



HAL
open science

Accompagnement à l'officine des patientes en parcours de procréation médicalement assistée

Élise Glachant

► **To cite this version:**

Élise Glachant. Accompagnement à l'officine des patientes en parcours de procréation médicalement assistée. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04229969

HAL Id: dumas-04229969

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04229969>

Submitted on 5 Oct 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 FACULTÉ DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 29 Septembre 2023

PAR

M^{lle} Elise GLACHANT

Née le 7 Avril 1997 à Nice

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**ACCOMPAGNEMENT A L'OFFICINE DES PATIENTES EN
PARCOURS DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE**

JURY :

Président : Dr Marie-Anne ESTEVE

Membres : Dr Edouard LAMY

Dr. Florence DIJON-LEANDRO

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

ADMINISTRATION :

Doyen : M. Jean-Paul BORG

Vice-Doyens : Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD

Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS

Professeurs honoraires : 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

Chef des Services Administratifs : Mme Sylvie BUREAU

Chef de Cabinet : Mme Manon BONIFAY

Responsable de la Scolarité : 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 CRYPTOLOGIE, 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-LEDDET 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 **Mme Marie-Anne Estève**, merci d'avoir immédiatement accepté de présider ce jury de thèse, c'est un honneur pour moi.

A **Mr Edouard Lamy**, qui a dirigé cette thèse. Merci pour vos précieux conseils et vos indications toujours bien éclairées. Ce fut très enrichissant de vous avoir comme professeur lors de mon cursus pharmaceutique.

A **Mme Florence Dijon-Leandro**, simplement merci. Tu ne peux pas t'imaginer à quel point je suis heureuse que tu ais co-dirigé ma thèse, une magnifique rencontre. Merci pour ton soutien tout au long de la rédaction (et dieu sait qu'elle fut longue) et pour tes encouragements, merci pour tes corrections toujours plus rapides que l'éclair et toutes tes idées, merci pour tes anecdotes et ta bonne humeur. La distance ne nous a malheureusement pas permis de nous voir souvent, mais j'espère être amenée à te revoir prochainement dans le cadre de notre exercice professionnel.

A **mes parents**, vous être ma force, mon moteur et sans vous, rien n'aurait été possible. Cette thèse vous est bien évidemment dédiée. Vous m'avez toujours soutenue, dans les bons comme les mauvais moments, dans tous mes choix, vous qui m'avez montré qu'on se relève toujours, vos conseils sont si précieux. Je suis chanceuse d'être votre fille et je suis fière de vous, n'en doutez jamais. Quel beau symbole que de passer ma thèse le jour de votre anniversaire de mariage. A **maman**, merci de jouer ton rôle de la meilleure des manières, la reine de la recherche d'appart, des p'tits plats, des déménagements, de tes avis toujours réfléchis que seule une maman peut donner, peu importe le sujet. A **papa**, merci pour tes cours de motivation dont toi seul a le secret (les cours de maths et le latin ...), on en rigole mais ce sont ces petites choses qui m'ont transmis la valeur du travail et de l'acharnement. Merci aussi de m'avoir appris que le second degré est trop important dans la vie (au fait la « bip » étant terminée, je t'autorise à réintégrer le mot thèse dans ton langage). Ma pudeur ne le montre que rarement mais, vous le savez, je vous aime plus fort que tout.

A mes **grands-parents**, mamé et tonton, merci pour tout. De mes tumultueux repas sur la chaise haute, en passant par mes premiers moments à la crèche et les sorties du collègue, vous avez été d'une aide et d'un soutien sans faille durant toute ma scolarité.

A ma **mamie Lucie**, merci pour nos mercredis « entre filles » et nos après-midi à la danse. Je sais que tu es fière de 4 petites filles.

Je suis si reconnaissante de vous avoir tous les trois à mes côtés aujourd'hui pour célébrer la fin de mes études, je vous aime fort.

A ma **marraine Marie-Sylvie et Paul**, ma tata yoyo que j'aime, merci pour ta générosité, tes avis toujours bien francs et affirmés, et tes recettes que tu crois toujours louper mais qui sont excellentes.

A mon **parrain Patrick et Lydie**, merci pour votre soutien tout au long de ce parcours. Je vous embrasse.

A mes **trois cousines** et qui sont bien plus que ça, Caro, Nath, Béa et J-B, Julien, Rebecca. Mes meilleurs souvenirs d'enfance sont avec vous sur notre île de cœur, la Corse. Je suis fière de voir les femmes que vous êtes toutes devenues, je vous aime. **Caro**, merci pour tout, nos années d'écart ne nous ont pas éloignés, bien au contraire. Ca y'est je suis fière d'enfin t'appeler « consœur », je me souviens encore du jour où j'ai su que j'avais eu pharma (et de la bouteille de champ') ! Merci pour tous tes conseils sur mes choix de vie, qu'ils soient professionnels ou non. **Nath**, merci pour cette immense complicité qui ne nous a jamais quitté malgré la distance, ta bonne humeur constante et ton rire si reconnaissable que j'aime. Tu es une magnifique maman avec notre petit rayon de soleil Rebecca. **Béa**, ma p'tite parigote, merci pour ton écoute sans faille, ton calme et ta discrétion. Merci surtout pour tes bonnes adresses bouffe parce que c'est quand même le plus important !

Aux **amis de mes parents**, qui sont devenus la famille, Chantal et Jean-Jacques, Evelyne et Patrick, vous qui me connaissez depuis toujours et qui avez suivi les différentes étapes de ma vie, j'espère vous avoir à mes côtés pour les prochaines. A la troupe Amadeus, Lisa, Bruno (chose promise chose dûe, on reparle du contrat plus tard), Ainhua, Christian, Kitty, Jean-Christophe, Mag, Denis ; merci pour votre bienveillance et votre soutien.

A tous mes amis :

A ma chachou, ma louloute, ma **Charlotte**, ma sœur de cœur. Tu sais déjà tout, je t'aime. Merci à la vie de m'avoir mis sur ta route, merci d'être toi, merci de ton soutien sans faille au quotidien, qu'importe la situation. Merci d'avoir supporté mes nombreuses plaintes lors de la rédaction de cette thèse, ça y'est on y est E-N-F-I-N ! Je suis très très fière de la superwoman que tu es devenue, de tes choix, de ton courage et de ta résilience. A nos vacances ici ou là-bas

(encore de nombreuses à venir je l'espère), nos folies (coucou le parapente avec Nono), nos fous rires, nos pleurs, nos cours de poterie, de sport, nos confessions (pas souvent nocturnes), nos brocantes le dimanche matin (beaucoup trop tôt), nos demis-pêche, nos encouragements matinaux ... La vie est belle, ne l'oublie jamais, et j'ai hâte de continuer à la célébrer à tes côtés. A ma Ele, **Elena**, depuis le lycée que de chemin parcouru et je suis fière de voir la femme que tu deviens, ma future dentiste (pédodontiste qui l'eut cru ?). Merci d'avoir traversé cette dure étape de la PACES à mes côtés, cette montagne gravie ensemble est remplie de souvenirs que nous n'oublierons jamais. Ta folie nous manque ici, quitte les ploucs et reviens-nous vite.

A ma Nono, **Noémie**, depuis les pistes d'athlé, en passant par les cours de maths au premier rang en terminale jusqu'à nos serments respectifs, je suis fière de ton parcours cher maître. Je suis si contente que notre amitié soit restée intacte malgré les années et, je l'espère pour de nombreuses années encore. A nos futurs défis sportifs et virées corses !

A ma Yaya, ma **Yaël**, ma rencontre de pharma. Venues le même jour pour s'inscrire à la fac à Marseille sans se connaître, nos chemins se sont recroisés à la première soirée pour ne plus se quitter. Les WEI, nos Week-end à Paris, Bordeaux, Genève, nos mercredis au Glam, nos cohabitations après chaque soirée, notre voyage au Vietnam, tant de souvenirs déjà créés et tant d'autres à venir. Je te souhaite plein de bonheur pour la future vie professionnelle qui t'attend, ici ou là-bas.

A ma **Charlène**, groupe 3 for ever, qu'est-ce qu'on aura pu rire pendant ces TP. Merci pour ta bonne humeur constante, nos fous rires, tes conseils avisés, tes anecdotes toujours plus drôles les unes que les autres et tes révisions nocturnes avant les exams, dans la salle de bain (#chimieorga).

A **Oksana**, depuis le collège nos chemins se suivent et se ressemblent, de NY aux bancs de la fac à Marseille, tu vas bientôt devenir docteure à ton tour alors je te souhaite le meilleur pour la suite de ta carrière.

A **Kassandra**, mon petit léopard de Russie, je suis contente que le Carchella nous ai réunies. Déjà tant de souvenirs avec toi entre nos soirées karaoké mémorables et nos heures passées à l'ALEE. Je sais que tu as trouvé ta voie et je te souhaite tout le bonheur du monde pour les futurs projets que tu entreprendras.

A **Maxime**, mon binôme du CAL. Merci pour nos fous rires à répétition, ta joie de vivre et ton calme à toute épreuve. Je te souhaite une belle réussite pour ta nouvelle vie qui démarre dans quelques semaines, tu aurais quand même pu trouver plus proche que La Réunion mais ça me fera voyager va.

A **Lucie**, ma binôme préférée, merci pour le sourire qui ne quitte jamais ton visage, quoi qu'il arrive, c'était un bonheur quotidien d'être ta binôme (même les lendemains de soirée promis). Grâce à toi, de nombreuses vies ont été sauvées lors de nos TP alors merci d'avoir remplacé mes mains pendant toutes ces années.

Aux deux amis que Charlotte a mis sur ma route :

A **Estelle**, un vrai petit rayon de soleil, je suis si contente de t'avoir rencontrée et merci d'être à mes côtés en ce jour.

A **Etienne**, comme quoi une fracture de coude peut quand même avoir des bons côtés. Un affreux MacDo dans le parking de Pasteur jusqu'à 1h du matin, ça tisse des liens, jusqu'à Majorque même. Tu es un gars génial, ne change pas et trouve vite un appart, ça a assez duré.

A **mes collègues du Béal** : Alex, Alexandra, Asma, Audrey, Céline, Elise, Fanny, JJ, Virginie G. Merci pour tous vos conseils, vos réponses à mes questions, si j'en suis là c'est aussi grâce à vous, vous m'avez fait grandir. Mention spéciale à ma juju, **Julia**, je suis ravie de t'avoir rencontrée, tes fous rires, tes coups de gueule et tes bruits de claquettes sont un bonheur au quotidien.

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

TABLE DES MATIÈRES

Tables des tableaux et figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION

PARTIE 1 : PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION FÉMININE ET MASCULINE

I) Appareil génital féminin	20
A) Les différentes structures.....	21
a) L'utérus.....	21
b) Les ovaires.....	22
c) Les trompes de Fallope.....	22
B) Régulation hormonale du cycle	22
a) Axe hypothalamo-hypophysaire.....	23
1. Hypothalamus	23
2. Hypophyse	24
b) Action de la FSH et de la LH	24
C) Le cycle ovarien féminin	25
a) La phase folliculaire	26
1. Folliculogénèse	26
1.1 Stock de follicules.....	26
1.2 Les étapes de la folliculogénèse.....	27
1.3 Les différents follicules.....	27
1.4 Les étapes de la sélection folliculaire.....	30
2. L'ovogénèse.....	31
b) L'ovulation	33
c) La phase lutéale	34
1. Les règles.....	35
II) Appareil génital masculin	36
A) Les testicules.....	36
B) Les tubes séminifères.....	38
C) Régulation hormonale	39
a) Spermatogénèse.....	40
b) Spermiogénèse.....	41
c) Spermatozoïdes.....	42
D) Voies génitales excrétrices.....	43
a) Épididyme.....	43
b) Canal déférent.....	44
E) Glandes annexes.....	44
a) Vésicules séminales.....	44
b) Prostate	44
F) Les canaux éjaculateurs	44
G) Pénis	45
III) Fécondation.....	45
A) Mécanismes féminins et masculins.....	45
B) Reconstitution du patrimoine génétique.....	47
IV) Embryon et Implantation	48
a) Premiers signes de grossesse	49

PARTIE 2 : L'INFERTILITÉ

I) Définitions	50
A) Généralités.....	50
a) La fertilité féminine.....	50
b) La fertilité masculine.....	51
B) Définition de l'infertilité.....	51
II) Constat actuel de la fécondité.....	52
III) Les facteurs de risques d'infertilité communs.....	53
A) L'âge	53
a) Chez la femme.....	53
b) Chez l'homme.....	54
B) Le poids.....	54
a) Chez la femme.....	54
b) Chez l'homme.....	55
C) Le mode de vie.....	55
a) Le tabac.....	55
b) L'alcool.....	56
D) L'environnement	56
E) Facteurs psychiques.....	57
IV) Les causes de l'infertilité féminine.....	57
A) Anomalies de la fonction ovarienne	57
a) Origine basse ou ovarienne.....	57
b) Origine haute	57
B) Anomalies des voies génitales	58
a) Anomalies de perméabilité des trompes : Stérilité tubaire.....	58
b) Anomalies du col de l'utérus.....	58
1. Altérations anatomiques	59
2. Altérations fonctionnelles.....	59
C) Autres anomalies.....	59
a) Endométriose.....	59
1. Physiopathologie.....	59
2. Les traitements.....	61
2.1 Le traitement hormonal.....	61
2.2 Le traitement chirurgical.....	61
b) SOPK.....	61
1. Physiopathologie.....	61
V) Les causes de l'infertilité masculine.....	63
A) Infertilité d'origine endocrinienne = cause pré-testiculaire	63
B) Infertilité testiculaire.....	63
C) Pathologies post-testiculaires.....	63
a) Causes obstructives séminales.....	63
b) Altérations fonctionnelles des spermatozoïdes.....	64
D) Infertilité liée à une dysfonction sexuelle.....	64
V) Le bilan d'infertilité.....	64
A) La première consultation médicale.....	64
a) Interrogatoire	64

b) L'examen clinique	65
B) Les examens complémentaires	65
a) Les examens de première intention	65
b) Les examens de seconde intention.....	66

PARTIE 3 : LES DIFFERENTS PROTOCOLES ET TRAITEMENTS

I) La Procréation Médicalement Assistée (PMA) ou Assistance Médicale à la Procréation (AMP).....	67
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

A) Définitions.....	67
B) Quelques chiffres sur la PMA.....	69
C) Aspect législatif	70
a) Révision de la loi de bioéthique 2021	70
b) Conditions liées à l'âge.....	71
c) Dons de gamètes.....	71
D) La PMA en Europe.....	72

II) Les différentes techniques de PMA	74
----------------------------------------------------	-----------

A) Insémination Intra-Utérine ou Insémination Artificielle.....	74
a) La stimulation ovarienne	75
b) Monitoring de l'ovulation	76
c) Déclenchement de l'ovulation	77
d) Recueil des spermatozoïdes.....	77
e) L'insémination.....	77
B) Fécondation In Vitro (FIV).....	78
a) Les différentes techniques de FIV	81
1. FIV Classique	81
2. FIV-ICSI	82
b) Les trois étapes essentielles des protocoles de FIV	82
1. Stimulation ovarienne	84
1.1 Mettre l'hypophyse au repos (désensibilisation hypophysaire)	84
1.2 Stimulation de la croissance folliculaire	89
2. Déclenchement de l'ovulation	94
c) Les différents protocoles de FIV	95
1. Protocole ANTAGONISTE.....	96
1.1 Pré-traitement.....	97
1.2 Injection de gonadotrophines	97
1.3 Injection d'antagonistes de la GnRH	97
2. Protocole AGONISTE	97
2.1 Protocole agoniste LONG.....	98
2.2 Protocole agoniste COURT.....	101
d) Monitoring de l'ovulation	102
e) Déclenchement de l'ovulation.....	102
f) Recueil des gamètes.....	103
1. Recueil d'ovocytes par ponction.....	103
2. Recueil et préparation du sperme.....	104
g) Mise en fécondation et culture.....	105
1. FIV classique	105
2. FIV ICSI	105
h) Transfert in utero du ou des embryons obtenus.....	106
1. Transfert d'embryons frais.....	106
2. Transfert d'embryons congelés (TEC)	107
i) Soutien de la phase lutéale.....	108
1. Progestérone	108

D) Les effets indésirables et complications de la FIV	109
a) Hyperstimulation ovarienne (HSO).....	109
b) Grossesses multiples.....	110
c) Grossesses extra-utérines.....	111
E) L'accueil d'embryons	111

PARTIE 4 : DÉLIVRANCE ET CONSEILS À L'OFFICINE

I) Prise en charge des tentatives de PMA.....	113
A) En France	113
B) A l'étranger	113
a) Assistance médicale à la procréation dans un état de l'UE/EEE ou en Suisse.....	113
II) Le rôle du pharmacien d'officine	114
A) Repérage des couples en difficulté au comptoir.....	114
B) Dispensation aux patientes.....	115
1. Analyse réglementaire	115
2. Compréhension du traitement.....	115
3. Disponibilité des traitements prescrits.....	116
4. Facturation des traitements	116
5. Mode d'injection des traitements.....	116
6. Horaire d'injection.....	118
7. Matériel nécessaire	118
8. Gestion des effets indésirables.....	119
C) Gestion psychologique du parcours d'infertilité pour le couple	119
a) Savoir s'adapter aux patients.....	120
III) Analyse pharmaceutique d'ordonnances délivrées à l'officine.....	121
A) Protocole antagoniste court programmé	122
a) Réglementaire.....	123
b) Stratégie thérapeutique	124
c) Analyse du traitement.....	124
B) Protocole long agoniste retard.....	128
a) Réglementaire.....	129
b) Stratégie thérapeutique	130
c) Analyse du traitement.....	130
C) Protocole antagoniste	133
a) Réglementaire.....	134
b) Stratégie thérapeutique	134
c) Analyse du traitement.....	135

