



**HAL**  
open science

# L'accompagnement des patientes impliquées dans les protocoles de stimulation ovarienne à l'officine

Perrine Turcat

► **To cite this version:**

Perrine Turcat. L'accompagnement des patientes impliquées dans les protocoles de stimulation ovarienne à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04157994

**HAL Id: dumas-04157994**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04157994v1>**

Submitted on 10 Jul 2023

**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

# THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE  
DE MARSEILLE

LE JEUDI 29 JUIN 2023

PAR

**Perrine TURCAT**

Née le 23/08/1996 à Aix En Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**L'accompagnement des patientes impliquées dans les protocoles de stimulation  
ovarienne à l'officine**

**JURY :**

Président : Alain NICOLAY

Membres : Estelle WOLFF et Gilles POITRASSON

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

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<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  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

### MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER 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. Pierre REBOUILLON 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 Mme Muriel MASI

### ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

### A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**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 M. Romaric LACROIX
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. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	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 BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

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

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

## 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 THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	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	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**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 M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023



# REMERCIEMENTS

A Monsieur Alain NICOLAY, président du jury et directeur de thèse, ainsi que Madame Estelle WOLFF d'accepter de m'accompagner pour cette soutenance,

A Gilles, de m'accompagner et de croire en moi depuis mon premier stage il y a 7 ans, c'est un plaisir de travailler à tes côtés, c'est donc une évidence que tu sois membre de mon jury.

A Papa et Maman, d'avoir été présents durant toutes ces années, les allers-retours entre la Mazurette et la Timone le week-end, les tonnes de plats préparés, les heures passées à réciter les textes d'éthique ... Merci pour votre soutien, votre patience et vos encouragements.

A mes frères et belles sœurs, nièces et neveux, de faire partie de ma vie tout simplement,

A Juliette, Élise, Candice et Clara, de permettre à ce que mes deux années de PACES restent dans ma mémoire comme de drôles et agréables souvenirs,

A mes cousines, et notamment Sosso, pour toutes ces révisions et les plannings de repas à la Cabane et à Seyne,

A la team Paul Cézanne, celles qui sont parties et ceux qui partagent maintenant mon quotidien professionnel, merci pour votre bienveillance, votre gentillesse et évidemment votre humour (ne prenez pas trop la confiance non plus ...)

A l'équipe de la pharmacie Michelet, de m'avoir accueillie pour mon stage de 6<sup>ème</sup> année à Lyon et de m'avoir formée pour devenir la pharmacienne que je suis aujourd'hui, et particulièrement à toi Alixia, le petit rayon de soleil qui m'a ensoleillé pendant ces 6 mois.

A la Coloscopie, Momo et Marjo, de m'avoir accompagnées au cours de ces deux premières années d'exercice,

A Mélanie, pour notre Erasmus raccourci à Alcalá,

A mon « voisin » Renaud, avec qui je suis heureuse de partager ma vie, mes projets, et mon compte commun,

A mes amies et amis, ceux qui sont restés présents au cours de ces années, et tous ceux qui sont entrés dans ma vie depuis.

*« 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 MATIERES

<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>12</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>PARTIE 1 : Rappels physiologiques.....</b>	<b>16</b>
<b>I. L'appareil génital féminin .....</b>	<b>17</b>
A. La vulve et le vagin.....	17
B. L'utérus.....	17
C. Trompes utérines ou trompes de Fallope.....	18
D. Les ovaires .....	18
<b>II. De l'ovogenie à l'ovocyte .....</b>	<b>18</b>
A. Ovule.....	18
B. Ovogenèse et folliculogenèse .....	18
<b>III. Activité cyclique de l'ovaire et de l'utérus .....</b>	<b>21</b>
A. Le cycle ovarien.....	21
B. Le cycle utérin .....	22
<b>IV. L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien .....</b>	<b>23</b>
A. Les hormones.....	23
B. Contrôle du cycle ovarien.....	24
<b>PARTIE 2 : L'infertilité.....</b>	<b>25</b>
<b>I. Définition.....</b>	<b>26</b>
A. Épidémiologie.....	26
B. Rappel sur les conditions naturelles de la fécondation .....	27
<b>II. Causes et facteurs de risque d'infertilité.....</b>	<b>28</b>
A. Le temps.....	28
B. Fréquence des rapports sexuels .....	28
C. Causes féminines (30%) .....	28
D. Causes masculines (20%) .....	29
E. Causes mixtes et idiopathiques.....	30
<b>III. Première consultation d'un couple infertile .....</b>	<b>30</b>
A. Interrogatoire du couple.....	30
B. Bilan féminin .....	30
C. Bilan masculin .....	31
D. Bilan du couple.....	32
<b>IV. Bilan paraclinique.....</b>	<b>32</b>

A.	Bilan paraclinique féminin .....	32
B.	Bilan paraclinique masculin .....	33
<b>V.</b>	<b>Bilan pré-conceptionnel et pré-AMP.....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE 3</b>	<b>: L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) .....</b>	<b>36</b>
<b>I.</b>	<b>Généralités .....</b>	<b>37</b>
<b>II.</b>	<b>Les différentes techniques .....</b>	<b>38</b>
A.	L'induction « simple » de l'ovulation .....	38
B.	L'insémination intra-utérine (IIU) .....	39
C.	La fécondation in vitro (FIV) .....	42
<b>PARTIE 4</b>	<b>: La stimulation ovarienne et ses traitements .....</b>	<b>49</b>
<b>I.</b>	<b>Les anti-estrogènes : Citrate de Clomifène (25) .....</b>	<b>50</b>
<b>II.</b>	<b>Les gonadotrophines (23) .....</b>	<b>55</b>
<b>III.</b>	<b>Analogues de la GnRH .....</b>	<b>60</b>
A.	Les agonistes de la GnRH.....	61
B.	Les Antagonistes de la GnRH.....	63
<b>IV.</b>	<b>Les progestatifs .....</b>	<b>65</b>
<b>V.</b>	<b>Les différents protocoles de stimulation (45) (46) (47) (48) .....</b>	<b>67</b>
A.	Stimulation de l'ovulation simple et insémination intra-utérine .....	67
B.	Stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une FIV .....	68
<b>PARTIE 5</b>	<b>: La place du pharmacien dans l'accompagnement à la l'officine.....</b>	<b>73</b>
<b>I.</b>	<b>Les conseils associés à la grossesse en parcours PMA .....</b>	<b>74</b>
A.	Les facteurs pouvant influencer la fertilité (49).....	74
B.	Micronutrition et grossesse (56,58) .....	78
C.	Prise en charges des symptômes de la grossesse .....	80
<b>II.</b>	<b>Délivrance des traitements utilisés lors des protocoles de stimulation .....</b>	<b>83</b>
A.	Point sécurité sociale .....	83
B.	Les étapes de la délivrance .....	83
C.	Les thérapies complémentaires.....	91
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>94</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>95</b>
	<b>ANNEXE 1 .....</b>	<b>100</b>
	<b>ANNEXE2.....</b>	<b>106</b>
	<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>129</b>

# TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de l'appareil génital féminin .....	17
Figure 2 : Calendrier de l'ovogenèse (4) .....	20
Figure 3 : Schéma représentatif de l'évolution d'un follicule.....	20
Figure 4 : Schéma du cycle ovarien et utérin (5) .....	22
Figure 5 : Schéma représentatif du rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien..	24
Figure 6 : Schéma représentatif de l'IIU.....	40
Figure 7: Schéma représentatif du processus de FIV "classique" et d'ICSI (12) .....	42
Figure 8 : Représentation d'une ICSI (12).....	43
Figure 9 : Schéma représentatif d'une ponction d'ovocyte par voie endovaginale (11).....	44
Figure 10 : Stimulation par du citrate de clomifène (46) .....	67
Figure 11: Protocole court avec un agoniste .....	69
Figure 12: Exemple d'un protocole long agoniste forme retard avec le DECAPEPTYL .....	70
Figure 13: Protocole long agoniste forme quotidienne .....	70
Figure 14: Protocole antagoniste à dose multiple .....	71
Figure 15: Schéma représentatif d'une injection sous cutanée.....	86

# TABLE DES ABRÉVIATIONS

AMH : Hormone Antimüllérienne

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

FSH: Follicle-Stimulating Hormone ou Hormone Folliculo-Stimulante

GEU : Grossesse extra-utérine

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

HCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine

HSO : Syndrome d'Hyperstimulation ovarienne

ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IIU : Insémination Intra Utérine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INSERM : l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LH : Luteinizing Hormone ou Hormone Lutéinisante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMA : Procréation médicalement assistée

SAF : Syndrome d'Alcoolisme Fœtale

SOPK : Syndrome des Ovaires PolyKystiques

# INTRODUCTION

En 2020, 123 174 tentatives d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) ont été recensées en France toutes techniques confondues. Selon l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), sur les 735 196 naissances, 20 223 bébés sont nés à la suite d'une Aide Médicale à la Procréation. Cela représente 2,7% des naissances vivantes de la population générale (1).

Depuis la naissance d'Amandine, le 24 février 1982, du premier « bébé-éprouvette » en France, l'augmentation des naissances des bébés conçus par Procréation Médicalement Assistée (PMA) ne cesse d'augmenter. Cette augmentation est liée à plusieurs phénomènes (2).

Le premier correspond aux évolutions technologiques, ce qui a permis d'élargir les indications de l'AMP. En effet, au départ la Fécondation In Vitro (FIV) a été créée afin de pallier les problèmes d'infertilité féminine, depuis 1992 il est possible de répondre aux infertilités masculines avec la découverte d'une nouvelle pratique : l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

Le deuxième phénomène est lié à l'augmentation des besoins de la population à cause d'une altération et ou d'une diminution de la fertilité. Cette dernière peut être expliquée par exemple par l'exposition au tabac, l'obésité, les polluants industriels et agricoles, perturbateurs endocriniens mais aussi par un désir de parentalité plus tardif qu'à l'époque.

Le troisième phénomène de cette augmentation est l'élargissement des critères d'inclusion. En effet, jusqu'en 2021, ces protocoles étaient réservés aux couples hétérosexuels sur indication médicale. Depuis la loi de bioéthique du 2 Août 2021 (3), l'accès à l'AMP a été élargi aux couples de femmes ainsi qu'aux femmes seules.

Le pharmacien d'officine se voit donc de plus en plus sollicité quant à la délivrance d'ordonnance de stérilité. L'AMP peut être une période plus ou moins difficile à traverser en fonction des circonstances dans lesquelles les femmes ont recours à ces protocoles car pour certaines il s'agit de la seule solution pour procréer.

Le pharmacien a un rôle important car il va devoir non seulement délivrer les traitements ainsi que les conseils associés (gestion des effets indésirables, conseils d'administration ...) mais il va aussi devoir être capable d'apporter aux patientes des conseils hygiéno-diététiques, et de les orienter vers des thérapies complémentaires.

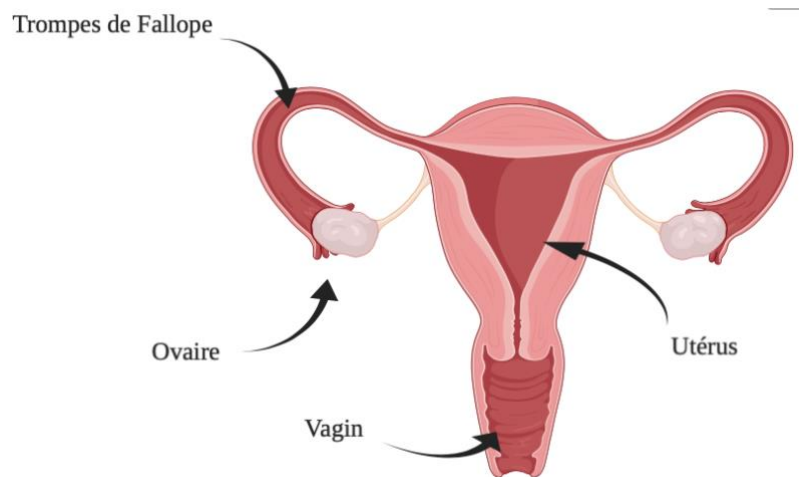
Le but de cette thèse sera de développer les connaissances du pharmacien dans le domaine de l'AMP pour permettre d'accompagner au mieux les patientes.

Pour cela nous ferons un rappel sur la physiologie de la reproduction; nous aborderons ensuite la notion d'infertilité. Une partie sera dédiée aux méthodes d'AMP ainsi que ses traitements, et enfin au rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patientes.



## **PARTIE 1 : Rappels physiologiques**

## **I. L'appareil génital féminin**



*Figure 1 : Schéma de l'appareil génital féminin*

L'appareil génital féminin (4) (5) se compose de différentes parties : la vulve, le vagin, l'utérus, les trompes de Fallope ou trompes utérines ainsi que des ovaires.

### **A. La vulve et le vagin**

La vulve et le vagin sont définis comme étant les organes de la copulation.

La vulve représente l'ensemble des organes génitaux externes de la femme. Elle se situe à l'extrémité inférieure du vagin. Elle est formée par le clitoris, deux petites lèvres et deux grandes lèvres.

Le vagin est un conduit musculo-membraneux qui part de l'extérieur du corps et qui va s'étendre jusqu'au col de l'utérus.

### **B. L'utérus**

L'utérus est un organe creux qui va permettre d'assurer la croissance de l'œuf fécondé. Il communique en bas avec la cavité vaginale et en haut les trompes de Fallope. Ses parois sont tapissées par l'endomètre, une muqueuse qui va se desquamer périodiquement. Au moment de la fécondation, l'œuf fécondé s'implantera dans ce dernier.

### **C. Les trompes utérines ou trompes de Fallope**

Les trompes sont des conduits qui partent de part et d'autre de l'utérus et qui vont le relier aux ovaires. Ces trompes vont permettre, dans un sens d'acheminer les spermatozoïdes vers le lieu de fécondation, et dans l'autre sens le passage des ovules fécondés vers l'utérus.

### **D. Les ovaires**

Les ovaires sont des organes, mais aussi des glandes génitales situées dans la fosse abdominale. Leur couleur et leur volume va évoluer en fonction de l'âge.

Les ovaires ont deux fonctions :

- **Endocrine** : Biosynthèse et sécrétion des hormones sexuelles féminines (œstrogènes, progestérone, androgènes). Ces hormones vont intervenir dans le développement des caractères sexuels secondaires, le cycle menstruel, la nidation ainsi que le développement du placenta.
- **Exocrine** : on parle d'ovogenèse, ce qui correspond à la production des cellules reproductrices femelles : les ovocytes

## **II. De l'ovogonie à l'ovocyte**

### **A. Ovule**

Le gamète féminin (4) mature est l'ovule, aussi appelé ovocyte. Cette cellule va conditionner à elle seule la fertilité de la femme. L'ovule est expulsé dans les voies génitales de la femme vers le 14<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel, au moment de l'ovulation, de la puberté jusqu'à la ménopause. Cette cellule sera capable de fusionner avec un spermatozoïde.

### **B. Ovogenèse et folliculogénèse**

L'ovogenèse (6) se traduit par l'ensemble des processus qui vont permettre de transformer la cellule germinale initiale appelée ovogonie (cellule diploïde mature à 2n chromosome) en une cellule apte à être fécondée (cellule haploïde à n chromosome).

C'est un processus discontinu, qui n'a pas de durée fixe et qui s'étale de la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte. Elle se déroule dans le cortex ovarien.

On distingue 3 périodes :

- **Pendant la vie fœtale jusqu'à la naissance**

Il s'agit d'une période au cours de laquelle les ovogonies vont se multiplier rapidement. Ces cellules germinales vont entrer en méiose et se développer jusqu'au stade diplotène de la prophase I. On en compte 2 à 4 000 000 par ovaire.

- **De la naissance à la puberté**

Les ovocytes vont rester bloqués en diplotène 1. Durant cette période, de nombreux phénomènes d'atrésie vont avoir lieu. En effet, à la naissance il ne restera que 400 000 ovocytes.

Pendant ce temps, des cellules folliculaires vont venir s'enrouler autour des ovocytes et former des follicules primordiaux. C'est le début de la folliculogénèse, c'est-à-dire de l'ensemble des processus de développement du follicule primordial pour atteindre l'ovulation. Contrairement à l'ovogénèse, il s'agit d'un processus continu qui se produit de la puberté à la ménopause

- **De la puberté à la ménopause**

L'ovogénèse (7) va redémarrer grâce au pic de LH juste avant l'ovulation.

Pour chaque cycle, environ 500 follicules primordiaux vont démarrer leur croissance folliculaire. Celle-ci durera 6 mois. Les follicules passeront par différents stades, follicules primaires, secondaires, tertiaires, mais seulement un parmi les 500 primordiaux parviendra au stade de follicule mur.

Parallèlement à cette croissance folliculaire, la cellule germinale bloquée en diplotène 1 va redémarrer sa méiose et assurer la prophase 1, l'anaphase 1 puis la télophase 1 durant laquelle cette même cellule va se diviser, ce qui va donner naissance à deux nouvelles cellules : l'ovocyte 2 et le 1<sup>er</sup> globule polaire. L'ovocyte ainsi formé va démarrer la 2<sup>ème</sup> méiose pour à nouveau se bloquer en métaphase 2. C'est cette cellule qui est expulsée lors de l'ovulation.

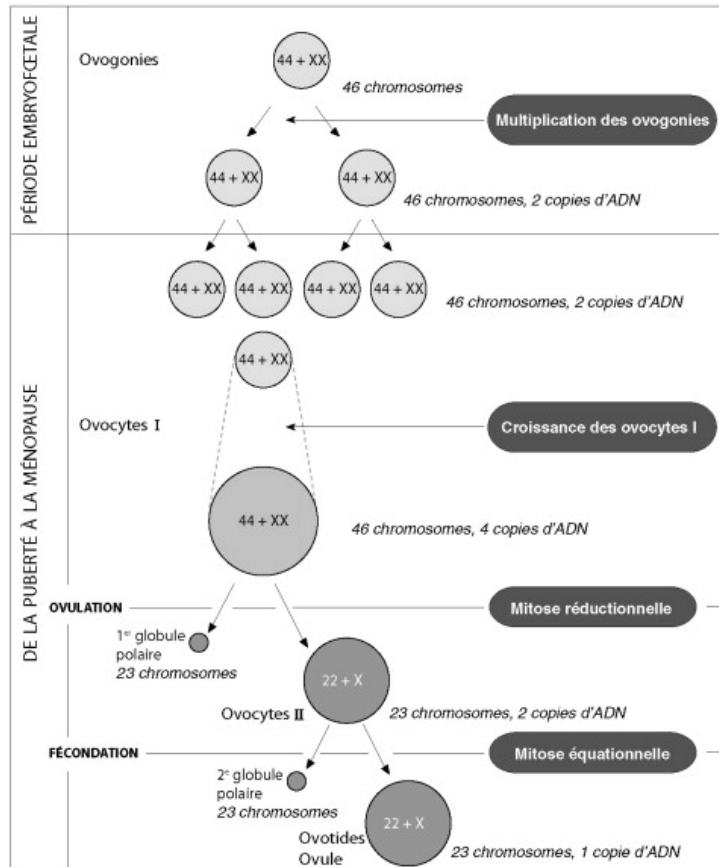


Figure 2 : Calendrier de l'ovogenèse (4)

À la suite de cela, deux cas de figure peuvent se produire :

- S'il y a fécondation, un spermatozoïde va pénétrer dans l'ovocyte et va provoquer la reprise de la méiose. Deux nouvelles cellules vont se former : le 2<sup>ème</sup> globule polaire et l'ovotide contenant le spermatozoïde qui permettra de former le zygote.
- S'il n'y a pas de fécondation, l'ovocyte dégénère au stade de métaphase 2.

Après l'ovulation, le follicule qui vient de se vider va se transformer en corps jaune.

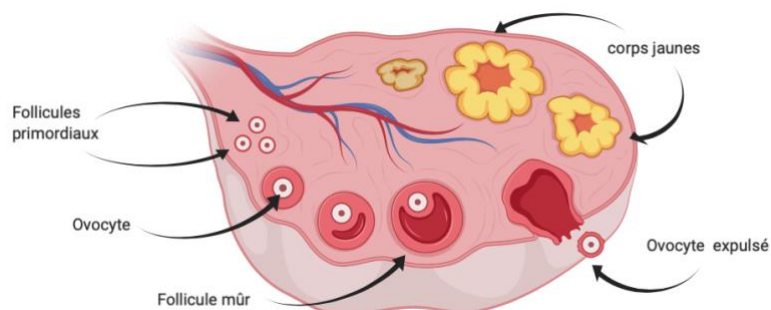


Figure 3 : Schéma représentatif de l'évolution d'un follicule

### III. Activité cyclique de l'ovaire et de l'utérus

#### A. Le cycle ovarien

De la puberté jusqu'à la ménopause, un ovocyte par mois est éjecté lors de l'ovulation par l'un des deux ovaires. Il est recueilli par le pavillon de la trompe et devient un ovule.

La production de gamètes et d'hormones chez la femme est un phénomène cyclique, on parle de cycle ovarien ou de cycle menstruel.

Le cycle ovarien (4) (6), d'une durée moyenne de 28 jours, est divisé en deux parties :

#### 1. La phase folliculaire ou phase ovulatoire :

Elle commence le 1<sup>er</sup> jour des règles (J0) et se termine le 14<sup>ème</sup> jour (J14) au moment de l'ovulation. Durant cette phase, 3 phénomènes se succèdent :

- Le recrutement : 1 jour avant le premier jour des règles, 5 à 10 follicules vont entrer dans la dernière phase de leur évolution.
- La sélection : Un follicule va devenir de plus en plus important, les autres vont subir un phénomène d'atresie. Le follicule est sélectionné en fonction de sa sensibilité hormonale et de son index mitotique.
- La dominance : Ce follicule sélectionné devient le follicule dominant, c'est le seul qui va atteindre le stade de follicule mur et va exercer un effet inhibiteur sur les autres.

#### 2. La phase lutéale :

Cette phase est marquée par l'apparition du corps jaune. Il va se maintenir et va être responsable de la synthèse de la progestérone jusqu'à la fin du cycle. Il va y avoir ensuite deux possibilités :

- Si la fécondation a lieu : le corps jaune va s'hypertrophier et perdurer pendant tout le temps de la grossesse, on parlera alors de corps jaune gestationnel. Dans ce cas, l'activité cyclique s'interrompt.
- S'il y a absence de fécondation, le corps jaune va dégénérer et va prendre le nom de corpus albican (corps blanc) ce qui signifie qu'il va perdre sa fonction endocrine et le cycle recommence.

La durée du cycle peut subir de légères variations suivant les femmes. Cette variation ne concerne que la phase folliculaire, la phase lutéale a une durée fixe de 14 jours.

## **B. Le cycle utérin**

Au cours du cycle, un autre organe va changer d'aspect : l'utérus. Durant les 5 premiers jours sa muqueuse est évacuée, ce sont les menstruations. Cette muqueuse va se reconstituer et augmenter durant les 9 jours suivants. Après l'ovulation et les jours qui suivent, la muqueuse va changer d'aspect. Elle va alors former une dentelle utérine très vascularisée ce qui va la rendre apte à recevoir un embryon au cas où un rapport sexuel non protégé s'est déroulé, donnant lieu à une fécondation entre l'ovule et les spermatozoïdes.

Les propriétés du col de l'utérus sont aussi synchronisées avec le cycle ovarien. Durant les 11 premiers jours du cycle, on observe la présence d'un maillage resserré appelé glaire cervicale. Celle-ci laisse peu de chance aux spermatozoïdes de pénétrer dans la cavité utérine en cas de rapport. Dans les quelques jours autour de l'ovulation ce maillage se relâche, c'est à ce moment-là que la fécondation a le plus de chance de se produire et de donner lieu à une grossesse. En fin de cycle le maillage se resserme à nouveau.

La synchronisation du cycle ovarien et utérin ne doit rien au hasard car l'ovaire sécrète deux hormones qui vont agir sur l'utérus au cours du cycle : la progestérone et l'œstradiol. Au début du cycle, la faible concentration sanguine des deux hormones est responsable des règles. Les hormones sont surtout sécrétées pendant les neuf jours suivants. L'utérus va alors réagir en régénérant sa muqueuse. Avant le 11<sup>ème</sup> jour, la concentration en œstrogène va atteindre son maximum ce qui va conduire au relâchement du maillage de la glaire. Après l'ovulation, c'est surtout la progestérone qui est sécrétée. Elle va induire les transformations de la muqueuse et le retour à un maillage serré de la glaire cervicale.

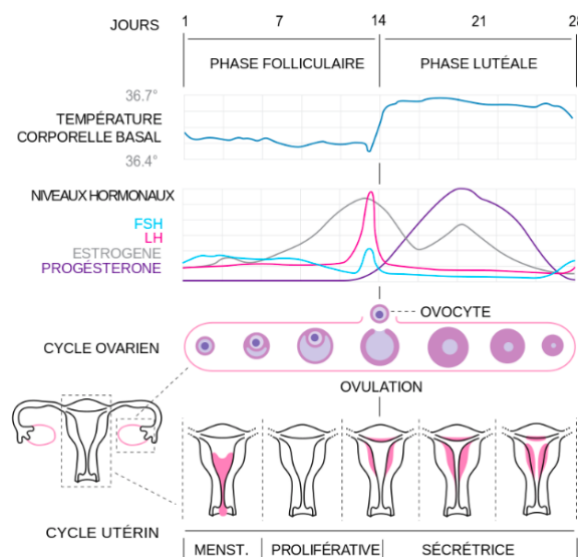


Figure 4 : Schéma du cycle ovarien et utérin (5)

## **IV. L'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien**

Un autre organe joue un rôle essentiel dans ce fonctionnement, il s'agit du complexe hypothalamo-hypophysaire (6) situé à la base du cerveau.

En effet, il va stimuler les différentes composantes de l'activité endocrine de l'ovaires qui sont :

- Les follicules qui vont produire les œstrogènes
- Le corps jaune qui va produire la progestérone
- Les cellules de la thèque interne (cellules se formant autour du follicule pendant la maturation folliculaire) qui vont produire une petite quantité d'androgène.

### **A. Les hormones**

Ce complexe est constitué de l'hypophyse et de l'hypothalamus. L'hypothalamus produit une hormone appelé GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) qui va agir directement sur l'hypophyse. Cette dernière va stimuler la synthèse et la sécrétion dans la circulation sanguine de deux hormones appelées gonadotrophines : la LH (luteinizing hormone ou hormone lutéinisante) et la FSH (follicle-stimulating hormone ou hormone folliculo-stimulante). La sécrétion de GnRH étant pulsatile, cela va permettre une sécrétion préférentielle de ces deux hormones gonadotropes en fonction de l'avancement du cycle.

La FSH est surtout sécrétée pendant la phase folliculaire. Elle va agir sur l'ovaire en stimulant les cellules de la granulosa qui sont des cellules présente à l'intérieur du follicule. Elles vont se diviser et proliférer ce qui va induire la croissance folliculaire. Ces dernières vont synthétiser l'aromatase qui va servir à transformer les androgènes synthétisés par la thèque interne en œstrogènes. Ces derniers vont participer au développement et au maintien des caractères sexuels secondaires chez la jeune femme.

La LH est produite juste avant le 14<sup>ème</sup> jour en très grande quantité, ce pic va déclencher l'ovulation en activant des enzymes nécessaires à la rupture folliculaire. Durant la phase lutéale, la sécrétions des deux hormones hypophysaires va diminuer progressivement, mais la faible concentration de LH présente va permettre d'induire la sécrétion de progestérone.

La progestérone, sécrétée durant la phase lutéale par le corps jaune, va voir son taux diminuer jusqu'à l'atrésie du corps jaune.



En cas de grossesse celui-ci va persister et la progestérone permettra de préparer l'utérus à l'implantation, de maintenir l'utérus fermé et de contribuer au développement des glandes mammaires.

## **B. Contrôle du cycle ovarien**

Les sécrétions hormonales du cerveau sont à l'origine du cycle ovarien et utérin. Cependant les sécrétions de l'ovaire vont en retour influencer le fonctionnement du complexe hypothalamo-hypophysaire en exerçant un rétrocontrôle.

