced Dysregulation of Ovarian Gene Expression is Restored with Chronic Omega-3 Fatty Acid Supplementation », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 499, p. 110615, janv. 2020, doi: 10.1016/j.mce.2019.110615.
- [92] « Omegabiane DHA ». <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/omegabiane-dha> (consulté le 9 novembre 2021).
- [93] « OM3 Huile de poissons sauvages », *OM3 Spécialiste des Oméga 3*. <http://www.om3.fr/produit/om3-huile-de-poissons-sauvages/> (consulté le 9 novembre 2021).
- [94] « Ergy 3 - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires ». https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/circulation-antioxydants/nutergia-ergy-3_BQ.php (consulté le 9 novembre 2021).
- [95] « Français fondation pour la recherche sur le cancer - Donate Cancer research, association caritative contre le cancer en France | Institut Curie Paris ». <https://institut-curie.org/> (consulté le 26 avril 2022).
- [96] « Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0178 du 03/08/2021 ». <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Kfhp4uzKYCIO4d0RRPB2AAIlgj8aUOv1MZCf1HPdWY3s=> (consulté le 2 novembre 2021).

[97] « Article L2141-2 - Code de la santé publique - Légifrance ».
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038310837/2021-01-01/
(consulté le 2 novembre 2021).

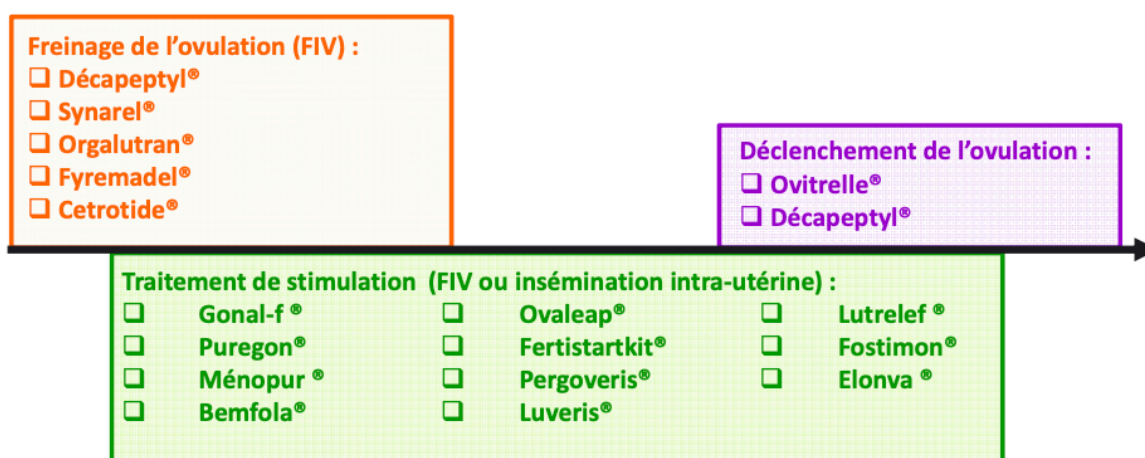
[98] « PMA », *SOS homophobie*. <https://www.sos-homophobie.org/informer/definitions/pma> (consulté le 2 novembre 2021).

Annexe : Quelques pages du livret AMP

Mon livret AMP

ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

MON TRAITEMENT



Les informations concernant votre traitement sont données à titre indicatif et seront adaptées par votre prescripteur

Tout événement indésirable doit être rapporté à l'équipe médicale qui vous prend en charge et signalé dans le cadre d'une biovigilance :

https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil



1^{er} jour des règles

Date : __/__/__

Heure de l'injection : __h__

Mon médicament

Décapeptyl[®] retard LP 3 mg IM

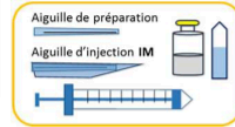
à administrer le soir (18h à 20h) par une infirmière

F
r
e
i
n
a
g
e

d
e
l
,
o
v
u
l
a
t
i
o
n

Conservation : à une température ne dépassant pas 25°C.

- **Avant ouverture** : Pendant 3 ans.
- **Après ouverture** : Utiliser immédiatement après ouverture.