Bibliographie

Table des tableaux et figures

Tableau 1 : Analogues agonistes de la GnRH utilisés lors des protocoles	87
Tableau 2 : Analogues antagonistes de la GnRH utilisés lors des protocoles	89
Tableau 3 : Gonadotrophines FSH utilisées lors des protocoles	92
Tableau 4 : Gonadotrophines LH utilisées lors des protocoles	93
Tableau 5 : Gonadotrophines FSH et LH utilisées lors des protocoles	93
Tableau 6 : Gonadotrophine déclenchant l'ovulation	94
Figure 1 : Structure de l'appareil génital féminin	21
Figure 2 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire	23
Figure 3 : Régulation hormonale du cycle féminin	25
Figure 5 : Évolution de la paroi utérine selon les variations hormonales	26
Figure 6 : Schéma d'un follicule primordial	28
Figure 7 : Schéma d'un follicule primaire	28
Figure 8 : Schéma d'un follicule secondaire	29
Figure 9 : Schéma d'un follicule antral	29
Figure 10 : Schéma d'un follicule de « De Graaf »	30
Figure 11 : Schéma du recrutement folliculaire et des variations de FSH associées	31
Figure 12 : Différentes phases de l'ovogénèse	32
Figure 13 : Évolution des ovocytes jusqu'à l'ovule final	33
Figure 15 : Variations hormonales liées à la phase lutéale	34
Figure 16 : Vue d'ensemble de l'appareil génital masculin	36
Figure 17 : Schéma d'un testicule	37
Figure 18 : Structure détaillée d'un testicule	37
Figure 19 : Schéma détaillé d'un tube séminifère	38
Figure 20 : Représentation d'un tube séminifère	39
Figure 21 : Régulation hormonale de l'appareil génital masculin	39
Figure 22 : Détails des quatre étapes de la spermatogénèse	40
Figure 23 : Spermiogénèse	41
Figure 24 : Schéma d'un spermatozoïde	42
Figure 25 : Trajet parcouru par les spermatozoïdes	43
Figure 26 : Représentation de la pénétration du spermatozoïde au sein de l'ovule	46
Figure 27 : Reconstitution du patrimoine génétique après fusion des gamètes	47
Figure 28 : Étapes successives de la division cellulaire d'un embryon	48
Figure 29 : Clivage et parcours de l'embryon	49
Figure 30 : Évolution des naissances de 1900 à 2019	52
Figure 31 : Évolution de l'âge moyen de la mère à l'accouchement	53
Figure 32 : Schéma de l'obstruction d'une trompe	58
Figure 33 : Anomalies anatomiques du col de l'utérus	59
Figure 34 : Foyers d'endométriose au sein de la cavité utérine	60
Figure 35 : Comparatif des cycles menstruels avec et sans SOPK	62
Figure 36 : Les différents types de prise en charge en PMA	68
Figure 37 : Part des enfants nés après PMA en France en 2020 selon la technique utilisée	69
Figure 38 : Taux d'accouchements après tentative de PMA selon technique et origine des gamètes en 2020	70
Figure 39 : La PMA selon les pays européens	73
Figure 40 : Schéma récapitulatif du déroulement d'une stimulation ovarienne	75
Figure 41 : Schéma de l'insémination intra-utérine des spermatozoïdes	78
Figure 42 : Les étapes clés d'une FIV	80
Figure 43 : Déroulement d'une FIV classique ou avec micro injection (FIV-ICSI)	81
Figure 44 : Photo d'une FIV avec injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI)	82
Figure 45 : Cible des différentes classes de médicaments utilisées dans les protocoles de PMA	83
Figure 46 : Mode d'action des agonistes de la GnRH	85
Figure 47 : Représentation schématique de l'effet flare-up des agonistes	86

Figure 48 : Mode d'action des antagonistes de la GnRH	88
Figure 49 : Comparaison de l'effet de la FSH dans un cycle physiologique et un cycle stimulé en vue d'une FIV	90
Figure 50 : Les différents protocoles de FIV	95
Figure 51 : Schéma récapitulatif du déroulement d'un protocole antagoniste	96
Figure 52 : Schéma récapitulatif du déroulement d'un protocole agoniste long	98
Figure 53 : Schéma d'un protocole long forme retard	99
Figure 54 : Schéma d'un protocole long forme quotidienne	100
Figure 55 : Schéma récapitulatif du déroulement d'un protocole agoniste court	101
Figure 56 : Schéma d'une ponction folliculaire	104
Figure 57 : Observation de l'évolution des embryons en time lapse avec l'EmbryoScope®	106
Figure 58 : Représentation d'un transfert d'embryons congelés	107
Figure 59 : Probabilité de naissance de jumeaux par procréation assistée avec ses propres ovules selon la Société Espagnole de Fertilité en 2018	110
Figure 60 : Les 5 étapes de l'auto-injection des traitements	117
Figure 61 : Ordonnance originale d'un protocole antagoniste court	122
Figure 62 : Reproduction de l'ordonnance originale de prescription du protocole court programmé	123
Figure 63 : Fiche patient sur l'utilisation et l'administration du Menopur®	125
Figure 64 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Fyremadel®	126
Figure 65 : Fiche patient de l'utilisation et administration de l'Ovitrelle®	127
Figure 66 : Ordonnance originale d'un protocole long agoniste retard	128
Figure 67 : Reproduction de l'ordonnance originale de prescription d'un protocole long agoniste retard	129
Figure 68 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Décapeptyl retard LP®	130
Figure 69 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Menopur®	131
Figure 70 : Fiche patient de l'utilisation et administration de l'Ovitrelle®	132
Figure 71 : Ordonnance originale de prescription d'un protocole antagoniste	133
Figure 72 : Reproduction de l'ordonnance originale de prescription d'un protocole antagoniste	134
Figure 73 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Gonal-F®	135
Figure 74 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Fyremadel®	136
Figure 75 : Fiche patient de l'utilisation et administration de l'Ovitrelle®	137

Liste des abréviations

AMP : Assistance Médicale à la Procréation
PMA : Procréation Médicalement Assistée
GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone
LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone
FSH : Hormone Folliculostimulante
LH : Hormone Lutéinisante
hCG : gonadotrophine chorionique humaine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ICF : Indicateur Conjoncturel de Fécondité
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques
MST : Maladie Sexuellement Transmissible
DIU : Dispositif Intra-Utérin
IMC : Indice de Masse Corporelle
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
IIU : Insémination Intra-Utérine
FIV : Fécondation In Vitro
ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection
ARS : Agence Régionale de Santé
hMG : human Menopausal Gonadotrophin
SHO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
RCP : Résumé des Caractéristiques Produit
UI : Unité Internationale
IMSI : Intracytoplasmic Morphologically Selected sperm Injection
TEC : Transfert d'embryons congelés
GEU : Grossesse Extra-Utérine
UE : Union Européenne
CNSE : Centre National des Soins à l'Étranger
IM : Intramusculaire

INTRODUCTION

Comme l'exprime le romancier Milan Kundera « *Avoir un enfant, c'est manifester un accord absolu avec l'homme. Si j'ai un enfant, c'est comme si je disais ; je suis né, j'ai goûté à la vie et j'ai constaté qu'elle est si bonne qu'elle mérite d'être multiplié.* »

Pour les couples désireux d'enfants, ces mots raisonnent sûrement, mais pour certains, les perspectives de procréation sont extrêmement réduites. On estime en effet à **3,3 millions** ⁽²⁾ le nombre de personnes touchées par l'infertilité en France (hors femmes seules), avec leur partenaire cela représente 6,6 millions de personnes.

C'est un véritable **enjeu de santé publique**, dont les techniques et les méthodes ne cessent d'évoluer. **L'assistance médicale à la procréation (AMP)**, plus connue sous son ancien nom de **procréation médicalement assistée (PMA)**, est l'une des méthodes utilisée pour lutter contre l'infertilité. L'impact de la crise sanitaire a fait diminuer le nombre de tentatives de PMA a 22 % entre 2020 et 2019. Cependant, les demandent explosent depuis l'ouverture de la PMA pour toutes en septembre 2021. (1,2)

Dans cette thèse, dans un premier temps, nous ferons le point sur la physiologie de la reproduction féminine et masculine ; nous détaillerons ensuite les potentielles causes d'infertilité avant d'analyser les différents protocoles thérapeutiques pouvant être mis en place. Enfin, nous aborderons le rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance des traitements médicamenteux et les divers conseils pouvant y être associés.

PARTIE 1 : PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION FÉMININE ET MASCULINE

La procréation humaine peut être résumée de manière schématique, en trois grandes phases se succédant :

- 1) La **formation des cellules reproductrices**, aussi appelées « **gamètes** », chez la femme (ovocytes) et chez l'homme (spermatozoïdes) ;
- 2) La **fécondation** en elle-même, se définissant par la rencontre puis la fusion entre un ovocyte et un spermatozoïde, entraînant la formation d'une cellule unique : un œuf ;
- 3) Le **développement de cet œuf** qui devient un embryon puis un fœtus jusqu'à la naissance.

Il est indispensable de comprendre la physiologie de la reproduction pour en connaître les différents mécanismes et ainsi expliquer l'origine de l'infertilité ainsi que les différents moyens de prise en charge.

Les gonades ont une **double fonction** : la **reproduction (exocrine)** et la **sécrétion hormonale (endocrine)**. Ces 2 fonctions essentielles sont assurées par diverses structures et régulées par des hormones. La **fécondation** se définit comme l'ensemble des phénomènes aboutissant à la rencontre entre un gamète femelle, l'**ovocyte** et un gamète mâle, **spermatozoïde** ; ces gamètes étant précédés par une maturation appelée gamétogénèse.

I) Appareil génital féminin

L'appareil génital féminin assure plusieurs fonctions essentielles : production des ovocytes, accueil et transit des spermatozoïdes, fécondation, transport et implantation de l'ovocyte fécondé, développement de l'embryon puis du fœtus au cours de la grossesse et enfin expulsion du bébé pendant l'accouchement.

A) Les différentes structures

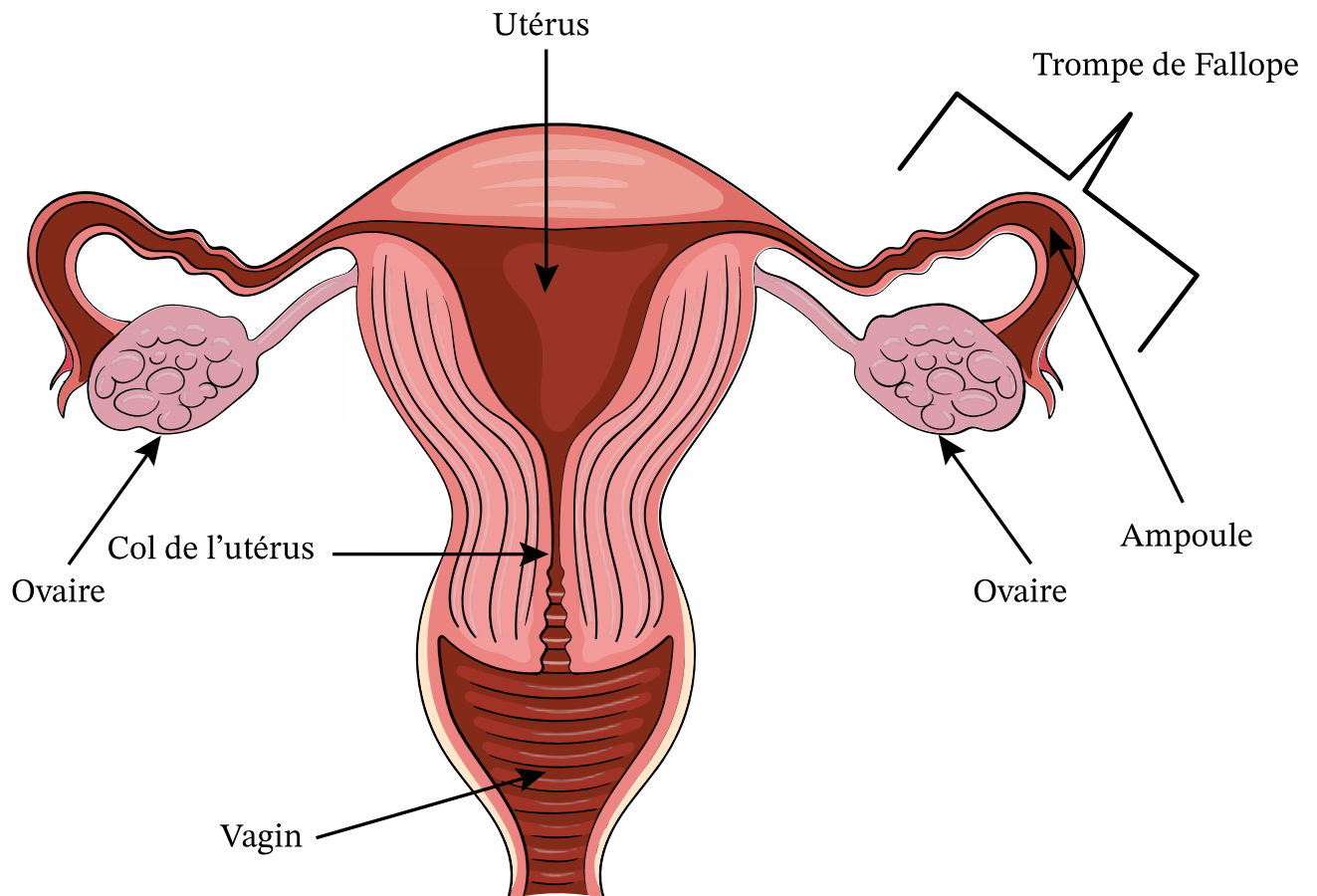


Figure 1 : Structure de l'appareil génital féminin (3)

a) L'utérus

L'utérus est situé dans la cavité pelvienne, prenant place entre la vessie (en avant) et le rectum (en arrière). Vascularisé, innervé et composé de cellules musculaires lisses, c'est l'organe de la gestation, destiné à accueillir l'embryon durant son développement. Il se termine par une pointe située vers le bas appelée « col de l'utérus », petit canal permettant la communication entre le vagin (conduit souple et extensible qui reçoit le sperme lors du rapport sexuel) et l'utérus.

La paroi utérine est formée de 3 couches distinctes permettant de délimiter une cavité extrêmement réduite en dehors de la grossesse :

- **L'endomètre** (muqueuse glandulaire), couche la plus interne, dont l'aspect va se modifier en fonction de l'avancée du cycle menstruel. Il est irrigué par des artères qui vont subir des dégénérescences et des régénérations cycliques. S'il n'y a pas de

fécondation, cette muqueuse est éliminée au moment des règles à la fin du cycle. Elle se renouvelle donc à chaque cycle menstruel.

- Le **myomètre** (couche intermédiaire) composée de fibres musculaires lisses ; c'est la couche la plus épaisse. C'est grâce à la contraction de ces fibres que le myomètre va être en capacité d'expulser le fœtus au moment de l'accouchement.
- La couche séreuse externe de l'utérus : le **périmétrium**, qui sécrète un liquide lubrifiant aidant à diminuer les frictions.

(4-6)

b) Les ovaires

Logés de part et d'autre de l'utérus, la femme possède 2 ovaires. Cette structure assure une double fonction sous le contrôle du cerveau :

- **Exocrine** avec la production d'un ovule fécondable ;
- **Endocrine** en sécrétant 2 hormones sexuelles : à la fois des **œstrogènes** aux effets hormonaux féminisants et des **progestatifs** qui vont préparer l'endomètre à une éventuelle nidification.

L'unité fonctionnelle de l'ovaire correspond au **follicule ovarien**, qui contient l'**ovocyte**. Entouré de cellules folliculaires, ce dernier subit une succession de phénomènes de maturation au cours du temps. (4-6)

c) Les trompes de Fallope

Du fond de l'utérus, deux fins conduits partent en direction des ovaires : ce sont les **trompes de Fallope** (aussi appelées **trompes utérines**). Elles sont impliquées dans le transport des gamètes et aussi des embryons. Elles permettent notamment de capter l'ovocyte libéré par l'ovaire, d'accueillir les spermatozoïdes et de faciliter leur déplacement. Chacune des trompes se termine par une portion pourvue de franges, le pavillon, au contact de l'ovaire.

Les trompes sont le lieu de rencontre entre spermatozoïde et ovocyte lors de la fécondation et assurent aussi la migration de l'embryon jusqu'à la cavité utérine.(4-6)

B) Régulation hormonale du cycle

Le fonctionnement de l'appareil génital féminin et du cycle menstruel est sous le contrôle de l'**axe hypothalamo-hypophysaire**, complexe glandulaire situé à la base du crâne, ainsi que des **ovaires**.

a) Axe hypothalamo-hypophysaire

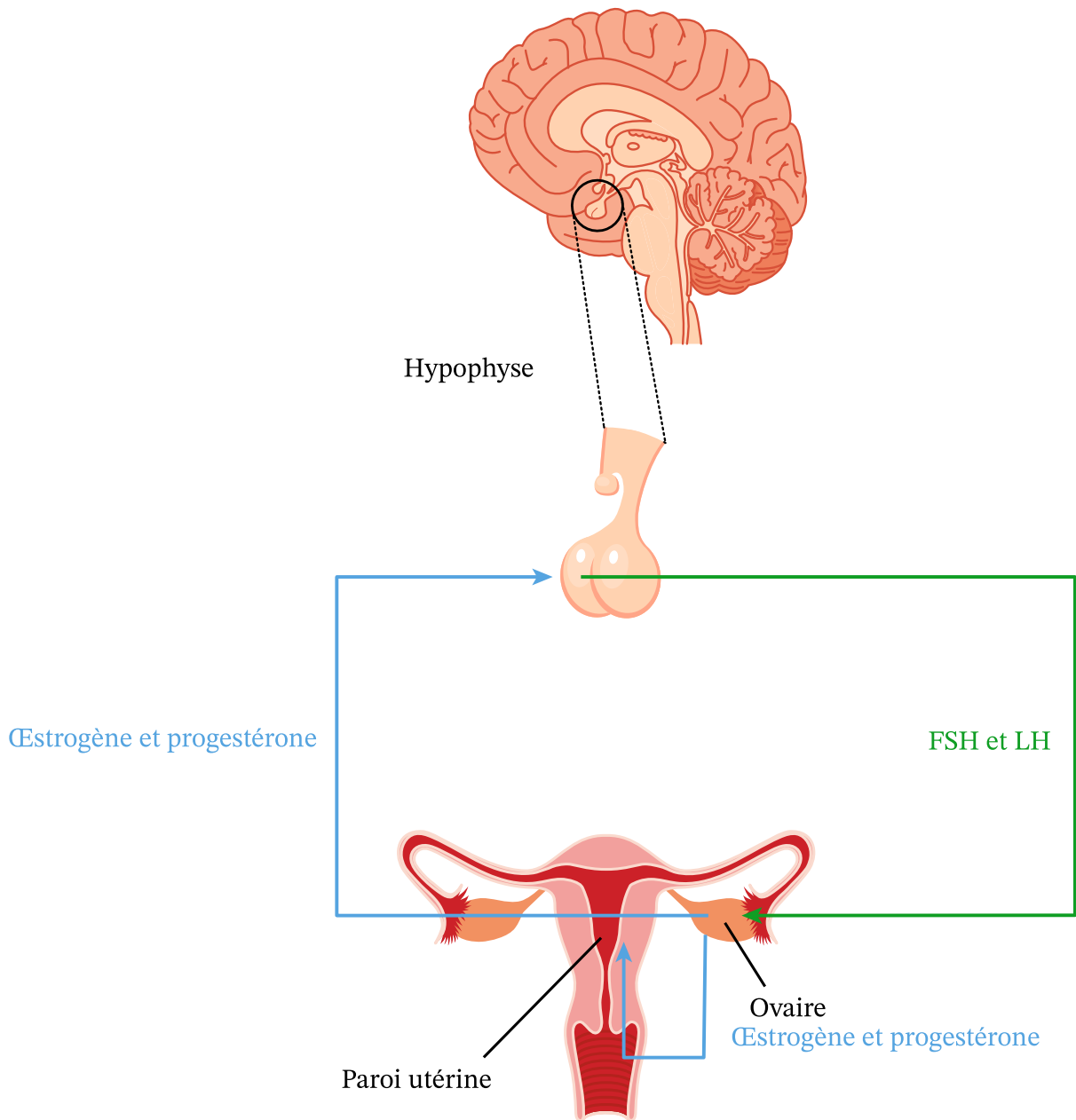


Figure 2 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (7)