- Durant la phase folliculaire, la FSH stimule la granulosa pour produire les œstrogènes. Cette libération d'œstrogène va être détectée par le cerveau et va limiter la sécrétion de GnRH et donc de LH et de FSH. On parle de rétrocontrôle négatif exercé par les ovaires sur le complexe.
- Juste avant l'ovulation la sécrétion d'œstrogène par l'ovaire atteint son maximum, cette augmentation de concentration va être responsable d'un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH et de FSH. Il est indispensable à l'ovulation.
- Durant les 14 derniers jours du cycle, l'ovaire, en sécrétant de la progestérone va exercer un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de LH et un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FSH

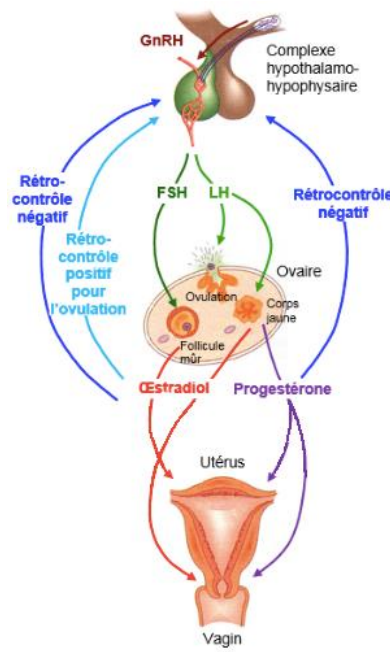


Figure 5 : Schéma représentatif du rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien(8)

## **PARTIE 2 : L'infertilité**

# **I. Définition**

L'infertilité (9,10) est caractérisée par la difficulté pour un couple d'avoir un enfant.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère l'infertilité comme une pathologie à part entière. Elle est caractérisée par l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception.

Contrairement à la stérilité qui correspond à l'incapacité totale d'obtenir un enfant, l'infertilité est réversible. Par exemple si un couple a essayé d'avoir un enfant, et que la femme tombe enceinte au bout de 9 mois, on dit que le couple a été infertile pendant 9 mois.

On peut distinguer deux types d'infertilité :

- Primaire : quand le couple n'a jamais eu d'enfant
- Secondaire : quand l'infertilité survient après une ou plusieurs grossesses abouties ou non (grossesse extra-utérine, interruption volontaire de grossesse...)

## **A. Épidémiologie**

Selon l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) (8)<sup>[OBJ]</sup>, 15 à 25% des couples sont concernés par l'infertilité.

En principe, le pourcentage de chance d'aboutir à une grossesse pour un couple fertile ayant des rapports sexuels réguliers sans contraception est de 25% à chaque cycle. De manière générale pour une femme de 25 ans, le délai moyen pour aboutir à une grossesse est de 4 mois. Mais cela peut varier en fonction de nombreux paramètres comme par exemple : la fertilité, la fréquence des rapports, les paramètres spermatiques chez l'homme, la consommation de tabac dans le couple, l'obésité ou encore l'âge de la femme qui reste le facteur pronostic le plus important.

## **B. Rappel sur les conditions naturelles de la fécondation**

La fécondation est le résultat de la rencontre entre le spermatozoïde (gamète masculin) et l'ovocyte (gamète féminin) dans l'ampoule tubaire. Afin que cette rencontre se déroule correctement, quelques conditions sont indispensables. (10)

### **3. Chez la femme**

Plusieurs critères vont intervenir chez la femme :

- La perméabilité des trompes qui va permettre à l'embryon de migrer correctement depuis l'ampoule tubaire vers la cavité utérine.
- L'appareil génital féminin dans lequel va se dérouler l'ascension des gamètes masculins jusque dans les trompes pour y rencontrer l'ovocyte dans l'ampoule tubaire.
- Les propriétés de la glaire cervicale durant la période pré-ovulatoire, en effet elle doit être perméable aux spermatozoïdes afin de rendre possible leur migration dans la cavité utérine.
- L'intégrité du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien, de la croissance et de la maturation folliculaire ainsi qu'une bonne réserve ovarienne folliculaire qui vont permettre le bon déroulement de l'ovulation.

### **4. Chez l'homme**

Même si la fécondation se déroule chez femme, certaines caractéristiques de l'homme vont être indispensables à son bon déroulement :

- Une spermatogenèse adéquate dans les testicules c'est-à-dire une production de spermatozoïdes normaux suffisamment importante.
- L'intégrité des voies génitales masculines (canal déférent, épидидyme). C'est dans celles-ci que vont transiter les spermatozoïdes et y terminer leur maturation afin de devenir mobiles et féconds. Sans cela, ils seront incapables de passer au travers de la glaire cervicale et d'atteindre les trompes.

## II. Causes et facteurs de risque d'infertilité

Plusieurs composantes peuvent être à l'origine des problèmes d'infertilité des couples (10) (9) :

### A. Le temps

La première cause d'infertilité va être le temps. Très souvent, les couples qui veulent concevoir vont être impatient et ne vont donc pas prendre le temps pour concevoir naturellement.

Dans le cas contraire, si l'âge maternel est élevé c'est-à-dire supérieur à 35 ans ou s'il y a des facteurs de risque d'infertilité, il ne faudra pas perdre de temps.

### B. Fréquence des rapports sexuels

Afin d'optimiser les chances de grossesses, il est important de privilégier les rapports durant la fenêtre de fertilité. On estime que la durée moyenne de cette fenêtre est de 6 jours. Elle s'étale entre les 5 jours avant l'ovulation jusqu'au jour même de l'ovulation, avec une possibilité de maximiser les chances 2 jours avant le pic ovulatoire.

Même si le taux de fécondité va augmenter en fonction de la fréquence des rapports, des rapports suffisent un jour sur deux durant la fenêtre de fertilité.

### C. Causes féminines (30%)

L'âge de la femme reste le facteur le plus important. La fertilité diminue avec l'âge, en effet elle est maximale avant 25 ans. Cette dernière commence à diminuer petit à petit à partir de 26-30 ans pour ensuite chuter vers 35 ans et devenir quasiment nulle à partir de 45 ans. Ceci est due à la diminution régulière et constante de la réserve ovarienne folliculaire, celle-ci diminue en effet au fur et à mesure que l'âge avance. Au moment de la ménopause, il reste en moyenne 1000 follicules dans chaque ovaire contre 400 000 au moment de la puberté.

Les causes peuvent être d'origine endocriniennes entraînant alors des troubles de l'ovulation. On retrouve ce phénomène dans le cas où une femme est atteinte d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Cette pathologie est liée à une augmentation de la synthèse des androgènes par les cellules de la thèque. Ces hormones sont indirectement responsables de

l'entrée en croissance de très nombreux follicules. Ce trouble de l'ovulation est lié, malgré le grand nombre de follicule en croissance, à un problème de sélection du follicule dominant.

Les causes peuvent être d'origine mécanique comme par exemple :

- **L'obstruction tubaire bilatérale** qui va empêcher la rencontre de l'ovocyte et du spermatozoïde dans la trompe.
- **L'endométriose**, qui se définit par la présence de cellules endométriales ectopiques c'est-à-dire ailleurs que sur l'endomètre. Ces cellules peuvent aller adhérer au niveau du péritoine, des organes pelviens, des ovaires et des trompes. Cette pathologie peut être à l'origine d'algies pelviennes chroniques et sources de dysménorrhée. Elle va provoquer des lésions responsables de cette infertilité.

Certains facteurs environnementaux peuvent être responsable de l'infertilité des couples.

Les causes peuvent être nutritionnelles comme par exemple l'obésité ou dans le cas contraire la maigreur.

Le tabac va diminuer de façon dose-dépendante les chances de grossesses. Il peut aussi être responsable de nombreux risques obstétricaux comme les grossesses extra-utérines, retard de croissance intra-utérin ou encore un risque d'avortement spontané précoce. Dans le cas où les couples vont avoir recours à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), le tabagisme peut être responsable d'une diminution par deux des chances d'aboutir à une grossesse. C'est pourquoi, avant toute prise en charge dans un protocole d'AMP, on recommande le sevrage tabagique.

#### **D. Causes masculines (20%)**

Dans 90% des causes masculines, les anomalies du sperme, notamment sa qualité, vont avoir un effet direct sur la fécondité.

Les autres facteurs vont être plus généraux comme par exemple le tabac, la drogue, l'alcool, la chaleur, les toxiques environnementaux (pesticides, plomb, perturbateurs endocriniens).

## **E. Causes mixtes et idiopathiques**

Dans 40 % des cas, les causes seront à la fois d'origine masculine et féminine. Dans 10% des cas, il est impossible de conclure sur une quelconque origine même après un bilan complet, on parlera alors d'infertilité idiopathique.

## **III. Première consultation d'un couple infertile**

Environ 15% des couples vont consulter à cause de problème d'infertilité. (9, 10,12)

### **A. Interrogatoire du couple**

Lors de la première consultation le gynécologue va vérifier si toutes les conditions sont réunies pour réaliser une fécondation de manière naturelle. Il va questionner le couple sur la fréquence des rapports, le délai d'infertilité, l'arrêt du tabac et autres toxiques (tabac, alcool), sur la réalisation de régime amaigrissant en cas d'obésité ainsi que la pratique d'une activité physique régulière. Il va demander des informations sur la date d'arrêt de la contraception afin de déterminer l'ancienneté de l'infertilité. Il va rechercher toute possibilité de consanguinité et d'antécédent familiaux d'anomalies génétiques. Il va aussi poser des questions sur la fertilité du couple avant leur vie commune.

### **B. Bilan féminin**

Le gynécologue va réaliser un bilan clinique et paraclinique complet de la femme qui va venir consulter.

#### **1. Interrogatoire**

Il va l'interroger afin de récolter un maximum d'information notamment sur :

- Son âge
- Ses antécédents gynécologiques (date des premières règles, troubles et régularité du cycle, parité, antécédents d'infections sexuellement transmissible, d'endométriose, dysménorrhée, dyspareunie, Interruption volontaire de grossesse (IVG), grossesse extra-utérine, salpingite, etc. ...)
- Tout type d'antécédents médicaux pouvant avoir des conséquences sur une grossesse future (diabète, syndrome des anticorps anti-phospholipides, lupus, fibrome utérin), ou de chirurgie pelvienne.

- Son mode de vie, notamment le tabagisme qui diminue significativement les chances de grossesse naturellement et en AMP. Chez l'homme, le tabac a tendance à altérer la qualité du sperme.
- Une exposition possible au Distilbène® in utero (jusqu'en 1977). Cette exposition pouvant être responsable de cancer génitaux, de malformations, d'anomalies de la reproduction chez les femmes traitées, leurs filles voire même leurs petites filles.

## **2. Examen clinique**

Il va ensuite procéder à un examen clinique complet et va donc :

- S'intéresser à l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Lorsqu'il est supérieur à 30, les chances de grossesse vont diminuer à cause de l'accroissement des troubles de l'ovulation. L'obésité maternelle peut aussi être responsable de complications obstétricales (diabète gestationnel, mort fœtale in utero, prééclampsie).
- Rechercher les signes d'hyper androgénie (hirsutisme, acné)
- Palper la thyroïde,
- Réaliser un examen des seins et un examen gynécologique afin de déceler tout type malformation endométriale ou tout signe pouvant faire penser à des problèmes d'endométriose.
- Réaliser un frottis cervico-utérin s'il n'a pas été fait dans les 3 ans auparavant.

## **C. Bilan masculin**

Le médecin va aussi s'intéresser à l'homme et réaliser un bilan clinique et paraclinique complet.

### **1. Interrogatoire**

Il va lui poser des questions sur sa profession afin de déceler toute exposition prolongée à des toxiques, polluants organo-chlorés, pesticides ou à la chaleur. Il va l'interroger sur sa consommation d'alcool, de drogue ou de tabac. Il va s'informer sur ses antécédents génitaux comme par exemple des traumatismes ou torsion testiculaire, la présence de malformation ou d'infections ainsi que de chimio-radiothérapies.



## **2. Examen clinique**

L'examen clinique va porter sur la taille, le poids, la présence ou non d'une gynécomastie, la pilosité. Le médecin va également réaliser un examen génital entier (verge, varicocèle, présence de canaux déférents, volume des testicules...).

### **D. Bilan du couple**

De temps en temps, il est intéressant de procéder à un test post-coïtal ou test de Hühner. Il s'agit de l'analyse microscopique d'un prélèvement réalisé en période pré-ovulatoire au niveau de la glaire cervicale 8 à 12 heures après un rapport. Cette analyse va permettre d'étudier le comportement des spermatozoïdes dans la glaire cervicale.

Ce test va permettre, lorsqu'il est négatif, c'est-à-dire lorsqu'il y a peu de spermatozoïdes, d'orienter la prise en charge vers une insémination intra-utérine. Cependant il n'est plus systématiquement réalisé en première intention.

## **IV. Bilan paraclinique**

Ce bilan va permettre d'identifier les causes d'infertilité. D'autres examens pourront être effectués par la suite en fonction des résultats (9,10,12).

### **A. Bilan paraclinique féminin**

Le gynécologue va ensuite compléter ce bilan par d'autres examens qui vont être :

- **L'analyse de la courbe des températures ou courbe ménothermique** : de manière théorique, elle va permettre de vérifier si une ovulation a lieu durant le cycle ou non. Après les règles, la température se situe aux alentours de 36,5°C puis augmente rapidement de 0,3 à 0,5°C juste après l'ovulation. Chaque matin avant de se lever, dès le premier jour des règles, la femme va devoir prendre sa température pour ainsi la reporter sur une courbe.
- **Un bilan hormonal (entre le 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jour du cycle)** : Il va permettre de se rendre compte de l'état de la réserve ovarienne en follicule et donc de détecter les anomalies du fonctionnement de l'hypophyse et de l'ovaire. Pour cela il va falloir réaliser un

dosage de la FSH, de l'oestradiolémie, de la LH, de la progestérone et de l'hormone anti-müllérienne (AMH).

- **Une échographie pelvienne endovaginale** afin de vérifier la présence ou pas de malformation utérine et de kystes ovarien mais aussi de compter le nombre les follicules antraux.
- **Une exploration de l'appareil génital en réalisant une hystérosalpingographie** qui va permettre d'évaluer la perméabilité tubaire et l'intégrité de la cavité utérine. Cet examen va permettre grâce à l'utilisation d'un produit de contraste, d'observer la vidange tubaire ainsi que le brassage péritonéal du produit.
- En deuxième intention il faudra peut-être réaliser une hystérocopie diagnostique ou une coelioscopie diagnostique si des anomalies sont remarquées lors des examens précédents. Si des troubles du cycle sont observés, un bilan thyroïdien pourra être réalisé ainsi que la mesure de la prolactinémie. On pourra aussi mesurer le taux de testostérone si le médecin remarque des signes d'hyperandrogénie.

## **B. Bilan paraclinique masculin**

Le médecin va aussi réaliser un spermogramme, un spermatocytogramme et une spermoculture (si le patient présente des signes infectieux ou des antécédents cliniques). Pour cela on va procéder dans un laboratoire au recueil du sperme après 3 à 5 jours d'abstinence.

On va alors ensuite l'analyser en fonction des normes de l'OMS. Plusieurs paramètres vont être mesurés :

- La couleur : normalement il est opalescent; si la couleur est différente, il faut penser à une infection entraînant alors une mise en culture.
- La viscosité : s'il est trop visqueux, il s'agit d'une insuffisance prostatique
- Le volume de l'éjaculat
- Le pH, normalement compris entre 7,2 et 8
- La numération
- La mobilité des spermatozoïdes : il en faut au moins 32 % de mobiles
- La vitalité : il en faut au moins 58 % de vivant
- Les agglutinats spontanés : présence d'anticorps anti-spermatozoïdes
- La présence de globules blancs : significative d'une infection

- L'analyse morphologique

Certains paramètres, comme le stress ou un syndrome fébrile, peuvent être à l'origine de variation chez un même patient. C'est pourquoi, le patient devra faire un deuxième spermogramme 3 mois après le premier.

En deuxième intention, un caryotype du sperme pourra être réalisé en cas d'anomalies sévères ainsi qu'une échographie testiculaire.

## **V. Bilan pré-conceptionnel et pré-AMP**

Le gynécologue va participer à la vérification et/ou la mise en place de mesures de prévention pré-conceptionnelles (9, 10, 11) notamment par le biais de la vaccination de la patiente et de son entourage proche, si cela n'est pas déjà fait, contre certaines pathologies. Cela va concerner la rubéole, la varicelle, la coqueluche et la grippe.

En cas de surpoids ou d'obésité, il conseillera la réalisation d'un régime amaigrissant et la pratique d'une activité physique régulière. Il va aussi insister sur l'arrêt des toxiques comme le tabac, l'alcool, le cannabis mais également la limitation de la caféine. Il va instaurer, si besoin, une supplémentation de la femme en acide folique pour éliminer le risque d'anomalie de la fermeture du tube neural. Il écartera tout risque de contre-indications à la grossesse comme par exemple un diabète non équilibré ou la prise d'un traitement tératogène. Il va aussi rechercher toute situation de vulnérabilité ou de précarité comme par exemple des violences domestiques et proposer un accompagnement psychosocial. Enfin, le risque professionnel et les conditions de travail seront évalués.

En cas de prise en charge dans des protocoles d'AMP, la loi de bioéthique va imposer la réalisation d'une sérologie afin de vérifier le profil du couple face à certaines infections telles que le Sida après consentement, la Syphilis, l'Hépatite C et l'Hépatite B. Il faudra vérifier aussi le profil de la patiente vis-à-vis de la Toxoplasmose ainsi que de Chlamydia trachomatis qui pourrait être responsable de lésions tubaires. Enfin, le médecin va identifier le signe rhésus de la patiente afin de prévenir le risque potentiel d'allo-immunisation. Ce phénomène peut arriver si la patiente est de groupe Rhésus D négatif et que son bébé est de groupe Rhésus D positif. Dans cette situation, la patiente va produire des anticorps dirigés contre les hématies du fœtus et pourra être la source d'anémie fœtales et néonatales sévères ainsi que d'ictères graves. Cela s'explique par le passage dans la circulation de la mère de sang fœtal au moment de

l'accouchement, lors d'une précédente grossesse, lors d'un geste invasif ou encore à la suite d'une fausse couche. Dans ce cas, il sera nécessaire de mettre en place une immunoprofylaxie Rhésus consistant en une injection d'IgRh (pendant la grossesse et/ou après l'accouchement selon les cas de figures).(13)

## **PARTIE 3 : L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)**

## **I. Généralités**

L'AMP ou procréation médicalement assistée (PMA) est une technique permettant de manipuler les gamètes féminin (ovules) et/ou les gamètes masculin (spermatozoïdes) dans le but d'obtenir une grossesse. Ces pratiques sont encadrées en France par la loi de bioéthique ainsi que par les bonnes pratiques biologiques et cliniques en AMP.

Jusqu'à présent pour pouvoir bénéficier des techniques d'AMP, les couples devaient être hétérosexuels et vivants, devaient être en âge de procréer et devaient avoir donné leur consentement préalable vis-à-vis des différentes techniques. De plus, ces techniques ne pouvaient être réalisées seulement qu'après réalisation d'un bilan complet d'infertilité.

Cependant, la loi de Bioéthique a évolué en Aout 2021(14), offrant l'accès à l'AMP non seulement aux couples formés d'un homme et d'une femme mais aussi aux couples formés de deux femmes ainsi qu'aux femmes seules. Le consentement préalable chez le notaire est toujours indispensable. Comme chez les couples infertiles, l'entrée en protocoles d'AMP va être précédé par des entretiens avec une équipe clinobiologique pluridisciplinaire (médecins spécialistes et personnes ayant des compétences dans le domaine de la psychiatrie) afin de vérifier si toutes les conditions sont réunies au bon déroulement du protocole.

Ils vont vérifier lors de l'entretien préalable la motivation et faire un bilan médical des deux membres du couple ou de la femme seule mais ils vont aussi les informer sur les différentes techniques, leurs possibilités d'échec et de réussite, de leurs effets secondaires, sur les risques et les contraintes qu'elles peuvent entraîner. Dans le cas d'un couple, l'insémination ou le transfert des embryons n'aura pas lieu lors des situations suivantes :

- Décès d'une des personnes du couple
- Séparation de corps, demande de divorce ou résiliation par consentement
- Cessation de vie commune
- Révocation du consentement par écrit par l'un des membres du couple.

Ces pratiques peuvent être réalisées uniquement dans des centres spécialisés d'AMP. En effet, le recours à ces protocoles n'est pas anodin car cela peut conduire à de nombreuses complications et soulever quelques problèmes éthiques.

Les conditions d'âges pour bénéficier de l'AMP vont prendre en compte les risques médicaux liés à l'âge mais aussi l'enfant qui va naître. Elle peut être réalisée jusqu'au 45<sup>ème</sup> anniversaire de la femme qui va porter l'enfant et jusqu'au 60<sup>ème</sup> anniversaire de la personne du couple qui ne porte pas l'enfant.

En revanche, le prélèvement des ovocytes chez une femme en vue d'une PMA peut être faite jusqu'à son 43<sup>ème</sup> anniversaire et celui des spermatozoïdes chez l'homme jusqu'à son 60<sup>ème</sup> anniversaire.

L'assurance maladie (15) prend en charge ces méthodes à 100%, jusqu'au 43<sup>ème</sup> anniversaire de la femme. En revanche pour l'homme il n'y a pas de limite d'âge, mais il existe des centres qui refusent de prendre en charge les prélèvements chez l'homme de plus de 60 ans.

L'assurance maladie va donc prendre en charge au maximum 6 inséminations artificielles dans la limite d'une par cycle, ainsi que 4 fécondations in vitro. Si aucune naissance n'a lieu, les tentatives suivantes seront de la charge de la patiente.

Le compteur est remis à 0 dès qu'une grossesse est obtenue, quel que soit son issue.

## **II. Les différentes techniques**

Selon le profil de chaque patiente et selon les habitudes de prescription du prescripteur, différentes techniques peuvent être réalisées.

### **A. L'induction « simple » de l'ovulation**

Il s'agit de la technique (10) la plus simple pour traiter les problèmes d'infertilité. Elle nécessite l'utilisation de traitement inducteurs de l'ovulation. Elle a pour unique but de corriger les troubles de l'ovulation. Il s'agit d'une exception des techniques d'AMP car elle n'est pas soumise aux lois de bioéthique. Aucune autorisation préalable est nécessaire.

L'induction simple de l'ovulation va permettre la synchronisation de la rencontre entre les ovocytes et les spermatozoïdes. Elle permet de fixer et donc de connaître le jour exact de l'ovulation. Les couples vont donc devoir programmer leurs rapports au moment de cette induction.

Elle est indiquée principalement pour les femmes présentant des troubles de l'ovulation notamment les dysovulations et les anovulations responsables d'un défaut de production d'ovocytes fécondables.

Plusieurs traitements inducteurs peuvent être utilisés, nous les aborderont plus tard au cours de cet exposé.

Ils vont permettre de stimuler la production de plusieurs follicules matures, le but étant d'en obtenir au moins 2. Deux possibilités vont ensuite pouvoir être envisagées :

- Soit on va attendre que la femme ovule spontanément
- Soit on va déclencher l'ovulation de façon artificielle par injection d'un analogue de l'hCG (human chorionic gonadotropin ou Gonadotrophine chorionique humaine) qui va reproduire l'effet de la LH.

Cette stimulation va nécessiter une surveillance particulière, on parle de monitoring de l'ovulation. Ce monitoring comporte des dosages hormonaux (œstradiol, LH, FSH, Progestérone) et des échographies à répétition. Son objectif est de maximiser les chances de grossesse tout en vérifiant le bon déroulement de l'induction. Il va aussi permettre de prendre des décisions afin d'éviter les complications. Par exemple lorsque trop de follicules ont été recrutés, on va conseiller aux couples d'éviter les rapports de manière à minimiser la survenue de grossesse multiple.

Cette stimulation est responsable de quelques contraintes et complications. En effet, elle augmente le risque de grossesse multiple, d'avortement spontanés précoces ainsi que de grossesse extra-utérine (GEU).

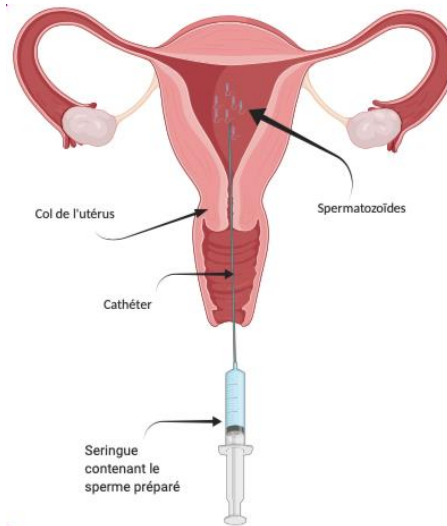
## **B. L'insémination intra-utérine (IIU)**

Il s'agit de la technique la plus ancienne et la plus utilisée (9). Elle est indiquée (16) en cas d'infertilité :

- Inexpliquée des femmes de moins de 38 ans
- D'origine cervicale
- D'origine masculine



Elle consiste à injecter une préparation contenant les gamètes du conjoint ou d'un donneur, dans la cavité utérine afin de favoriser leur rencontre avec les gamètes femelles à un moment précis et favorable. Ceci permet d'éviter l'étape du passage au travers de la glaire cervicale. La patiente est installée dans la même position que lors de la réalisation d'un examen gynécologique classique. Le geste ne nécessite pas d'anesthésie et ne dure que 10 secondes. Il consiste à déposer au fond de l'utérus le sperme, préalablement préparé, grâce à un fin cathéter.



*Figure 6 : Schéma représentatif de l'IIU*

Avant cette étape d'introduction dans l'utérus, il faut sélectionner les spermatozoïdes les plus aptes à partir du sperme frais du conjoint ou du sperme congelé du conjoint ou d'un donneur. Cette étape a lieu dans le laboratoire de biologie de la reproduction.

Pour que cette technique aboutisse et pour maximiser les chances de grossesse, certains critères doivent être respectés. En effet, cela implique que les trompes utérines soient totalement perméables et qu'un nombre important de spermatozoïdes mobiles (au moins un million) ait été recueilli pendant la préparation. C'est pour cette raison qu'il va être conseillé aux couples de stopper les rapports 2 ou 3 jours avant l'insémination. Ils vont cependant être fortement conseillés le soir même de l'insémination.

Dans le cas des infertilités inexplicables, l'IIU pourra être réalisée à la suite d'un échec d'une stimulation « simple » mais aussi dans le cas des couples infertiles depuis deux ans.

Il est possible de réaliser cette méthode dans le cas où l'on a besoin des spermatozoïdes d'un donneur. En effet ce cas de figure peut avoir lieu quand le conjoint souffre d'azoospermie ou qu'il est atteint d'une maladie génétique grave, ainsi que chez les couples de femmes ou les femmes seules.

Dans un premier temps, il sera parfois nécessaire de stimuler l'ovulation. On va alors utiliser des gonadotrophines de type FSH recombinantes d'origine urinaire purifiées. Elles vont permettre de produire entre un à trois follicules matures. Comme pour la stimulation simple, le monitoring de l'ovulation sera nécessaire (dosages hormonaux et des échographies pour surveiller la croissance des molécules).

Une fois que plusieurs follicules sont devenus matures, il va falloir déclencher l'ovulation de façon artificielle par injection de l'analogue de l'hCG.

Plus le nombre de follicules va être important, plus les chances de survenue d'une grossesse multiple vont augmenter. Il s'agit de l'une des complications majeures de l'AMP.

Le moment où l'on va réaliser l'insémination fait partie des facteurs principaux pour l'obtention de la grossesse. De manière générale, elle a lieu environ 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par les analogues de l'hCG ou bien un jour après un pic de LH qui a eu lieu spontanément.

La réussite de l'insémination dépend de plusieurs facteurs notamment de l'âge de la patiente, du nombre de tentative, de l'indication, de la réalisation ou non de la stimulation ovarienne ainsi que du protocole de stimulation.

Comme expliqué précédemment, il est parfois possible de faire appel à un donneur de sperme. C'est notamment le cas quand il y a un risque de transmission, au futur enfant ou bien à l'un des deux conjoints, d'une maladie grave. C'est aussi le cas lorsque les autres techniques d'AMP, avec les gamètes du conjoint, n'ont aucune chance d'aboutir. Le don rentrera en jeu aussi lors d'une AMP chez un couple de femme ou dans le cas d'une femme seule.

Le don de spermatozoïde (17) est basé sur le volontariat. Il est gratuit et anonyme. Cependant le donneur doit répondre à certains critères :

- Être en bonne santé et avoir accepté la réalisation d'éventuels contrôles (IST ...)
- Avoir entre 18 et 44 ans en ayant eu des enfants ou non
- Avoir l'accord de sa conjointe s'il est en couple

L'assurance maladie prend en charge entièrement les frais médicaux relatifs au don de sperme.

## C. La fécondation in vitro (FIV)

Dans la fécondation in vitro (9, 10, 16, 18), la rencontre entre l'ovocyte et les spermatozoïdes a lieu à l'extérieur du tractus génital de la femme. Elle est ensuite suivie par un transfert des embryons au niveau de l'utérus.

Il existe deux types de fécondation :

➔ **La fécondation in vitro « classique »** au cours de laquelle les gamètes mâles et femelles sont simplement mis en contact in vitro pendant 24h.

Cette technique va être utilisée dans plusieurs cas de figure :

- Dans le cas d'infertilité liée aux trompes c'est-à-dire celle-ci sont bouchées, absentes ou en cas de d'Hydrosalpinx (12), c'est-à-dire en cas d'obstruction du pavillon et de disparition des franges généralement à cause d'une infection telle que *Chlamydia trachomatis*
- En présence d'endométriose
- En cas d'infertilité idiopathique
- En cas de troubles de l'ovulation, après essai d'insémination artificielle ou de stimulation naturelle n'ayant pas abouti à une grossesse.
- En cas d'infertilité masculine c'est-à-dire en cas d'anomalies sévères du sperme.