⚠ Ne jamais congeler

① Désinfection du site d'injection (**muscle fessier**)

② Utiliser l'aiguille de préparation (aiguille avec capuchon **MAIS** sans sécurité).
N'utiliser que le matériel fourni dans la boîte du Décapeptyl[®].

③

④ Prélever la **TOTALITÉ** du solvant

Préparation du solvant

⑤ Introduire la **TOTALITÉ** du solvant dans le flacon

⑥

⑦ Faire tourner **DÉLICATEMENT** le flacon jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène et laiteuse

⑧ Vérifier l'absence d'agglomérats (L'aiguille est toujours dans le flacon)

⑨ Remonter l'aiguille au dessus du niveau du liquide (**SANS RETIRER** l'aiguille du flacon)

Aspirer le contenu, **sans retourner le flacon.**

Le volume de la seringue fournie prévoit un excès de suspension.

Préparation de la suspension

⑩ Retirer l'aiguille de préparation et mettre l'aiguille d'injection IM

⑪

⑫ Expulser l'air et injecter **LENTEMENT** (sur 2 à 3 minutes) dans le muscle fessier

⑬ clic

⑭

Injection

J1 à J10

Date de J1 : / /

Gonal-f® stylo pré-rempli SC (300 UI, 450 UI et 900 UI)

Mon médicament

à administrer le soir (18h à 20h)

T
R
A
I
T
E
M
E
N
T

D
E
S
T
I
M
U
L
A
T
I
O
N

Conservation : À une température ne dépassant pas 25 °C.

- Avant ouverture : Pendant 2 ans.
- Après ouverture : Au maximum 28 jours.



Ne jamais congeler

① ② ③

Conservation le capuchon extérieur de l'aiguille

Préparation du stylo

④ Regarder attentivement l'extrémité de l'aiguille : Y a-t-il une gouttelette ?

OUI : passer à l'étape 8
NON : passer à l'étape 5

⑤ Régler le curseur de dose sur • 25

⑥ ⑦

Vérifier que la fenêtre de confirmation de la dose affiche 0

Première utilisation

⑧ Placer le curseur sur la dose prescrite. Si la dose restante dans le stylo n'est pas suffisante, compléter cette dose avec un autre stylo.

LA DOSE TOTALE DE L'INJECTION DOIT ÊTRE LA DOSE PRESCRITE
Ex: Prescription de 150mUI.
Dose injectée avec le stylo 1: 100mUI et dose injectée avec le stylo 2: 50mUI. Dose total injectée: 150mUI

Préparation de la dose

⑨ Désinfecter la peau de la zone d'injection indiquée par le prescripteur

⑩ ⑪

⑫ Si et seulement si le stylo est terminé, le jeter. Sinon, le reboucher ⑬.

Injecter en maintenant le bouton de sélection pendant 5 secondes. Retirer l'aiguille de la peau en maintenant le bouton de sélection enfoncé.

⑬

Injection

□ J1 : __h__ - __UI □ J4 : __h__ - __UI □ J7 : __h__ - __UI □ J10 : __h__ - __UI
 □ J2 : __h__ - __UI □ J5 : __h__ - __UI □ J8 : __h__ - __UI □ J11 : __h__ - __UI
 □ J3 : __h__ - __UI □ J6 : __h__ - __UI □ J9 : __h__ - __UI □ J12 : __h__ - __UI

Suivi des doses



| | Date | Heure | Contenu total (UI) | Dose prescrite | Dose injectée | Quantité restante |
|---------|----------|-------|--------------------|----------------|---------------|-------------------|
| Exemple | 05/mm/aa | 19h00 | 900 | 75 | 75 | 825 |
| | 06/mm/aa | 19h12 | 825 | 75 | 75 | 750 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Mon livret AMP

ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Dosage

Mon rendez-vous le : __/__/__

Echographie

Mon rendez-vous le : __/__/__

Autre



Selon les résultats du dosage, votre prescripteur vous autorise maintenant à commencer le traitement de stimulation, dans les pages qui suivent vous n'êtes concernée que par une seule molécule.

Mon livret AMP

ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

F
I
V

Ponction

Mon rendez-vous le : __/__/__

Transfert

Mon rendez-vous le : __/__/__

Insémination

Mon rendez-vous le : __/__/__



SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.