1. Hypothalamus

Le responsable du fonctionnement cyclique de l'appareil génital féminin est une région du cerveau appelée **hypothalamus**. C'est un véritable centre de contrôle qui régit un nombre important de fonctions essentielles à la vie telles que la faim, la soif ou encore les émotions ... L'hypothalamus transmet des messages chimiques, les hormones, qui sont ensuite transportées

par le sang jusqu'aux différents organes dont elles dirigent le fonctionnement. Concernant la régulation du cycle féminin, l'hypothalamus envoie ses ordres destinés aux ovaires par l'intermédiaire d'une autre petite glande du cerveau : **l'hypophyse**. Ainsi, toutes les 90 minutes environ, de façon pulsatile, certains neurones de l'hypothalamus vont émettre un message destiné à l'hypophyse sous la forme d'une décharge d'hormone : la **GnRH** (Gonadotrophin Releasing Hormone) aussi connu sous le nom de LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone). Cette hormone se déverse au sein du système porte hypothalamo-hypophysaire (à la différence des neurones classiques, dans lesquels les neurotransmetteurs sont libérés à travers les synapses). (6,8–10)

2. Hypophyse

L'hypophyse est une glande qui contrôle toutes les sécrétions hormonales. Elle se compose de deux lobes : un lobe antérieur, l'adénohypophyse (aussi appelée antéhypophyse) et un lobe postérieur, la neurohypophyse. La GnRH sécrétée à l'étage hypothalamique se fixe sur ses récepteurs hypophysaires et induit une sécrétion de deux hormones gonadotropes par l'adénohypophyse : la **FSH** (Hormone Folliculostimulante) et la **LH** (Hormone Lutéinisante). Cette **cascade d'hormones** et la variation de leur taux plasmatique est à la **base du fonctionnement du cycle menstruel féminin**. (6,8–10)

b) Action de la FSH et de la LH

La **LH** et la **FSH** se lient à leurs récepteurs respectivement situés au niveau des cellules de la thèque et de la granulosa dans les ovaires. Ces hormones vont stimuler les organes cibles de l'appareil reproducteur et permettre la sécrétion **d'hormones sexuelles**, aux rôles opposés :

- Les **œstrogènes** stimulent la sécrétion de la glaire cervicale et augmentent sa perméabilité aux spermatozoïdes ;
- La **progestérone** réduit la production de glaire cervicale et diminue sa perméabilité.

Chez la femme, la variation des concentrations de ces hormones ovariennes est à l'origine d'une alternance de rétrocontrôles négatifs et positifs exercés sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. (6,8–10)

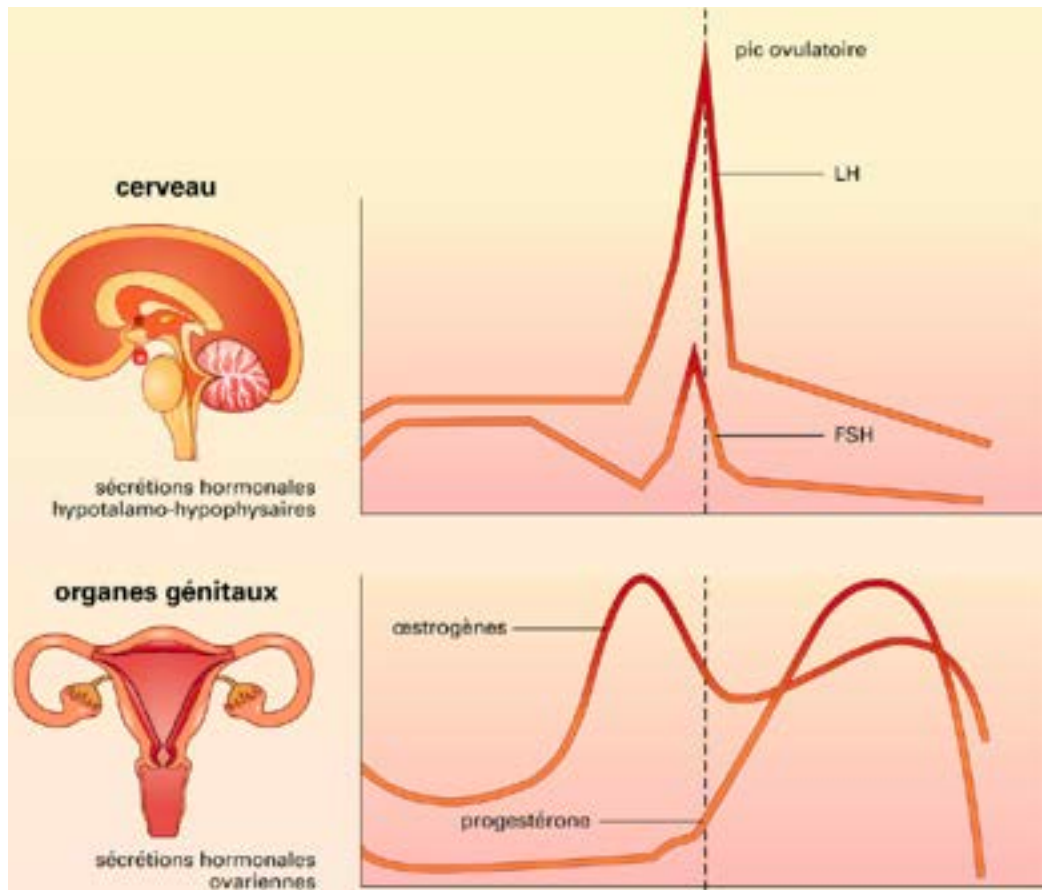


Figure 3 : Régulation hormonale du cycle féminin (11)

C) Le cycle ovarien féminin

Le cycle féminin conditionne les possibilités de fécondation. En effet, il regroupe l'ensemble des **modifications hormonales et cellulaires** de l'appareil reproducteur et des glandes associées. Ces structures sont impliquées dans la production et la libération d'un ovocyte, l'accueil des spermatozoïdes, ainsi que dans la nidation de l'embryon au sein de l'utérus.

A la différence de l'homme, le fonctionnement de l'appareil génital féminin est **cyclique**. Un cycle menstruel débute et se termine avec le premier jour des règles. La durée de ce cycle est de **28 jours** en moyenne, et s'étend de la puberté à la ménopause. En l'absence d'une implantation embryonnaire, l'endomètre va desquamer. Ce phénomène correspond aux **menstruations**, communément appelées « **règles** ».

Le cycle féminin comporte plusieurs étapes :

- La phase **folliculaire** (1^{ère} partie du cycle) dans laquelle plusieurs follicules vont s'engager dans une maturation, mais, un seul aboutira in fine à un follicule mature avant l'ovulation : c'est le follicule de « De Graaf » ;

- **L'ovulation**, au 14^{ème} jour du cycle menstruel : c'est la période de **fécondité maximale** ;
- La phase **lutéale** dite **oestroprogestative** (2^{ème} partie du cycle) avec la mise en place d'une glande endocrine temporaire : le corps jaune.

(4,6,9,12,13)

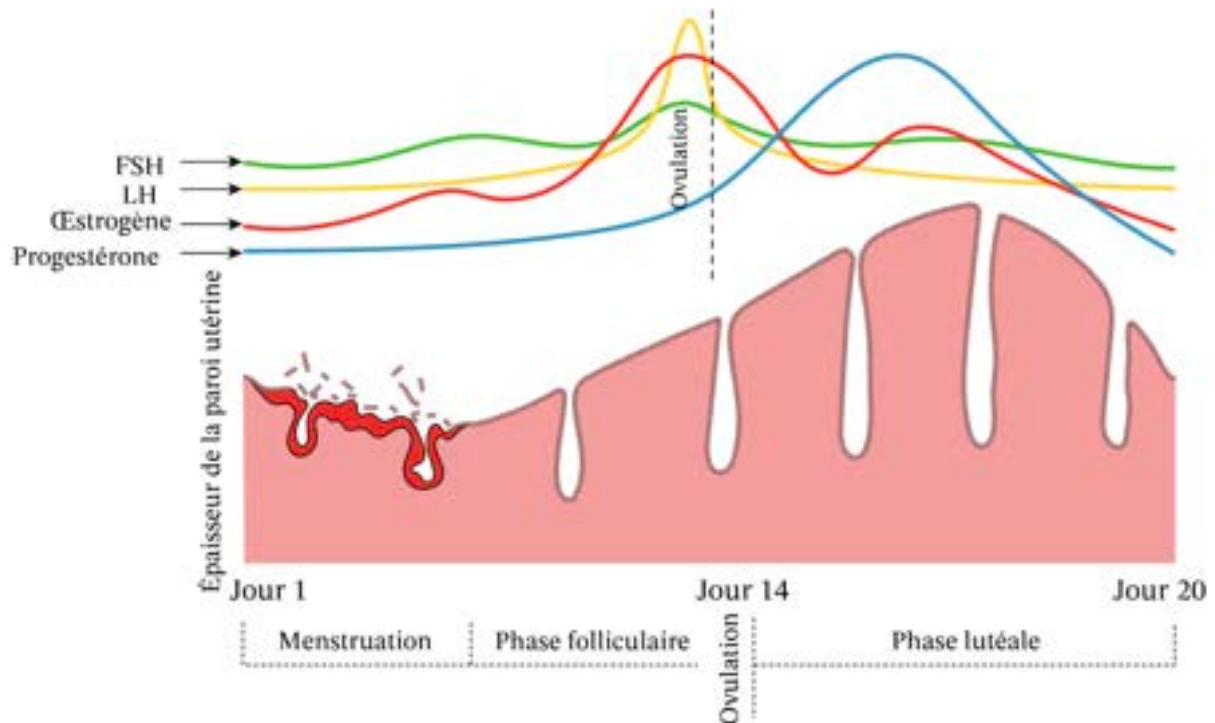


Figure 4 : Évolution de la paroi utérine selon les variations hormonales (7)

a) La phase folliculaire

Du 1^{er} au 14^{ème} jour du cycle, cette première phase correspond au développement de quelques follicules, d'où le nom de **phase « folliculaire »**.

1. Folliculogénèse

A l'intérieur de l'ovaire, chaque ovocyte est abrité dans une sorte de petite bulle nommée « **follicule** ». C'est une structure complexe formée d'un agrégat cellulaire dans laquelle l'ovocyte est bloqué en métaphase de 1^{ère} division de méiose. La folliculogénèse est un phénomène complexe se caractérisant par la croissance et la maturation de ces follicules ; du stade de follicule primordial jusqu'au stade de follicule dominant, dit de « De Graaf ».

1.1 Stock de follicules

Tout au long de son existence, on observe chez la femme un épuisement constant et régulier du stock de ses follicules. En effet, à la différence de l'homme dont la production de gamètes est continue tout au long de sa vie à partir de la puberté, la femme arrive au monde avec un **capital**

d'ovocytes déjà constitué. Durant la vie intra-utérine, une réserve de plusieurs millions de follicules primordiaux s'est constituée dans ses ovaires (environ sept millions au 7^{ème} mois de vie intra-utérine). Dès la naissance, ce stock diminue par un phénomène dit « **d'atrésie folliculaire** », pour atteindre environ un million. Il ne cesse ensuite de diminuer au cours de la vie et de la croissance de la petite fille pour atteindre environ 400 000 à la puberté. In fine, seuls 400 follicules atteindront le stade de follicule de De Graaf, susceptibles d'être fécondés au cours de la période de reproduction de la femme. Chaque ovocyte, au repos dans son follicule, peut ainsi attendre plus de 30 ans avant d'être ovulé puis éventuellement fécondé. Ce processus de folliculogénèse est alors qualifié de :

- « **Long** », nécessitant plusieurs mois de croissance à partir du stock acquis avant la naissance ;
- « **Cyclique** », avec le recrutement régulier des follicules et une ovulation tous les mois ;
- « **Très sélectif** », car parmi les follicules recrutés, un seul atteindra le stade ultime d'ovulation.

(4,6,9,10)

1.2 Les étapes de la folliculogénèse

Jusqu'à la puberté, la femme ne possède que des follicules primordiaux. La folliculogénèse comporte plusieurs étapes successives :

- La quiescence des follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne, après la naissance ;
- L'initiation et l'activation de ces follicules primordiaux ;
- La croissance folliculaire dite « basale », se définissant comme la croissance d'un follicule jusqu'au stade de follicule antral. Cette étape est régulée par diverses hormones gonadotropes indispensables (FSH et LH) ;
- Le développement folliculaire terminal comportant les phases de recrutement, de sélection, de dominance et de croissance folliculaire cyclique ;
- L'ovulation.

(4,9,10)

1.3 Les différents follicules

Différents stades de follicules sont retrouvés au cours de l'évolution du cycle de la femme :

- Les follicules **primordiaux** et **intermédiaires** (environ 50 μm), à l'intérieur desquels l'ovocyte I est entouré de cellules de la granulosa ;

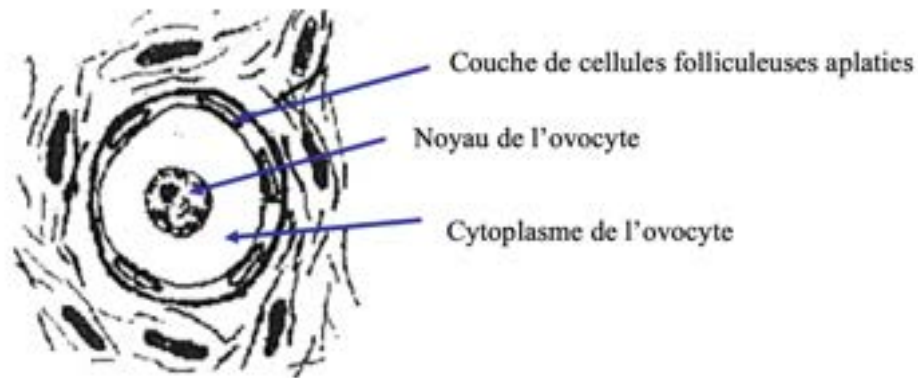


Figure 5 : Schéma d'un follicule primordial (14)

- Follicules **primaires** (60-80 μm) entourés par une couche de cellules de la granulosa cuboïdales ;

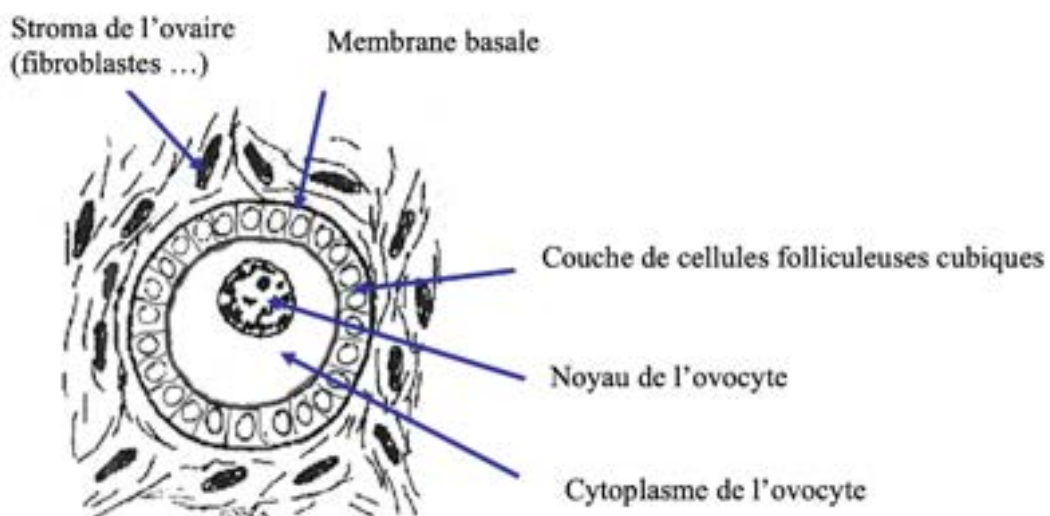


Figure 6 : Schéma d'un follicule primaire (14)

- Follicules **secondaires** pré-antraux (200-400 μm) entourés de plusieurs couches de cellules de la granulosa. Autour de la membrane basale, on voit les cellules du stroma ovarien se transformer en cellules de la **thèque interne**. C'est à ce stade que les récepteurs à la FSH et LH apparaissent aussi bien sur les cellules de la granulosa que sur les cellules de la thèque interne ;

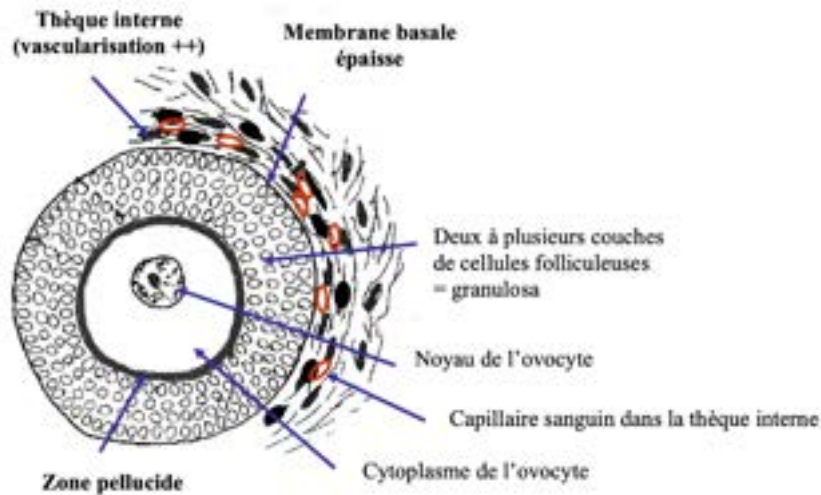


Figure 7 : Schéma d'un follicule secondaire (14)

- Follicules **antraux** (1 à 20 mm) avec formation de la **thèque externe** (couche fibreuse autour de la thèque interne), riche en fibre de collagène et contenant des cellules musculaires lisses ;

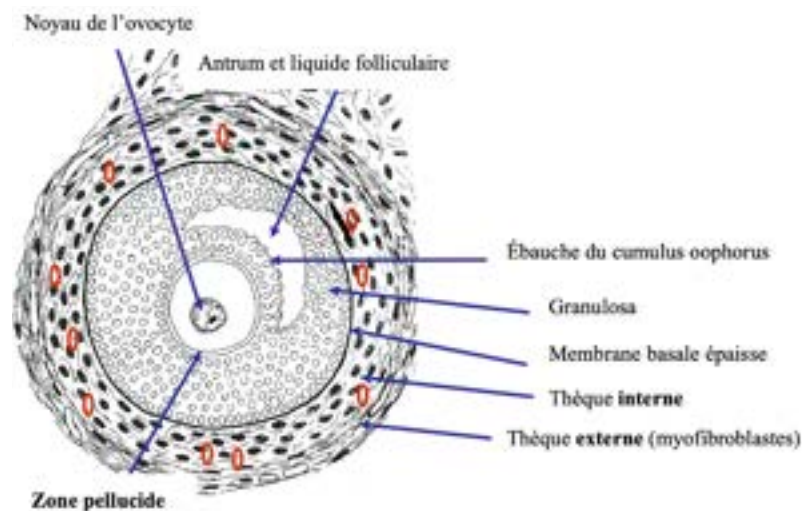


Figure 8 : Schéma d'un follicule antral (14)

- Follicule **pré-ovulatoire**, aussi appelé **follicule de De Graaf**, entouré de cellules de la granulosa. Il mesure 1 à 2 mm, contient un ovocyte (futur ovule) et sécrète des œstrogènes (par les cellules de la thèque interne). Ce follicule s'ouvre au **14^{ème} jour** du cycle pour **éjecter un seul ovule** en direction de la trompe.