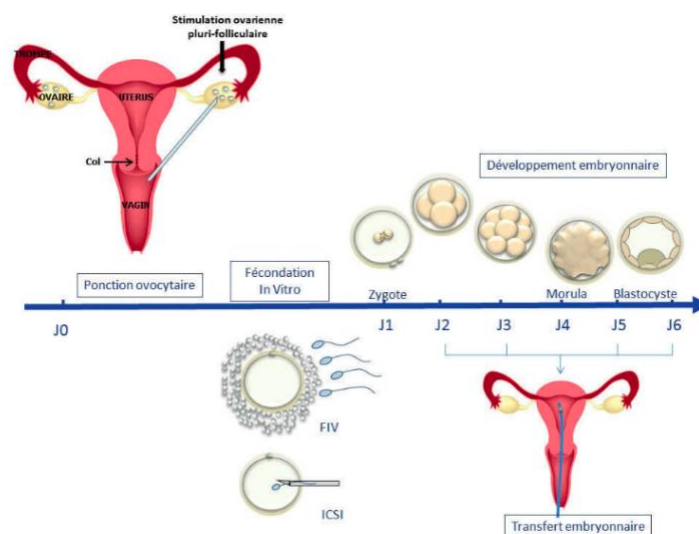


Figure 7: Schéma représentatif du processus de FIV "classique" et d'ICSI (12)

## → La fécondation in vitro avec micro-injection intracytoplasmique (ICSI) (10) :

Cette technique consiste à injecter le spermatozoïde directement dans le cytoplasme de l'ovocyte recueilli. Pour cela on va utiliser du sperme directement éjaculé ou alors que l'on aura ponctionné préalablement dans l'épididyme ou les testicules. Elle va court circuiter toutes les étapes d'une fécondation en conditions normales. L'ICSI conduit à une grossesse dans 25% à 30% des cas.

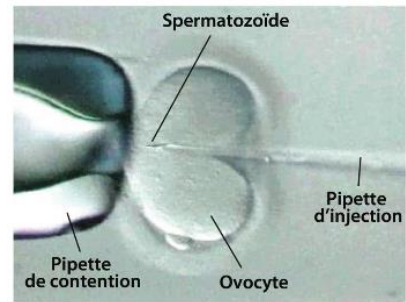


Figure 8 : Représentation d'une ICSI (12)

Les indications sont généralement d'origine masculines :

- En cas d'échec d'une FIV « classique »
- En cas d'azoospermie obstructive
- En cas d'oligoasthénospermie majeure. Il s'agit d'une combinaison d'un ensemble d'anomalie des spermatozoïdes concernant la mobilité, la qualité, et la présence de malformations.

### 1. La stimulation ovarienne (12)

Durant le protocole de FIV, il va falloir mettre en place une stimulation contrôlée de l'ovulation. Cette dernière va permettre la croissance de nombreux follicules (environ une dizaine). On pourra alors recueillir dans chaque follicule un ovocyte qui pourra potentiellement être fécondable. Cela permettra, après mise en contact avec les spermatozoïdes, de choisir les embryons ayant le meilleur potentiel implantatoire.

Le principe de cette stimulation est le même que pour l'insémination. Elle consiste à bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire à l'aide d'agonistes ou d'antagonistes de la GnRH. Contrairement à l'insémination, les doses sont beaucoup plus fortes afin d'obtenir un maximum d'ovocytes. Lorsque le blocage est en marche, il va falloir administrer les gonadotrophines (de type FSH recombinante ou d'origine humaine). Enfin, l'administration d'un agoniste de la GnRH ou d'un analogue de l'hCG déclenchera artificiellement l'ovulation.

### 2. Le monitoring de la stimulation ovarienne (12)

Il se déroule en même temps que la stimulation et va permettre de surveiller de façon optimale son déroulement. Il permettra si cela est nécessaire, d'ajuster la posologie des traitements, leurs durées et voir même d'interrompre le protocole en cas de réponse inappropriée. C'est le cas par exemple lors d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne qui se traduit par une augmentation anormale du volume des ovaires. C'est aussi le cas lorsqu'il y a une réponse insuffisante des

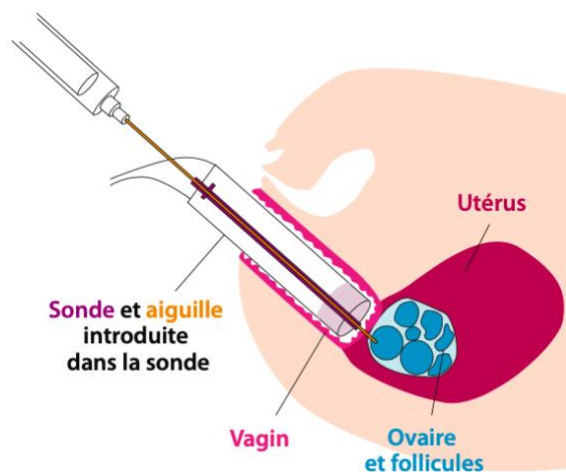
ovaires c'est-à-dire quand il y a peu de follicules qui grandissent par rapport au nombre de follicules que l'on avait visualisés à l'instauration du traitement.

La surveillance échographique permet de compter et mesurer le diamètre des follicules mais aussi d'observer l'accroissement de l'endomètre indispensable à l'implantation. Les dosages hormonaux et notamment celui de l'œstradiol plasmatique permet de se rendre compte de la croissance et de l'état de maturité des follicules.

Quand les follicules atteignent une taille entre 16 et 20 millimètres, on va décider de déclencher l'ovulation. À la suite de cela, il va falloir procéder au recueil des ovocytes.

### **3. Le recueil des ovocytes :**

Le but va être de ponctionner au moins un ovocyte mature et donc fécondable pour qu'il puisse être utilisé afin de conduire une fécondation en dehors de l'appareil génital féminin. Le gynécologue va ponctionner les ovocytes par voie endovaginale, sous anesthésie générale ou locale, 36h environ après le déclenchement artificiel de l'ovulation.



*Figure 8 : Schéma représentatif d'une ponction d'ovocyte par voie endovaginale (11)*

Il est possible, lorsque la femme est dans l'incapacité de produire ces propres gamètes, de faire appel au don d'ovocyte. Comme pour les spermatozoïdes, les femmes peuvent donner leurs ovocytes (19) sur la base de volontariat, de façon gratuite et anonyme. Comme pour les hommes, il y a plusieurs critères à respecter qui sont :

- Avoir entre 18 et 37 ans et ayant eu ou non des enfants
- L'accord du conjoint ou de la conjointe si elle est en couple
- Être en bonne santé

L'assurance maladie prend en charge entièrement les frais médicaux relatifs à ce don.

#### **4. La maturation in vitro d'ovocytes (MIV) (10)**

Cette technique va être utilisée quand les patientes vont présenter des contre-indications à la stimulation ovarienne. C'est le cas pour celles qui ont un SOPK, un cancer hormonosensible, ou un autre cancer qui ne laisse pas de temps pour réaliser la stimulation correctement.

Dans ce cas, l'ovocyte est ponctionné dans un ovaire n'ayant pas subi de stimulation ovarienne. N'étant pas mature, l'ovocyte va être mis dans un milieu spécifique dans le laboratoire où il effectuera sa maturation in vitro.

#### **5. Le traitement des gamètes**

##### **Les spermatozoïdes :**

Le recueil du sperme du conjoint se fait le jour même de la ponction.

- Dans une FIV classique, il faut préparer au laboratoire une suspension de spermatozoïde qui mime l'environnement que l'on aurait retrouvé dans le tractus génital de la femme lors d'une fécondation naturelle en situation de normospermie.
- Dans l'ICSI, seulement un spermatozoïde est sélectionné pour être introduit à l'aide d'une micropipette dans le cytoplasme de l'ovocyte.

##### **Les ovocytes :**

À la suite de la ponction, il est nécessaire d'examiner le liquide folliculaire à la loupe binoculaire afin de sélectionner les ovocytes matures parmi l'ensemble qui a été ponctionné. Généralement, 20% des ovocytes sont encore immatures.

Il existe une technique permettant de conserver les ovocytes une fois ponctionnés appelée **Vitrification ovocytaire**. Il s'agit d'une technique durant laquelle les ovocytes vont être congelés ultra rapidement de manière à ne pas les altérer.

Cette technique présente un grand intérêt en oncofertilité. En effet, il est possible de conserver les ovocytes des jeunes patientes qui vont prendre un traitement anticancéreux stérilisant.

#### **6. Le transfert des embryons**

La fécondation entre les gamètes sera observable entre 20 et 24h après leur mise en contact. Les zygotes à deux noyaux seulement vont être gardés, les autres vont être éliminés. Afin de sélectionner le ou les embryons les plus aptes à s'implanter lors du transfert, ils vont être surveillés au microscope et décrits en fonction de critères standardisés chaque jour.

Le transfert embryonnaire est la dernière étape de la fécondation in vitro. Il est effectué généralement 2, 3 voire 5 jours après la ponction. Ce n'est pas le geste le plus difficile de la fécondation in vitro. Il est recommandé de transférer seulement un ou deux embryons lors d'une tentative de FIV de manière à éviter la survenue de grossesse multiple.

Le transfert d'un seul embryon est réalisé chez les femmes jeunes ayant un bon pronostic, c'est-à-dire les femmes présentent une infertilité secondaire et des embryons de qualité.

La femme va ensuite réaliser, 15 jours après le transfert, un test de grossesse. Il est impossible de le réaliser plus tôt, car l'injection d'hCG lors du déclenchement de l'ovulation pourrait fausser le test. S'il est positif, elle devra en réaliser d'autre de façon répétée et régulière jusqu'à ce que l'embryon soit visible à l'échographie.

Les chances de grossesses à la suite de cette technique de transfert d'embryon vont varier en fonction de nombreux critères (indication, âge, rang de la tentative, nombre d'embryons transférés). Le taux moyen de grossesse pour un cycle de transfert est situé entre 20% et 25%.

Les embryons en trop peuvent être vitrifiés ou congelés pour des projets parentaux futurs. Les couples (18) seront consultés chaque année afin de savoir s'ils souhaitent toujours avoir des enfants. Si ce n'est pas le cas, les couples peuvent décider soit d'arrêter la conservation, soit de les mettre à disposition pour d'autres personnes, soit d'accepter qu'on les utilise pour des projets de recherche autorisés par l'agence de la biomédecine.

## **7. Les complications (10)**

### **Les complications de la stimulation ovarienne :**

Elle est responsable d'un très grand nombre d'effets indésirables comme par exemple bouffées de chaleur, prise de poids, asthénie, céphalées, troubles de la mémoire, métrorragies, troubles digestifs ou encore mastodynies.

Ces effets indésirables sont à différencier cependant des complications graves à proprement parlé :

- **Risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) :** il s'agit de la complication la plus importante. Il concerne 2% des cycles. Il existe des degrés de gravité plus ou moins importants. Il peut se traduire par un syndrome de détresse respiratoire, d'une pleurésie, d'une ascite majeure, d'une insuffisance rénale, d'accidents thromboemboliques et dans les formes les plus graves d'une leucocytose. Selon le degré de gravité, le pronostic vital de la femme peut être engagé.

- Risques d'allergies aux produits
- Risques d'accidents thrombotiques lors d'un HSO
- Risque de torsion d'annexe : il s'agit d'une torsion de l'ovaire ou des trompes. Cette torsion va interrompre l'apport sanguin de ces organes et va être responsable de douleurs importantes et de vomissements.

### **Les complications du prélèvement des ovocytes :**

Il peut y avoir des complications liées à l'anesthésie, mais aussi des complications d'origine infectieuse ou hémorragique (abcès, plaie vasculaire ou digestive par l'aiguille de ponction, hémopéritoine).

### **Les risques issus des protocoles d'AMP en général :**

L'AMP est responsable, comme on l'a écrit plusieurs fois, de grossesse multiple. Elle augmente aussi le risque de GEU (Grossesse Extra Utérine).

Les femmes qui rentrent dans les protocoles d'AMP sont pour la majorité des femmes ayant un âge avancé. Elles sont donc plus susceptibles de développer certaines pathologies telles qu'un diabète gestationnel ou une hypertension gravidique.

Les couples peuvent rencontrer certaines difficultés psychologiques surtout quand les échecs commencent à se faire nombreux.

### **Les conséquences spécifiques de l'ICSI :**

Cette technique peut être responsable d'un taux important de malformation congénitale. Elle soulève aussi des problèmes éthiques. En effet, cette technique n'est pas issue de l'expérimentation animale et la première naissance sous ICSI ne date que de 1992. On ne possède donc que très peu de recul vis-à-vis de celle-ci même si pour le moment les études de cohorte sont plutôt rassurantes. C'est pourquoi il est impératif de transmettre une information claire et complète sur ce qu'implique l'ICSI ainsi que sur la nécessité d'un suivi à long terme des enfants issus de cette méthode.

## **8. Le don et l'accueil d'embryon (20,21)**

Les embryons non transférés dits surnuméraires lors d'une FIV, peuvent être congelés, après accord signé du couple, s'ils possèdent des caractéristiques adaptées à la congélation. Si le couple accepte, les embryons seront conservés dans de l'azote liquide à -196°C. Il est possible de conserver les embryons congelés pendant une durée maximale de 5 ans. Au cours de ces



années, le couple sera consulté chaque année par courrier écrit sur le devenir de ces derniers (utilisation pour un nouveau transfert, conservation pour 1 an de plus, arrêt de conservation ou don pour un autre couple ou une femme seule). L'assurance maladie prend en charge à 100% la conservation des embryons.

En effet, lorsque le projet parental d'un couple a abouti, les embryons congelés peuvent faire l'objet d'un don à :

- Des couples hétérosexuels, dont la femme est âgée de moins de 45 ans,
- Chez les couples de femme et les femmes seules âgées de moins de 45 ans.

L'accueil d'embryon sera réservé aux couples et aux femmes seules souffrant d'infertilité sévère ou présentant un risque de transmission de maladie génétique.

En France, selon la loi, l'accueil d'embryon doit respecter 3 principes fondamentaux :

- L'anonymat, les donneurs et receveurs ne connaîtront jamais leurs identités respectives
- Le volontariat, les personnes qui bénéficient du don devront signer un consentement chez le notaire
- La gratuité, les donneurs ne recevront aucune participation financière.

Seules les personnes issues du don, selon la loi de bioéthique de 2021 (14,22), pourront à leur majorité avoir accès aux données non identifiantes (âge, situation familiale et professionnelle, caractéristiques physiques, état général, pays de naissance, motivations du don) et à l'identité des donneurs en s'adressant à la Commission d'Accès des Personnes nées d'une Assistance médicale à la procréation aux Données des tiers Donneurs (CAPADD). Le donneur peut décider de donner accès ou non à ces informations.

L'arrêté du 14 avril 2022 (23) stipule qu'en plus d'un appariement sur critères médicaux (rhésus négatif par exemple), un appariement sur critères physique (comme la peau, couleurs des cheveux et des yeux dans la mesure du possible) peut être envisagé à la demande des receveurs. Cet appariement tient compte des caractéristiques des deux membres du couple ou de la femme seule.

## **PARTIE 4 : La stimulation ovarienne et ses traitements**

Comme nous l'avons vu précédemment, il est parfois nécessaire d'avoir recours à la stimulation de l'ovulation, afin d'obtenir un maximum de follicules matures, et donc à l'utilisation de traitements inducteurs de l'ovulation (24). Avant toute prise en charge, une vérification de l'état des trompes, de la qualité de l'ovulation et du sperme du conjoint devra être réalisée. Mis à part le citrate de clomifène, tous ces traitements sont soumis à une prescription réservée à des spécialistes (en gynécologie, gynécologie/obstétrique, endocrinologie, métabolisme). En effet, ces médecins sont tous d'accord sur le fait que la prescription de ces médicaments nécessite une formation spécifique, une expérience professionnelle et une connaissance importante dans ce domaine.

Il est important de bien comprendre la différence entre les inductions qui vont seulement pallier les troubles de l'ovulation et celles réalisées en vue d'une IUI ou une FIV.

4 classes de traitements (25) peuvent être utilisés dans les protocoles de stimulation ovarienne :

- Les anti-estrogènes
- Les gonadotrophines (extractives et recombinantes)
- Analogues de la GnRH (agonistes et antagonistes)
- Les progestatifs

## **I. Les anti-œstrogènes : Citrate de Clomifène (26)**

Ce groupe concerne les analogues structuraux de l'œstradiol (24). En ce qui concerne l'induction de l'ovulation, on va principalement retrouver le citrate de clomifène présent dans la spécialité suivante : CLOMID® 50 mg

Le Citrate de Clomifène (26) va bloquer les récepteurs hypothalamiques des œstrogènes par un phénomène d'inhibition compétitive. Ce mécanisme va inhiber le rétrocontrôle négatif de ces récepteurs et va être responsable de la sécrétion de GnRH suivie d'une sécrétion de FSH (qui va entraîner la maturation folliculaire) et de LH.

- **Indications**

Le citrate de clomifène est utilisé en première intention lors d'une stimulation simple, afin d'aider le couple à la réussite d'une fécondation naturelle. Il est utilisé lorsque les problèmes de stérilité sont liés à des troubles de l'ovulation (anovulation ou dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle se traduisant soit par un corps jaune inadéquat, une phase lutéale trop courte ou encore un syndrome des ovaires polykystiques).

Enfin, il est indiqué lors d'induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV).

Il est aussi utilisé lors de test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique : dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire ou dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal).

- **Formes, Modalités d'administration et de conservation**

Il est conditionné en boîte de 5 comprimés de 50 mg sous plaquette.

Clomid s'administre par voie orale et ne peut être employé que sous surveillance médicale spécialisée. Il est nécessaire de conserver la boîte à l'abri d'une source de chaleur excessive, de la lumière ainsi que de l'humidité. La durée de conservation est de 3 ans.

- **Posologie**

*Pour le 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 (pas de décalage thermique, progestérone plasmatique au 20e-26e jour du cycle < 3 ng/ml), on prescrira 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. L'efficacité et la sécurité du clomifène pendant plus de 6 cycles de traitement n'ont pas été démontrées.

Certaines patientes avec ovaires polymicrokystiques peuvent être hypersensibles à Clomid, même à la posologie initiale (50 mg/jour). En ce cas, la posologie pour les cycles suivants peut être diminuée à ½ comprimé par jour (25 mg/jour).

Il est important de rappeler au couple la nécessité de rapports sexuels réguliers lors de la période de fécondité présumée.

Clomid n'est pas indiqué chez les femmes qui ovulent.

***Pour le test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :***

Ce test est utilisé pour le diagnostic des insuffisances gonadotropes s'il y a un désir de grossesse. La posologie est de 2 comprimés/jour (soit 100 mg) pendant 5 jours consécutifs et pendant un seul cycle.

***Pour l'induction de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées (FIV...) :***

Certains protocoles de stimulation ovarienne utilisent Clomid (2 comprimés par jour du 2<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour du cycle) suivi d'hMG pendant plusieurs jours afin d'entraîner la maturation de plusieurs follicules.

- **Contre-indications**

Les contre-indications pour ce traitement sont les suivantes :

- Hypersensibilité à l'un des composants (substance active ou excipients),
- Affections hépatiques
- Hémorragies gynécologiques dont l'origine n'est pas clairement définie,
- Tumeurs hormono-dépendantes, kystes ovariens
- Présence de troubles visuels durant la cure actuelle ou durant les cures précédentes

- **Mise en garde**

***Avant l'administration*** de CLOMID, il faut :

- S'assurer que la femme n'est pas enceinte. En cas de doute, il faut faire pratiquer un test de grossesse sensible et fiable (revoir la patiente avant chaque cure).
- S'assurer que la cause de l'infécondité n'est pas due à une insuffisance ovarienne primitive, ou à une insuffisance hypothalamo-hypophysaire d'origine organique.
- Rechercher et traiter éventuellement de façon appropriée les autres causes possibles de stérilité, féminines et masculines.

La patiente doit être prévenue de la probabilité plus importante d'une grossesse multiple et de ses complications éventuelles.

***Pendant l'administration :*** Le Clomid, seul ou en association avec des gonadotrophines, peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, le plus souvent modéré. Il faudra donc être vigilant face aux symptômes suivants : épanchement péricardique, anasarque, hydrothorax,

insuffisance rénale, œdème pulmonaire, hémorragie ovarienne, thrombose veineuse profonde, torsion de l'ovaire et détresse respiratoire aiguë. Si une grossesse intervient chez une femme présentant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une progression rapide vers une forme sévère du syndrome peut se produire. Ce phénomène apparaît quelques jours après la fin du traitement par Clomid.

- **Précautions d'emploi**

Chez les patientes obèses, des mesures diététiques appropriées sont recommandées tout au long du traitement, afin d'obtenir un amaigrissement significatif. Comme pour tout traitement inducteur de l'ovulation, une obésité importante doit faire différer le début du traitement et envisager en priorité des mesures diététiques.

Il doit y avoir un suivi clinique (signes fonctionnels, ménotherme) et éventuellement biologique avec dosage de la progestérone plasmatique, à faire réaliser entre le 20<sup>e</sup> et le 26<sup>e</sup> jour du cycle.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

- **Conduite**

A cause des effets visuels (cf effets indésirables), la conduite de véhicule est déconseillée, surtout quand la lumière est de basse intensité.

- **Effets indésirables**

*On retrouve des affections des organes de reproduction et du sein :*

- Hyperstimulation ovarienne
- Insuffisance de glaire cervicale du fait de l'action anti-œstrogénique de Clomid pouvant justifier une œstrogénothérapie locale associée.
- Quelques cas d'apparition d'endométriose ou d'aggravation d'une endométriose préexistante ont été signalés

*On retrouve des affections du rein et des voies urinaires : Pollakiurie.*

***On retrouve aussi des affections gravidiques, puerpérales et périnatales :***

En effet il y a un risque modéré de grossesse multiple incluant des grossesses simultanément intra et extra-utérines ; le risque d'une grossesse extra-utérine est augmenté après une cure de Clomid.

***Il existe des affections oculaires :*** Une sensation de vision trouble, une persistance des images lumineuses, des phosphènes, des scotomes scintillants sont observés dans environ 2 % des cas (fréquence augmentant avec la dose totale reçue). Ces troubles visuels disparaissent habituellement en quelques jours, voire quelques semaines, après l'arrêt du traitement. Cependant, des cas de troubles visuels prolongés ont été rapportés, même après l'arrêt du traitement. Ces troubles visuels peuvent être irréversibles surtout après une augmentation des doses et/ou de la durée du traitement. Leur apparition lors de toute cure nécessite l'arrêt immédiat de Clomid et contre-indique toute cure ultérieure.

Quelques cas rares de cataracte sous-capsulaires postérieure ont été rapportés.

***On constate aussi des :***

- ***Troubles cardiaques :*** Tachycardie, palpitations.
- ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*** Urticaire ou dermatite allergique, alopecie.
- ***Cas de tumeurs bénignes, malignes et non précisées :*** Des cas isolés d'apparition ou d'aggravation de certaines tumeurs, le plus souvent hormono-dépendantes, ont été rapportés.
- ***Affections du système nerveux :*** Céphalées, vertiges, étourdissements et sensations ébrieuses, paresthésies transitoires, convulsions.
- ***Affections psychiatriques :*** Quelques cas d'aggravation d'une psychose préexistante ont été signalés, mais aussi des cas d'anxiété, dépression, troubles de l'humeur (incluant modification de l'humeur, sautes d'humeur et irritabilité), nervosité, insomnie.
- ***Affections vasculaires :*** Bouffées de chaleur.
- ***Affections hépatobiliaires :*** Augmentation des transaminases.
- ***Affections gastro-intestinales :*** Nausées, vomissements, gêne abdominale (distension, ballonnement), pancréatite.
- ***Troubles métaboliques :*** Une hypertriglycéridémie, associée parfois à une pancréatite, a été observée chez des patients ayant une hypertriglycéridémie familiale ou préexistante, et/ou lors d'une utilisation à dose et durée supérieures à celles recommandées. Une

surveillance périodique du taux des triglycérides plasmatiques peut être indiquée chez ces patients.

- **Affections du système immunitaire** : Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie et angio-œdème (fréquence indéterminée).

## II. Les gonadotrophines (24)

Comme nous l'avons vu précédemment, le but de la stimulation de l'ovulation est d'induire la croissance des follicules. Ceci va donc permettre de d'obtenir un grand nombre d'ovocytes matures qui pourront potentiellement être fécondés. Ce phénomène est sous la dépendance de la FSH.

Les gonadotrophines utilisées dans la stimulation sont des gonadotrophines :

- ➔ Extraites d'urines des femmes ménopausées qui ont soit une activité hMG (FSH/LH) soit une activité FSH seule. (27–29)
- ➔ Ou issues du génie génétique qui auront soit une activité FSH, soit LH, soit hMG, soit une activité hCG (chorionique). Ce sont des glycoprotéines produites par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (CHO). (30–38) sauf le REKOVELLE qui provient d'une lignée cellulaire humaine.

EXTRACTIVES		
FSH	FOSTIMONKIT : urofollitropine	75 UI
		150 UI
		225 UI
		300 UI
FSH/LH	MENOPUR : ménotropine	75 UI
		600 UI
	FERTISTARKIT : Ménotropine	75 UI 150 UI



RECOMBINANTES		
<b>Chorionique</b>	OVITRELLE : choriogonadotropine alfa	250 mg
<b>FSH</b>	ELONVA : coriofollitropine alfa	100 µg 150 µg
	BEMFOLA : follitropine alfa	75 UI 150 UI 255 UI 300 UI 450 UI
	GONAL F : follitropine alfa	Poudre : 75 et 1050 UI <b>OU</b> Stylo : 300 UI 450 UI 900 UI
	OVALEAP : follitropine alfa Biosimilaire de GONAL F	300 UI 450 UI 900 UI
	PUREGON : follitropine beta	300 UI 600 UI 900
	REKOVELLE : follitropine delta	12 mg/0,36 ml 36 mg/1,08 mL 72 mg/2,16 mL
	<b>FSH/LH</b>	PERGOVERIS : follitropine alfa + lutropine alfa
<b>LH</b>	LUVERIS : lutropine alfa	75 UI

Ces traitements existent sous forme de poudre à reconstituer à l'aide d'un solvant mais aussi parfois sous forme de stylo pré-rempli prêt à l'emploi. L'administration se fait ensuite par voie sous cutané ou intradermique selon les spécialités.

- **Indication**

Les spécialités sont indiquées soit en cas d'anovulation suite à un échec du citrate de clomifène soit dans le cadre d'une FIV afin de stimuler la croissance folliculaire.

- **Posologie**

La posologie sera variable d'une molécule à l'autre mais aussi d'une patiente à l'autre et même parfois d'un cycle à l'autre en cas d'échec. En effet la posologie sera adaptée en fonction des réponses ovariennes de chaque patiente selon la croissance folliculaire observée par échographie mais aussi en fonction des dosages hormonaux

- **Mode d'administration**

Ce sont des traitements administrés par voie injectable

Il est parfois nécessaire de reconstituer la poudre avec le solvant juste avant l'injection.

Il est préférable de réaliser une injection lente pour éviter les fuites au point d'injection et la survenue de douleurs. Afin de limiter le phénomène de lipoatrophie, il est conseillé de changer les points d'injection à chaque fois.

Les injections peuvent être réalisées par la patiente elle-même ou par une infirmière par voie sous cutanée et parfois par voie intramusculaire. Cependant, l'instauration de ce traitement doit être faite sous surveillance d'un médecin qui justifie d'une expérience dans le domaine de la stérilité.

Il faut injecter seulement les solutions limpides dans lesquelles on ne trouve aucune particule.

Les aiguilles et les stylos à usage unique sont à jeter impérativement dans les DASTRI mis à disposition lors de la délivrance et les rapporter à la pharmacie.

- **Mise en garde**

Il est important de prévenir la patiente des risques :

- **Hyperstimulation ovarienne non souhaitée :**

Un suivi échographique du développement folliculaire et une détermination des taux d'œstradiol doivent être réalisés avant le traitement et surveillés à intervalles réguliers pendant le traitement. Ceci est particulièrement important au début de la stimulation. Hormis le développement d'un nombre élevé de follicules, les concentrations d'œstradiol peuvent augmenter très rapidement, par exemple plus d'un doublement par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, et éventuellement atteindre des valeurs excessives. Le diagnostic d'hyperstimulation ovarienne peut être confirmé par échographie. Si cette hyperstimulation ovarienne non souhaitée se produit (c'est-à-dire qui n'entre pas dans le cadre d'une

hyperstimulation ovarienne contrôlée dans un programme de procréation médicalement assistée), le traitement doit être interrompu. Dans ce cas, on évitera toute possibilité de grossesse et l'hCG ne sera pas administrée parce qu'elle pourrait induire, en plus d'une ovulation multiple, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Les signes et symptômes cliniques d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère sont des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée et une augmentation de volume discrète à modérée des ovaires ainsi que des kystes ovariens. Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, susceptible de menacer le pronostic vital, peut apparaître. Il se caractérise par de gros kystes ovariens (ayant tendance à se rompre), une ascite, souvent un hydrothorax et une prise de poids. Dans de rares cas, une thromboembolie veineuse ou artérielle peut survenir en association avec un SHO.