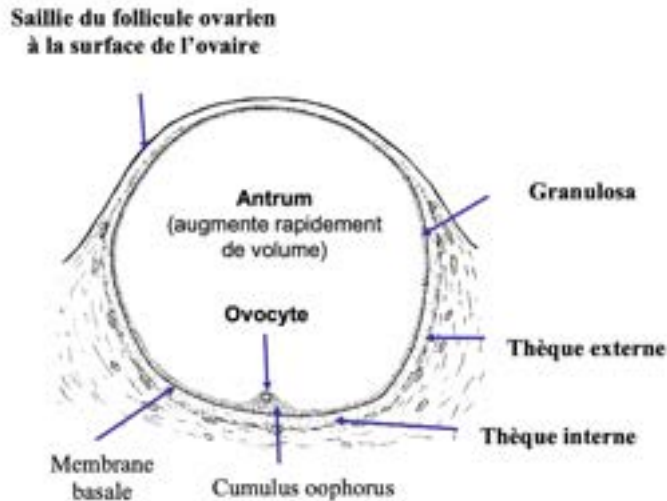


Figure 9 : Schéma d'un follicule de « De Graaf » (14)

(4,5,13,14)

1.4 Les étapes de la sélection folliculaire

Le **développement folliculaire** peut être divisé en 3 stades distincts :

- **Recrutement** folliculaire

S'il y a absence de toute grossesse lors du cycle précédent, l'hypophyse va commencer à sécréter de la FSH de manière progressive, environ 4 jours avant le début de la menstruation. Cela va stimuler le réveil et le développement d'une dizaine de follicules immatures, dans l'un des deux ovaires. A l'intérieur de chacun de ces follicules, sous l'influence de la FSH, un des milliers d'ovocytes présents depuis la naissance va grossir et s'entourer progressivement de plusieurs couches de cellules concentriques qui vont fabriquer des hormones, notamment **l'estradiol**.

- **Sélection** folliculaire

La sélection folliculaire repose sur un **développement asynchrone** des follicules, dû à l'existence d'une différence de sensibilité individuelle des follicules à la FSH. Le plus sensible à la FSH débutera ainsi sa croissance en premier tandis que les autres seront recrutés lors des cycles suivants. Cette sélection folliculaire a lieu entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour du cycle.

- **Dominance** du follicule sélectionnée sur les autres follicules

Le taux de FSH étant maximal jusqu'à ce point, il finit par diminuer après rétrocontrôle négatif de l'estradiol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, seul le follicule possédant un seuil de sensibilité à la FSH le plus bas sera en mesure de répondre à cette stimulation. Ce phénomène est appelé « **phénomène de dominance** ». Le follicule « dominant » sera le seul à poursuivre son développement pour aller jusqu'au stade **d'ovulation**. A la fin de la 1^{ère} phase du cycle (vers le 12^{ème}-13^{ème} jour), il va bomber à la surface de l'ovaire. À chaque cycle, environ 3 à 30 follicules sont recrutés et voient leur croissance s'accélérer, mais seul le follicule dominant sera en mesure de libérer son ovocyte durant l'ovulation. Quant aux autres follicules, les moins sensibles verront leur seuil de FSH atteint, les stoppant ainsi en plein dans leur développement. Ils entameront alors leur dégénérescence appelée « **atrésie** ».

(4,5,8,10,15)

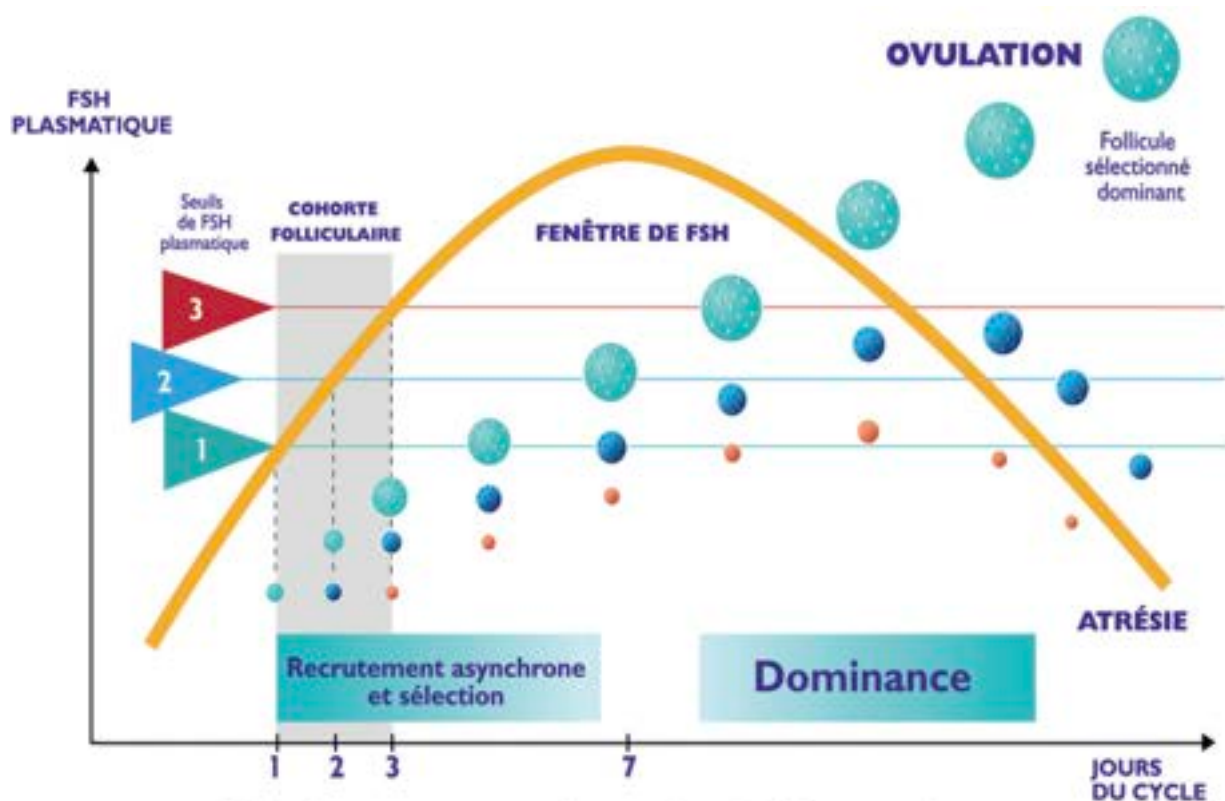


Figure 10: Schéma du recrutement folliculaire et des variations de FSH associées (16)

2. L'ovogénèse

L'ovogénèse (aussi appelée gamétogénèse féminine) consiste en la différenciation des cellules germinales femelles en un (ou parfois plusieurs) gamète femelle fécondable.

L'ovogénèse, tout comme la folliculogénèse, est un processus **discontinu**, évoluant depuis la vie fœtale jusqu'à la ménopause. Elle débute au cours de la vie intra-utérine où elle subit un premier blocage de sa croissance. Elle s'interrompt ensuite avant la naissance (deuxième blocage) puis reprend au moment de la puberté. Sa finalité est l'obtention d'un **ovocyte** dit « **mature** » (ovocyte II). Elle entraîne la formation d'un gamète fécondable en moyenne tous les 28 jours.

L'ovogénèse comprend trois phases distinctes :

- **Multiplication**, effective de la 9^{ème} semaine au 7^{ème} mois de vie intra-utérine. Les ovogonies contenues dans le follicule primordial se transforment en ovocyte immature de 1^{er} ordre (de type I), bloqué en prophase de 1^{ère} division de la méiose. Cette réserve d'ovocytes I tendra d'ailleurs vers zéro au moment de l'entrée en ménopause ;
- **Croissance**, qui démarre à partir de la puberté et a lieu principalement du stade de follicule primaire (ovocyte bloqué en prophase de 1^{ère} division de méiose) jusqu'au stade pré-antral ;
- **Maturation** cytoplasmique et nucléaire. La maturation nucléaire est déclenchée par le pic ovulatoire de LH survenant 36 heures avant l'ovulation. Elle permet une reprise de la méiose ainsi que la formation d'un ovocyte mature bloqué en métaphase II de méiose (ovocyte de type II).

(3,4,10,17)

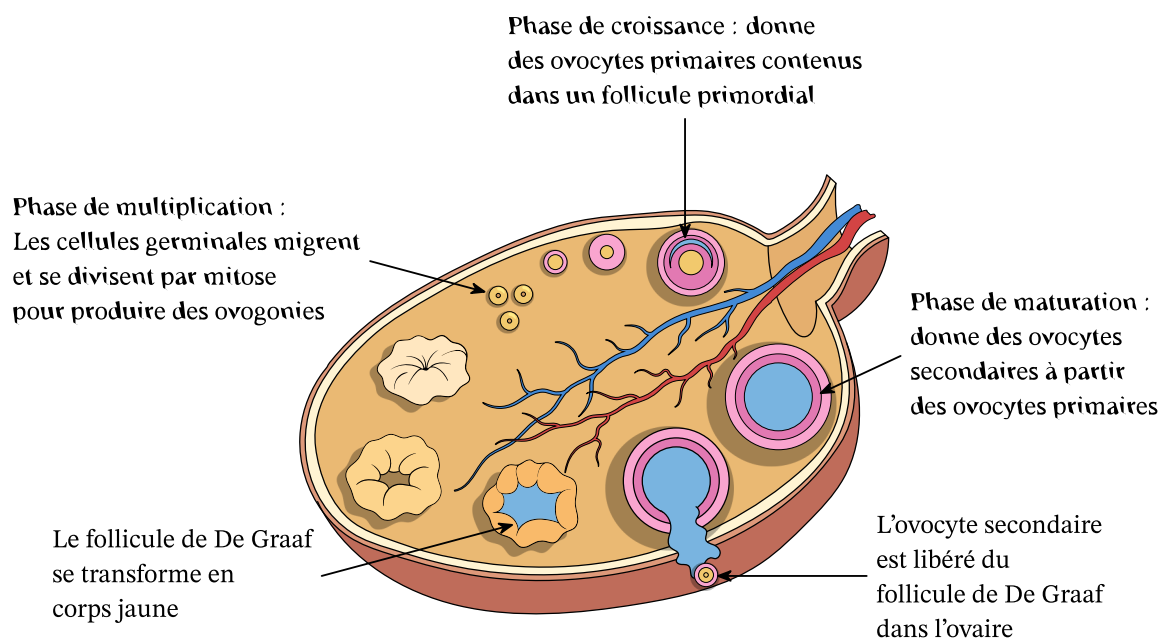


Figure 11 : Différentes phases de l'ovogénèse (3)

b) L'ovulation

L'ovulation sépare les 2 phases du cycle ovarien : elle suit la phase folliculaire et précède la phase lutéale. Elle est en réalité la dernière étape de la folliculogénèse.

Vers le 13^{ème}-14^{ème} jour du cycle, en période pré-ovulatoire, le taux croissant d'estradiol engendre un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette stimulation induit une décharge chimique brutale et importante de **LH** au niveau de l'ovaire, habituellement en 36 à 48 heures. L'ovocyte I reprend alors sa méiose et produit 2 cellules : l'ovocyte II et le premier globule polaire. Cet **ovocyte II** débutera sa seconde division méiotique jusqu'à se bloquer au stade de métaphase II.

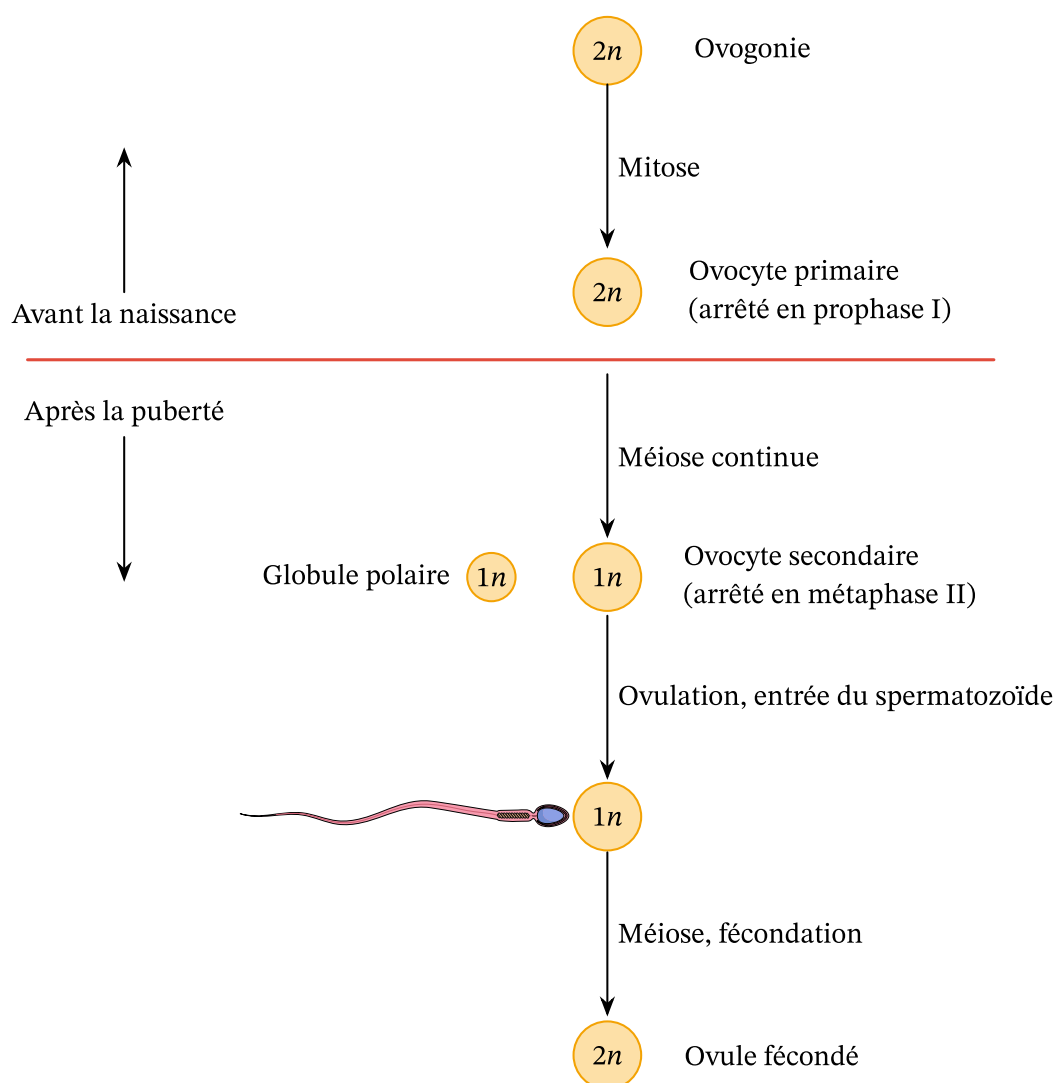


Figure 12 : Évolution des ovocytes jusqu'à l'ovule final (3)

Ainsi, 36h après ce pic de LH dit « **pic ovulatoire** », l'épithélium ovarien et les parois du follicule dominant de De Graaf vont se rompre, libérant ainsi cet ovocyte mature : c'est **l'ovulation**. Il sera capté par le pavillon de la trompe de Fallope de l'ovaire concerné puis emmené jusqu'à l'ampoule tubaire, siège habituel de la rencontre avec les spermatozoïdes.
(4,6,8,10,12)

c) La phase lutéale

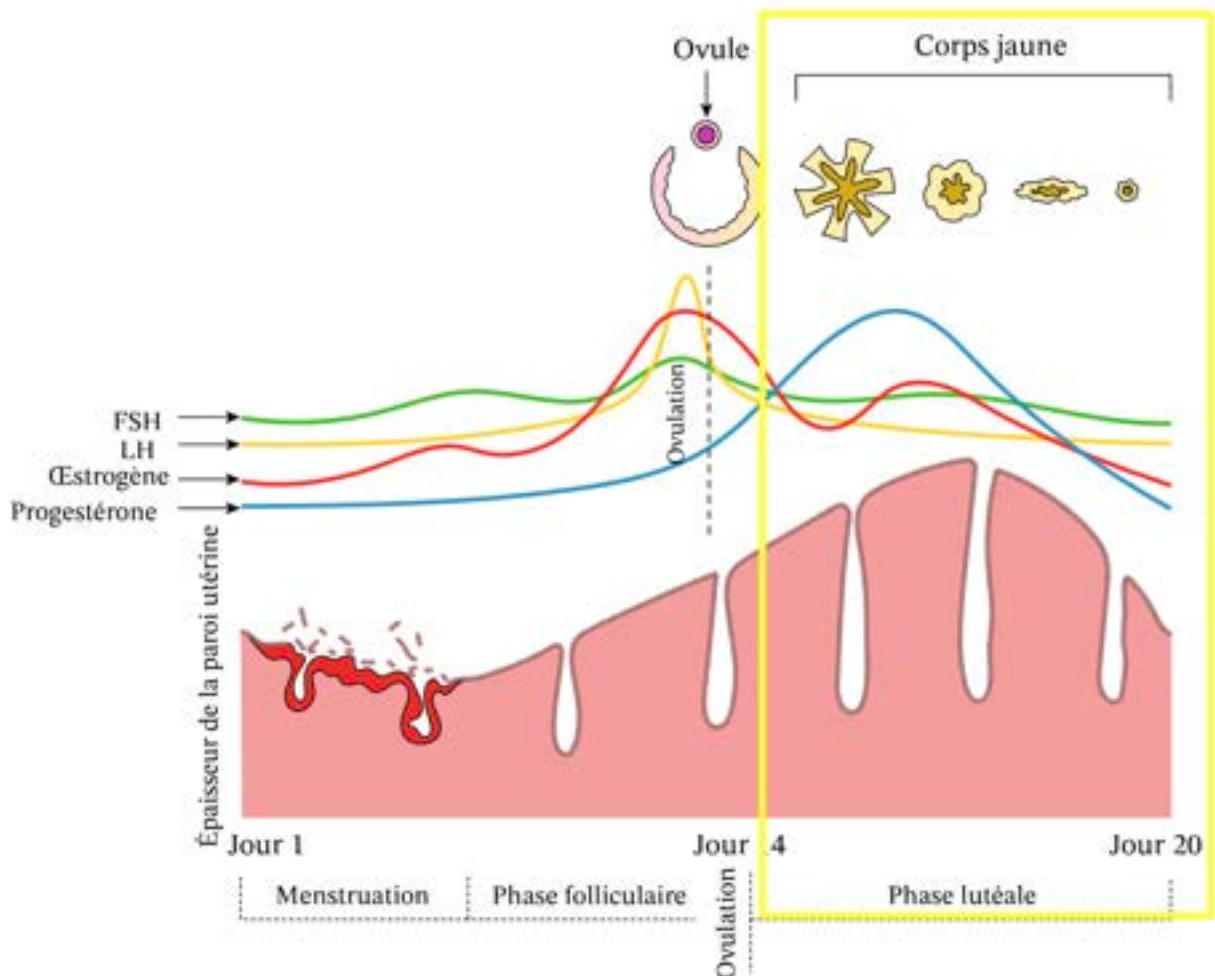


Figure 13 : Variations hormonales liées à la phase lutéale (7)

La seconde phase du cycle menstruel appelée « phase **lutéale** » débute au moment de l'ovulation. Sous l'effet de la LH, les cellules de la granulosa et de la thèque interne se modifient et forment un ensemble cellulaire nommé « **corps jaune** », doté d'une fonction endocrine. D'une part, les cellules de la granulosa deviennent des grandes cellules lutéales et assurent une production croissante de **progestérone**. D'autre part, les cellules de la thèque interne se transforment, en petites cellules lutéales, qui sécréteront principalement de **l'estradiol**.