- **Grossesses multiples :**

L'incidence des grossesses multiples après assistance médicale à la procréation est corrélée au nombre d'ovocytes/embryons remplacés. Chez les patientes recevant un traitement d'induction de l'ovulation, l'incidence des grossesses et des naissances multiples est accrue, comparée au mode de conception naturel. La majorité des grossesses multiples est gémellaire. Afin de limiter les risques de grossesses multiples, une surveillance attentive de la réponse ovarienne est recommandée.

- **Fausses couches :**

Les taux d'avortement spontané sont plus élevés chez les patientes recevant de la FSH que ceux rencontrés dans la population générale, mais comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres problèmes de fertilité.

- **Grossesses ectopiques :**

Étant donné que les femmes infertiles suivant des traitements de procréation médicalement assistée, notamment des FIV, présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence de grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce si la grossesse est intra-utérine.

- **Tumeurs des organes de la reproduction :**

Des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire et des autres organes de la reproduction ont été rapportées chez les femmes ayant eu recours à plusieurs traitements médicaux pour traiter

l'infertilité. Il n'a pas encore été établi si un traitement par gonadotrophines augmente ou non le risque de ces tumeurs chez les femmes infertiles.

- **Malformations congénitales :**

Après utilisation des techniques de reproduction assistée, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples.

- **Événements thromboemboliques :**

Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporel  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'événements thromboemboliques veineux ou artériels, au cours ou après traitement par gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques.

- **Autres**

Il peut y avoir des interférences avec les analyses sérologiques ou d'urine avec l'Ovitrelle par exemple. Jusqu'à 10 jours après l'administration, Ovitrelle peut interférer avec le dosage immunologique d'hCG sérique ou urinaire, conduisant potentiellement à des résultats faux-positifs au test de grossesse. Les patientes doivent en être averties.

Chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, le taux d'élimination de la corifollitropine alfa peut être diminué. Par conséquent, l'utilisation d'Elonva chez ces femmes n'est pas recommandée.

Les patientes présentant une Porphyrie ou ayant des antécédents familiaux doivent être surveillées très étroitement pendant le traitement par BEMFOLA, GONAL-F, PERGOVERIS et LUVERIS. La survenue ou l'aggravation d'une porphyrie peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Il existe des réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques avec le PUREGON car il peut contenir des traces de streptomycine et néomycine. Ce dernier contient de l'alcool, il faut donc faire attention aux femmes atteintes de maladies hépatiques ou rénales.

- **Contre-indication**

Ces traitements sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Ovaires hypertrophiés ou kystes non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques.
- Saignements gynécologiques d'étiologie inconnue.
- Carcinomes ovariens, utérins ou mammaires.
- Tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires.
- Accidents thromboemboliques évolutifs pour l'OVITRELLE

Ils seront aussi contre indiqués lorsqu'une réponse efficace ne pourra pas être obtenue, par exemple en cas d'insuffisance ovarienne primaire, de malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse ou encore de fibrome utérin incompatible avec une grossesse.

- **Effets indésirables**

Ces traitements possèdent malheureusement un certain nombre d'effets indésirables, et c'est important de prévenir les patientes. En voici une liste des plus fréquents que l'on ne retrouve évidemment pas pour chaque spécialité : Céphalées, constipation, diarrhée, distensions et douleurs abdominales, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, nausées et vomissements, fatigue, vertiges, kystes ovariens, douleurs mammaires, bouffées de chaleur, fièvre, maux de tête, malaises, réactions d'hypersensibilité, troubles de la vue, prise de poids, douleurs musculo squelettiques, torsion ovarienne, prurit, urticaire, accident thromboembolique, gênes et douleurs pelviennes, douleurs des annexes de l'utérus et parfois l'apparition de réaction au site d'injection.

- **Modalités de conservation**

Certaines de ces molécules pourront être conservées à une température ne dépassant pas 25°C. D'autres devront être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) en fonction de la reconstitution ou pas. Cette notion sera détaillée dans les fiches conseils en annexe.

### **III. Analogues de la GnRH**

Dans certains cas, afin d'éviter le phénomène d'ovulation spontanée lors d'une stimulation, il sera nécessaire de réaliser un blocage ovarien. C'est le cas par exemple lors d'une FIV ou il faut ponctionner les follicules avant l'ovulation. En fonction du protocole, le médecin décidera d'utiliser soit des agonistes soit des antagonistes de la GnRH.

AGONISTES		ANTAGONISTES	
DECAPEPTYL triptoreline	0,1 mg LP 3 mg	CETRORELIX Cetrotide acétate	0,25 mg
LUTRELEF gonadoréline	3,2 mg	ORGALUTRAN Ganirelix	0,25 mg
SYNAREL nafaréline	0,2 mg	<i>FYREMADEL</i> <i>Ganirelix</i>  <i>GANIRELIX THERAMEX</i> <i>Ganirelix</i>	

### **A. Les agonistes de la GnRH**

Il s'agit de peptides voisins du décapeptide naturel de la GnRH. Leur mécanisme n'est pas encore totalement élucidé. Ils vont agir (24) dans un premier temps, en stimulant la sécrétion de FSH et de LH se qui va favoriser le recrutement des follicules (effet flare up). Dans un second temps, ils vont bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant un hypogonadisme hypogonadotrope (appelé effet down-regulation).(39,40)

- **Indication**

Ce sont des traitements complémentaires aux gonadotrophines lors des protocoles d'induction de l'ovulation suite à l'échec du citrate de clomifène.

- **Posologie et voie d'administration**

Le DECAPEPTYL et le LUTRELEF sont des médicaments administrés par voie sous cutanée tandis que le SYNAREL par voie nasale.

La posologie sera variable d'une molécule à l'autre mais aussi d'une patiente à l'autre et même parfois d'un cycle à l'autre en cas d'échec. En effet la posologie sera adaptée en fonction de la réponse ovarienne de chaque patiente.

Les injections peuvent être réalisées par la patiente elle-même ou par une infirmière par voie sous cutanée. Cependant, l'instauration de ce traitement doit être faite sous surveillance d'un médecin qui justifie d'une expérience dans le domaine de la stérilité.

- **Contre-indications**

Ces traitements ont pour but la synthèse des hormones hypophysaires qui seront à l'origine des hormones gonadiques. Ils seront donc contre-indiqués chez les patientes atteintes de pathologies pouvant être aggravées par les hormones gonadiques : tumeurs hormonodépendantes, adénomes hypophysaires, kystes ovariens, hypertrophie des ovaires non due à un SOPK, insuffisance ovarienne primaire.

Ils seront contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ces excipients.

- **Mise en garde et précautions d'emploi**

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription. L'induction sera réalisée sous surveillance médicale notamment par des suivis cliniques et biologiques réguliers et stricts (échographies, dosage de l'œstradiol).

L'utilisation des agonistes peut :

- Provoquer une perte de la densité osseuse lors d'une utilisation prolongée (DECAPEPTYL et SYNAREL)
- Entraîner un recrutement folliculaire important chez les patientes atteintes d'un SOPK
- Entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (pas d'études concernant le SYNAREL)

L'injection de DECAPEPTYL peut entraîner un risque de dépression. Un suivi adapté est donc nécessaire notamment chez les patientes qui en souffrent déjà.

Pour SYNAREL, il faudra l'utiliser au moins 30 minutes avant l'utilisation d'un décongestionnant nasal si ce dernier est nécessaire. L'absorption d'un produit peut être modifiée si la patiente éternue au moment de la prise ou directement après. Dans ce cas il faut répéter la dose une deuxième fois.

- **Interaction**

Il peut y avoir des interactions avec les médicaments qui vont modifier la sécrétion des gonadotrophines.

Le DECAPEPTYL peut provoquer des troubles sur l'électrocardiogramme tels qu'un allongement de l'espace QT. Son utilisation est donc déconseillée avec des médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes ou modifiant l'intervalle QT.

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables principaux seront variables selon les spécialités mais on retrouvera souvent les suivants : risque d'anémie, hypersensibilité, diminution de la libido, changement d'humeur, paresthésie des membres inférieurs, vertiges, céphalées, bouffées de chaleurs, hypertension, bouche sèche, nausées, hyperhidrose, acné, séborrhée, douleurs dorsales et musculosquelettiques, extrémités douloureuses, douleurs pelviennes, réaction au site d'injection, œdème, augmentation du poids, troubles du sommeil, douleurs abdominales, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, sécheresse vulvovaginale, asthénie, myalgies, nervosité, douleurs mammaires, saignement génitaux, dyspareunie, dépression, diminution de la densité osseuse.

Le SYNAREL peut entraîner :

- Un œdème de la muqueuse nasale en cas d'utilisation à long court
- L'aggravation de l'endométriose

## **B. Les Antagonistes de la GnRH**

Les antagonistes de la GnRH (24), ont pour rôle de bloquer de manière compétitive les récepteurs de la GnRH et donc l'hypophyse ce qui va donc entraîner un blocage de la synthèse des gonadotrophines naturelles (LH et FSH). A la différence des agonistes, il n'y aura pas l'effet de flare-up. (41–44)

- **Indication**

Ces traitements sont indiqués afin de prévenir l'ovulation prématurée chez les patientes impliquées dans les protocoles de stimulation ovarienne contrôlée chez lesquelles aura lieu un prélèvement d'ovocytes ainsi que d'autres techniques d'AMP.

- **Posologie et mode d'administration**

Comme pour les autres traitements, la posologie sera variable d'une molécule à l'autre mais aussi d'une patiente à l'autre et même parfois d'un cycle à l'autre en cas d'échec. En effet la posologie sera adaptée en fonction de la réponse ovarienne de chaque patiente.



Les injections peuvent être réalisées par la patiente elle-même ou par une infirmière par voie sous cutanée. Cependant, l'instauration de ce traitement doit être faite sous surveillance d'un médecin qui justifie d'une expérience dans le domaine de la stérilité.

- **Contre-indications**

Ils sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux autres analogues de la GnRH ainsi qu'à l'un des excipients
- Chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère et hépatique
- Pendant la grossesse et l'allaitement

- **Mise en garde et précautions d'emploi**

Il faut être attentif aux symptômes d'hypersensibilité car des réactions allergiques ont été rapportées dès les premières injections. Si cela arrive, il faudra stopper le traitement immédiatement et le remplacer par un autre plus adapté.

Il faut prévenir la patiente sur les risques que cela peut engendrer :

- **Syndrome d'hyperstimulation ovarienne**
- **Anomalies et malformations congénitales**

Après utilisation des techniques de reproduction assistée, l'incidence des malformations congénitales peut être légèrement plus élevée qu'après conceptions naturelles. Ceci peut être dû à des différences dans les caractéristiques des parents (exemple : âge de la mère, caractéristiques du sperme) et à un risque accru de grossesses multiples.

- **Grossesse extra-utérines (Ganirelix)**
- **Chez les patientes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (Ganirelix)**

En effet, l'efficacité ainsi que la sécurité n'ont pas été établies pour ces femmes-là.

- **Insuffisances hépatiques et rénales (Cetrorelix)**

Cette molécule n'a pas été étudiée lorsqu'une patiente souffre de ces pathologies, il faut l'utiliser avec prudence dans ce type de situation.

- **Effets indésirables**

Ils sont moins nombreux que pour les agonistes de la GnRH.

Comme pour la plupart des traitements utilisés dans la stimulation ovarienne, l'effet indésirable majeur est la survenue d'un SHO. On retrouvera aussi parfois des réactions cutanées au niveau du point d'injection.

On retrouvera d'autres effets indésirables mais ils sont beaucoup moins fréquents que chez les agonistes : réactions d'hypersensibilité, céphalées, nausées, malaise, maux de tête.

Les antagonistes de la GnRH possèdent quelques avantages par rapport aux agonistes :

- La durée de stimulation moins longue
- Ils sont mieux tolérés par la patiente car ils entraînent moins d'effets indésirables, car il s'agit d'une stimulation moins agressive
- La fréquence d'HSO diminue
- Ils n'entraînent pas de kystes folliculaires causés par l'effet flare-up des agonistes

L'inconvénient majeur est que le taux de grossesse est beaucoup moins important.

#### **IV. Les progestatifs**

Les progestatifs (45) ne sont pas des traitements de stimulation à proprement parler. Cependant il est important de savoir à quoi ils servent car il est possible de les voir prescrits sur les ordonnances aux côtés des autres traitements inducteurs de l'ovulation d'AMP.

La progestérone (46) est une hormone sécrétée après l'ovulation. Elle va permettre à l'endomètre de se préparer à l'implantation et à la nidation en cas de fécondation. Si cette dernière a lieu, le corps jaune ainsi formé va maintenir la sécrétion de progestérone nécessaire au maintien de la grossesse.

Lors des protocoles de stimulation, il y a un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien, ce qui veut dire que la production de progestérone est perturbée. C'est pour cette raison qu'une supplémentation est nécessaire pour limiter les risques de fausse couche et les avortements spontanés.

Il existe plusieurs formes, les plus utilisées sont les capsules vaginales (Utrogestan®, Estima®, Progestan®) et les comprimés oraux (Duphaston®).

On pourra retrouver d'autres formes galéniques notamment des formes injectables comme le Progiron®, ou sous forme de gel vaginal (Crinone®) mais ce sont des spécialités qui ne sont pas remboursées donc moins prescrites.

Toutes les spécialités, à part le Progiron qui nécessite une prescription réalisée par un médecin ayant de l'expérience dans le domaine de la stérilité, peuvent être prescrites par n'importe quel médecin.

- **Indication**

Ces spécialités sont indiquées dans le cas d'infertilité liée à une insuffisance lutéale ou simplement pour soutenir la phase lutéale lors du blocage de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

- **Posologie et mode d'administration**

Comme pour les autres traitements, la posologie sera variable d'une molécule à l'autre mais aussi d'une patiente à l'autre.

- **Effets indésirables**

Par voie vaginale, aucun effet indésirable n'a été recensé aux doses usuelles.

Pour la voie orale, les effets indésirables principaux sont les suivants : somnolence, sensibilité mammaire, troubles gastro-intestinaux, pertes vaginales, prurit de la sphère vaginale, céphalées, migraines, nausées, troubles des règles, vertiges.

- **Mise en garde et précautions d'emploi**

Le Duphaston est métabolisé par les enzymes CYP, il faut donc faire attention aux inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz, millepertuis, sauge, ou ginkgo biloba) qui vont accélérer son élimination.

Il faut mettre en garde sur le risque de somnolence et de sensation vertigineuse, et donc déconseiller la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lorsque ses effets indésirables sont très prononcés.

- **Contre-indication**

Ces traitements par voie orale ou injectable sont contre-indiqués dans les cas suivants : tumeurs hormono-dépendantes, saignement vaginal dont l'origine n'est pas définie, cancer du sein et des organes génitaux, pathologies hépatiques sévères.

Pour la voie vaginale, ils sont seulement déconseillés en cas d'altération grave de la fonction hépatique.

## V. Les différents protocoles de stimulation (47, 48, 49, 50)

Nous allons voir qu'il existe plusieurs protocoles et qu'ils diffèrent selon s'il s'agit d'une stimulation simple, d'une insémination artificielle ou encore d'une FIV.

### A. Stimulation de l'ovulation simple et insémination intra-utérine

Les stimulations expliquées ci-dessous sont indiquées chez les patientes normo-ovulantes à LH normale mais aussi chez les patientes souffrantes d'un SOPK, d'anovulation ou encore de dysovulation en vue d'une stimulation simple ou dans le cadre d'une insémination artificielle. Parfois, un traitement antagoniste de la GnRh sera proposé afin d'éviter une ovulation prématurée pour programmer l'IIU par exemple et d'éviter que cela ne tombe pendant le week-end.

En revanche, le citrate de clomifène ne sera pas utilisé en cas d'une IIU.

#### 1. Stimulation par le citrate de clomifène

Le traitement commence à J1 ou J2 des règles (spontanées ou provoquées). Il est administré sur 5 jours avec la possibilité d'augmenter de 50 mg par jour au fur et à mesure des cycles en cas d'échec. Certains auteurs conseillent l'arrêt à 150 mg par jour, d'autres à 250. Il est important de surveiller l'induction par échographie au 12 ou 13<sup>ème</sup> jour en mesurant la taille des follicules.

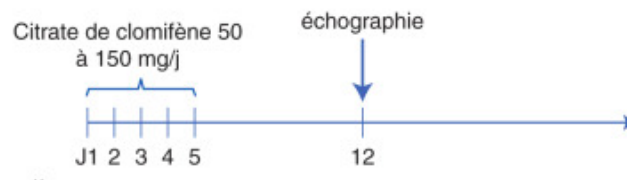


Figure 9 : Stimulation par du citrate de clomifène (47)

#### 2. Stimulation simple par gonadotrophines

Elle est réalisée chez les patientes qui souffrent d'anovulation (SOPK et insuffisance hypotalamo-hypophysaire) ou de dysovulation. On retrouve 3 protocoles :

### ***Un protocole par augmentation des doses par paliers ou « step-up »***

Le principe est d'administrer une dose croissante de FSH en augmentant la dose par palier de 5 à 7 jours jusqu'à ce qu'on obtienne un follicule de 10 mm. Tant que cette taille n'est pas obtenue, on augmentera les doses par tranche de 25 à 37,5 UI. Une fois que la taille est atteinte, on ne change plus la dose jusqu'au déclenchement.

Il est important de réaliser des dosages en œstradiol en plus des échographies car si le taux d'œstradiol dépasse 300ng/ml avant qu'aucun follicule n'atteigne 14 mm, il faut surveiller les phénomènes d'hyperstimulation et dans ce cas diminuer les doses.

Il y a peu d'hyperstimulation et de grossesse multiples avec cette technique.

### ***Un protocole par diminution des doses par paliers ou « step-down »***

Pour cette technique, on va administrer une dose de charge pouvant aller de 150 à 225 UI de FSH afin de réaliser un recrutement multi-folliculaire. Le médecin décidera de réduire la posologie dès qu'un follicule dominant apparaît. A ce moment-là, il diminuera la posologie de moitié afin d'entraîner l'atrésie des autres follicules.

Ce protocole donne de bons résultats mais il est très délicat. La réduction trop rapide de FSH peut entraîner l'atrésie de toute la cohorte et le phénomène d'hyperstimulation reste important.

### ***Un protocole séquentiel (« step-up/step-down »)***

Comme pour le step-up, on va devoir progressivement augmenter les doses et dès qu'on a un follicule dominant, on réduit les doses de moitié ce qui permet de réduire la concentration d'œstradiol plasmatique en phase pré ovulatoire mais aussi de réduire le nombre de follicule mesurant entre 10 et 13mm.

## **B. Stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une FIV**

Il existe différents protocoles de stimulation au cours desquelles on associera la plupart du temps une hormone qui stimulera la croissance des follicules avec une autre qui va bloquer la production des hormones hypophysaires endogènes et donc permettre d'éviter le phénomène d'ovulation spontanée.

Chaque protocole est évidemment adapté au profil de chaque patiente. Ils sont classés en fonction du type de blocage que l'on va exercer sur l'hypophyse.

## **1. Protocole court agoniste**

Au cours de ce protocole, on va administrer l'agoniste à partir du 2 ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle. On administrera les gonadotrophines 2 ou 3 jours plus tard. Grâce à l'effet flare-up de l'agoniste, il va y avoir une stimulation supplémentaire. En revanche, l'inhibition ovarienne sera plus limitée.

Ce protocole est généralement proposé aux patientes qui ont peu de follicules. En effet, ce protocole permet de maximiser le recrutement folliculaire tout en diminuant la consommation de gonadotrophines et la durée du cycle.

On administrera parfois à la patiente un progestatif seul, ou un oestroprogestatif au cours du cycle précédant afin d'améliorer le profil hormonal au cours de la phase folliculaire. L'analogie est poursuivie jusqu'au déclenchement

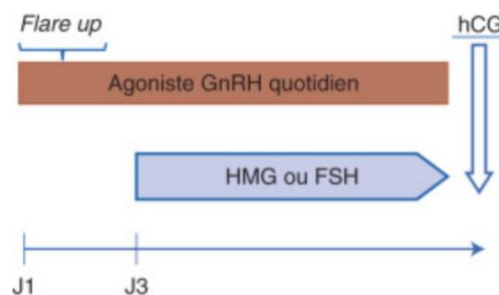


Figure 10: Protocole court avec un agoniste

## **2. Protocole long agoniste**

Durant ce protocole, il va falloir désensibiliser complètement l'hypophyse pendant quelques jours avant d'administrer les gonadotrophines. Ce phénomène est possible par l'administration d'un agoniste de la GnRH. Comme nous l'avons vu un peu plus haut, les agonistes vont entraîner une importante libération de FSH et de LH puis vont désensibiliser les récepteurs à la GnRH.

Ce protocole peut être proposé à toutes les patientes y compris celles qui ont peu de follicules. Le but est de mettre au repos sur une longue durée les ovaires puis de les stimuler.

Il existe deux types de protocoles agonistes long qui se différencient grâce à la dose d'agoniste administrée :

- Protocole long agoniste forme quotidienne
- Protocole long agoniste forme retard

### Le protocole long agoniste forme retard

Le but de ce protocole va être d'administrer une dose forte et unique d'agoniste de la GnRH soit pendant la phase lutéale du cycle d'avant donc à J-7, soit au tout début des règles (entre le premier et le 4<sup>ème</sup> jour des règles)

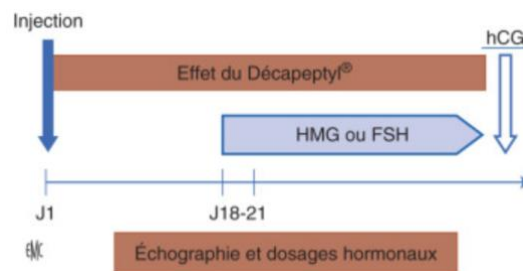


Figure 11: Exemple d'un protocole long agoniste forme retard avec le DECAPEPTYL

### Le protocole long agoniste forme quotidienne

Le but de celui-ci va être d'administrer l'agoniste de la GnRH mais cette fois ci en dose quotidienne. Il pourra être débuté de préférence à la fin de la phase lutéale (J21) du cycle précédent. Le freinage obtenu est moins fort et moins durable que le long forme retard. Cela entrainera donc moins d'effets indésirables.

On commencera la stimulation entre 150 et 300 UI de FSH ou de HMG en fonction du profil de la patiente ainsi que sa fonction ovarienne. Le premier contrôle se fait à J6 (dosage hormonaux et échographie). Il est possible que la stimulation doive être interrompue suite à un trop faible recrutement folliculaire, une chute du taux d'œstradiol mais surtout à cause d'un risque d'HSO. Les injections d'agonistes sont arrêtées au moment de l'injection d'HCG.

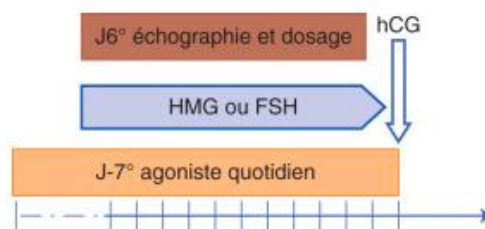


Figure 12: Protocole long agoniste forme quotidienne

### 3. Protocole antagoniste

L'avantage de ce protocole par rapport aux autres c'est qu'il va supprimer directement la sécrétion des gonadotrophines endogène sans effet flare-up. Les antagonistes sont administrés plus tardivement au cours de la stimulation ovarienne. Il y aura moins de risque de déclencher une ovulation prématurée.

Il peut être proposé à toutes les patientes et plus particulièrement celles qui possèdent beaucoup de follicules.

Contrairement aux protocoles longs, les protocoles agonistes comportent un plus faible risque d'HSO car la quantité d'ovocytes obtenue est moindre, les quantités de gonadotrophines sont plus faibles et le taux d'œstradiol est faible au moment du déclenchement. Cette différence n'influe en aucun cas sur le taux de grossesse et sur le taux d'annulation qui reste donc identiques aux protocoles longs. L'utilisation des antagonistes est donc préférable.

Il existe aussi deux types de protocoles agonistes :

- Protocole antagoniste à doses multiples
- Protocole antagoniste à doses unique

#### **Protocole antagoniste à dose multiple :**

Dans ce protocole, les gonadotrophines sont administrées dès le 2<sup>ème</sup> jour du cycle. L'antagoniste est administré quotidiennement à partir du 6<sup>ème</sup> jour de la stimulation en fonction de la présence ou pas d'un follicule d'au moins 13mm ainsi sur du taux d'œstradiol. Il est administré en moyenne entre 4 et 5 jours.

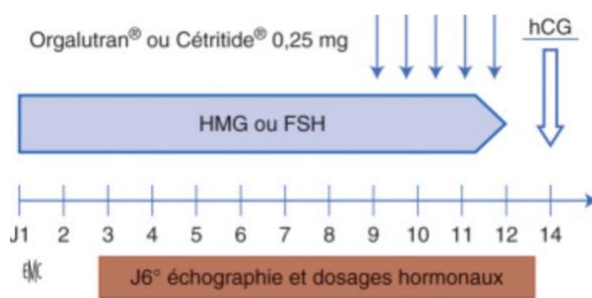


Figure 13: Protocole antagoniste à dose multiple

#### **Protocole antagoniste à dose unique :**

Pour celui-ci, on administrera des doses beaucoup plus élevées (3 mg par injection) d'antagoniste à la fin de la phase folliculaire c'est-à-dire entre J7 et J9 en fonction de la réponse à la stimulation.



### **Programmation des protocoles antagonistes**

#### **→ Avec des œstrogènes**

Pour ces protocoles, la patiente peut avoir un prétraitement oestrogénique (PROVAMES<sup>®</sup> ou OROMONE<sup>®</sup>) à 5 jours de la fin du cycle qui précède la stimulation. Il faudra l'arrêter la veille du commencement de la stimulation ce qui va permettre de choisir le jour de la stimulation afin d'éviter les ponctions ovocytaires le week-end. Il n'y a pas forcément de différence sur le taux de grossesse à la fin.

#### **→ Avec un oestrogestatif**

DESOBEL<sup>®</sup>, VARNOLINE<sup>®</sup>, ZOELY<sup>®</sup> par exemple peuvent être administrés pendant au moins 15 jours au cours du cycle qui précède la stimulation. Il faut attendre une période de 5 jours de « wash-out » après l'arrêt de cette pilule avant d'entamer la stimulation. En effet, la bonne réussite du traitement nécessite quand même un taux de FSH plus élevé que sous oestrogestatif. C'est intéressant de les utiliser chez les patientes qui ont des troubles de l'ovulation, qui n'ovulent pas ou justement chez celles qui ont un taux de LH de base trop élevé. Dans ce dernier cas, la pilule va permettre d'abaisser ce taux.

**PARTIE 5 : La place du pharmacien dans  
l'accompagnement à la l'officine**

Le pharmacien détient une place primordiale dans la prise en charge des patientes qui entrent en protocole de PMA. Il s'agit parfois du dernier interlocuteur qu'elles rencontreront avant l'administration de leurs traitements. Malgré le fait qu'elles aient souvent rendez-vous avec le personnel des centres de PMA, quelques interrogations, craintes et problèmes peuvent subsister. Le pharmacien se doit d'être un soutien en apportant des conseils adaptés et rassurants, afin d'accompagner au mieux la patiente tout au long de son projet de grossesse et jusqu'à son aboutissement.

## **I. Les conseils associés à la grossesse en parcours PMA**

### **A. Les facteurs pouvant influencer la fertilité (51)**

Le pharmacien a aussi son rôle à jouer en matière de dépistage des habitudes de vie et des comportements qui pourraient altérer la fertilité des patientes ayant un projet de grossesse.

Il existe entre 500 et 1000 substances qui sont soupçonnées d'entraîner des problèmes d'infertilité. La plupart peut être retrouvée dans notre environnement quotidien comme par exemple les perturbateurs endocriniens et la pollution. Mais on peut aussi les rencontrer en fonction du mode de vie des patientes (alcool, tabac, alimentation industrielle).

#### **1. Les perturbateurs endocriniens (52)**

Dans le domaine de la reproduction, ils vont agir en modifiant la balance androgène-œstrogène. L'exposition au cours de la grossesse et à la période post natale peut entraîner des troubles de la différenciation sexuelle ainsi qu'une puberté précoce. L'exposition à partir de la puberté et à l'âge adulte va impacter la fertilité directement.