Durant cette phase lutéale, la progestérone contrôle le développement de la vascularisation et l'épaississement de l'endomètre, préparant ainsi cet endomètre à la potentielle nidation d'un embryon ainsi qu'à son maintien. Comme les taux d'œstradiol et de progestérone circulants sont élevés pendant la majeure partie de la phase lutéale, le cerveau cesse progressivement de sécréter de la FSH et de la LH. Lorsqu'aucune grossesse ne se produit, le corps jaune involue. A contrario, en cas d'implantation, le corps jaune ne dégénère pas et est stimulé par la gonadotrophine chorionique humaine (**hCG**), produite par l'embryon en développement. Les ovaires verront une diminution de leur production d'estrogènes, puis de progestérone en fin de phase lutéale, et ce jusqu'au prochain cycle. Cette baisse est suffisante pour permettre une remontée progressive de la FSH. Ainsi, le recrutement de nouveaux follicules commence avant même la fin du cycle.

N.B : La progestérone étant thermogène, durant la phase lutéale elle sera à l'origine d'une augmentation de la température corporelle de 0,5° C. Notons que cette courbe de température est utilisée par certaines femmes pour connaître leur période de fécondité.

(4,6,8,10,15,18)

1. Les règles

A la fin du cycle (environ 14 jours après l'ovulation), la chute brutale des taux sanguins d'estrogènes et de progestérone provoque une nécrose et une hémorragie endométriale. En effet, la partie la plus superficielle de l'endomètre, qui s'était préparée à accueillir un embryon, se désagrège en se détachant de la paroi de l'utérus. Cela est à l'origine du déclenchement des « **règles** », définies comme étant un mélange de sang non coagulé et de petits fragments d'endomètre. La perte sanguine moyenne pour un cycle est de 30 mL (de 13 à 80 mL) et est habituellement maximale au 2^{ème} jour. Elles durent en moyenne trois à sept jours et sont annonciatrices du début d'un nouveau cycle. Elles se produisent à chaque cycle chez la femme en âge de procréer et en l'absence de grossesse. S'il y a une grossesse, le niveau de progestérone est maintenu, de telle sorte qu'il empêchera l'apparition des règles. La ménopause signe l'arrêt définitif des règles. (6,8,12,15)

II) Appareil génital masculin

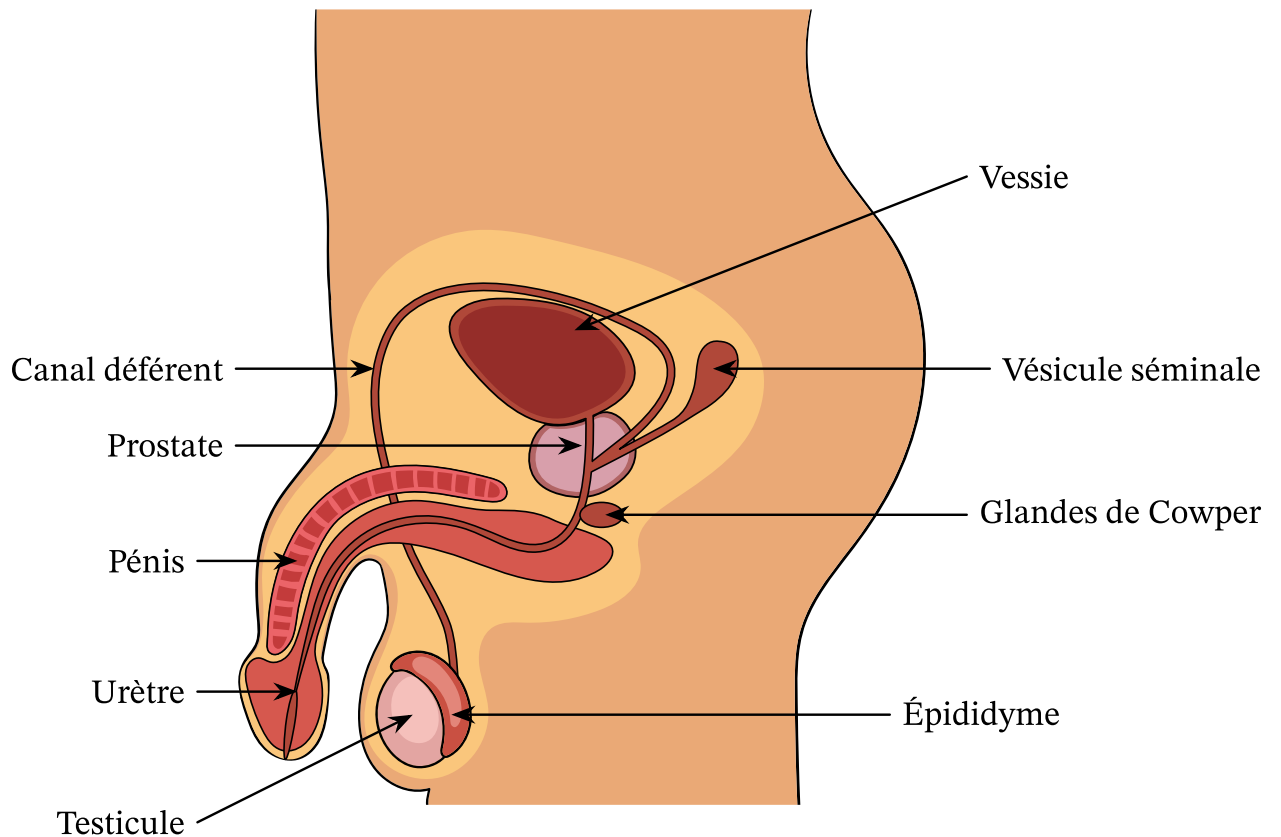


Figure 14 : Vue d'ensemble de l'appareil génital masculin (19)

A) Les testicules

Durant la vie fœtale, les testicules sont localisés dans la cavité abdominale. Avant la naissance ou immédiatement après, ces deux glandes ovoïdes vont migrer vers leur position définitive. En effet, la température du corps étant trop élevée dans l'abdomen pour leur permettre un développement normal, les testicules vont descendre vers les bourses, petits sacs dans lesquels ils vont être contenus. Sur chacun des testicules on retrouve plusieurs éléments : l'épididyme avec une tête, un corps et une queue, d'où part ensuite le canal déférent qui rejoindra les vésicules séminales.

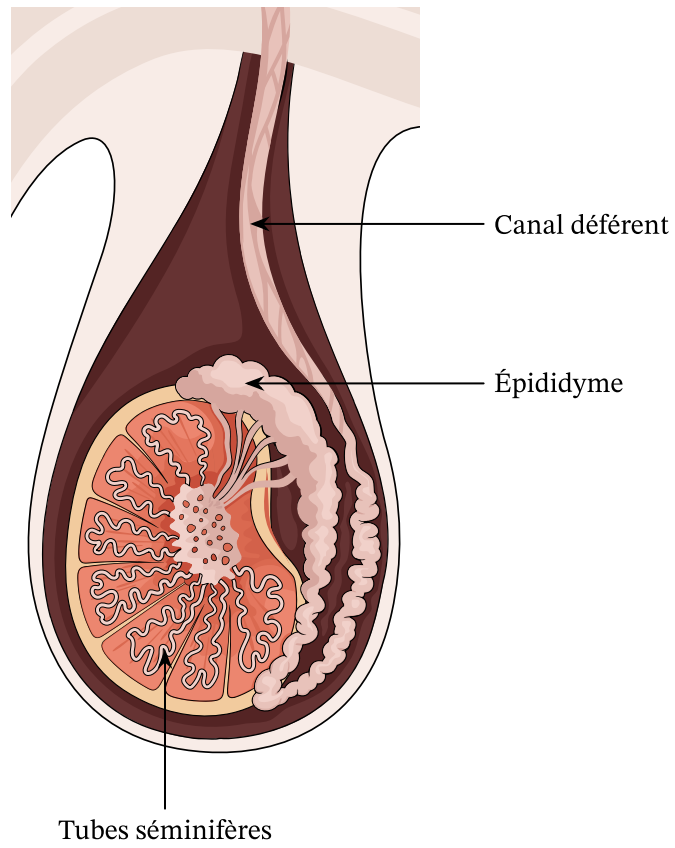


Figure 15 : Schéma d'un testicule (19)

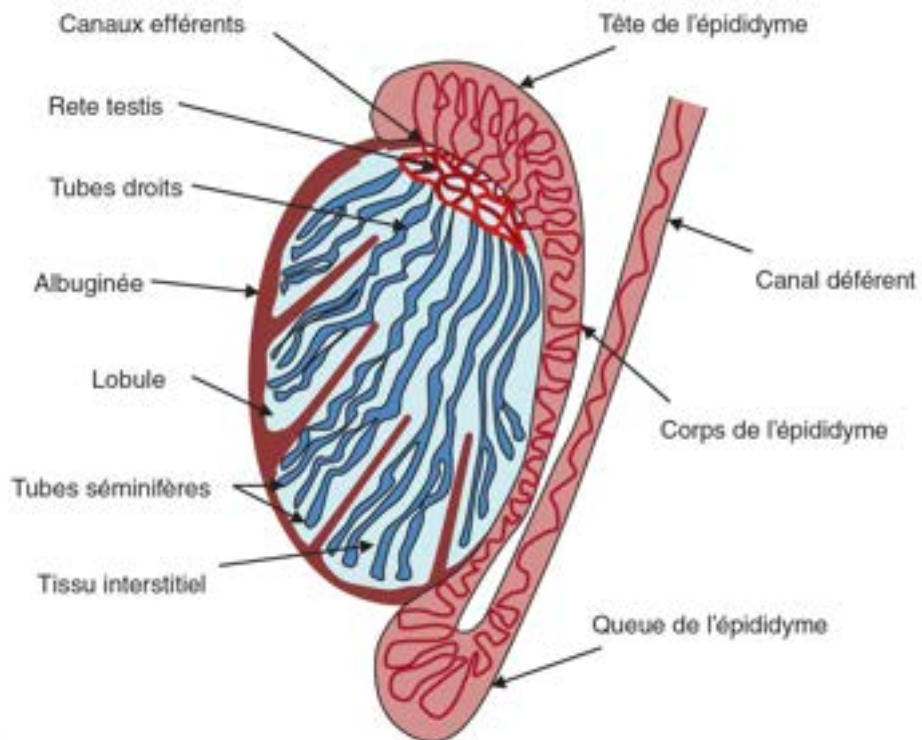


Figure 16 : Structure détaillée d'un testicule (4)

Chaque testicule est entouré d'un tissu conjonctif épais et riche en fibres de collagène : l'albuginée. Celle-ci est dotée d'expansions, qui vont délimiter des petits compartiments au sein desquels sont contenus 2 à 3 **tubes séminifères**. Ces derniers sont responsables de la **fabrication des spermatozoïdes**.

Tout comme les ovaires, les testicules assurent une double fonction :

- **Exocrine** avec la production de gamètes mâles (spermatozoïdes), c'est la spermatogénèse ;
- **Endocrine** avec la production d'hormones d'androgène (essentiellement la testostérone).

(4,6,9,10,12,13)

B) Les tubes séminifères

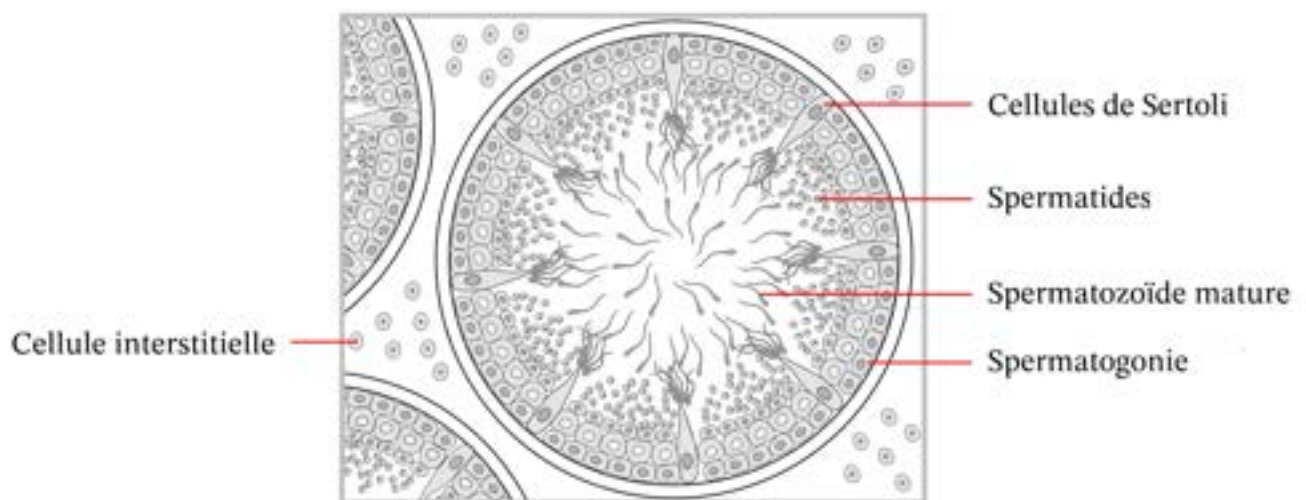


Figure 17 : Schéma détaillé d'un tube séminifère (19)

Les tubes séminifères contiennent des cellules germinales à différents stades de la spermatogénèse mais aussi des cellules somatiques, les **cellules de Sertoli**. Elles jouent un rôle de soutien et de nutrition pour les cellules de la lignée germinale avec lesquelles elles sont en contact étroit. Le tissu intercalé entre les tubes séminifères contient notamment des vaisseaux, des nerfs ainsi que du tissu conjonctif lui-même composé de fibroblastes, mastocytes, macrophages et de **cellules de Leydig** (qui exercent une fonction endocrinienne avec l'excrétion des hormones stéroïdes, dont la testostérone).

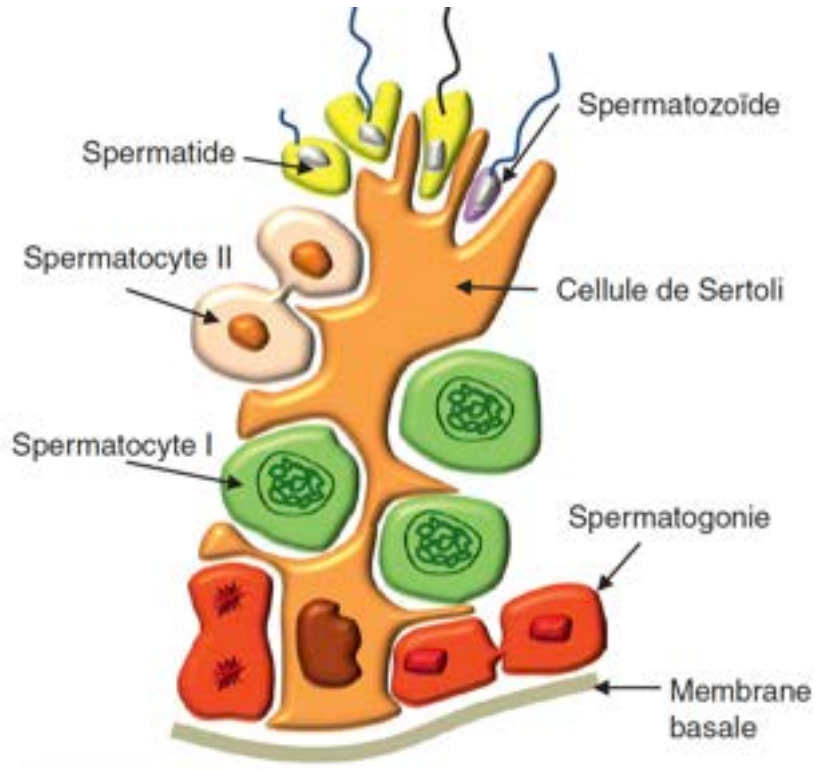


Figure 18 : Représentation d'un tube séminifère (4)

Les jonctions étanches entre les cellules de Sertoli permettent de distinguer deux compartiments : un « basal », qui contient les spermatogonies et les spermatocytes I ainsi qu'un « ad-luminal », qui contient toutes les autres cellules. (4,6,9,10,12,13)

C) Régulation hormonale

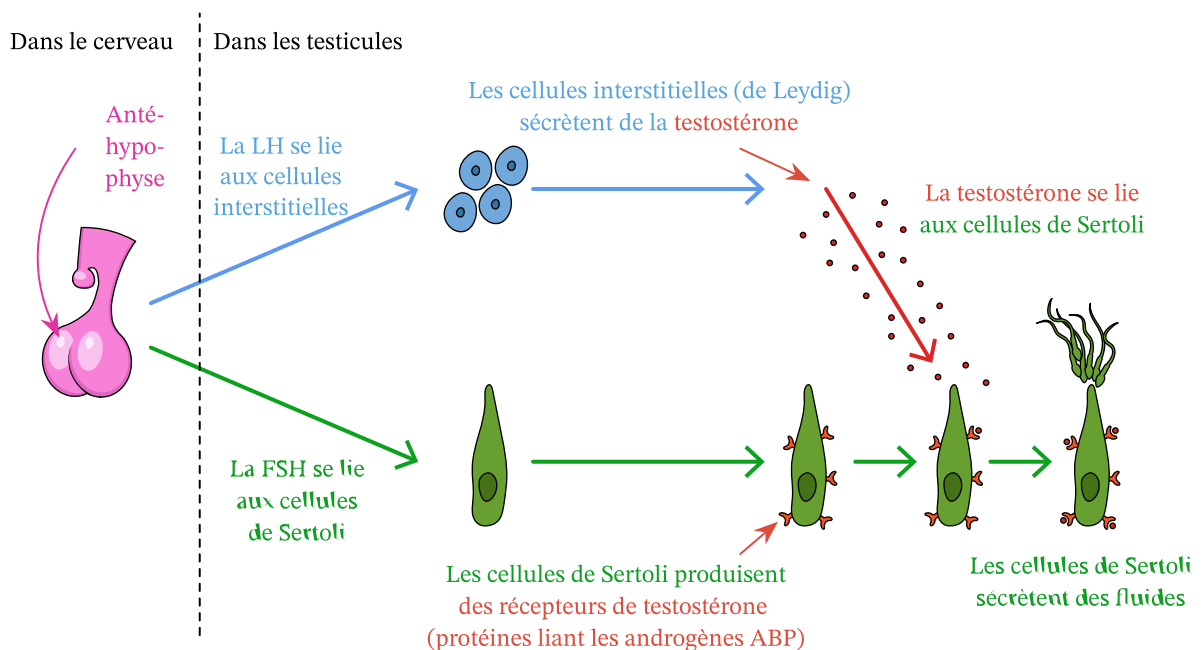


Figure 19 : Régulation hormonale de l'appareil génital masculin (20)

Au niveau testiculaire, la **LH** se lie à son récepteur situé sur les cellules de **Leydig** et la **FSH** à celui situé sur les cellules de **Sertoli**. Ces deux hormones ont des actions différentes : la LH induit la synthèse de la testostérone tandis que la FSH induit la spermatogénèse. En effet, cette dernière permet d'abord de stimuler la prolifération des spermatogonies avant la puberté, puis de stimuler la phase de multiplication une fois la puberté installée. La testostérone, quant à elle, est indispensable au bon déroulement des phases de méiose et de spermiogénèse. Chez l'homme, la testostérone module sa propre sécrétion en exerçant un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. (4,6,9,10,12,13)

a) Spermatogénèse

La **spermatogénèse** est l'ensemble des phénomènes se produisant au cours de l'évolution de la lignée germinale masculine, se déroulant dans la fine paroi des **tubes séminifères** des testicules, de l'extérieur vers le centre. Elle débute à la puberté puis se poursuit de manière continue jusqu'à la mort. On définit la spermatogénèse comme un processus de différenciation permettant, à partir de cellules souches (spermatogonies), l'obtention de spermatozoïdes (gamètes haploïdes). Elle combine un processus de division cellulaire, la méiose, suivi d'une différenciation cellulaire, la spermiogénèse ; pour aboutir in fine à la formation de spermatozoïdes potentiellement mobiles et féconds.

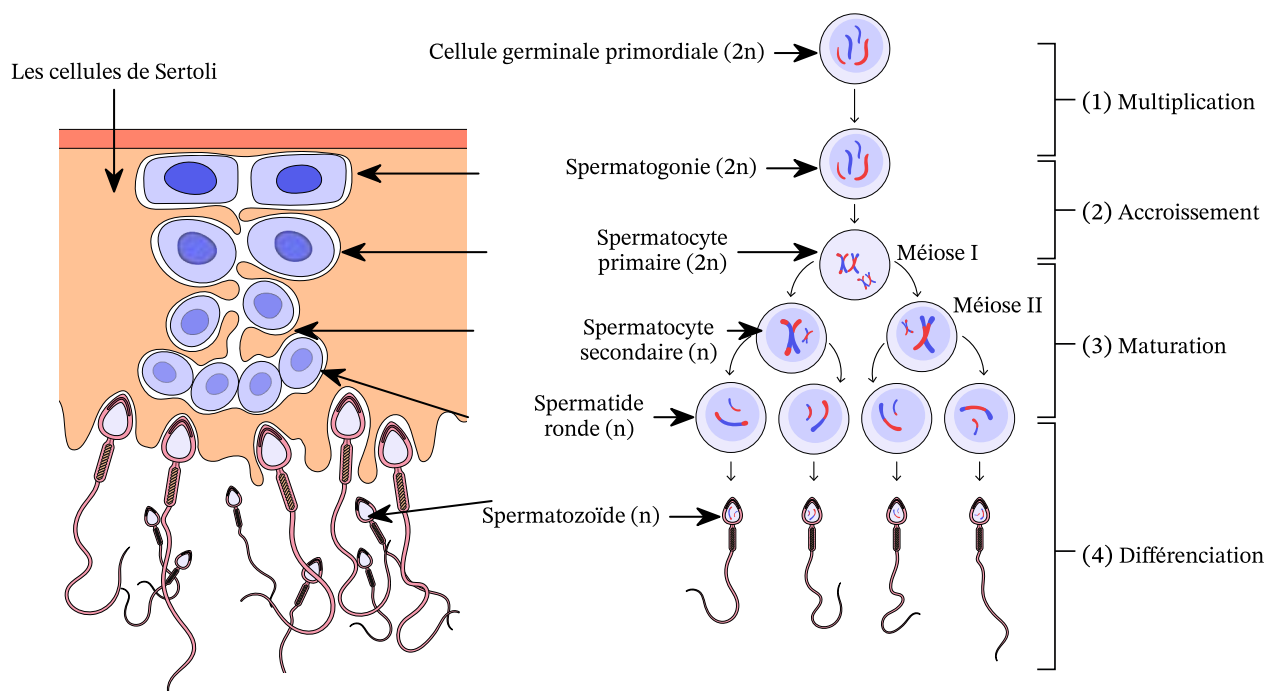


Figure 20 : Détails des quatre étapes de la spermatogénèse (20)

On distingue différents **types cellulaires** parmi les cellules germinales impliquées dans la spermatogénèse :

- Les **spermatogonies** qui sont les cellules souches diploïdes de la spermatogénèse (possédant 46 chromosomes à double chromatide). Elles se situent à la périphérie de la paroi des tubes séminifères au niveau de la couche basale, dans les espaces séparant les cellules de Sertoli. Elles se divisent par mitoses pour donner des spermatocytes.
- Les **spermatocytes I** (de **premier** ordre) sont issus de la division des spermatogonies B. Ils comportent 46 chromosomes avec deux chromatides.
- Les **spermatocytes II** (de **deuxième** ordre) proviennent de de la division des spermatocytes I. Ces-derniers comportent 23 chromosomes avec deux chromatides. Ces spermatocytes II ont une existence brève car la deuxième division de méiose se produit rapidement pour former les spermatides.
- Les **spermatides** possèdent chacune 23 chromosomes à une chromatide et se transforment en spermatozoïdes au cours de la spermiogénèse. On les retrouve dans la partie apicale du tube séminifère.

(4,6,10)

b) Spermiogénèse

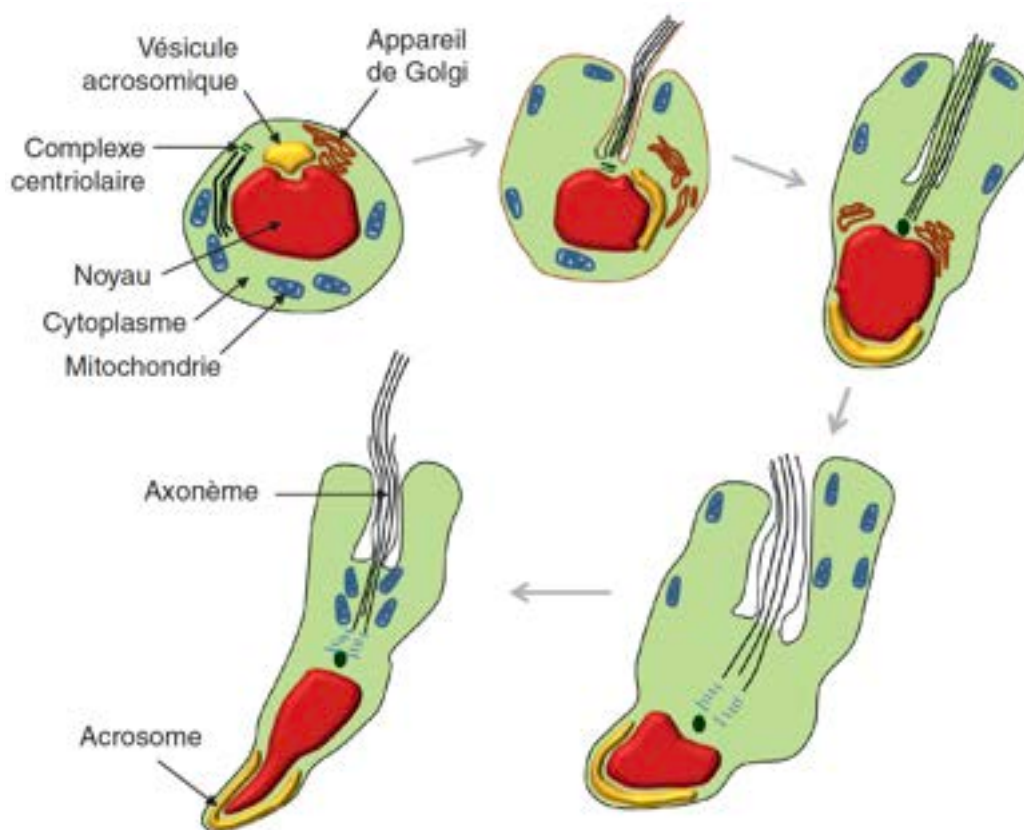


Figure 21 : Spermiogénèse (4)

La **spermiogénèse** est la dernière étape de la spermatogénèse. Elle correspond à un ensemble de transformations morphologiques et physiologiques aboutissant à la différenciation des spermatides en **spermatozoïdes**. De nombreuses modifications ont lieu au cours de cette étape de différenciation ; notamment l'acquisition de caractéristiques morphologiques telles qu'une tête, une pièce intermédiaire et un **flagelle**. Cette étape de spermiogénèse s'achève par la **spermiation** ; c'est-à-dire la libération des spermatozoïdes dans la lumière du tube séminifère. (4,6,9,10)

c) Spermatozoïdes

Cette cellule très spécialisée, produite à des millions d'exemplaires, a une mission très précise : **transporter le patrimoine génétique masculin** à l'intérieur des voies génitales féminines. La production et l'expulsion de spermatozoïdes est régulière et continue, de la puberté jusqu'à la mort.

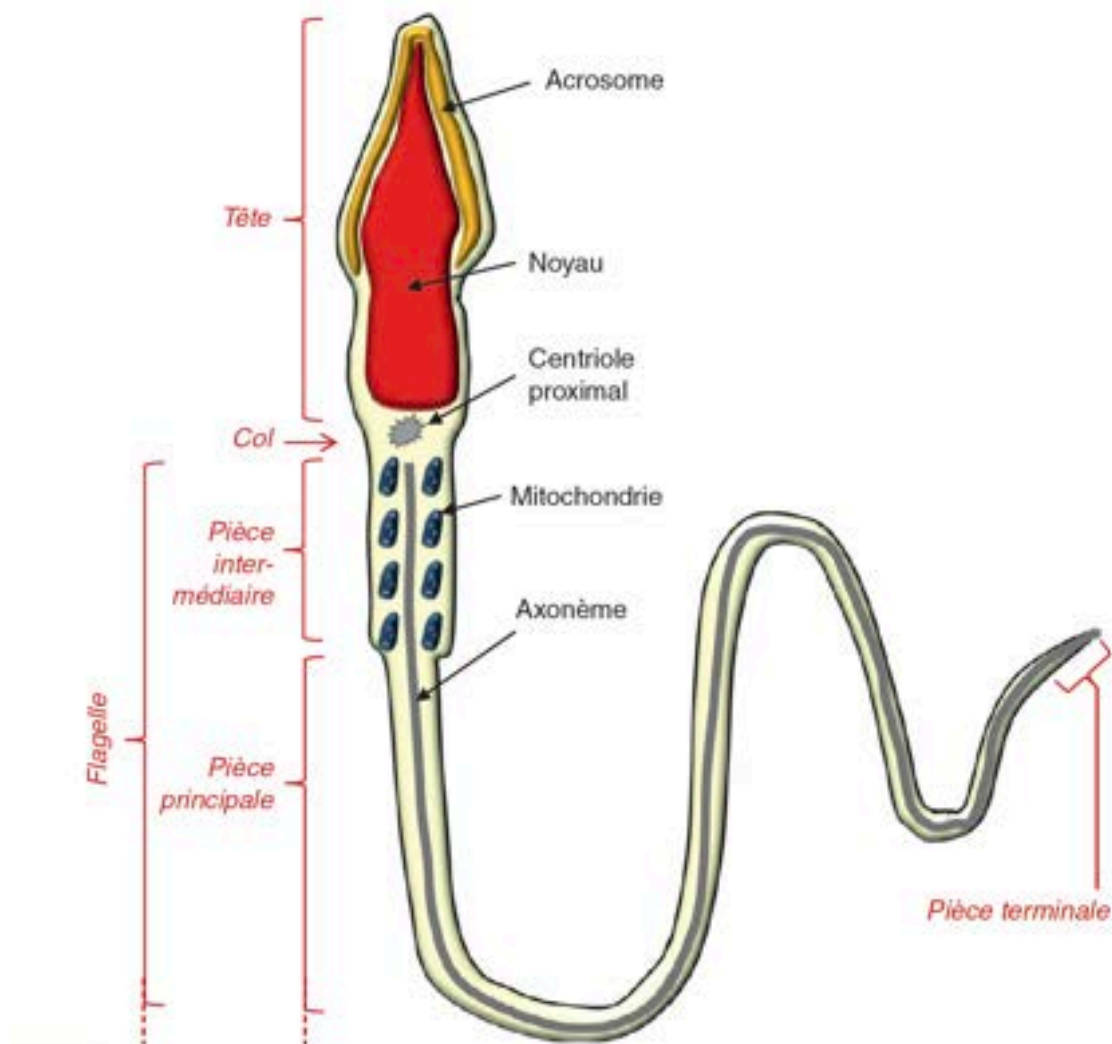


Figure 22 : Schéma d'un spermatozoïde (4)

D'environ 6 mm de diamètre, les spermatozoïdes sont formés de trois parties bien distinctes : une tête aplatie (composée d'un noyau coiffé par l'acrosome), d'un col ainsi que d'un flagelle (la queue). La tête ovale du spermatozoïde contient les chromosomes. En arrière de la tête, on retrouve la pièce intermédiaire qui contient les mitochondries, fabriquant le carburant nécessaire au déplacement de la cellule. Enfin, le flagelle constitue l'appareil locomoteur du spermatozoïde. Son déplacement est assuré par une onde qui lui donne un mouvement sinusoïdal. Les spermatozoïdes sont **expulsés** dans la lumière des **tubes séminifères** et transitent ensuite jusqu'à **l'épididyme** où aura lieu leur maturation et stockage. Ils seront ensuite transportés dans les voies spermatiques intra testiculaires. (4,6,10,13)