Ce sont des substances chimiques que l'on retrouve dans les objets du quotidien. Par exemple on peut en retrouver dans ceux contenant du plastique (bouteilles, emballages, jouets...) mais aussi dans les tickets de caisse, les produits ménagers (nettoyants, lessive) et les produits de beauté (crème solaire, maquillage, parfums ...).

Il en existe 2 qui ont été reconnues comme ayant des effets délétères sur les ovocytes : le BPA (bisphénol A) et les phtalates. Il est donc important de sensibiliser les patients sur ce type de substance.

## **2. L'alcool (53)**

L'alcool doit être banni durant toute la grossesse. En effet, sa consommation au cours de la grossesse peut être responsable d'un syndrome d'alcoolisme fœtale (SAF) qui se caractérise par des troubles neurocognitifs, une dysmorphie faciale ainsi qu'un retard pré- et postnatal. L'alcool peut avoir un impact à long terme sur le comportement et le pronostic intellectuel de l'enfant.

L'alcool peut provoquer chez la femme des perturbations du cycle menstruel. Sa consommation excessive et régulière peut provoquer des périodes d'anovulations et peut aussi augmenter le risque de fausse couche spontanée.

Le pharmacien a donc un rôle important de prévention en expliquant donc les problèmes que cela peut engendrer. Il faut rassurer les patientes qui ont bu quelques verres de vin au début de la grossesse ne sachant pas encore qu'elles étaient enceintes. Les conséquences sur le fœtus d'une consommation légère en début de grossesse ne seront pas les mêmes que lors d'une consommation régulière.

Il faudra orienter les patientes qui ont du mal à arrêter sans aide vers des spécialistes en périnatalité ou en addictologie.

## **3. Le tabac et le cannabis (54, 55)**

Des études récentes ont démontré que le tabac augmenterait le délai de conception, qui serait dose-dépendant de la durée d'exposition. En effet, il augmenterait le risque d'infertilité par 2, entrainerait une altération des cycles (durée et irrégularité), serait à l'origine de l'augmentation du taux d'insuffisances ovariennes et de dysménorrhées mais aussi d'une diminution de la réserve ovarienne.

De plus, la consommation de tabac au cours de la grossesse peut conduire à des naissances prématurées et des bébés de faible poids.

Le pharmacien doit être en mesure de proposer de mettre en place un sevrage tabagique aux patientes qui le souhaitent et à leur entourage. Il va pouvoir lui donner des conseils et mettre à disposition différents outils d'aide à l'arrêt du tabac.

L'usage des traitements substitutifs nicotiniques n'aura pas d'impact sur la fertilité des patientes et leur utilisation est possible au cours de la grossesse. (55) On peut aussi l'orienter vers des techniques plus douces comme l'hypnose.

La consommation de cannabis augmenterait le risque d'infertilité. Il serait responsable d'un faible poids à la naissance, de pleurs moins puissants, d'une altération de la qualité du sommeil et il augmenterait l'impulsivité.

#### **4. Le stress (56)**

Même si le stress est quelque chose de positif et de nécessaire chez certaines personnes, il peut avoir un effet très négatif si cela est excessif. Physiologiquement, le stress va augmenter la sécrétion d'un certain nombre d'hormones dont le cortisol. Cette hormone va agir sur l'hypothalamus et entraîner une diminution de la sécrétion de GnRH. Le stress va donc provoquer un dérèglement de l'axe-hypothalamo-hypophysaire pouvant entraîner : des troubles de l'ovulation, et parfois même un arrêt des règles. Il peut aussi altérer le spermogramme des hommes.

Il sera possible de proposer des thérapies complémentaires qui seront évoquées un peu plus loin.

#### **5. IMC**

La nutrition (57, 58) avant et pendant la grossesse joue un rôle majeur sur le bon développement du fœtus, sur la santé du futur bébé et parfois même sur la stérilité.

Le surpoids et la maigreur dans les pays développés sont devenus des problèmes de santé publique importants. On a remarqué qu'ils pouvaient entraîner des troubles au niveau du cycle menstruel mais aussi des problèmes de fertilité.

Une étude (59) a permis de comparer, en fonction de l'IMC (indice de masse corporelle) des patientes, le taux d'enfants nés vivants par cycle à la suite de FIV. Chez les patientes ayant un IMC normal, le taux est de 16,5 %. Ce résultat est à comparer à celui des patientes obèses ou en surpoids (qui est de 10,6%) ainsi qu'à celui des patientes maigres (qui est de 11,7%). Cette différence n'est pas significative, mais c'est un critère qui mérite d'être pris en compte afin de maximiser les chances de grossesse notamment si les patientes envisagent un protocole d'AMP. Il est important de rappeler aux patientes de pratiquer une activité régulière afin d'obtenir un poids optimal au bon déroulement d'une future grossesse.

Le pharmacien doit donc rappeler qu'il est important d'avoir une alimentation équilibrée. Cela signifie qu'il faut manger :

- Cinq légumes et/ou fruits par jour
- Des céréales, du pain ou d'autres sucres lents à chaque repas
- Des produits laitiers 3 fois par jour (yaourt, lait, fromages, fromages blanc ...)
- Des protéines (œufs, viande, poisson), au moins une fois par jour
- Eau à volonté (entre 1,5 à 2 litres par jour)

Il est important de rappeler qu'il faut limiter sa consommation de matière grasse, de produits trop sucrés et trop salés.

Il faut insister sur le fait qu'en appliquant cela, la patiente se sentira mieux, qu'elle aura plus d'énergie et que sa prise de poids sera raisonnable. Il est parfois judicieux de les orienter vers des diététiciens qui pourront les accompagner au mieux.

Il existe une liste d'aliments à éviter (58) pendant la grossesse :

- **Les algues :**

Elles peuvent contenir des métaux lourds et leur consommation en trop grosse quantité peut être toxique pour le fœtus

- **La caféine :**

Il est conseillé de diminuer la consommation de caféine au cours de la grossesse et pendant l'allaitement car elle passe dans le sang et dans le lait. Elle est à l'origine d'une forte élimination du magnésium et du calcium dans les urines. Le risque de fausse couche et de naissance de nouveau-né de faible poids est augmenté à partir de 3 tasses à café par jour. Elle est présente dans le thé, le café, parfois dans le chocolat, le maté, la guarana et certains sodas.

- **Les dérivés du soja :**

Ils contiennent des phyto-œstrogènes qui sont des substances similaires aux hormones féminines. Il est préférable de limiter leur consommation pendant la grossesse et surtout au cours des protocoles de d'AMP.

- **La papaïne :**

Il s'agit d'une enzyme issue de la papaye verte dont les effets peuvent entraîner des contractions de l'utérus pouvant donc être responsable d'avortement.

- **Les phytostérols et les phytostanols**

Ils permettent de prévenir l'excès de cholestérol. On en retrouve notamment dans certaines margarines. Cependant, ils empêchent l'absorption intestinale de la Vitamine A.

- **L'excès de vitamines**

De manière générale, au cours de la grossesse il faut éviter les excès, quel que soit le type de vitamine. Nous verrons le cas de la vitamine D dans la prochaine partie.

Si la femme consomme trop de vitamine E ou de carotène, elle peut exposer le fœtus à un risque de malformation.

## **B. Micronutrition et grossesse (58,60)**

Certaines patientes vont arriver au comptoir pour demander des compléments alimentaires. Notre rôle va être dans un premier temps de leur rappeler qu'une alimentation variée et équilibrée suffit à couvrir ses besoins au cours de la grossesse, pendant l'allaitement ou encore en vue de son projet de grossesse. L'utilisation des compléments alimentaires n'est pas anodine et peut avoir des conséquences plus ou moins graves. Il faut l'avis d'un professionnel de santé avant de les utiliser.

Il peut arriver que le médecin prescrive un complément alimentaire ou un médicament adapté en fonction des cas. Cependant l'intérêt des compléments alimentaires est mal défini. Les doses diffèrent d'une spécialité à une autre. De ce fait, l'ANSES (60) met en garde sur les risques que cela peut engendrer comme par exemple un risque d'hypercalcémie chez le bébé ou chez la femme enceinte suite à une supplémentation inadéquate de Vitamine D ou encore un risque d'hypo ou d'hyperthyroïdie chez le nouveau-né suite à un apport excessif d'iode au cours de la grossesse. L'agence insiste sur le fait qu'il faut éviter de cumuler les sources de minéraux et de vitamines sans un suivi biologique. Le pharmacien a un rôle important à jouer à ce niveau-là.

### **1. L'acide folique (ou vitamine B9 ou folate)**

Il s'agit d'un élément essentiel pour le bon développement du système nerveux ainsi que la croissance du fœtus. Il participe à la multiplication cellulaire de l'organisme. Les cellules de l'embryon se divisent très rapidement au cours des 3 premiers mois de la grossesse ce qui le rend très sensible à une potentielle carence en folate. Un apport insuffisant peut augmenter le risque d'accouchement prématuré.

L'alimentation quotidienne peut permettre à elle seule de subvenir aux besoins. On en retrouve dans les fruits et les légumes, frais et surgelés, mais aussi en conserve tels que : le cresson, les épinards, la mâche, les noix, le melon, les pois chiches, le pissenlit, la levure. Il arrive que parfois l'alimentation ne soit pas suffisante, c'est pourquoi, il pourra être prescrit à la patiente un complément en vitamine B9 à commencer au moins 4 semaines avant la conception quand cela est possible, et à poursuivre jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

### **2. Le calcium**

Il s'agit d'un élément essentiel au développement du système osseux du fœtus, notamment durant le troisième trimestre. Si les apports ne sont pas assez importants, le fœtus puisera dans les réserves de la maman au détriment de celle-ci. C'est pour cela qu'il est important de

consommer des produits laitiers 3 fois par jour car ils contiennent beaucoup de calcium (sauf ceux au lait cru). On en retrouve aussi dans les eaux minérales riches en calcium pour les patientes qui n'aiment pas les produits laitiers.

### **3. La vitamine D**

La vitamine D (61) permet de fixer le calcium sur le squelette du fœtus. Elle est apportée par l'alimentation mais elle est aussi naturellement et essentiellement fabriquée par l'organisme au niveau de l'épiderme lors de l'exposition au soleil. Il est possible d'en retrouver dans les poissons gras (saumons, maquereaux, sardines, thons) mais aussi dans les produits laitiers dont la teneur en vitamine D est augmentée.

Une trop grande quantité de vitamine D peut conduire à une augmentation de la concentration de calcium dans le sang (hypercalcémie) et mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant à naître (risque d'hypocalcémie néonatale).

### **4. Iode**

L'iode est indispensable au développement du cerveau du bébé mais aussi au bon fonctionnement de la glande thyroïde au cours de la grossesse.

On pourra en retrouver naturellement dans l'alimentation notamment dans les produits de la mer bien cuits (poisson de mer, moules, crustacés etc ...). On également ajouter du sel iodé dans les plats en quantité raisonnable.

Un apport excessif au cours de la grossesse peut entraîner un risque d'hyper ou d'hypothyroïdie mais aussi la survenue d'un goitre chez le bébé.

### **5. Le fer**

Les besoins en fer augmentent tout au long de la grossesse. Apporté en quantité suffisante, il permet d'effectuer le transport d'oxygène dans le sang entre la mère et le fœtus.

Il est indispensable pour éviter la survenue de carence qui pourrait être responsable d'anémie (62) notamment au cours du deuxième et du troisième trimestre. Une anémie au cours de la grossesse peut être à l'origine d'accouchements prématurés. On pourra en retrouver dans les légumes secs comme les amandes, légumes verts la viande et le poisson.

En France (63), le médecin demande systématiquement un dosage du fer dès le début de la grossesse afin de décider, en fonction des résultats, d'une supplémentation ou pas.

La consommation excessive de café ou de thé, ainsi que des aliments riches en fibre peuvent diminuer l'absorption du fer. Il faut penser à le dire aux patientes.



## **C. Prise en charges des symptômes de la grossesse**

Lorsqu'un protocole abouti, vont apparaître les petits maux de grossesse. Les patientes vont se diriger vers le pharmacien afin de les aider à traiter ces symptômes bénins mais qui sont plutôt désagréables. Le pharmacien doit alors dans un premier temps lui délivrer des conseils hygiéno-diététiques. Si cela ne suffit il va être amené à lui délivrer un traitement médicamenteux. En cas de doute, il existe un site internet appelé le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) à destination de tous rédigé par des professionnels de santé. Ce site met à disposition de des informations concernant les risques des médicaments, radiations, vaccins et dépendances sur la grossesse et l'allaitement

### **1. Nausées et vomissement (55, 64)**

Il est important de rassurer la patiente car les nausées et vomissements qui surviennent au début de la grossesse sont normaux, et qu'ils vont disparaître naturellement entre la 16 et 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. En revanche, s'ils persistent après, le pharmacien conseillera à la patiente d'aller consulter son médecin.

Le pharmacien va dans un premier temps délivrer des conseils hygiéno-diététiques comme par exemple : boire des petites quantités d'eau tout au long de la journée, fractionner les repas, de limiter les aliments gras, d'attendre au moins 30 à 60 minutes après un repas pour s'allonger, ou encore de limiter les odeurs désagréables en privilégiant les aliments inodores mais aussi d'ouvrir les fenêtres pour aérer au maximum les logements.

Si cela ne marche pas, le pharmacien va pouvoir proposer des produits plus naturels comme par exemple des gélules de gingembre. Il pourra aussi délivrer en dernier recours des traitements médicamenteux comme des antihistaminiques comme le VOGALÈNE par exemple.

### **2. Reflux gastro-œsophagien (55, 65)**

Les conseils du pharmacien sont les suivants : fractionner les repas afin d'éviter qu'ils soient trop copieux et volumineux, prendre au moins 20 minutes pour manger en position assise et en mastiquant bien, limiter les aliments responsables de ces brûlures (graisses, épices, café, boissons gazeuses, crudités, l'alcool, jus de fruit, vinaigre, citron, charcuteries, viandes grasses,

fromages gras...) , privilégier les cuissons légères (pochée, en papillote, bouillie) car le gras va ralentir la vidange gastrique et donc augmenter la durée et l'intensité des symptômes.

Il va aussi conseiller de ne pas se coucher directement après le repas, de faire la sieste en position demi-assise et de surélever la tête pendant le sommeil.

En ce qui concerne l'activité physique, il faudra éviter d'en faire juste après le repas sauf la marche va au contraire faciliter la digestion.

Lorsque les règles hygiéno-diététiques ne fonctionnent pas, le pharmacien va pouvoir lui proposer des antiacides à base d'alginates comme le GAVISCON ou encore ceux à base de sels de magnésium comme le MAALOX par exemple en première intention.

Si cela ne fonctionne pas, le médecin pourra lui prescrire des antisécrétoires (antihistaminiques H2) comme la Famotidine ou la Ranitidine et parfois des Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) en dernier recours.

### **3. Constipation (55, 66)**

La constipation est un symptôme très courant chez la femme enceinte. Le pharmacien va pouvoir délivrer des conseils simples à appliquer afin d'améliorer le transit.

Il va conseiller de ne pas se retenir et d'aller à la selle dès que le besoin se fait ressentir, de poser les pieds sur un tabouret ce qui va permettre d'améliorer la position.

Il va conseiller aux patientes de changer leurs habitudes alimentaires, le plus important sera d'augmenter progressivement la consommation en fibre. Pour cela, il va falloir consommer des céréales complètes (son, blé, pâtes, riz, orge, seigle, avoine, quinoa), de la farine complète à la place de la farine blanche, au moins 5 portions de fruits et légumes par jour (légumes vert et fruit frais surtout), des légumes secs (haricots, pois chiches, lentilles, pois cassés), des oléagineux (noisettes, amandes, cacahuètes, pistaches, noix), des fruits secs.

Il va rappeler qu'il est important de boire au moins 1,5L par jour (tisanes, eau, soupes...) pour être bien hydratée et pour améliorer l'efficacité des fibres.

Il va aussi conseiller aussi d'éviter les aliments trop sucrés et trop salés.

Il va inciter à pratiquer une activité physique régulière car elle va permettre de stimuler le côlon. Cela ne veut pas forcément dire faire du sport, mais simplement de marcher, prendre les escaliers à la place de l'ascenseur, jardiner, bricoler... Cela signifie faire toutes sortes d'activités qui vont permettre de diminuer le temps de sédentarité.

Le pharmacien pourra ensuite proposer des laxatifs osmotiques (Macrogol, Lactulose, Sorbitol) et des laxatifs de lest (SPAGULAX, NORMACOL, PSYLIA) car ils ont peu de passage systémique mais aussi des suppositoires à la glycérine.

#### **4. Les hémorroïdes (55, 67)**

Elles surviennent au cours de la grossesse car l'utérus va voir son volume augmenter et va gêner le retour veineux vers le cœur.

La constipation est aussi une cause majeure dans la survenue des hémorroïdes chez la femme enceinte.

Les conseils hygiéno-diététiques vont être les mêmes que pour la constipation. Il faut préciser qu'il faut éviter les aliments épicés et la caféine en cas de crise. Le pharmacien va conseiller le port de bas de contention afin de faciliter le retour veineux, et la station allongée de temps en temps en relevant les jambes en l'air.

Si cela ne suffit pas, on pourra donc lui donner les traitements évoqués plus haut pour soulager la constipation.

Il est possible de lui délivrer des crèmes avec ou sans anesthésiques locaux (TITANOREÏNE par exemple) mais aussi des veinotoniques (à base de Diosmine, DAFLON, EUDION, VEINAMITOL, CYCLO 3 FORT, VÉNACLAR etc...)

#### **5. Les varices**

Il existe des conseils qui vont permettre de soulager sans, malheureusement, empêcher leur survenue.

Le pharmacien va pouvoir conseiller le port de bas de contention, la marche quotidienne, la surélévation des jambes la nuit et surtout la diminution de l'exposition des membres inférieurs à la chaleur.

#### **6. Sécrétions vaginales (55)**

Certains changements physiologiques du corps au cours de la grossesse vont être responsables d'une augmentation des sécrétions vaginales. Il faut rassurer les patientes et les sensibiliser sur les symptômes d'une potentielle infection : abondance associée à des démangeaisons, douleurs, odeurs désagréables, brulures au cours de la miction.

En cas de suspicion de mycose vaginale, on pourra délivrer des ovules d'antifongiques vulvo-vaginaux à base de clotrimozole (MYCOHYDRALIN), sertaconazole (CANDAZOL, MONAZOL). Si cela ne suffit pas, on passera sur d'autres antifongiques uniquement à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre : éconazole, fenticonazole.

Si cela ne suffit pas ou pour les autres infections il faudra les orienter vers le medecin.

## **II. Délivrance des traitements utilisés lors des protocoles de stimulation**

### **A. Point sécurité sociale**

Les traitements concernant la stérilité (68) sont pris en charge par la sécurité sociale à 100%.

Le gynécologue doit remplir un formulaire de demande de prise en charge à 100% qui sera effective pour une durée de 2 ans. Il faut ensuite envoyer cette demande au service médical de l'assurance maladie pour qu'il donne son accord. Si la demande est acceptée, un courrier sera envoyé à la patiente pour informer de la prise en charge à 100%. Ce courrier sera à présenter à tous les rendez-vous avec des professionnels de santé.

Lors de la première délivrance, le pharmacien doit penser à demander à la patiente si cette demande de prise en charge à 100 % a été acceptée. Si c'est le cas, il faudra mettre à jour la carte vitale avant de débiter la facturation.

### **B. Les étapes de la délivrance**

Nous avons vu qu'il existait un grand nombre de spécialités et qu'il est donc difficile pour le pharmacien de s'y retrouver. En effet, il s'agit de molécules complexes et délicates à manipuler qui sont très peu évoqués tout au long des études de pharmacie.

Un questionnaire a été proposé à un échantillon de pharmaciens en 2020 (69). Il a permis de mettre en évidence le peu (en moyenne 4 heures maximum de formation), et parfois l'absence de formation concernant les traitements de l'infertilité. La plupart des pharmaciens ont répondu qu'ils ne connaissaient pas les protocoles et qu'ils ne se sentaient pas forcément à l'aise lors des délivrances d'ordonnances.

## **1. Analyse de l'ordonnance**

J'ai réalisé une première fiche (ANNEXE 1) qui va permettre au pharmacien d'analyser plus facilement et plus rapidement l'ordonnance.

Nous allons retrouver sur cette fiche, toutes les spécialités utilisées au cours des différents protocoles, leurs génériques quand ils existent, leurs dosages, leurs codes CIP, le contenu des boîtes (nombre d'aiguille et de seringue), leurs formes galéniques et les conditions de conservation.

Elle va permettre de gagner du temps au comptoir notamment lorsque l'on va calculer le nombre de boîtes qu'il va falloir délivrer et/ou commander (en fonction du dosage et de ce qu'il y a dans le conditionnement).

Il faut penser à dire à la patiente que la plupart des traitements n'est pas en stock à la pharmacie et qu'il ne faut donc pas venir au dernier moment pour venir se les procurer.

Les traitements utilisés dans la prise en charge de l'infertilité peuvent relever d'une prescription particulière, c'est pourquoi il est important de vérifier la spécialité du prescripteur pour permettre la prise en charge par l'assurance maladie :

- Le CLOMID, les substituts de la progestérone et les agonistes de la GnRH : pas de prescription restreinte
- Les gonadotrophines et les antagonistes de la GnRH : la prescription est réservée à certaines spécialités c'est-à-dire : endocrinologie et métabolisme, gynécologie-médicale, gynécologie-obstétrique et parfois urologie.

## **2. Rappel du rôle des traitements**

Il est important de faire un bref rappel sur le rôle des différents traitements qui lui sont prescrit.

### **Les anti-œstrogènes :**

Nous avons vu, que lors de l'induction de l'ovulation, c'est le CLOMID qui est utilisé en premier. Il va être responsable de la sécrétion LH et de FSH et donc permettre la maturation des follicules.

### **Les gonadotrophines :**

Elles vont mimer le rôle de la FSH et/ou de la LH endogène c'est-à-dire d'induire la croissance des follicules afin d'obtenir un maximum d'ovocytes matures qui pourront potentiellement être fécondés.

### **Les analogues de la GnRH**

Le rôle de ces analogues va être de réaliser un blocage ovarien, et donc permettre d'avoir une sorte de contrôle sur le cycle. Par exemple, lors d'une FIV, il est nécessaire de prélever les ovocytes avant l'ovulation, les analogues vont permettre de prévoir le jour de la ponction sans risque d'ovulation spontanée.

### **Les progestatifs**

Ils vont permettre de préparer l'endomètre à la nidation en cas de fécondation mais aussi participer au maintien de la grossesse en limitant le risque de fausse couche et d'avortement spontané.

## **3. *Conseils liés à l'administration (70)***

Les médicaments utilisés au cours des protocoles d'AMP vont être conditionnés sous différentes formes. On va retrouver des spécialités sous forme orale (CLOMID), nasale (SYNAREL) mais aussi sous forme de solution en flacon, de poudre à reconstituer, de seringue préremplie ou encore en cartouche à utiliser avec un stylo.

J'ai donc réalisé des fiches à destination des patientes (ANNEXE 2) qui vont permettre au pharmacien d'expliquer comment il faudra administrer ces traitements.

### **Les injections**

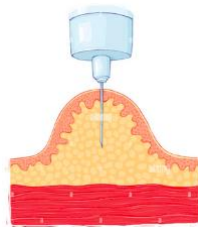
Comme nous l'avons déjà dit précédemment, la grande majorité des traitements utilisés lors de la stimulation ovarienne est sous formes injectables.

Le pharmacien doit connaître les modalités d'injection de base afin de les rappeler à la patiente. C'est important de lui rappeler que les injections en sous cutanée (SC) sont sans risques et faciles à réaliser. Si la patiente ne se sent pas de les faire seule ou de les faire faire par un membre de l'entourage, il est possible de faire appel à des infirmier(ère)s. Les injections en Intra-Musculaire (IM) doivent cependant être réalisées par un infirmier ou une infirmière. Il faut penser à lui délivrer un collecteur de déchet DASRI.

Il est utile de rappeler quelques données importantes relatives à l'injection :

- Il faut préparer tout le matériel nécessaire à l'injection sur un plan de travail propre (Coton imbibé d'alcool, les aiguilles et les seringues nécessaires, stylo/cartouche, collecteur DASRI, fiches à destination des patientes (ANNEXES 2), document de suivi des injections)
- L'injection doit se faire avec des mains propres
- Il faut désinfecter la peau avec une solution alcoolique en faisant des mouvements de spirale et attendre qu'elle sèche spontanément
- Changer de site d'injection à chaque injection afin de limiter l'apparition de zone de lipoatrophie.
- Les aiguilles et les seringues sont à usage unique ; elles ne doivent donc pas être réutilisées. Elles sont à jeter dans un collecteur de déchets de soins à risque infectieux (DASRI).
- En cas d'air dans la seringue, il faut l'orienter vers le haut, tapoter légèrement pour que les bulles remontent, puis appuyer sur le piston très légèrement pour faire sortir l'air jusqu'à ce qu'une goutte perle sur le bout de l'aiguille.
- Il est possible de sortir les produits qui se conserve au frais 15 à 30 minutes avant l'administration afin de diminuer les douleurs liées au froid lors de l'injection.

Le pharmacien va devoir expliquer comment se déroule l'injection en sous cutanée :



*Figure 14: Schéma représentatif d'une injection sous cutanée*

La patiente doit former un bourrelet appelé pli cutané entre son pouce et son index. Il va ensuite falloir piquer la peau en inclinant l'aiguille de manière à former un angle entre 45 et 90°. Il faudra ensuite injecter le produit lentement, attendre 5-10 secondes, retirer l'aiguille et enfin lâcher le pli cutané. Le fait d'injecter lentement permet de limiter les douleurs ainsi que les fuites au point d'injection.

Les injections en sous cutanées doivent être réalisées dans des zones où il y a une grande quantité de peau ou de tissus adipeux. On privilégiera le bas du ventre, la face antérieure des cuisses et la région fessière supérieure.

A la suite de cela, il pourra lui délivrer la fiche ou les fiches correspondantes à son traitement. (ANNEXES 2) qui vont reprendre, en fonction du conditionnement, toutes les étapes de l'administration.

### **Les progestatifs (49):**

L'équipe officinale doit rappeler les modalités d'administration des progestatifs :

- Pour les capsules vaginales, il faudra les insérer profondément dans le vagin avec des mains propres.  
Pour le gel vaginal, il est préférable de l'appliquer le matin à l'aide d'un applicateur dans le fond du vagin. Il suffit de s'allonger sur le côté, les jambes légèrement pliées, d'insérer l'extrémité fine de l'applicateur le plus loin possible et d'appuyer sur la partie renflée pour faire sortir le gel.
- Pour les formes injectables : Pour le PROGIRON, la patiente pourra le faire toute seule. Il faudra penser à lui fournir une seringue vide de 2ml, une aiguille pour la reconstitution et une aiguille pour l'injection (voir ANNEXE 2)

### **4. Conseils liés aux modalités de conservation**

Lors de la délivrance, le pharmacien va devoir expliquer comment il est nécessaire de conserver chaque spécialité et pendant combien de temps. Pour cela, il va pouvoir se référer à la fiche d'aide à la délivrance (ANNEXE 1).

Pour certaines, ce n'est pas très compliqué car il faut simplement les conserver à température ambiante (CLOMID, SYNAREL et les progestatifs).

Pour d'autres c'est un peu plus subtil, les modalités de conservation vont être différentes, avant et après ouverture, et certaines spécialités doivent être placées au réfrigérateur (entre 2 et 8 degrés). Dans ce cas, il est préférable de les mettre ailleurs que dans la porte car à cet endroit la température est souvent plus élevée. Il ne faut pas non plus les placer au fond, car ils risqueraient de congeler. Si la patiente remarque que le médicament est congelé, il faut le jeter car la substance active risque d'être altérée.

Pour les médicaments qui sont destinés à être réutilisés, il faut rappeler à la patiente l'utilité de noter la date de première utilisation sur l'emballage.

Il faut conserver les médicaments dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière.



## **5. L'observance**

Il faut rappeler aux patientes la nécessité de respecter les horaires d'injection ou de prise des médicaments. Il est possible de réaliser avec elles un plan de prise.

Généralement, les injections se font le soir car le monitoring au centre de PMA se déroulant le matin, si le dosage ou le traitement doit être modifié selon les résultats, il sera possible de le faire directement le soir même.

### **Que faire en cas d'oubli ?**

Il peut arriver que la patiente oublie de prendre ou de s'administrer son traitement.

Pour les spécialités par voie orale et les gonadotrophines, il est possible de rattraper cet oubli, en prenant ou en s'administrant le médicament jusqu'au lendemain matin de l'oubli. Au-delà il est préférable de contacter le gynécologue pour voir avec lui la conduite à tenir.

Il faut lui rappeler que dans chaque centre de PMA il existe un système d'astreinte téléphonique qui permet de contacter l'équipe médicale en cas de problème.

En revanche, si l'oubli concerne un analogue de la GnRH, la situation est plus délicate, il faudra donc lui conseiller d'appeler directement le centre avant d'agir.

## **6. Gestion des principaux effets indésirables (71, 72)**

Des effets indésirables peuvent apparaître dès l'instauration du traitement. Il est important pour le pharmacien de les connaître car certains seront gérables à l'officine, mais d'autres vont nécessiter de rediriger les patientes vers le médecin.

### **➤ Réaction au point d'injection (douleurs, hématome, irritation) :**

Il faudra bien expliquer qu'il est important de changer de point d'injection à chaque administration et de sortir les produits du réfrigérateur 15 à 30 minutes à l'avance pour limiter les douleurs liées au froid lors de l'injection.

### **➤ Douleurs abdominales**

Elles peuvent apparaître lors de la stimulation folliculaire par le citrate de clomifène ou par les gonadotrophines. Il est possible de les soulager à l'officine par du paracétamol et du phloroglucinol (SPASFON).

En revanche, si les douleurs abdominales ne cessent pas malgré les traitements proposés à la pharmacie et qu'elles s'accompagnent de nausées, de vomissements, d'une augmentation de la taille de l'abdomen, d'une prise de poids rapide ainsi que des difficultés respiratoires, il peut s'agir d'un SHO. Cette complication peut s'avérer très grave, il faut donc inciter la femme à consulter son gynécologue en urgence.

### ➤ **Nausées et vomissements**

Ils sont généralement sans gravité, sauf s'ils s'accompagnent d'autres symptômes qui pourraient faire penser à un SHO.

On pourra donner les mêmes conseils que ceux cités dans le paragraphe « nausée et vomissements » dans la partie « prise en charge des symptômes de la grossesse »

### ➤ **Diarrhée**

Elle est sans gravité, sauf si elle entraîne une perte de poids trop importante, si elle interfère avec les activités de la vie quotidienne et surtout si elle s'accompagne d'autres symptômes qui pourraient faire penser à un SHO.

Les conseils à donner seront les suivants : boire au moins 2 litres par jours (alternance d'eau, de boissons salées et sucrées afin de limiter les pertes en minéraux : thé, tisanes, bouillons, miel etc), limiter les repas riches en graisses mais aussi la charcuterie, le pain complet, les légumes et les fruits crus, et les céréales qui vont accélérer le transit. Il faut privilégier les poissons maigres, viandes blanches, carottes, bananes, fromages à pâte cuite (gruyère, comté), pâte de coin car ils vont ralentir le transit intestinal.

L'équipe officinale pourra conseiller de prendre du Lopéramide ou encore du SMECTA.

### ➤ **Céphalées**

Il s'agit d'un trouble « *caractérisé par des maux de tête récurrents, comptent parmi les affections du système nerveux les plus répandues.* » (73)

Ils sont sans gravité quand ils apparaissent seuls et qu'ils n'interfèrent pas sur les activités instrumentales ou élémentaires de la vie quotidienne.

Les conseils à donner sont les suivants : limiter la consommation de tabac et d'alcool, prudence quant à la conduite de véhicule, avoir un rythme de sommeil régulier et une alimentation équilibrée.

L'équipe officinale pourra proposer un antalgique comme le paracétamol.

En revanche, si elles ne cessent pas malgré les traitements proposés à la pharmacie et qu'elles s'accompagnent de nausées, de vomissements, d'une augmentation de la taille de l'abdomen, d'une prise de poids rapide ainsi que des difficultés respiratoires, il peut s'agir d'un SHO. Cette complication peut s'avérer très grave, il faut donc inciter la femme à consulter son gynécologue en urgence.

#### ➤ **Effets indésirables engendrés par la diminution des œstrogènes**

Les patientes vont se plaindre des mêmes symptômes que ceux qui peuvent être ressentis lors de la ménopause, il faut rassurer les patientes sur le fait qu'ils sont sans gravité et qu'il est possible de les soulager :

- **Sècheresse vaginale** : délivrance de lubrifiant et hydratant sous forme d'ovule ou de gel à base d'acide hyaluronique.
- **Céphalées et maux de tête** : paracétamol
- **Trouble de l'humeur et du sommeil, nervosité** : possibilité de conseiller des compléments alimentaires à base de magnésium, mélisse, aubépine, valériane, passiflore, houblon, mélatonine par exemple.
- **Bouffées de chaleur** : possibilité de conseiller des compléments alimentaires à base de béta-alanine ou encore à base de plantes contenant des phyto-œstrogènes (soja, houblon, graines de lin, trèfle rouge ..) qui vont mimer les effets œstrogènes endogènes.

#### ➤ **Thromboses vasculaires**

Il s'agit d'un effet indésirable rare des gonadotrophines mais qui nécessite une prise en charge rapide. Les symptômes les plus fréquents vont se manifester sous forme de forte douleur à la jambe accompagnée par la formation d'un œdème (gonflement qui va s'étendre du mollet jusqu'à la cuisse). Elle peut se traduire aussi par une forte douleur à la poitrine.

Si la patiente vient à la pharmacie avec ce type de symptôme il faut l'envoyer vers son médecin de toute urgence.

### ➤ **Troubles visuels (73)**

Ils peuvent apparaître lorsque la patiente est traitée par le citrate de clomifène. Ils se manifestent par une vision trouble, phosphènes, scotomes scintillants et la persistance d'images lumineuses. L'apparition de ces symptômes conduit à un arrêt immédiat du traitement ainsi qu'à une contre-indication formelle de le réutiliser.

L'équipe officinale doit orienter la patiente vers son médecin et l'informer de son arrêt.

Il faut rassurer la patiente en lui expliquant que ce sont des effets indésirables réversibles et qu'ils vont disparaître en quelques jours après l'arrêt du traitement.

## **C. Les thérapies complémentaires**

Les traitements utilisés dans les protocoles d'AMP sont éprouvants tant sur le plan physique que sur le plan psychologique pour les patientes et l'entourage (74). Ils peuvent entraîner d'importantes fluctuations de l'humeur du fait de leur impact sur les hormones.

Toutes les étapes et les différences annoncées au cours du parcours de PMA sont des moments difficiles à vivre.

Le stress peut être très présent durant les périodes de PMA et cela peut créer des tensions au sein des couples. A cela se rajoutent les périodes d'attentes qui deviennent de plus en plus difficiles à vivre au fur et à mesure des cycles en cas d'échec. En effet, les couples peuvent se sentir impuissants face à ces échecs et on peut voir apparaître des périodes de déprime, d'anxiété, de déception, de colère, de frustration et de tristesse.

L'approche psychologique fait donc partie intégrante du parcours de soins, elle n'est cependant pas obligatoire. Le pharmacien peut éventuellement orienter les patients ainsi que les conjoint(e)s vers des psychologues qui pourront discuter avec elles et les soutenir dans leurs démarches.

### **1. Les groupes de parole et associations**

Il existe aussi des groupes de paroles, de rencontres et d'échanges organisés par les centres de PMA, animés par des psychologues la plupart du temps, destinés aux patientes et aux couples en parcours PMA. Le soutien des proches ne permet pas toujours d'affronter les difficultés de la meilleure façon. Les groupes de parole vont permettre de partager leurs expériences avec d'autres personnes qui traversent les mêmes difficultés et de réaliser que les sentiments ressentis ne sont pas anormaux. Les rencontres permettent d'échanger librement, en toute simplicité, sans

jugement. La régularité des réunions permet aux participants de créer des liens entre eux ce qui faciliter encore plus les échanges.

Il faudra conseiller aux patientes de se tourner vers le centre de PMA afin de s'inscrire à ce type de rencontre.

Il existe aussi des associations qui regroupent des personnes infertiles en parcours d'AMP, d'anciens patients d'AMP, des parents d'enfants nés grâce à l'AMP intraconjugale ou avec don de gamètes. En se rapprochant de ces associations, les patientes et leurs conjoint(e)s pourront avoir accès à des témoignages et du soutien mais aussi être informées sur toutes l'actualité en matière d'AMP.

En voici quelques exemples :

- BAMP Collectif (75)
- Association Célia Fertilité (76)
- Mam'ensolo (77)
- Les cigognes de l'espoir (axé sur le don d'ovocyte)(78)
- Associations Maia (79)

## **2. Sophrologie (78)**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le stress peut être un facteur défavorable à la survenue d'une grossesse.

La sophrologie est une thérapie dite douce qui va permettre aux patientes d'apprendre à gérer le stress et d'éliminer les angoisses et les tensions que l'AMP peut engendrer. Le fait d'être bien dans sa tête permet d'optimiser les chances de grossesse.

Cette technique est basée sur un travail du corps et l'esprit afin d'obtenir une harmonie physique et mentale qui pourrait résoudre des blocages qui pourraient être la cause d'infertilité inexplicée. Il s'agit d'une technique basée sur des exercices de relaxation, de respiration et visualisation à réaliser régulièrement.

Les techniques de visualisation vont permettre de visualiser par avance et de façon positive chaque étape des parcours d'AMP afin de les vivre plus sereinement.

## **3. L'ostéopathie (78)**

L'ostéopathe va évaluer la bonne mobilité des structures qui interviennent lors du phénomène de la reproduction et donc améliorer leurs fonctions. Il va manipuler certaines zones afin d'éliminer les tensions qui peuvent être la source d'infertilité. En matière d'infertilité, il va agir

au niveau du bassin (iliaques, sacrum, symphyse pubienne, coccyx), des hanches, des viscères, de la colonne vertébrale, du diaphragme, mais aussi, au niveau du crâne car comme nous l'avons vu c'est là que sont sécrétées les hormones indispensables à la fertilité.

L'ostéopathie n'est pas un traitement curatif mais c'est une aide complémentaire au traitement médical classique.

#### **4. Hypnose (78)**

Les troubles de la fécondité ne sont pas seulement liés aux défaillances des organes reproducteurs. Le vécu émotionnel peut être à l'origine d'une infertilité inexplicée. L'hypnose est une pratique de relaxation très profonde qui permet d'accéder à l'inconscient et donc à toutes les informations qui vont permettre de supprimer les blocages de la patiente et de changer sa vision des choses.

Cette technique va pouvoir aider la patiente à plusieurs niveaux durant le parcours de PMA. En effet elle va pouvoir l'aider à se détendre naturellement, à patienter et attendre calmement afin d'envisager la suite des événements plus sereinement, à mettre fin à ses addictions (tabac, drogue, alcool), à perdre du poids, à dormir, à supporter plus facilement les traitements lourds de la stimulation, à voir de façon positive l'avenir, à préparer à l'accouchement, ou encore à reprendre confiance en elle.

#### **5. Kinésiologie (80)**

Il s'agit d'une pratique qui consiste à prendre en charge la personne dans son intégralité c'est-à-dire en tenant compte des dimensions mentales, émotionnelles et physiques. Le but de la kinésiologie va être de réaliser une réhabilitation psychocorporelle. Etymologiquement, la kinésiologie correspond à la science du mouvement. Les objectifs vont être multiples : relaxation, équilibre, contrôle et coordination, correction de la posture du corps, augmentation de la mobilité des articulations, augmentation de l'endurance et la force musculaire, rééducation respiratoire et sensorielle, entraînement à l'effort.

La kinésiologie peut améliorer les chances de grossesse en traitant les déséquilibres physiques et émotionnels qui peuvent faire obstacle.

# CONCLUSION

La France est considérée comme un des pays les plus avancés en matière d'AMP, avec un système de santé permettant une prise en charge intégrale, dans la plupart des cas, des coûts inhérents à ces traitements.

Le recours aux parcours d'AMP ne cesse d'augmenter au fil des années. Ce phénomène s'est d'autant plus accentué depuis la révision de la loi de bioéthique en Août 2021 qui élargit l'accès à l'AMP non seulement aux couples hétérosexuels infertiles mais aussi aux couples de femmes et aux femmes célibataires.

Le pharmacien se voit donc de plus en plus confronté à ce type de patientèle, dont la prise en charge peut s'avérer difficile au comptoir du fait notamment d'un manque de formation des équipes officinales sur ce sujet.

Les parcours d'AMP sont des périodes physiquement et psychologiquement éprouvantes pour les patientes et les traitements sont complexes. Le pharmacien a donc un rôle évident dans la prise en charge de ces patientes. En effet, il s'agit d'un professionnel de santé de proximité disponible sur de larges plages horaires et sans rendez-vous avec lequel il pourra échanger avant l'administration de son traitement.

Le pharmacien doit accompagner la délivrance du traitement de toutes les informations indispensables concernant la posologie, l'administration, les modalités de conservation, les effets indésirables et leurs gestions. Toutes les étapes du parcours de PMA étant des moments difficiles à vivre psychologiquement pour les patientes, il est important de savoir les écouter, les conseiller, les soutenir et parfois même les diriger vers d'autres professions (psychologues, ostéopathes, sophrologues) pour qu'elles puissent bénéficier d'une prise en charge complète et ainsi maximiser les chances de grossesse.

C'est pourquoi j'ai voulu dans cette thèse réaliser des outils qui puissent être utilisés par mes confrères, mais aussi leurs apporter les notions principales à connaître afin d'accompagner au mieux ces personnes en parcours PMA en terme de conseil, de soutien, de renseignement et de prévention.

# BIBLIOGRAPHIE

1. La PMA en 2020 [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pma-chiffres-cles.pdf>
2. Chéron MA. Actualité bioéthique [Internet]. Genethique. 2021 [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.genethique.org/en-2019-un-nouveau-ne-sur-28-est-issu-dune-pma/>
3. Ce que prévoit la loi sur la bioéthique [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15052>
4. Encha-Razavi F, Escudier E. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein: organogenèse, tératogenèse. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier, Masson; 2012. x+175.
5. Yiou R. Anatomie du petit bassin. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2011. vi+152.
6. Bénard J, Grynberg M. Physiologie ovarienne. EMC - Gynécologie. 2016;31(1):1-9.
7. Contribution de l'analyse du premier globule polaire à la compréhension du mécanisme des aneuploïdies humaines [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/contribution-de-lanalyse-du-premier-globule-polaire-a-la-comprehension-du-mecanisme-des-aneuploidies-humaines/>
8. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine>
9. Body G, Deffieux X, Deruelle P, Graesslin O, Huissoud C, Riethmuller D, et al. Gynécologie, obstétrique. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Conférence nationale des professeurs des universités-praticiens hospitaliers en gynécologie-obstétrique, éditeurs. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier, Masson; 2018. xxxiv+732.
10. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie, obstétrique. Paris, France: Editions Vernazobres-Grego; 2019. ix+686.
11. Vaiman D. Infertilité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilite>
12. Antoine JM. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
13. Krahn M, Sanlaville D, Munnich AP, Mattei JFA de la postface, Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, Fédération française de génétique humaine FFGH. Génétique médicale: enseignement thématique. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson, DL 2016; 2016. xxxi+348.
14. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1). 2021-1017 août 2, 2021.
15. Traitement de l'infertilité et assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/prise-charge-infertilite>
16. Belaisch-Allart J, Buxeraud J. Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. Actual Pharm. nov 2017;56(570):29-36.
17. Don de sperme [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1068>
18. Barberet J, Boucret L, Fauque P, May-Panloup P. Assistance médicale à la procréation : techniques actuelles et nouveaux horizons. Rev Francoph Lab. juill 2018;2018(504):43-51.
19. Don d'ovules (ovocytes) [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F24586>



20. Fiv.fr. La congélation embryonnaire [Internet]. Fiv.fr. 2013 [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/congelation-embryonnaire-fiv/>
21. L'accueil et le don d'embryon - Assistance médicale à la procréation (AMP) [Internet]. Assistance médicale à la procréation. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/accueil-embryons/>
22. GUIDE D'ACCÈS AUX ORIGINES.
23. Arrêté du 14 avril 2022 portant modification de l'annexe de l'arrêté du 11 avril 2008 modifié relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.
24. Faure S. Médicaments inducteurs de l'ovulation. Actual Pharm. déc 2015;54(551):55-9.
25. Belaisch-Allart J. Les médicaments inducteurs de l'ovulation [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/14f4c4d92936b7f0de7ef812d946ce79.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/14f4c4d92936b7f0de7ef812d946ce79.pdf)
26. CLOMID 50 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/clomid-50-mg-cp-4095.html>
27. Résumé des caractéristiques du produit - MENOPUR 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62538194&typedoc=R>
28. FERTISTARTKIT 75 UI pdre/solv p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fertistartkit-75-ui-pdre-solv-p-sol-inj-160697.html>
29. FOSTIMONKIT 300 UI pdre/solv p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fostimonkit-300-ui-pdre-solv-p-sol-inj-133959.html>
30. LUVERIS 75 UI pdre/solv p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/luveris-75-ui-pdre-solv-p-sol-inj-18708.html>
31. OVITRELLE 250 µg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ovitrelle-250-g-sol-inj-en-stylo-prerempli-108408.html>
32. ELONVA 150 µg sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/elonva-150-g-sol-inj-98072.html>
33. Résumé des caractéristiques du Produit - BEMFOLA [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181112142685/anx\\_142685\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181112142685/anx_142685_fr.pdf)
34. GONAL-F 900 UI/1,5 ml (66 µg/1,5 ml) sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gonal-f-900-ui-1-5-ml-66-g-1-5-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-65488.html>
35. Résumé des caractéristiques - OVALEAP [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ovaleap-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ovaleap-epar-product-information_fr.pdf)
36. PUREGON 900 UI/1,08 ml sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/puregon-900-ui-1-08-ml-sol-inj-69109.html>
37. Résumé des caractéristiques REKOVELLE [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152317/anx\\_152317\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152317/anx_152317_fr.pdf)
38. PERGOVERIS (900 UI + 450 UI)/1,44 ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/pergoveris-900-ui-450-ui-1-44-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-181646.html>
39. Résumé des caractéristiques du produit - LUTRELEF 3,2 mg, poudre et solvant pour

- solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61731639&typedoc=R>
40. DECAPEPTYL 0,1 mg pdre/solv p sol inj SC [Internet]. VIDAL. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/decapeptyl-0-1-mg-pdre-solv-p-sol-inj-sc-4812.html>
  41. Résumé des caractéristiques du produit - GANIRELIX THERAMEX 0,25 mg/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62428488&typedoc=R>
  42. CETROTIDE 0,25 mg pdre/solv p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cetrotide-0-25-mg-pdre-solv-p-sol-inj-3545.html>
  43. ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orgalutran-0-25-mg-0-5-ml-sol-inj-18619.html>
  44. Résumé des caractéristiques du produit - FYREMADEL 0,25 mg/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61462270&typedoc=R>
  45. PROGESTAN [Internet]. VIDAL. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/progestan-22898.html>
  46. Qu'est-ce que la progestérone et à quoi sert-elle ? - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/qu-est-ce-que-la-progesterone-et-a>
  47. Stimulation ovarienne et déclenchement de l'ovulation - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246106419829729>
  48. Les protocoles [Internet]. pharm' A.M.P. 2015 [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://pharmamp.wordpress.com/les-protocoles/>
  49. Chatelain K. Infertilité, protocoles et traitements d'assistance médicale à la procréation. Enquête sur les connaissances du pharmacien d'officine. 23 nov 2022;149.
  50. Hannoun O. Le rôle du pharmacien dans la fécondation in vitro.
  51. Alvarez S. Chapitre14 - Importance des facteurs toxiques, de la nutrition, du poids et de l'environnement dans la fertilité du couple. In: Frydman R, éditeur. Infertilité [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 2 mars 2023]. p. 93-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745904000149>
  52. Toxines et perturbateurs endocriniens : dangers pour la fertilité! [Internet]. Art Fertilité. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://art-fertilite.com/toxines-et-perturbateurs-endocriniens-dangers-pour-la-fertilite/>
  53. Seror E, Chapelon E, Bué M, Garnier-Lengliné H, Lebeaux-Legras C, Loudenot A, et al. Alcool et grossesse. Arch Pédiatrie. oct 2009;16(10):1364-73.
  54. Underner M, Pourrat O, Perriot J, Peiffer G, Jaafari N. Sevrage tabagique au cours de la grossesse. Rev Médecine Interne. déc 2017;38(12):791-3.
  55. femmes\_enceintes\_recos.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/femmes\\_enceintes\\_recos.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf)
  56. Gérer le stress pour améliorer les chances et se sentir mieux [Internet]. [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.espacesanteleslucioles.com/gerer-le-stress-pour-ameliorer-les-chances-et-se-sentir-mieux>
  57. Canada A de la santé publique du. Votre guide pour une grossesse en santé [Internet]. 2011 [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/promotion-sante/grossesse-sante/guide-grossesse-sante.html>

58. Alimentation pendant la grossesse [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse/alimentation-grossesse>
59. Lenoble C, Guibert J, Lefebvre G, Dommergues M. Influence du poids sur les taux de succès en fécondation in vitro. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2008;36(9):940-4.
60. Compléments alimentaires et grossesse : l'Anses recommande d'éviter la multiplication des sources de vitamines et minéraux en l'absence de besoins établis [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2017 [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-et-grossesse-1%E2%80%99anses-recommande-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-multiplication-des>
61. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL.* 1 mai 2014;21(3):D302.
62. Anémie de la grossesse - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/grossesse-complicqu%C3%A9e-par-une-maladie/an%C3%A9mie-de-la-grossesse>
63. Compléments alimentaires et grossesse [Internet]. VIDAL. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-enceinte.html>
64. Nausées et vomissements : que faire ? [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/nausee-vomissement/que-faire-cas-faut-consulter>
65. Remontées acides et reflux gastro-œsophagien de l'adulte : que faire ? [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/que-faire-quand-consulter>
66. Je suis constipé(e) : que faire ? [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/constipation-adulte/que-faire-quand-consulter>
67. Les hémorroïdes au cours de la grossesse [Internet]. VIDAL. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hemorroides/grossesse.html>
68. formulaire pma [Internet]. Forum ameli pour les assurés. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <https://forum-assures.ameli.fr/questions/1398670-formulaire-pma>
69. Quesney L. Rôle du pharmacien d'officine en Normandie dans les traitements de l'infertilité: étude et solutions.
70. Mon livret d'AMP.pdf [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/8927.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8927.pdf)
71. Les effets secondaires de la PMA [Internet]. Perdième Lingerie. 2022 [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.perdieme.com/blogs/infos/procreation-medicalement-assistee-pma-effets-secondaires>
72. Assistance médicale à la procréation - Le Moniteur des Pharmacies n° 3223 du 28/04/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3223/assistance-medicale-a-la-procreation.html>
73. Principaux repères sur les céphalées [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
74. Notice patient - CLOMID 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65338028&typedoc=N>
75. Goëb JL, Férel S, Guetta J, Dutilh P, Dulioust E, Guibert J, et al. Vécus psychologiques des démarches d'assistance médicale à la procréation ☆. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 nov 2006;164(9):781-8.

76. Infertilités : tous concernés ! - Bamp! [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.bamp.fr/>
77. Debaisieux A. Association Célia Fertilité lien accompagnant votre projet parental [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://celia-fertilite.fr/>
78. Association Mam'ensolo [Internet]. Association Mam'enSolo. 2022 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://mamensolo.fr/>
79. Pourquoi cette association d'aide contre l'infertilité ? [Internet]. [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.lescigognesdelespoir.com/pourquoi-cette-association-d\\_aide-contre-l\\_infertilite%C3%A9-1.html](https://www.lescigognesdelespoir.com/pourquoi-cette-association-d_aide-contre-l_infertilite%C3%A9-1.html)
80. Association MAIA [Internet]. Association MAIA. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://maia-asso.org/>
81. Kinésiologie et infertilité [Internet]. Infertiline. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://infertiline.com/autres-sujets-a-propos-de-linfertilite/kinesiologie-et-infertilite/>

## ANNEXE 1

### Fiche d'aide à la dispensation à destination des pharmacies

## Aide à la dispensation des médicaments de l'Assistance Médicale à la Procréation

		<u>Dosages</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Matériel à fournir*</u>	<u>Conservation</u>
<b>Gonadotrophines Extractives</b>	<b>FOSTIMONTKIT</b> (FSH)	75 UI : 3400937609418 150 UI : 3400937609708 225 UI : 3400927436048 300 UI : 3400927436277	Boite de 5 kits à <b>usage unique</b> à <b>reconstituer</b>	SC		<b>Avant ouverture :</b> < 25° pendant 2 ans <b>Après reconstitution :</b> Utiliser immédiatement
		75 UI : Boite de 10 kits : 3400930021101 Boite de 5 kits : 3400930021095 150 UI : Boite de 10 kits : 3400930021132 Boite de 5 kits : 3400930021125	Boite de 5 ou 10 kits à <b>usage unique</b> à <b>reconstituer</b>	SC ou IM	- 5 seringues stériles d'1 ou 2 ml  - 5 aiguilles pour la reconstitution  - 5 aiguilles pour l'injection	<b>Avant ouverture :</b> < 25° pendant 2 ans <b>Après reconstitution :</b> Utiliser immédiatement
	<b>MENOPUR</b> (FSH/LH)	75 UI : 3400935681614	Boite de 5 flacons à <b>reconstituer</b>	SC OU IM		<b>Avant ouverture :</b> entre 2 et 8°C pendant 2 ans <b>Après reconstitution :</b> Utiliser immédiatement
		600 UI : 3400927390920	Boite de 1 flacon <b>Réutilisable</b> <b>9 seringues montées jetables</b> pour l'injection à <b>reconstituer</b>			<b>Avant ouverture :</b> entre 2 et 8°C pendant 3 ans <b>Après reconstitution :</b> < 25° pendant max 28 jours
<b>Gonadotrophines Recombinantes</b>	<b>OVITRELLE</b> (HCG)	250 µg : 3400921709476	Boite de 1 Stylo pré rempli à <b>usage unique</b>	SC		Entre 2 °C et 8 °C pendant 2 ans
		75 UI : 3400927939150 150 UI : 3400927939150 225 UI : 3400927939211 300 UI : 3400927939389 450 UI : 3400927939440	Boite de 1 Stylo pré rempli à <b>usage unique</b>	SC		Entre 2 °C et 8 °C pendant 3 ans Ou < 25°C pendant une durée UNIQUE ne dépassant pas 3 mois sans être à nouveau réfrigéré

<b>ELONVA</b> (FSH)	100 UI : 3400937459013 150 UI : 3400937459181	Boite de 1 Seringue préremplie <b>à usage unique</b>	SC	Entre 2 °C et 8 °C pendant 3 ans Ou < 25°C pendant une durée UNIQUE ne dépassant pas 1 mois sans être à nouveau réfrigéré
	75 UI : 3400935779298  1050 UI : 3400935780188	Boite de 1 flacon <b>à usage unique</b> <b>à reconstituer</b>  Boite de 1 flacon <b>Réutilisable</b> 15 seringues jetables pour l'injection <b>à reconstituer</b>	SC	<b>Avant reconstitution :</b> < 25° pendant maximum 3 ans <b>Apres reconstitution :</b> à utiliser immédiatement  <b>Avant reconstitution :</b> < 25° pendant maximum 2 ans <b>Apres reconstitution :</b> < 25° pendant maximum 28 jours
<b>GONAL-F</b> (FSH)	300 UI : 3400936347977 450 UI : 3400936348059 900 UI : 3400936348110	Boite de 1 stylo prérempli <b>Réutilisable</b> <b>300 UI : 8 aiguilles</b> jetables pour l'injection <b>450 UI : 12 aiguilles</b> jetables pour l'injection <b>900 UI : 20 aiguilles</b> jetables pour l'injection	SC	<b>Avant ouverture :</b> Entre 2 °C et 8 °C pendant 3 ans Ou < 25°C pendant une durée UNIQUE ne dépassant pas 3 mois sans être à nouveau réfrigéré  <b>Apres ouverture :</b> < 25° pendant max 28 jours
<b>OVALEAP</b> (FSH)	300 UI : 34009 279 030 2 1 450 UI : 34009 279 031 9 9 900 UI : 34009 279 032 5 0	Boite de 1 Cartouche <b>Réutilisable</b> <b>300 UI et 450 UI : 10 aiguilles</b> jetables pour l'injection <b>900 UI : 20 aiguilles</b> jetables pour l'injection	SC	<b>Avant ouverture :</b> Entre 2 °C et 8 °C pendant 3 ans Ou < 25°C pendant une durée UNIQUE ne dépassant pas 3 mois sans être à nouveau réfrigéré  <b>Apres ouverture :</b> < 25° pendant max 28 jours
<b>Gonadotrophines Recombinantes</b>				