D) Voies génitales excrétrices

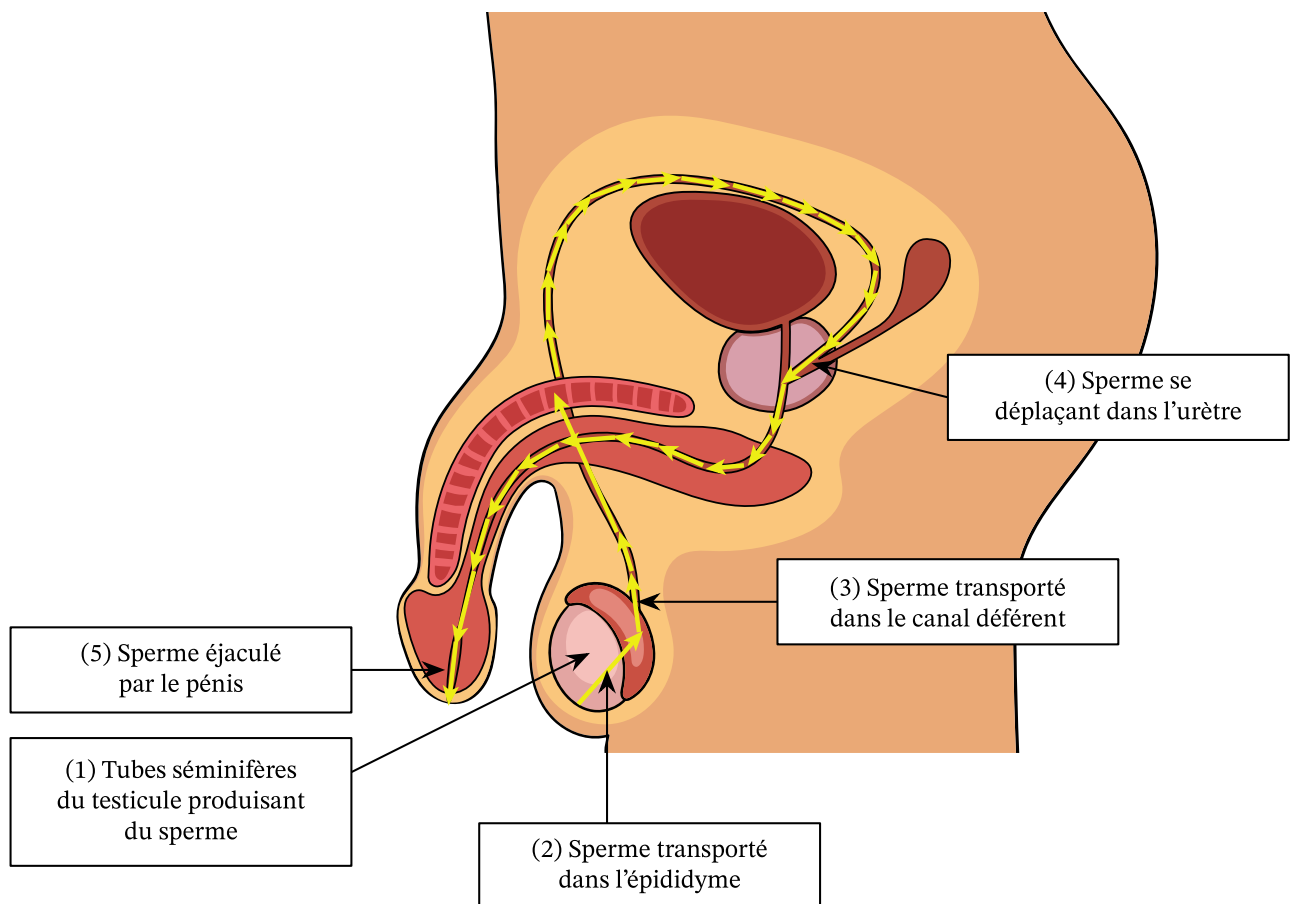


Figure 23 : Trajet parcouru par les spermatozoïdes (19)

a) Épididyme

Les spermatozoïdes produits par les tubes séminifères sont immobiles ; ils vont se laisser porter jusqu'à l'épididyme, structure qui fait suite aux canaux efférents. Les spermatozoïdes en cours de maturation se situent dans la lumière de **l'épididyme**, où ils vont y subir diverses

modifications, telles que l'acquisition de la mobilité ou encore l'aptitude à fusionner avec la membrane de l'ovocyte. La portion terminale de l'épididyme est le lieu de stockage des spermatozoïdes, dans lequel ils vont s'accumuler entre deux éjaculations. Ce n'est qu'à l'issue de ce transit qu'ils auront la capacité de se déplacer de manière autonome puis de reconnaître et se lier à la zone pellucide ; pouvant ainsi féconder l'ovocyte. (4,6,9)

b) Canal déférent

Le **canal déférent**, deuxième canal de l'appareil masculin, fait suite à l'épididyme et s'abouche au niveau de l'urètre. Il est suivi par le canal éjaculateur qui va pénétrer dans la prostate et déverser son contenu dans l'urètre. (6,4,12)

E) Glandes annexes

a) Vésicules séminales

Les vésicules séminales sont des organes pairs, des glandes exocrines. Situées au voisinage de la vessie, leurs sécrétions contiennent des éléments nutritifs. Ces sécrétions représentent la partie liquide du sperme appelée « **liquide séminal** » ; soit les deux tiers du volume de l'éjaculat. (4,6,12)

b) Prostate

La **prostate** est une glande exocrine impaire, développée dans le petit bassin, au-dessous de la vessie, en avant du rectum, autour des canaux éjaculateurs et de la confluence du canal déférent avec la vésicule séminale. Les sécrétions prostatiques représentent le dernier tiers du volume de l'éjaculat et seront déversées dans l'urètre, par de longs canaux excréteurs. Un mécanisme complexe de sphincters s'ouvrant et se fermant permet à l'urine et au sperme de ne pas se rencontrer. (4,6)

F) Les canaux éjaculateurs

Le mélange entre les spermatozoïdes et le liquide visqueux produit par les vésicules séminales a lieu dans les canaux éjaculateurs, au moment même de l'éjaculation, lorsque les vésicules séminales se vident. Le **canal éjaculateur** est un petit conduit de deux centimètres, prenant place dans l'épaisseur de la prostate et se terminant dans l'urètre. Au cours de l'éjaculation, le sperme passe par ce conduit puis empruntera ensuite l'urètre, pour finalement sortir par l'extrémité distale du pénis. (6)

G) Pénis

Le pénis et le scrotum constituent les organes génitaux externes de l'homme. Le pénis est l'organe de l'accouplement mais aussi de l'élimination urinaire. Il est traversé de part en part par l'urètre, depuis la racine jusqu'au sommet du gland. La grande caractéristique du **pénis** est sa richesse en **tissu érectile**. En effet, il est constitué d'un appareil érecteur, au-dessus de l'urètre, qui comprend trois organes érectiles : un **corps spongieux** et deux **corps caverneux**. Ces-derniers sont formés de cavernes comportant des cellules musculaires lisses et des capillaires, rendant ainsi ces structures très vascularisées. Au moment de l'érection, le sang artériel envahit les espaces sanguins contenus dans les cavernes de chaque organe érectile. Il y a ainsi augmentation de volume, de consistance et un aspect pulsatile de la verge. Chaque organe érectile possède son muscle, qui joue un rôle en freinant le retour veineux. (4,6,12,13)

III) Fécondation

A) Mécanismes féminins et masculins

La **fécondation** des **gamètes** est le résultat de la fusion de deux cellules haploïdes, à savoir l'ovocyte et le spermatozoïde, aboutissant à la création d'une cellule unique, l'embryon (aussi appelé le zygote). La rencontre du spermatozoïde et de l'ovocyte a lieu dans la partie supérieure des **trompes**. La période la plus propice à cette fécondation dépend de la durée de vie des gamètes dans les voies génitales féminines : **24 à 36 heures** pour l'**ovocyte** une fois expulsé et **4 à 5 jours** pour les **spermatozoïdes**.

Le point de départ de la fécondation est l'éjaculation de quelques millilitres de sperme dans la cavité vaginale qui libère plusieurs centaines de millions de spermatozoïdes. La porte d'entrée est le **col de l'utérus** chez la femme. En dehors de la période ovulatoire, ce col est obturé par du mucus appelé « **glaires cervicales** », qui possède une structure comparable à un filet à mailles serrées, freinant ainsi le passage des spermatozoïdes. Au moment de l'**ovulation**, sous l'action des **œstrogènes**, les mailles se relâchent et le mucus, devenu fluide, s'écoulera dans le vagin. Ainsi, seuls les spermatozoïdes les plus mobiles et vigoureux seront en mesure de franchir cette glaire cervicale ; soit à peine quelques dizaines. Ceux présentant des anomalies (de forme ou de mobilité) resteront prisonniers des mailles du filet et seront éliminés à l'extérieur avec le liquide séminal. La progression des spermatozoïdes au sein des voies génitales féminines est favorisée par des **sécrétions de l'utérus et des trompes** riches en sucres ; indispensables à leur survie et à leur mouvement. Mais au cours de leur progression, l'acidité des sécrétions vaginales va condamner de nombreux spermatozoïdes, réduisant considérablement la quantité en mesure

d'atteindre l'extrémité de la trompe ; lieu de rencontre avec l'ovocyte. Finalement, **moins de 2%** des spermatozoïdes déposés dans le vagin seront en mesure de **rejoindre l'utérus**.

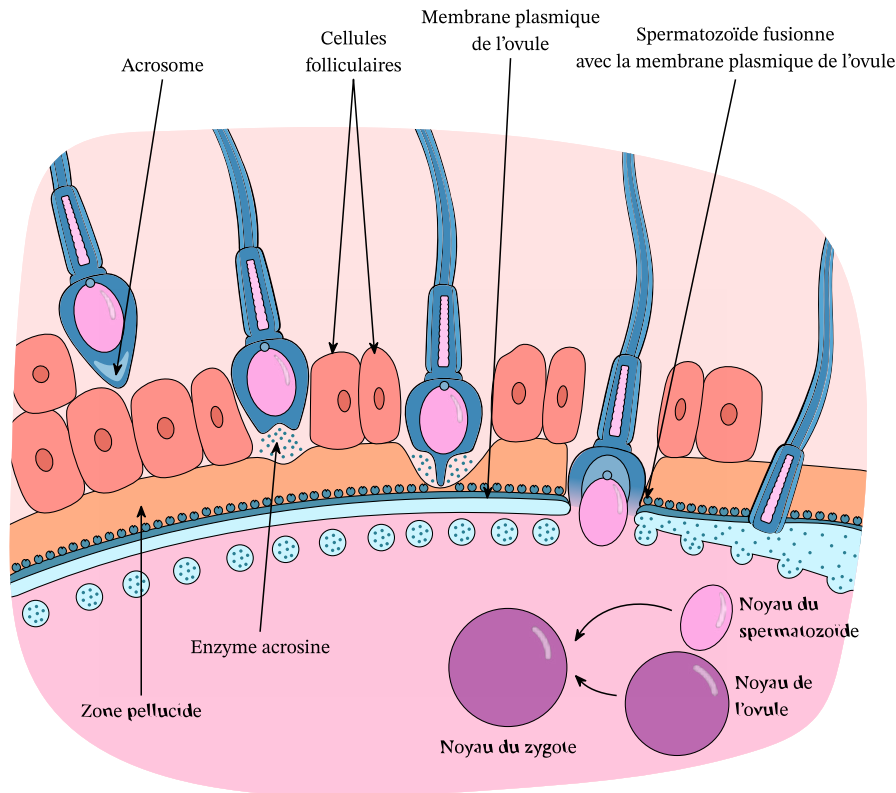


Figure 24 : Représentation de la pénétration du spermatozoïde au sein de l'ovule (21)

L'ovocyte libéré lors de l'ovulation est d'abord capté par le pavillon de la trompe puis il rejoint **l'ampoule tubaire** toute proche, **où aura lieu la fécondation**. Les quelques dizaines de spermatozoïdes parvenus dans cette ampoule arrivent au contact de la **zone pellucide**, ultime obstacle devant être **perforé** pour permettre la fécondation de l'ovocyte. Plusieurs spermatozoïdes peuvent s'accrocher à la zone pellucide, mais **un seul pourra pénétrer l'ovocyte**. Cela déclenche immédiatement une réaction chimique rendant la zone pellucide impénétrable aux autres spermatozoïdes. Ce mécanisme de **régulation** est **important**. En effet, il évite la fécondation d'un ovocyte par plusieurs spermatozoïdes (phénomène de polyspermie), qui aboutirait ainsi à la formation d'un embryon anormal. Lorsque le spermatozoïde s'est englouti dans l'ovocyte, son noyau gonfle et se transforme en **pronucléus mâle**. Pendant ce temps, le noyau de l'ovocyte subit la même transformation et devient le **pronucléus femelle**. En migrant l'un vers l'autre puis finalement en fusionnant grâce à de nombreuses interactions moléculaires, ils aboutissent à la formation d'une **cellule œuf** à l'origine de **l'embryon**. (6,10,22)

B) Reconstitution du patrimoine génétique

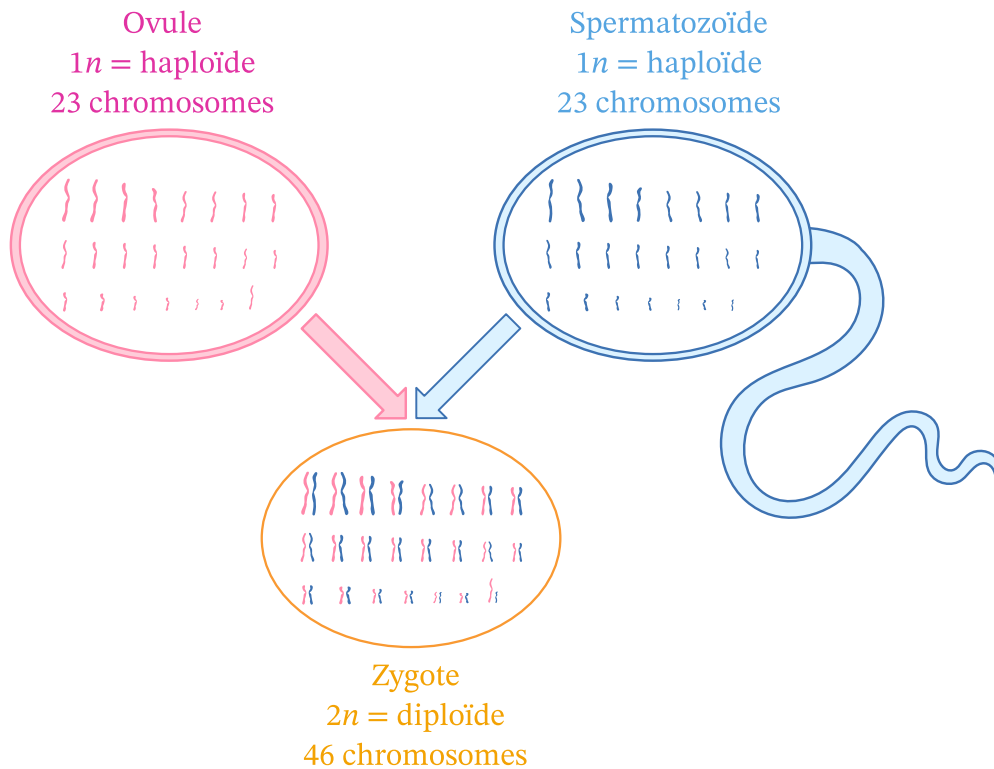


Figure 25 : Reconstitution du patrimoine génétique après fusion des gamètes (3)

A la différence de toutes les autres cellules constituant notre organisme, les **cellules reproductrices** (**spermatozoïdes** et **ovocytes**) ne possèdent pas 46 chromosomes mais seulement la moitié, soit **23 chromosomes** : **22 chromosomes** responsables des caractères **somatiques** (couleur des yeux, des cheveux ...) et **1 chromosome sexuel X ou Y**.

Les **ovocytes** formés portent tous des **chromosomes X** alors que les **spermatozoïdes**, eux, seront porteurs **soit d'un chromosome X soit d'un chromosome Y**. C'est donc le spermatozoïde fécondant qui va déterminer le sexe de l'embryon ; s'il est porteur du chromosome sexuel X, il y aura conception d'une petite fille (XX), s'il est porteur du chromosome sexuel Y, il y aura alors conception d'un petit garçon (XY). Cette nouvelle cellule possède alors un **patrimoine génétique original et unique**, résultat de l'association des chromosomes masculins et féminins. Des échanges entre chromosomes ou des mutations ont pu modifier les chromosomes d'origine, rendant ainsi ce nouveau patrimoine génétique imprévisible. (6,10,22,23)

IV) Embryon et Implantation

Les premières segmentations du zygote auront lieu simultanément à sa migration le long des trompes, vers la cavité utérine. Ce déplacement a lieu sous les contractions de la trompe et des mouvements de ses cils microscopiques. Quelques heures après la fécondation dans l'ampoule tubaire, les cellules du zygote subissent leurs **premières divisions mitotiques**, en commençant par une division en deux cellules identiques. Ce zygote devient ainsi un **embryon**.

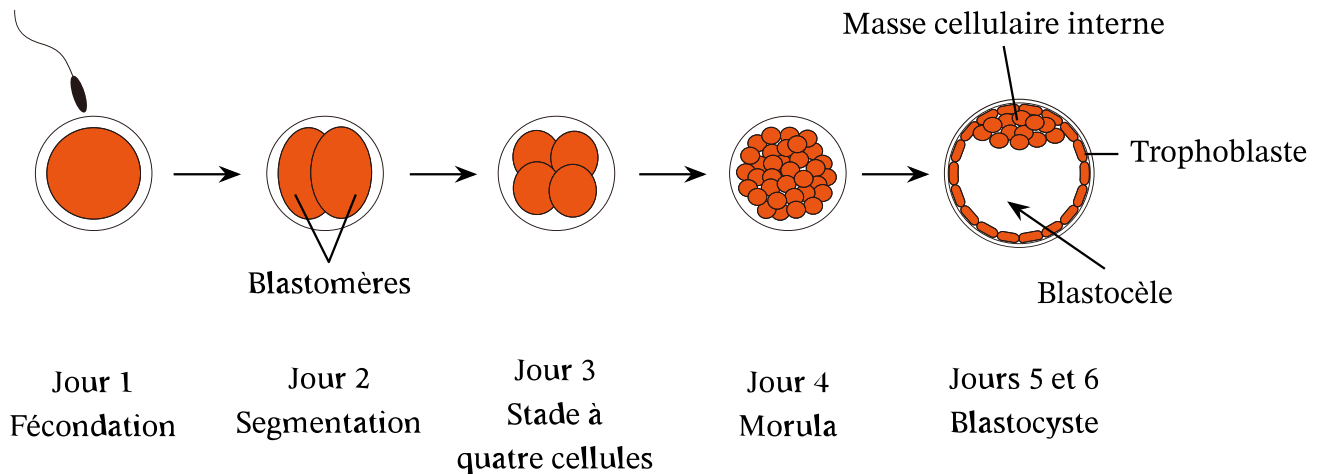


Figure 26 : Étapes successives de la division cellulaire d'un embryon (21)

Chaque cellule identique de l'embryon est appelée un blastomère. Quatre jours après la fécondation, l'embryon commence à s'organiser pour donner une première ébauche embryonnaire appelée « **morula** ». Elle va continuer à se diviser, se déplacer vers l'utérus et se transformer en un blastocyste au 6^{ème} jour. Si les conditions sont favorables (qualité de la muqueuse, hormones, sécrétions utérines ...), aux alentours du **7^{ème} jour après la fécondation**, ce blastocyste va s'accrocher à l'endomètre utérin pour s'y enfouir : c'est ce qu'on appelle **l'implantation** ou encore la **nidation**. L'embryon continue sa croissance en poursuivant sa progression à l'intérieur de l'utérus, tout d'abord grâce à ses **propres réserves**, puis rapidement en allant **puiser divers éléments nutritifs** dans la **circulation maternelle** qui l'entoure.