**OVALEAP PEN :**  
5060632500670

Gratuit  
Dispo chez les  
grossistes

<b>Gonadotrophines Recombiantes</b>					
<b>PUREGON</b> (FSH)	300 UI : 3400935309747 600 UI : 3400935309808 900 UI : 3400936514133	Boite de 1 cartouche <b>Réutilisable</b> 300 ET 600 UI : 6 <b>aiguilles</b> jetables pour l'injection 900 UI : <b>9 aiguilles</b> jetables pour l'injection	SC	<b>PUREGON PEN</b> 3401075763703  Disponible chez les grossistes 1 remboursé tous les deux ans	<b>Avant ouverture</b> : Entre 2 °C et 8 °C pendant 3 ans Ou < 25°C pendant une durée UNIQUE ne dépassant pas 3 mois sans être à nouveau réfrigéré <b>Après ouverture</b> : < 25° pendant max 28 jours
<b>REKOVELLE</b> (FSH)	12 µg : 3400930110980 36 µg : 3400930110997 72 µg : 3400930111000	Boite de 1 stylo prérempli <b>Réutilisable</b> 12 µg : <b>3 aiguilles</b> jetables pour l'injection 36 µg : <b>6 aiguilles</b> jetables pour l'injection 72 µg : <b>9 aiguilles</b> jetables pour l'injection	SC		<b>Avant ouverture</b> : Entre 2 °C et 8 °C pendant 3 ans Ou < 25°C pendant une durée UNIQUE ne dépassant pas 3 mois sans être à nouveau réfrigéré <b>Après ouverture</b> : < 25° pendant max 28 jours
<b>PERGOVERIS</b> (FSH/LH)	300 UI + 150 UI : 3400930089217 450 UI + 225 UI : 3400930089224 900 UI + 450 UI : 3400930089231	Boite de 1 stylo prérempli <b>Réutilisable</b> 300 UI + 150 UI : 5 aiguilles pour l'injection 450 UI + 225 UI : 7 aiguilles pour l'injection 900 UI + 450 UI : 14 aiguilles pour l'injection	SC		<b>Avant ouverture</b> : Entre 2 °C et 8 °C pendant 2 ans  <b>Après ouverture</b> : < 25° pendant max 28 jours
<b>LUVERIS</b> (LH)	75 UI : 1 flacon : 3400935496430 3 flacons : 3400935496669	Boite de 1 ou 3 flacons <b>À reconstituer</b>	SC	- 1 ou 3 seringues stériles d'1 ou 2 ml  - 1 ou 3 aiguilles pour la reconstitution  - 1 ou 3 aiguilles pour l'injection	<b>Avant ouverture</b> : Entre 2 °C et 8 °C pendant 3 ans  <b>Après reconstitution</b> : Utiliser immédiatement



	<u>Dosages</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Matériel à fournir</u>	<u>Conservation</u>	
<b>Agonistes de la GnRH</b>	<b>DECAPEPTYL</b>	0,1 mg LP : 3400932850266	SC	- 7 seringues stériles d'1 ou 2 ml - 7 aiguilles pour la reconstitution - 7 aiguilles pour l'injection	<b>Avant ouverture</b> : 2 ans à température ambiante <b>Après reconstitution</b> : Utiliser immédiatement	
		3 mg LP : 3400933943769	IM		<b>Avant ouverture</b> : 3 ans à température ambiante <b>Après reconstitution</b> : Utiliser immédiatement	
	<b>LUTRELEF</b>	3,2 mg : 3400932843633	Boite de 1 flacon 1 aiguille d'injection à usage unique A reconstituer	SC	Vérifier si elle a l'auto-injecteur <b>LUTREPULSE</b> délivré par le centre de PMA dont la durée d'utilisation est de 3 jour.  Il y a normalement dans la boite de l'auto-injecteur : - 1 seringue stérile de 2 ml - 1 aiguille pour injecter dans l'auto-injecteur (3mm) - 1 seringue de 5 ml - 1 aiguille pour la reconstitution	<b>Avant ouverture</b> : < 25° pendant 3 ans <b>Après reconstitution</b> : Stable pendant 3 jours
		0,2 mg/dose : 3400935352101	Boite de 1 flacon de 60 doses <b>Réutilisable</b>	Solution pour pulvérisation nasale		< 25° pendant 2 ans
<b>CETROTIDE</b>	0,25 mg : 3400935177902	Boite de 1 flacon 1 aiguille d'injection à usage unique A reconstituer	SC		<b>Avant ouverture</b> : Entre 2 °C et 8 °C pendant 2 ans <b>Après reconstitution</b> : Utiliser immédiatement	

Antagonistes de la GnRH		0,25 mg : 1 seringue : 3400935530189 5 seringues : 3400935530240	Boite de 1 ou 5 seringues préremplies à usage unique	SC	Avant ouverture : < 25° pendant 3 ans Après ouverture : Utiliser immédiatement
<b>FYREMADEL</b> (Générique Orgalutran)	0,25 mg : 1 seringue : 3400927517044 5 seringues : 3400927517105	Boite de 1 ou 5 seringues préremplies à usage unique	SC	Avant ouverture : < 25° pendant 2 ans Après ouverture : Utiliser immédiatement	
<b>GANIRELIX</b> <b>THERAMEX</b> (Générique Orgalutran)	0,25 mg : 1 seringue : 34009 302 381 5 8 5 seringues : 34009 302 381 6 5	Boite de 1 ou 5 seringues préremplies à usage unique	SC	Avant ouverture : < 25° pendant 4 ans Après ouverture : Utiliser immédiatement	

### \*Références du matériel à fournir

Matériel	Code CIP
Aiguille pour la reconstitution	- 23 G (bleu) : 6610478 - 22 G (noir) : 6334653 - 20G (jaune) : 6610337 - 19G (crème) : 6179276 - 18G (rose) :6179299
Aiguille pour l'injection	SC : 25mm 16mm 13 mm - 23 G (bleu) : 6610478 - 25G (orange) : 6610633 - 26 G(marron) : 7004171 - 30G (jaune) : 6063131 IM : 40 mm - 20G (jaune) : 6053210 - 21G (vert) : 6610490 - 22G (noir) : 6179282
Seringue sans aiguille	2 ml : 6017432 5 ml : 206017434
Seringue montée pour l'injection	- SC : 25G (orange) : 6567653 - SC : 23G (bleu) : 6567647 - IM: 21G (vert) : 6567564
<b>PUREGON PEN</b>	<b>3401075763703</b>
<b>OVALEAP PEN</b>	<b>5060632500670</b>

## ANNEXE 2

### Fiches d'aides à l'administration à destination des patientes

# FOSTIMONKIT SC

75, 150, 225 ET 300 UI

Boîte de 5 kits à usage unique à reconstituer



## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie
- 1 flacon de poudre
- 1 aiguille d'injection SC
- 1 aiguille de reconstitution
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

1

Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool



2

Retirez le capuchon de la seringue pré-remplie, montez l'aiguille de reconstitution (aiguille longue) sur la seringue et retirez ensuite son capuchon



3

Injectez doucement le solvant dans le flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc.



Appuyez fermement sur le piston pour faire descendre toute la solution

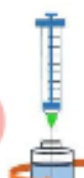
4

Une fois la poudre dissoute, laissez la seringue en place, retournez le flacon tête en bas puis aspirez doucement la solution. Assurez vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.

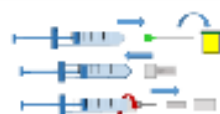


5

Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon



8



Remplacez l'aiguille de reconstitution par l'aiguille fine pour l'injection sous-cutanée. Poussez la contre le réservoir de la seringue, puis tournez-la légèrement pour s'assurer qu'elle est bien vissée. Jetez l'aiguille de reconstitution dans le collecteur DASRI. Enlevez le capuchon de la nouvelle aiguille.

9

Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent.



Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

6

Si la dose à injecter correspond à la dose d'un seul flacon (75 UI ou 150 UI), passer à l'étape 8

Si la dose prescrite excède ou est inférieure à la dose contenue dans 1 flacon reportez-vous au tableau ci-joint. Si plusieurs flacons sont nécessaires, répétez les étapes 3, 4 et 5 avec d'autres flacons de poudre. Utilisez la solution préalablement préparée comme solvant lors de l'étape 3.

7

Dose prescrite (UI)	Nombre de flacons (fl) de poudre	V Injecté (mL)
37,5	1 fl de 75 UI	0,5
50	1 fl de 75 UI	0,75
75	1 fl de 75 UI	1
112,5	1 fl de 150 UI	0,75
150	1 fl de 150 UI	1
225	1 fl de 150 UI + 1 fl de 75 UI OU 3 fl de 75 UI	1
300	2 fl de 150 UI	1
450	3 fl de 150 UI	1

10

Désinfectez la zone avec de l'alcool

Pincez fermement la peau entre vos doigts.



De l'autre main enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45 ou 90 degrés.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

11

Retirez immédiatement l'aiguille et appuyez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection.



Massez afin d'aider à disperser la solution de FOSTIMONKIT et à soulager tout inconfort.

12



Toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans le collecteur DASRI

# FERTISTARTKIT SC

75 et 150 UI

Boîte de 5 ou 10 kits à usage unique à reconstituer

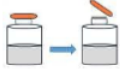


## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie
- 1 flacon de poudre
- 1 aiguille d'injection SC
- 1 aiguille de reconstitution
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

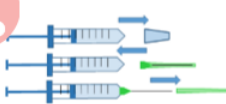
1

Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool



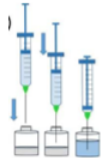
2

Retirez le capuchon de la seringue pré-remplie, montez l'aiguille de reconstitution (aiguille longue) sur la seringue et retirez ensuite son capuchon



3

Injectez doucement le solvant dans le flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc.



Appuyez fermement sur le piston pour faire descendre toute la solution



4

Une fois la poudre dissoute, laissez la seringue en place, retournez le flacon tête en bas puis aspirez doucement la solution. Assurez vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.



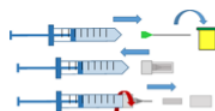
5

Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon



8

Remplacez l'aiguille de reconstitution par l'aiguille fine pour l'injection sous-cutanée. Poussez la contre le réservoir de la seringue, puis tournez-la légèrement pour s'assurer qu'elle est bien vissée. Jetez l'aiguille de reconstitution dans le collecteur DASRI. Enlevez le capuchon de la nouvelle aiguille.



9

Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.



6

Si la dose à injecter correspond à la dose d'un seul flacon (75 UI ou 150 UI), passer à l'étape 8

7

Si la dose prescrite excède ou est inférieure à la dose contenue dans 1 flacon reportez-vous au tableau ci-joint. Si plusieurs flacons sont nécessaires, répéter les étapes 3, 4 et 5 avec d'autres flacons de poudre. Utilisez la solution préalablement préparée comme solvant lors de l'étape 3.

Dose prescrite (UI)	Nombre de flacons (fl) de poudre	V injecté (mL)
37,5	1 fl de 75 UI	0,5
50	1 fl de 75 UI	0,75
75	1 fl de 75 UI	1
112,5	1 fl de 150 UI	0,75
150	1 fl de 150 UI	1
225	1 fl de 150 UI + 1 fl de 75 UI OU 3 fl de 75 UI	1
300	2 fl de 150 UI	1
450	3 fl de 150 UI	1

10

Désinfectez la zone avec de l'alcool

Pincez fermement la peau entre vos doigts.



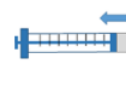
De l'autre main enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45 ou 90 degrés.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

11

Retirez immédiatement l'aiguille et appuyez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection.



Massez afin d'aider à disperser la solution de FOSTIMONKIT et à soulager tout inconfort.

12

Toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans le collecteur DASRI



# MENOPUR 75 UI SC



Boîte de 5 flacons à usage unique à reconstituer

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

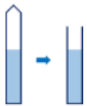
- 1 seringue de 1 ou 2 ml
- 1 ampoule contenant le solvant
- 1 flacon de poudre
- 1 aiguille d'injection SC
- 1 aiguille de reconstitution
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

1



Retirez le capuchon protecteur du flacon de poudre  
Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool

2



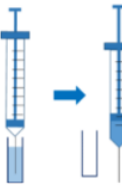
Tapotez le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide qui pourrait se trouver dans l'embout. Cassez l'extrémité de l'ampoule au niveau du point bleu.

3



fixez la grande aiguille sur la seringue vide

4



Introduisez l'aiguille jusqu'au fond de l'ampoule et prélevez tout le solvant, en tirant doucement sur le piston de la seringue

5



Injectez doucement le solvant contre la paroi du flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc. N'injectez pas directement dans la poudre

6

Tournez doucement le flacon, sans enlever la seringue, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute

7



Gardez le flacon en position tête en bas puis aspirez doucement la solution. Assurez vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.

8



Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon

8

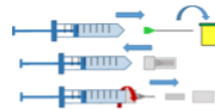
Si la dose à injecter correspond à la dose d'un seul flacon (75 UI), passer à l'étape 10

9

Si la dose à injecter est de 150 UI, reconstituez un 2ème flacon de poudre avec 1 ml de la solution obtenue à l'étape 8. Refaire les étapes 5,6, 7 et 8.

Si la dose est de 225 UI, renouvelez cette étape encore une fois avec un 3ème flacon de poudre.

10



Remplacez l'aiguille de reconstitution par l'aiguille fine pour l'injection sous-cutanée. Poussez la contre le réservoir de la seringue, puis tournez-la légèrement pour s'assurer qu'elle est bien vissée. Jetez l'aiguille de reconstitution dans le collecteur DASRI.

Enlevez le capuchon de la nouvelle aiguille.

11



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

12



Désinfectez la zone avec de l'alcool

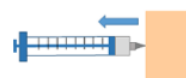
Pincez fermement la peau entre vos doigts.

De l'autre main enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45 ou 90 degrés.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

13



Retirez immédiatement l'aiguille et appuyez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection.

Massez afin d'aider à disperser la solution de FOSTIMONKIT et à soulager tout inconfort.

14



Toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans le collecteur DASRI

# MENOPUR 600 UI SC



Boîte de 1 flacon réutilisable  
à reconstituer

1



Retirez le capuchon protecteur du flacon de poudre  
Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool

2



fixez la grande aiguille sur la seringue

3



Injectez doucement le solvant dans le flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc avec la seringue pré-remplie.  
Lâcher le piston et laissez-le se relever seul pendant 10 secondes.

4

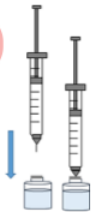
Tournez doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute. Elle doit être limpide et sans particules

5



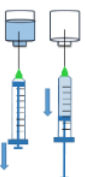
Jetez la seringue de reconstitution et l'aiguille dans le collecteur DASRI

6



Prenez la seringue graduée et monté.  
Piquez au milieu du bouchon du flacon

7



Retournez le flacon en position tête en bas puis aspirez doucement la solution.  
Prelevez seulement la dose prescrite à l'aide des graduations de la seringue  
Assurez vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie
- 1 flacon de poudre
- 1 aiguille de reconstitution
- 1 seringue montées vide
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

8



Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon



**GARDER LE FLACON CAR IL EST REUTILISABLE**

9



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

10



Désinfectez la zone avec un coton imbibé d'alcool

11



Désinfectez la zone avec de d'alcool

Pincez fermement la peau entre vos doigts.

De l'autre main enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45 ou 90 degrés.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

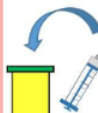
12



Retirez immédiatement l'aiguille et appuyez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection.

Massez afin d'aider à disperser la solution et à soulager tout inconfort.

13



Toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans le collecteur DASRI

# OVITRELLE SC

Boîte de 1 stylo pré-rempli à usage unique

## FIXATION DE L'AIGUILLE

1



Enlevez la languette puis vissez l'embout fileté du stylo prérempli Ovitrelle® dans le capuchon extérieur de l'aiguille jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance.

2



Enlevez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement.



Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard pour enlever l'aiguille du stylo prérempli après injection.

3



Tenez le stylo prérempli d'Ovitrelle® avec l'aiguille pointée vers le haut.

Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le.

4

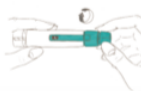
## VÉRIFIER ET ENLEVER LES BULLES D'AIR



- Si vous voyez une (ou plusieurs) minuscule(s) goutte(s) à l'extrémité de l'aiguille, passez à l'étape 5.

- Si vous ne voyez pas une (ou plusieurs) minuscule(s) goutte(s) à l'extrémité de l'aiguille :

-Tournez doucement le bouton de sélection de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'un point (·) apparaisse sur l'écran d'affichage de dose.



Si vous dépassez cette position, retournez simplement le bouton de sélection de dose en arrière jusqu'au point (·).

-Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et tapotez doucement sur le réservoir.



-Poussez le bouton de sélection de la dose aussi loin que possible. Une goutte minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille ; cela indique que le stylo prérempli est prêt pour l'injection.

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 stylo pré-rempli ovitrelle
- 1 aiguille d'injection contenue dans la boîte
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

5

## SÉLECTIONNER LA DOSE



- Tournez délicatement le bouton de sélection de dose dans le sens des aiguilles d'une montre. Une ligne droite apparaîtra sur l'écran d'affichage de dose.
- Selon la prescription de votre médecin, comptez le nombre de clics que vous entendez.



## INJECTER

6



Choisissez un site d'injection dans la région indiquée ci-contre.

7



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

8



Tenez le stylo d'une seule main et insérez lentement l'intégralité de l'aiguille dans la peau.

9



Appuyez à fond sur le bouton de sélection de dose et maintenez-le enfoncé pendant un minimum de 5 secondes pour vous assurer d'injecter la totalité de la dose. La dose indiquée sur l'écran d'affichage de dose doit alors retourner à « 0 ». Cela confirme que la dose a été administrée en totalité.

10



Après un minimum de 5 secondes, retirez l'aiguille de la peau tout en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé.

11



Avec un coton imbibé d'alcool, appuyez doucement sur le site d'injection pendant quelques secondes.

## APRÈS L'INJECTION

12



Vérifiez que l'écran d'affichage de dose indique bien « 0 ».

13



Remplacez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille usagée.

14



Jetez l'aiguille usagée dans le collecteur DASRI

Remplacez le capuchon du stylo puis rapporte-le à la pharmacie.



# BEMFOLA SC

75, 150, 225, 300 et 450 UI

Boîte de 1 stylo pré-rempli  
à usage unique

## FIXATION DE L'AIGUILLE

1



Enlevez la languette puis vissez l'embout fileté du stylo prérempli Bemfola® dans le capuchon extérieur de l'aiguille jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance.



Attention : ne poussez pas le bouton de sélection de dose pendant que vous vissez l'aiguille.

2



Enlevez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement.

Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard pour enlever l'aiguille du stylo prérempli après injection.



3



Tenez le stylo prérempli avec l'aiguille pointée vers le haut. Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le.

## SÉLECTION DE LA DOSE

4



Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement sur le stylo de façon à faire remonter d'éventuelles bulles d'air

5



Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et poussez le bouton de sélection de dose jusqu'au bout.



La barre d'activation disparaît et une petite quantité de liquide jaillit. Si le liquide ne jaillit pas, le stylo ne doit pas être utilisé.

6



Tournez le bouton de sélection de dose jusqu'à ce que la dose souhaitée (barre de dose) apparaisse sur l'écran d'affichage. Le stylo est prêt pour l'injection.



n'appuyez pas sur le bouton de sélection de dose

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 stylo pré-rempli
- 1 aiguille d'injection contenue dans la boîte
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

## INJECTER

7



Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.

8



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

9



Pincez légèrement la peau et enfoncez l'aiguille d'injection d'un coup franc avec un angle de 45° à 90°.

Une fois l'aiguille insérée, appuyez sur le bouton de sélection de dose jusqu'au bout. Appuyez sur le bouton lentement et en continu ; la barre de dose disparaît.

10



À la fin de l'injection la barre de dose disparaît complètement derrière l'écran d'affichage

Attendez 5 secondes puis retirez l'aiguille d'injection.

11



Après avoir retiré l'aiguille, nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires. L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.

## APRÈS L'INJECTION

12



Remplacez le capuchon extérieur de l'aiguille et dévissez l'aiguille usagée. Jetez l'aiguille usagée dans le collecteur DASRI

13



Remplacez le capuchon du stylo puis rapporte-le à la pharmacie.

# ELONVA SC

100 et 150 µg

Boîte de 1 seringue pré-rempli à usage unique

100 µg : >36 ans et <60kg

150 µg : >36 ans et >69kg

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie
- 1 aiguille d'injection contenue dans la boîte
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

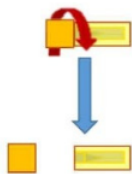
## FIXATION DE L'AIGUILLE

1



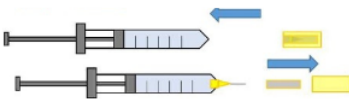
Enlevez le capuchon de la seringue pré-remplie

2



Dévisser la sécurité de l'aiguille d'injection

3



Enlevez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement.



Bien vérifier que la solution soit limpide et incolore

4



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent.

Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

## INJECTER

5



Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.

6



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

7



Pincez légèrement la peau et enfoncez l'aiguille d'injection d'un coup franc avec un angle de 45° à 90°.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

8



Attendez 5 secondes. Puis retirez l'aiguille doucement.

9

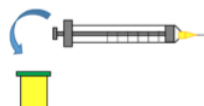


Après avoir retiré l'aiguille, qui va se rétracter automatiquement, nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.

L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.

## APRÈS L'INJECTION

10



Jetez la seringue immédiatement après l'injection l'aiguille usagée dans le collecteur DASRI car elle n'est pas réutilisable.

# GONAL-F SC

75 UI

Boîte de 1 flacon  
à reconstituer  
à usage unique

1



Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool

2



Retirez le capuchon de la seringue pré-remplie, montez l'aiguille de reconstitution (aiguille longue) sur la seringue et retirez ensuite son capuchon

3



Injectez doucement le solvant dans le flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc avec la seringue pré-remplie. Lâcher le piston et laissez-le se relever seul pendant 10 secondes.

4

Tournez doucement le flacon, sans enlever la seringue, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute

5



Retournez le flacon en position tête en bas puis aspirez doucement la solution. Prelevez seulement la dose prescrite à l'aide des graduations de la seringue.

Assurez vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.

6

Si la dose à injecter est de 150 UI reconstituez un 2ème flacon de poudre avec 1 ml de la solution obtenue à l'étape 5. Refaire les étapes 3,4 et 5. Si la dose est de 225 UI, renouvelez cette étape encore une fois avec un 3ème flacon de poudre. Sinon passez à l'étape 7 directement

7



Remplacez l'aiguille de reconstitution par l'aiguille fine pour l'injection sous-cutanée. Poussez la contre le réservoir de la seringue, puis tournez-la légèrement pour s'assurer qu'elle est bien vissée. Jetez l'aiguille de reconstitution dans le collecteur DASRI. Enlevez le capuchon de la nouvelle aiguille.



## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue de solvant
- 1 aiguille d'injection contenue dans la boîte
- 1 aiguille de reconstitution
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

8



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

9



Choisissez un site d'injection dans la région indiquée ci-contre.

10



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

11



Pincez légèrement la peau et enfoncez l'aiguille d'injection d'un coup franc avec un angle de 45° à 90°.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

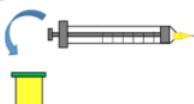
12



Retirez l'aiguille et nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires.

## APRÈS L'INJECTION

13



Jetez la seringue immédiatement après l'injection l'aiguille usagée dans le collecteur DASRI car elle n'est pas réutilisable.

# GONAL-F SC

1050 UI

Boîte de 1 flacon réutilisable  
à reconstituer



## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie montée
- 1 flacon de poudre
- 1 seringue montées vide graduée
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

1



Retirez le capuchon protecteur du flacon de poudre  
Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool

2



Prenez la seringue pré-remplie montée et enlevez le capuchon

3



Injectez doucement le solvant dans le flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc avec la seringue pré-remplie.  
Lâcher le piston et laissez-le se relever seul pendant 10 secondes.

4



Jetez la seringue de reconstitution et l'aiguille dans le collecteur DASRI



**CE FLACON CONTIENT PLUSIEURS DOSES D'INJECTION, CONSERVEZ LE**

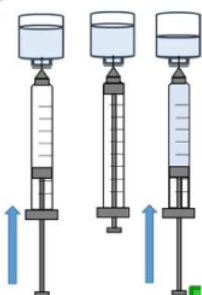
Tournez doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute. Elle doit être limpide et sans particules

5



Prenez la seringue graduée et montée avec l'aiguille d'injection vide, remplissez-la d'air puis piquez au milieu du bouchon du flacon

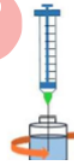
6



Retournez le flacon en position tête en bas, injectez la totalité de l'air puis aspirez doucement la solution.

Prelevez seulement la dose prescrite à l'aide des graduations de la seringue Assurez vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.

7



Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon



**GARDER LE FLACON CAR IL EST REUTILISABLE**

8



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

9



Choisissez un site d'injection dans les région indiquée ci-contre.

10



Désinfectez la zone avec de d'alcool

11



Pincez fermement la peau entre vos doigts.

De l'autre main enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45 ou 90 degrés.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

12



Retirez immédiatement l'aiguille et appuyez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection.

Massez afin d'aider à disperser la solution de FOSTIMONKIT et à soulager tout inconfort.

13



Toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans le collecteur DASRI

# GONAL-F SC

300, 450 et 900UI

Boite de 1 stylo pré-rempli  
RÉUTILISABLE



## PRÉPARATION DU STYLO

**1** Retirez le capuchon du stylo



**2** Prenez une aiguille neuve fournie avec le stylo et retirez la languette. Jetez l'aiguille si la languette est endommagée.



**3** Vissez l'embout fileté du stylo prérempli dans le capuchon extérieur de l'aiguille



Enlevez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement. Laissez le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

**!** Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard pour enlever l'aiguille du stylo prérempli après injection.

## VÉRIFIER ET ENLEVER LES BULLES D'AIR

**4** Regardez le réservoir, Si vous ne remarquez pas de grosse bulle d'air, le stylo prérempli est prêt à être utilisé. Allez directement à l'étape 7



Une grosse bulle d'air est une bulle d'air qui remplit complètement l'extrémité du réservoir lorsque le stylo pré-rempli est tenu à la verticale avec l'aiguille pointée vers le haut. S'il y en a une il faut l'éliminer.

**!** Ne vous souciez pas des petites bulles d'air qui restent collées à la paroi

**5** Tournez doucement le bouton de sélection de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la marque 25 précédée d'un point (·) s'affiche sur l'écran d'affichage de dose.

Si vous dépassez cette position, retournez simplement le bouton de sélection de dose en arrière jusqu'à la marque.

**6** Enlevez le capuchon et tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et tapotez doucement sur le réservoir pour faire monter les bulles.

Poussez le bouton de sélection. Une goutte minuscule se formera à l'extrémité de l'aiguille ; cela indique que le stylo pré-rempli est prêt pour l'injection.

## PRÉPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 stylo pré-rempli REUTILISABLE
- 1 des aiguilles d'injection contenues dans la boîte
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

## SELECTIONNER LA DOSE

**7** Utilisez le journal de traitement fourni dans la boîte afin de noter la quantité de GONAL-f utilisée à chaque fois

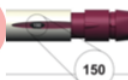
Jour	Date	Contenance du stylo (UI)	Dose de ce jour (UI)	Quantité restante dans le stylo (UI)
1	10/06/2011	450	150	450 - 150 = 300
2	11/06/2011	300	150	300 - 150 = 150

**8** Sélectionnez la dose prescrite par le médecin en tournant le bouton de sélection de dose jusqu'à la lire sur l'écran d'affichage.



Si vous avez dépassé votre dose, tournez simplement le bouton de sélection de dose dans le sens inverse jusqu'à atteindre la dose correcte..

**9** Vérifiez la dose sélectionnée sur l'écran d'affichage avant de passer à l'étape suivante.



**10** Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.



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



**12** Introduisez doucement l'aiguille dans la peau puis appuyez à fond sur le bouton



laissez l'aiguille dans la peau, en maintenant le bouton enfoncé, pendant 10 secondes.

**13** Retirez l'aiguille en maintenant le bouton enfoncé et vérifiez que l'écran indique 0.



Si l'écran indique une dose différente de 0, cela signifie que le stylo est vide. La valeur indiquée correspond à la dose qu'il reste à injecter pour atteindre la dose prescrite. Il faudra utiliser un nouveau stylo et injecter la dose restante.

## APRÈS L'INJECTION

**14** Remplacez le capuchon extérieur de l'aiguille sur celle-ci, saisissez-le puis dévissez l'aiguille en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Jetez l'aiguille dans le collecteur DASRI, refermez le stylo et conservez le à température ambiante pendant max 28 jours

# OVALEAP PEN SC

300, 450 et 900UI

Boite de 1 cartouche  
RÉUTILISABLE

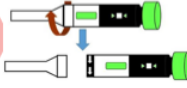
## PRÉPARATION DU STYLO

1



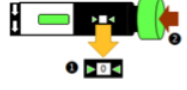
Retirez le capuchon du stylo

2



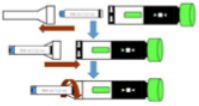
Dévissez les deux pièces du stylo pour pouvoir y introduire la cartouche

3



Vérifier que l'écran d'affichage indique 0, si ce n'est pas le cas, poussez le bouton de correction de dose

4



Placez la cartouche avec sa partie colorée dans la partie du stylo ou l'aiguille s'emboîtera puis revissez les deux pièces du stylo.

5



Prenez une aiguille neuve fournie avec le stylo et retirez la languette. Jetez l'aiguille si la languette est endommagée.

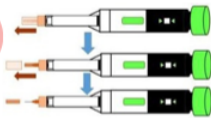
6



Emboitez et vissez l'aiguille sur le stylo.

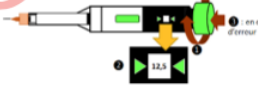
## VERIFICATION DE L'ÉCOULEMENT

7



Enlevez le capuchon de l'aiguille

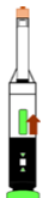
8



Avant chaque utilisation il faut purger le stylo. Pour cela tournez le dispositif de la partie postérieure du stylo dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la dose de 12,5 UI apparaisse dans le viseur

Si vous dépassez la dose, vous pouvez revenir en arrière en appuyant sur la partie supérieure du stylo

9



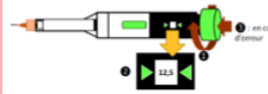
Poussez la pièce verte intermédiaire vers l'aiguille jusqu'à voir apparaître une minuscule gouttelette.

## PRÉPARER LE MATÉRIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 stylo OVALEAP PEN
- 1 cartouche pleine
- 1 des aiguilles d'injection contenues dans la boîte
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

## SELECTIONNER LA DOSE

10



Tournez le dispositif de la partie postérieure du stylo dans le sens des aiguilles d'une montre, de la même manière qu'à l'étape 3, jusqu'à ce que la dose prescrite s'affiche dans le viseur

!

Si vous dépassez la dose, vous pouvez revenir en arrière en appuyant sur la partie supérieure du stylo

## INJECTION DE LA DOSE

11



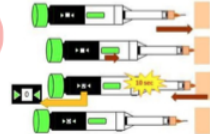
Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.

12



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

13



Pincez fermement la peau entre vos doigts. De l'autre main enfoncez doucement avec un angle de 90 degrés.

Poussez le piston vert situé sur le côté du stylo jusqu'au bout. Laissez l'aiguille dans la peau, en maintenant le bouton enfoncé, pendant 10 secondes. Retirez ensuite le stylo délicatement.

14



Massez la zone d'injection pendant quelques secondes.

## APRÈS L'INJECTION

15



Dévissez l'aiguille en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Jetez l'aiguille dans le collecteur DASRI, Refermez le stylo et conservez-le à température ambiante pendant max 28 jours si la cartouche n'est pas vide



# PUREGON PEN SC

300, 600 et 900UI

Boite de 1 cartouche  
RÉUTILISABLE

## PRÉPARATION DU STYLO

1



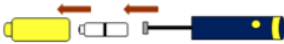
Retirez le capuchon du stylo

2



Dévissez les deux pièces du stylo pour pouvoir y introduire la cartouche

3



Prenez la cartouche et nettoyez la partie métallique avec une compresse imbibée d'alcool.

Placez la cartouche avec sa partie métallique dans la partie jaune du stylo ou l'aiguille s'emboîtera.

4



Revissez les deux pièces du stylo de manière à ce que la flèche sur la partie jaune se place face à la barre comme sur le dessin. Sinon revissez.

5

Nettoyez l'extrémité de la partie jaune ou va se fixer l'aiguille avec un coton imbibé d'alcool

6



Prenez une aiguille neuve fournie avec le stylo et retirez la languette. Jetez l'aiguille si la languette est endommagée.

7



Emboîtez et vissez l'aiguille sur le stylo.

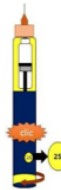
## VERIFICATION DE L'ÉCOULEMENT

8



Enlevez le capuchon de l'aiguille

9



Tournez la molette de dosage jusqu'à entendre un clic et tapotez sur le côté du stylo pour faire remonter les bulles vers l'aiguille

10



Poussez le bouton d'injection jusqu'au bout (situé sur l'extrémité bleue du stylo) jusqu'à voir apparaître quelques gouttes de produit

## PRÉPARER LE MATÉRIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 stylo PUREGON PEN
- 1 des aiguilles d'injection contenues dans la boîte
- 1 cartouche pleine
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

## SELECTIONNER LA DOSE

10



Tournez la molette de dosage jusqu'à la quantité prescrite par le médecin. Si la dose restante dans le stylo n'est pas suffisante, injecter ce qu'il reste dans cette cartouche puis recommencer depuis l'étape 2 avec une nouvelle et injecter la dose qu'il manque

!

Si vous dépassez la dose, il ne faut surtout pas revenir en arrière, tournez alors la molette jusqu'au bout (après 450 UI) puis poussez le bouton jusqu'au bout jusqu'à ce que le cadran indique de nouveau 0

## INJECTION DE LA DOSE

11



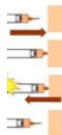
Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.

12



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

13



Pincez fermement la peau entre vos doigts. De l'autre main enfoncez l'un coup sec avec un angle de 90 degrés.

14



Appuyez sur la zone d'injection pendant quelques secondes sans faire de mouvement avec un coton imbibé d'alcool

Poussez le piston vert situé sur le côté du stylo jusqu'au bout. Laissez l'aiguille dans la peau, en maintenant bouton enfoncé, pendant 5 secondes. Retirez ensuite le stylo délicatement.

## APRÈS L'INJECTION

15



Dévissez l'aiguille en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

16



Jetez l'aiguille dans le collecteur DASRI, ainsi que la cartouche si elle est VIDE. Sinon refermez le stylo et conservez le à température ambiante pendant max 28 jours

# REKOVELLE SC

12, 36 et 72 µg

Boîte de 1 stylo pré-rempli  
Réutilisable

## FIXATION DE L'AIGUILLE

1



Prenez une aiguille neuve fournie avec le stylo et retirez la languette. Jetez l'aiguille si la languette est endommagée.

2



Retirez le capuchon du stylo

3



Fixez l'aiguille en la vissant. Lorsque vous ressentirez une légère résistance, l'aiguille sera bien fixée.

4



Enlevez le capuchon extérieur de l'aiguille en le tirant doucement.

!

Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard pour enlever l'aiguille du stylo prérempli après injection.

5



Tenez le stylo prérempli avec l'aiguille pointée vers le haut. Retirez délicatement le capuchon intérieur vert et jetez-le.

## AMORCAGE

Amorcez votre stylo seulement la première fois que vous l'utilisez.

Effectuez les étapes 6 à 8, même si vous ne voyez pas de bulles d'air.

Si le stylo a déjà été utilisé, passez directement à l'étape 9.

6



Tournez le sélecteur de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'un symbole de gouttelette s'aligne avec l'indicateur de dose.

!

Si vous dépassez le symbole, vous pouvez revenir en arrière en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre

7



Tapotez sur le côté du stylo pour faire remonter les bulles vers l'aiguille

8



Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et poussez le bouton d'injection jusqu'à voir le chiffre 0 aligné avec l'indicateur de dose. Une goutte doit sortir de l'aiguille, sinon refaire les étapes 6, 7 et 8. Après 5 échecs, changez d'aiguille.

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 stylo pré-rempli
- 1 aiguille d'injection contenue dans la boîte
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

## SELECTIONNER LA DOSE

9



Tournez la molette jusqu'à ce que la quantité prescrite par le s'aligne avec l'indicateur de dose.

!

Si vous dépassez la dose, vous pouvez tourner dans l'autre sens sans perte de médicament

Si la dose restante dans le stylo n'est pas suffisante, injecter ce qu'il reste dans cette cartouche puis recommencer depuis l'étape 2 avec une nouvelle et injecter la dose qu'il manque

Exemples de doses prescrites (en microgrammes)	0,33	0,66 (dose d'amorçage)	2,33	11,00	12,33
Dose à sélectionner sur le stylo	0 et 1 trait (Sélectionner 0 plus 1 click)	0 et 2 traits (Sélectionner 0 plus 2 clicks)	2 et 1 trait (Sélectionner 2 plus 1 click)	11 (Sélectionner 11)	12 et 1 trait (Sélectionner 12 plus 1 click)
Fenêtre d'affichage de dose pour les exemples de doses prescrites					

## INJECTER

10



Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.

11



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

12



Pincez légèrement la peau et enfoncez l'aiguille d'injection d'un avec un angle de 90°.

13



Poussez le piston jusqu'au bout. Laissez l'aiguille dans la peau, en maintenant bouton enfoncé, pendant 5 secondes.

14



Retirez ensuite le stylo délicatement. Appuyez sur la zone d'injection pendant quelques secondes sans faire de mouvement avec un coton imbibé d'alcool

## APRÈS L'INJECTION

15



Remettez le capuchon extérieur de l'aiguille puis dévissez la en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

16



Jetez l'aiguille dans le collecteur DASRI puis refermez le stylo et conservez le à température ambiante pendant max 28 jours



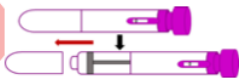
# PERGOVERIS SC

(300+150),(450+225), (900+450)

Boite 1 stylo pré-rempli  
RÉUTILISABLE

## PRÉPARATION DU STYLO

1



Retirez le capuchon du stylo

2



Fixez l'aiguille en la vissant. Lorsque vous ressentirez une légère résistance, l'aiguille sera bien fixée.

3

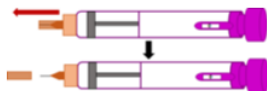


Enlevez le capuchon extérieur de l'aiguille



Mettez-le de côté ; vous en aurez besoin plus tard pour enlever l'aiguille du stylo prérempli après injection.

4



Enlevez le capuchon intérieur de l'aiguille

## AMORCAGE

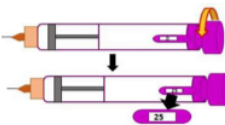
5

Amorcez votre stylo seulement la première fois que vous l'utilisez. Si le stylo a déjà été utilisé, passez directement à l'étape 10.

6

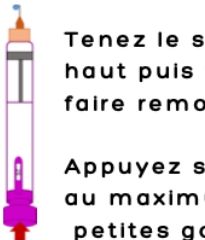
vérifiez la présence de gouttelettes à l'extrémité de l'aiguille. Si vous en voyez une passez à l'étape 10, sinon passez à l'étape 7

7



Tournez la molette jusqu'à ce que la dose de 25 UI s'affiche sur l'écran.

8



Tenez le stylo avec l'aiguille vers le haut puis tapotez doucement pour faire remonter les bulles.

Appuyez sur le piston en l'enfonçant au maximum. Une ou plusieurs petites gouttelette doivent sortir. Si ce n'est pas le cas, recommencez à partir de l'étape 7

9



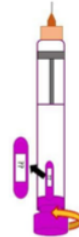
Après avoir relâché, l'écran doit afficher la dose "0"

## PRÉPARER LE MATÉRIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 stylo pré-rempli PERGOVERIS
- 1 des aiguilles d'injection contenues dans la boîte
- 1 cartouche pleine
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

## SELECTIONNER LA DOSE

10



Tournez la molette de dosage jusqu'à la quantité prescrite par le médecin.

Si la dose restante dans le stylo n'est pas suffisante, injecter ce qu'il reste dans ce stylo puis compléter avec un nouveau en



Vous pouvez revenir en arrière, tournez alors la molette dans le sens inverse pour revenir à la dose

## INJECTION DE LA DOSE

10



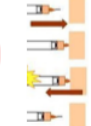
Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.

11



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

12



Pincez fermement la peau entre vos doigts.

De l'autre main enfoncez avec un angle de 90 degrés.

Poussez sur le piston jusqu'au bout. Laissez l'aiguille dans la peau, en maintenant le piston enfoncé pendant 5 secondes. Retirez ensuite le stylo délicatement. Vérifiez que la mention 0 s'affiche.

Si l'écran indique une dose différente de 0, cela signifie que le stylo est vide. La valeur indiquée correspond à la dose qu'il reste à injecter pour atteindre la dose prescrite. Il faudra utiliser un nouveau stylo.

13



Appuyez sur la zone pendant quelques secondes avec un coton imbibé d'alcool

## APRÈS L'INJECTION

14



Remettez le capuchon de l'aiguille et dévissez-la en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre après

15

Jetez l'aiguille dans le collecteur DASRI.

16

Refermez le stylo et conservez-le à température ambiante pendant max 28 jours

# LUVERIS 75 UI SC

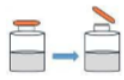
Boite de 1 ou 3 flacons à usage unique à reconstituer



## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

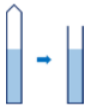
- 1 seringue de 1 ou 2 ml
- 1 ampoule contenant le solvant
- 1 flacon de poudre
- 1 aiguille d'injection SC
- 1 aiguille de reconstitution
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

1



Retirez le capuchon protecteur du flacon de poudre  
Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool

2



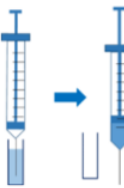
Tapotez le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide qui pourrait se trouver dans l'embout. Cassez l'extrémité de l'ampoule au niveau du point coloré. Posez-la verticalement sur le plan de travail

3



fixez la grande aiguille sur la seringue vide et enlevez le capuchon

4



Introduisez l'aiguille jusqu'au fond de l'ampoule et prélevez tout le solvant, en tirant doucement sur le piston de la seringue

5

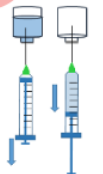


Injectez doucement le solvant contre la paroi du flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc.  
N'injectez pas directement dans la poudre

6

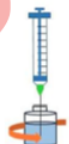
Tournez doucement le flacon, sans enlever la seringue, sans agiter, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute

7



Mettez le flacon en position tête en bas puis aspirez doucement la solution. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.

8



Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon

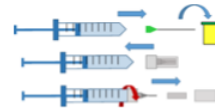
9

Si la dose à injecter correspond à la dose d'un seul flacon (75 UI), passer à l'étape 10

Si la dose à injecter est de 150 UI, reconstituez un 2ème flacon de poudre avec 1 ml de la solution obtenue à l'étape 8. Refaire les étapes 5, 6, 7 et 8.

Si la dose est de 225 UI, renouvelez cette étape encore une fois avec un 3ème flacon de poudre.

10



Remplacez l'aiguille de reconstitution par l'aiguille fine pour l'injection sous-cutanée. Poussez la contre le réservoir de la seringue, puis tournez-la légèrement pour s'assurer qu'elle est bien vissée.

Jetez l'aiguille de reconstitution dans le collecteur DASRI.

Enlevez le capuchon de la nouvelle aiguille.

11



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

12



Désinfectez la zone avec de l'alcool

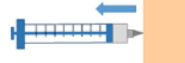
Pincez fermement la peau entre vos doigts.

De l'autre main enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45 ou 90 degrés.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

13



Retirez immédiatement l'aiguille et appuyez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection.

Massez afin d'aider à disperser la solution et à soulager tout inconfort.

14



Toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans le collecteur DASRI

# DECAPEPTYL 0,1 mg SC



Boîte de flacons à usage unique à reconstituer

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

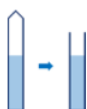
- 1 seringue de 1 ou 2 ml
- 1 ampoule contenant le solvant
- 1 flacon de poudre
- 1 aiguille d'injection SC
- 1 aiguille de reconstitution
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

1



Retirez le capuchon protecteur du flacon de poudre. Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool.

2



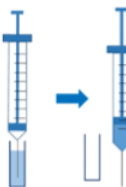
Tapotez le haut de l'ampoule pour faire descendre le liquide qui pourrait se trouver dans l'embout. Cassez l'extrémité de l'ampoule au niveau du point coloré. Posez-la verticalement sur le plan de travail.

3



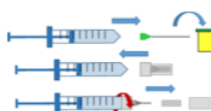
fixez la grande aiguille sur la seringue vide et enlevez le capuchon.

4



Introduisez l'aiguille jusqu'au fond de l'ampoule et prélevez tout le solvant, en tirant doucement sur le piston de la seringue.

9



Remplacez l'aiguille de reconstitution par l'aiguille fine pour l'injection sous-cutanée.

Poussez la contre le réservoir de la seringue, puis tournez-la légèrement pour s'assurer qu'elle est bien vissée.

Jetez l'aiguille de reconstitution dans le collecteur DASRI.

Enlevez le capuchon de la nouvelle aiguille.

5



Injectez doucement le solvant contre la paroi du flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc. N'injectez pas directement dans la poudre.

6

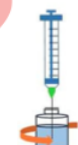
Tournez doucement le flacon, sans enlever la seringue, sans agiter, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

7



Mettez le flacon en position tête en bas puis aspirez doucement la solution. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.

8



Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon.

10



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

11



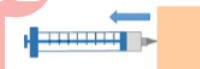
Désinfectez la zone avec de l'alcool. Pincez fermement la peau entre vos doigts.

De l'autre main enfoncez l'aiguille d'un coup sec avec un angle de 45 ou 90 degrés.

Appuyez doucement et fermement sur le piston.

Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

12



Retirez immédiatement l'aiguille et appuyez avec un coton imbibé d'alcool au point d'injection.

Massez afin d'aider à disperser la solution et à soulager tout inconfort.

13



Toutes les aiguilles et seringues vides doivent être immédiatement jetées dans le collecteur DASRI.

# LUTRELEF 3,2 mg SC

Boîte de 1 flacon à usage unique  
à reconstituer

1



Retirez le capuchon protecteur du flacon de poudre  
Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool

2



faire pareil avec le flacon de solvant

3



fixez la grande aiguille sur la seringue vide et enlevez le capuchon

4



Introduisez l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc du flacon de solvant,  
Retournez le flacon en position tête en bas et aspirez tout le solvant, en tirant doucement sur le piston de la seringue  
Assurez vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide

5

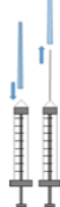


Injectez ensuite doucement le solvant contre la paroi du flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc.  
N'injectez pas directement dans la poudre

6

Enlevez la seringue puis tournez doucement le flacon, sans agiter, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute

7



Prendre la seringue fournie avec l'auto-injecteur et fixer la grande aiguille fournie avec l'auto injecteur sur cette nouvelle seringue vide

8



Introduisez l'aiguille remplie d'air à travers le bouchon en caoutchouc du flacon de solvant puis mettez le flacon en position tête en bas, injectez l'air et aspirez cette fois 2 ml de la solution.

Assurez vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide. Vérifiez que la solution reconstituée est claire et incolore.

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue de 5 ml fournie
- 1 seringue de 5 ml fournie
- 1 flacon le solvant
- 1 flacon de poudre
- 1 aiguille de reconstitution fournie
- 1 aiguille de 3mm de long fournie
- Auto-injecteur LUTREPULSE
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

9

Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon

## REPLISSAGE DE L'AUTO-INJECTEUR

10



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

11



Insérez l'aiguille dans l'orifice de remplissage de l'auto-injecteur et injectez les 2,0 mL de la solution. L'injecteur va émettre 2 bis

12



Retirez l'aiguille puis validez le remplissage sur la télécommande et valider le remplissage sur la télécommande

13



Jetez les 2 seringues avec leurs aiguilles dans le collecteur DASRI

## ADMINISTRATION DE LA SOLUTION

14



Désinfectez la zone avec de d'alcool

15



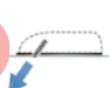
Retirez le couvercle de protection de l'aiguille et le papier protecteur de l'adhésif de l'auto-injecteur

16



Fixez solidement et horizontalement l'auto-injecteur sur la peau

17



Validez la pose sur la télécommande permettant l'insertion de la canule : il y aura automatiquement la délivrance d'une dose

18

Vérifiez l'apparition d'un marqueur rose sur la fenêtre de visualisation de l'auto-injecteur. Si le déploiement correcte, elle doit être bleue.

L'auto-injecteur est actif seulement 3 jours, il faudra en utiliser un autre au delà de 72 heures

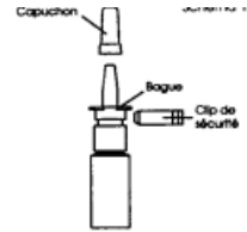
Rapportez la télécommande au médecin ou l'infirmier en fin de traitement  
Un guide d'utilisation se trouve dans la boîte de l'auto-injecteur

# SYNAREL 0,2 mg Voie Nasale

Boite de 1 flacon de 60 doses

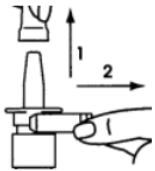
## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 flacon Synarel



## AVANT LA PREMIÈRE UTILISATION AMORCAGE DE LA POMPE

1



Retirez et mettez de côté le capuchon protecteur, puis le clip de sécurité. Le clip de sécurité puis le capuchon seront remis en place après chaque utilisation.

2



Tenez le flacon en position verticale loin de vous avec deux doigts sur la base. Pour amorcer la pompe, actionnez le mécanisme de pulvérisation en exerçant plusieurs pressions rapides et fermes, jusqu'à ce qu'une première pulvérisation apparaisse.

3



Nettoyez l'extrémité de la pompe après l'amorçage. Tenez le flacon en position horizontale et rincez l'embout avec un filet d'eau chaude, tout en frottant avec votre doigt ou avec un tissu doux et propre durant 15 secondes.

**!** Ne retirez pas la pompe du flacon, car cela expulserait la pression d'amorçage.

Cette opération d'amorçage de la pompe n'est à réaliser que lors de la première utilisation.

## INSTRUCTION D'UTILISATION

4

Mouchez vous soigneusement ; le mouchage facilitera l'absorption du produit pulvérisé.



Si vous avez un rhume (ou une rhinite), continuez votre traitement. En revanche, si votre médecin vous a prescrit un décongestionnant intranasal, faites votre pulvérisation de SYNAREL au moins 30 minutes avant l'utilisation du décongestionnant

5

Retirez et mettez de côté le capuchon protecteur, puis le clip de sécurité

6

Nettoyez l'extrémité de l'embout comme au cours de l'étape 3

7



Placez vos doigts comme indiqué à l'étape 2 puis penchez légèrement la tête en avant. Introduisez l'embout vers l'arrière du nez en veillant à ce que le flacon reste bien en position vertical.

8



Fermez l'autre narine avec le doigt. Tout en inspirant doucement, exercez une seule pression ferme et rapide sur le fond du flacon.

Après la pulvérisation, retirez l'embout et penchez légèrement la tête en arrière de manière à assurer une bonne répartition du produit vers l'arrière du nez.

9



Nettoyez l'extrémité de l'embout comme au cours de l'étape 3

Le nettoyage de l'embout avant et après chaque utilisation est important pour éviter son encrassement, cela aurait pour conséquence de délivrer une dose incorrecte du produit.

10

Après utilisation, essuyez l'embout, remettez le clip de sécurité puis le capuchon protecteur à fond.

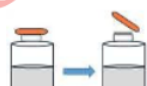
Ceci est important car cela permet d'éviter que l'embout ne soit obstrué.

# CETROTIDE 0,25mg SC

Boite de 1 flacon  
à reconstituer  
à usage unique

## FIXATION DE L'AIGUILLE

1



Retirez le capuchon protecteur du flacon de poudre. Nettoyer la membrane en caoutchouc avec un coton imbibé d'alcool.

2



Fixez la grande aiguille sur la seringue vide et enlevez le capuchon.

3



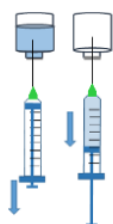
Injectez doucement le solvant dans le flacon de poudre en perforant le capuchon en caoutchouc avec la seringue pré-remplie.

Lâcher le piston et laissez-le se relever seul.

4

Laissez la seringue enfoncée dans le flacon. Agitez doucement le flacon jusqu'à ce que la solution soit limpide et exempte de dépôt. Evitez toute formation de bulles pendant le processus de dissolution.

5



Mettez le flacon en position tête en bas puis aspirez doucement la solution. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est bien recouverte par le liquide.

6



Retirez délicatement la seringue du flacon en tournant légèrement le flacon.

7



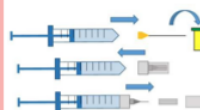
Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent. Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie
- 1 aiguille d'injection contenue dans la boîte
- 1 aiguille de reconstitution contenue dans la boîte
- 1 flacon de poudre
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

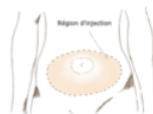
## INJECTER

8



Remplacez l'aiguille de reconstitution par l'aiguille fine pour l'injection sous-cutanée. Poussez la contre le réservoir de la seringue, puis tournez-la légèrement pour s'assurer qu'elle est bien vissée. Jetez l'aiguille de reconstitution dans le collecteur DASRI. Enlevez le capuchon de la nouvelle aiguille.

9



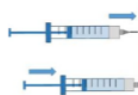
Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.

10



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

11



Pincez légèrement la peau et enfoncez l'aiguille d'injection d'un coup franc avec un angle de 45° à 90°.

12

Appuyez doucement et fermement sur le piston. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite.

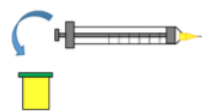
13



Après avoir retiré l'aiguille, nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires. L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.

## APRÈS L'INJECTION

14



Jetez la seringue immédiatement après l'injection l'aiguille usagée dans le collecteur DASRI car elle n'est pas réutilisable.

# ORGALUTRAN

## 0,25mg SC



Boite de 1 ou 5 seringues pré-remplies à usage unique

### PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie montée
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

### FIXATION DE L'AIGUILLE

1

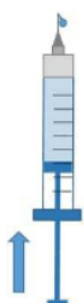


Prenez la seringue pré-remplie montée et enlevez le capuchon

2

Bien vérifier que la solution soit limpide et incolore

3



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent.

Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

4



Choisissez un site d'injection dans les région indiquée ci-contre.

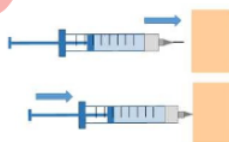
### INJECTER

5



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

6



Pincez légèrement la peau et enfoncez l'aiguille d'injection d'un coup franc avec un angle de 45° à 90°.

7

Appuyez doucement et fermement sur le piston. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite. et retirez l'aiguille

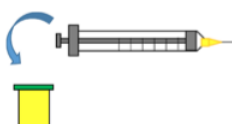
8



Après avoir retiré l'aiguille. Nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires. L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.

### APRÈS L'INJECTION

9



Jetez la seringue immédiatement après l'injection l'aiguille usagée dans le collecteur DASRI car elle n'est pas réutilisable.

# FYREMADEL 0,25mg SC



Boite de 1 à 5 seringues pré-remplies à usage unique

## PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie montée
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

## FIXATION DE L'AIGUILLE

1

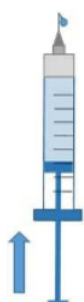


Prenez la seringue pré-remplie montée et enlevez le capuchon

2

Bien vérifier que la solution soit limpide et incolore

3



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent.

Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

4



Choisissez un site d'injection dans les régions indiquées ci-contre.

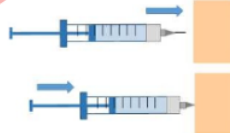
## INJECTER

5



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

6



Pincez légèrement la peau et enfoncez l'aiguille d'injection d'un coup franc avec un angle de 45° à 90°.

7

Appuyez doucement et fermement sur le piston. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite. et retirez l'aiguille

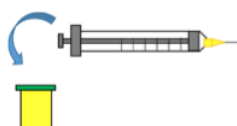
8



Après avoir retiré l'aiguille. Nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires. L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.

## APRÈS L'INJECTION

9



Jetez la seringue immédiatement après l'injection l'aiguille usagée dans le collecteur DASRI car elle n'est pas réutilisable.



# GANIRELIX THERAMEX

## 0,25mg SC



Boite de 1 à 5 seringues pré-remplies à usage unique

### PREPARER LE MATERIEL SUR UNE SURFACE PROPRE

- 1 seringue pré-remplie montée
- 1 coton imbibé d'alcool
- Un collecteur DASRI

### FIXATION DE L'AIGUILLE

1

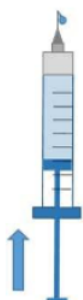


Prenez la seringue pré-remplie montée et enlevez le capuchon

2

Bien vérifier que la solution soit limpide et incolore

3



Dirigez l'aiguille vers le haut puis tapotez légèrement la seringue de façon à ce que les bulles remontent.

Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'un peu de liquide apparaisse en haut de l'aiguille.

4



Choisissez un site d'injection dans les région indiquée ci-contre.

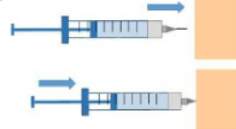
### INJECTER

5



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

6



Pincez légèrement la peau et enfoncez l'aiguille d'injection d'un coup franc avec un angle de 45° à 90°.

7

Appuyez doucement et fermement sur le piston. Prenez tout le temps nécessaire pour injecter le volume de solution prescrite. et retirez l'aiguille

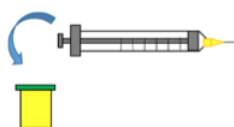
8

Après avoir retiré l'aiguille. Nettoyez le site d'injection avec un coton imbibé d'alcool en décrivant des mouvements circulaires. L'injection doit être effectuée à la même heure chaque jour.



### APRÈS L'INJECTION

9



Jetez la seringue immédiatement après l'injection l'aiguille usagée dans le collecteur DASRI car elle n'est pas réutilisable.

## 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.*