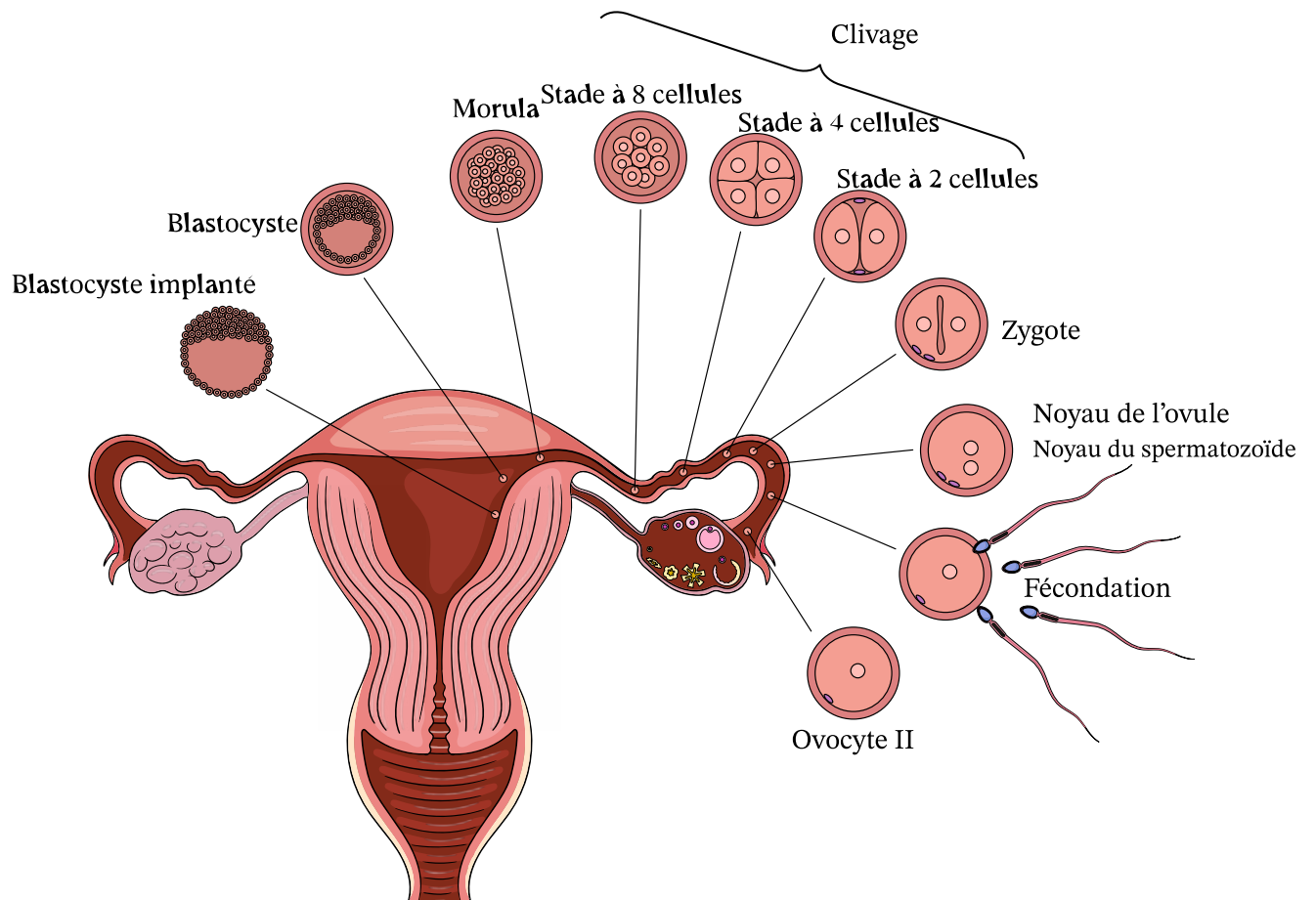


Figure 27 : Clivage et parcours de l'embryon (21)

Il est nécessaire d'avoir une synchronisation entre le développement de l'embryon et celui de l'endomètre pour permettre cette implantation embryonnaire. En effet, l'endomètre ne peut accueillir l'embryon que lors de sa "**fenêtre d'implantation**", caractérisée par une réceptivité optimale de la muqueuse utérine. Cette fenêtre survient uniquement pendant la phase **lutéale**, le plus souvent entre le **sixième et le neuvième jour suivant l'ovulation**. (6,10,21,22)

a) Premiers signes de grossesse

Le niveau de progestérone étant maintenu à la suite de cette implantation de l'embryon, les **règles** sont **supprimées** : c'est le **premier signe** de la **grossesse**. Durant les premiers moments de cette nidation, un nouvel organe va se créer dans la paroi de l'utérus : le **placenta**. Il régit tous les échanges nutritifs entre le sang de la mère et celui de l'enfant. Il va commencer à produire une hormone : l'**hCG**, dont la détection dans le sang ou dans les urines sera utilisée pour poser le diagnostic de grossesse. Au bout du 3^{ème} mois de grossesse, l'embryon prend le nom de « **foetus** » et ce, jusqu'au terme. (6,9,22)

PARTIE 2 : L'INFERTILITÉ

D) Définitions

A) Généralités

Avant toute chose, définissons avec précision les différents éléments de langage, souvent confondus et utilisés à mauvais escient. La **fécondité**, la **fertilité**, la **stérilité** et l'**infertilité** sont des notions bien distinctes :

- La **fécondité** est un fait ; celui d'avoir un enfant et il se traduit par le nombre d'enfant(s) par femme. Elle est conditionnée par la fertilité du couple et un ensemble de comportements sociaux tels que le choix de vie, l'impact des religions et croyances, la contraception ...
- Au contraire, **l'infécondité** est le fait de ne pas avoir procréé. Ainsi, un couple « infécond » n'a pas d'enfant.
- La **fertilité**, elle, est une **potentialité** ; c'est l'aptitude à concevoir c'est-à-dire d'avoir un enfant dans une population en désir d'enfant. C'est la capacité biologique d'une femme, d'un homme ou d'un couple à concevoir un enfant.
- **L'infertilité** est la **difficulté** à concevoir ; à distinguer de la notion de stérilité.
- La **stérilité**, elle, est le contraire de la fertilité. Ainsi, un couple dans **l'impossibilité absolue** de concevoir est un couple dit « stérile ».

(6,24)

a) La fertilité féminine

Une **fertilité optimale** chez la femme dépend de plusieurs facteurs :

- Un nombre suffisant de follicules ovariens contenant des ovocytes de bonne qualité ;
- Des sécrétions hormonales adéquates permettant des cycles ovulatoires réguliers ;
- La sécrétion d'hormones ovariennes, **l'œstradiol** et la **progestérone** qui préparent l'endomètre à une future implantation ;
- Des trompes perméables permettant la migration de l'ovocyte et des spermatozoïdes ;
- La présence d'un utérus réceptif à l'implantation ;
- Une absence de sécrétion excessive d'androgènes risquant de perturber l'ovulation.

(25)

b) La fertilité masculine

La fertilité de l'homme dépend de plusieurs facteurs :

- Un appareil génital capable de déposer le sperme dans le vagin ;
- Un sperme contenant un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles ;
- Une perméabilité des voies génitales post-testiculaires ;
- Une interaction efficace avec l'ovocyte.

De nouvelles données et analyses confirment qu'il y a une baisse du nombre de spermatozoïdes entre 1973 et 2018 ⁽²⁶⁾ chez les hommes d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Australie. Cette baisse s'est accentuée depuis 2000 et est dorénavant reconnue comme un problème majeur de santé publique. D'autres données suggèrent que ce déclin mondial se poursuit au XXI^e siècle à un rythme accéléré. De plus, de récents travaux de l'Institut de veille sanitaire montrent une tendance à la baisse de la qualité du sperme chez les hommes représentatifs de la population générale. (6,23,26)

B) Définition de l'infertilité

L'**infertilité** est reconnue comme une **maladie** par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle est habituellement définie comme étant l'**incapacité** d'un couple à concevoir **après 1 an de rapports sexuels réguliers et non protégés** ⁽²⁷⁾. Ils induisent normalement une grossesse chez 50% des couples dans les 3 mois et chez 75% des couples dans les 6 mois ⁽²⁷⁾. Cependant, selon l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France, après un an de tentatives sans contraception, 18% à 24% des couples restent toujours sans enfant tandis que 8% à 11% des couples sont toujours dans l'attente d'une grossesse après deux années de tentative ⁽²³⁾. Cela constitue un important problème de santé publique, pour lequel il est alors légitime d'en explorer les causes. En France, environ **un couple sur huit** consulte un professionnel de santé au cours de sa vie en raison de difficultés à concevoir un enfant, portant ainsi le nombre moyen de tentatives de PMA à **140 000** chaque année ^(25,28). (5,23,25,27-29)

Dans environ 85% des cas, l'**infertilité** est soit d'origine **masculine** (altération de la qualité du sperme, anomalie du nombre et/ou de la mobilité des spermatozoïdes ...), soit **féminine** (trouble de l'ovulation, anomalies tubaires...) soit **mixte**.

Cependant, dans environ 10 à 25% des cas, cette incapacité est **inexpliquée** ⁽²⁵⁾.

II) Constat actuel de la fécondité

Le **nombre de naissances** chaque année **baisse** régulièrement depuis cinq ans, à un rythme ralentissant au fil des années. En 2020, 740 000 bébés sont nés en France contre 753 000 en 2019 et 759 000 en 2018⁽²⁴⁾.

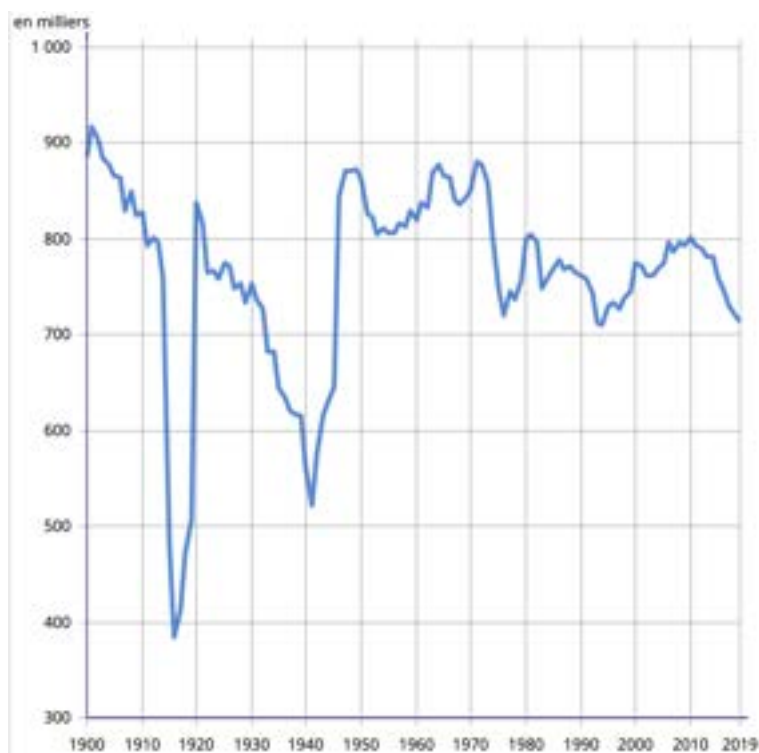


Figure 28 : Évolution des naissances de 1900 à 2019 (30)

L'Indicateur Conjoncturel de Fécondité (ICF) rapporte le nombre de naissances annuelles d'une génération donnée à l'effectif de cette génération, et ceci pour l'ensemble de la population féminine en âge de procréer, soit de 15 à 50 ans⁽²⁴⁾. Il est généralement exprimé en « nombre d'enfants par femme ». En 2020, cet indicateur subit une légère **baisse** et s'établit à 1,84 enfant par femme. En effet, il était de 1,87 en 2019 et 1,88 en 2018 alors qu'il oscillait autour de 2,0 entre 2006 et 2014^(24,30). L'ICF tend malgré tout à se stabiliser.

Le nombre de naissances dépend à la fois du nombre de femmes en âge de procréer ainsi que de leur fécondité. La population des femmes de 20 à 40 ans (les plus fécondes) diminue depuis le milieu des années 1990, tout comme leur fécondité, aussi en baisse, qui reste le principal facteur expliquant la diminution du nombre de naissances ces dernières années⁽³⁰⁾.

Cette baisse de fécondité observable depuis 2015 concerne toutes les catégories sociales ; aussi bien les femmes aisées que celles appartenant aux ménages les plus modestes, et touche par ailleurs, aussi bien les femmes qui n'avaient pas encore d'enfant que celles qui en avaient déjà.

(24,30,31)

III) Les facteurs de risques d'infertilité communs

A) L'âge

a) Chez la femme

Les **femmes les plus fécondes** sont celles ayant entre **25 et 34 ans** ⁽³⁰⁾. L'**âge moyen** à la maternité au sein des pays occidentaux **croît** progressivement depuis les années 90. D'après les chiffres de l'INSEE, si l'âge moyen était de 28,8 ans en 1994, il est dorénavant de **30,9 ans** en **2021** ⁽³²⁾. Ce **recul de l'âge** des femmes désirant concevoir un premier enfant est une **cause** identifiée importante **d'infertilité**. Désormais plus de 20% des femmes ont plus de 35 ans quand elles accouchent et 4% plus de 40 ans.

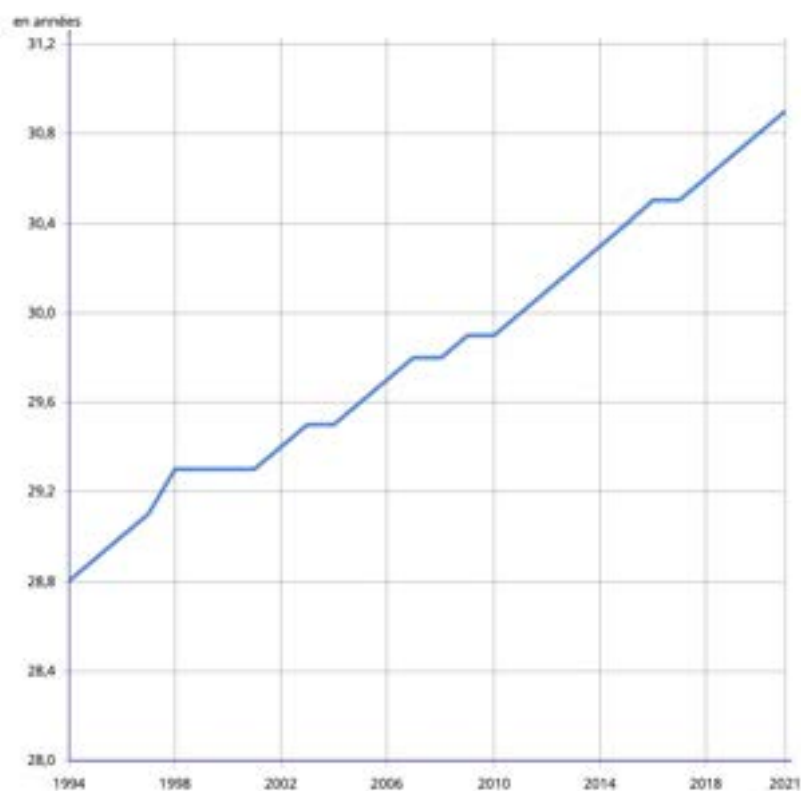


Figure 29 : Évolution de l'âge moyen de la mère à l'accouchement ⁽³²⁾

Le **taux de fécondité** à un âge donné (ou pour une tranche d'âges) est le nombre d'enfants nés vivants des femmes de cet âge au cours de l'année, rapporté à la population moyenne de l'année des femmes de même âge. Depuis les années 2000, on assiste à une baisse du **taux de fécondité** des femmes **de moins de 30 ans**, s'accroissant même depuis 2015 ⁽³⁰⁾. En effet, en 2020, 100 femmes âgées de 25 à 29 ans donnent naissance à 10,6 enfants, contre 12,9 enfants en 2010 et 13,4 en 2000 ⁽²⁴⁾. La **baisse** du taux de fécondité des femmes de **30 à 34 ans** est plus récente. Il s'établit à 12,5 enfants pour 100 femmes en 2020 contre 13,3 enfants en 2010 ⁽²⁴⁾.

Si la fertilité spontanée optimale se situe autour de 25 ans pour la femme, elle diminue ensuite de façon rapide et importante aux alentours de 35 ans pour devenir quasi nulle après 45 ans. Il existe en effet un **déclin physiologique** du nombre et de la qualité des ovocytes avec l'âge, augmentant ainsi significativement le risque d'infertilité. Le risque de ne pas être mère augmente avec l'âge ; il est de 14 % à 35 ans, près de 35 % à 40 ans et allant jusqu'à 80% après 45 ans ⁽²⁴⁾. (6,24,25,32,33)

b) Chez l'homme

En France l'âge de la **paternité augmente** également et on observe que les hommes ont, bien souvent, des enfants plus tard que les femmes. En 2013, l'âge moyen à la naissance des enfants était de 33,1 ans pour les hommes ⁽³⁴⁾. Il est même estimé que 17% des nouveau-nés en 2015 avaient des pères de plus de 40 ans ⁽²⁴⁾.

La problématique de limite biologique retrouvée chez la femme ne l'est pas chez l'homme ; cependant, le fait que les hommes de **plus de 45 ans** sont **moins fertiles** est de plus en plus admis. En effet, le génome de leurs spermatozoïdes s'altère avec l'âge, devenant ainsi source d'une plus grande difficulté à concevoir, d'une augmentation des fausses couches et d'une augmentation des risques génétiques pour leur descendance. (24,27,34)

B) Le poids

a) Chez la femme

L'obésité est une pathologie sociale en **constante augmentation** au XXI^{ème} siècle. Elle a augmenté de 50 % depuis 2000 chez les femmes en âge de procréer. On estime que la fécondabilité est réduite de 8 % en présence de surpoids, allant jusqu'à 18 % en cas d'obésité. En effet, les jeunes filles en excès pondéral ont un risque plus important de **développer diverses pathologies** telles qu'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), une endométriose, une anovulation ou encore une augmentation des avortements spontanés. L'obésité peut aussi provoquer une diminution des chances de conception malgré une ovulation normale. A l'inverse, une extrême maigreur provoquée par une **anorexie mentale** est responsable d'un trouble de l'ovulation et donc d'une **infertilité**. (24,27,35)

b) Chez l'homme

De la même manière que chez la femme, le surpoids et l'obésité sont associés à une **altération** des **paramètres spermatiques** chez l'homme. Divers effets sont suspectés, tels qu'une diminution de la spermatogenèse, une augmentation des dysfonctions érectiles, une augmentation de la production d'estradiol entraînant une oligospermie (anomalie du nombre de spermatozoïdes) et enfin une augmentation de chaleur locale au niveau testiculaire.

Chez la femme comme chez l'homme, une **perte de 5%** du poids total permettrait de restaurer la fertilité naturelle et améliorerait la réponse aux traitements de fertilité. (24,25,27)

C) Le mode de vie

a) Le tabac

Le **tabac réduit la fertilité** chez les deux sexes, de manière **proportionnelle** à la quantité de cigarettes fumées quotidiennement (ou à la quantité de fumée inhalée s'il s'agit de tabagisme passif), en particulier chez les personnes âgées de plus de 30 ans. De récentes études montrent que la consommation de tabac génère un délai de conception augmenté de plus d'un an.

- Chez la **femme**, le tabagisme impacte la fertilité à différents niveaux :
 - La production des **hormones féminines**, en raison des perturbateurs endocriniens présents dans le tabac. Il en résulte une augmentation des taux de testostérone et de FSH, ainsi qu'un défaut de synthèse des estrogènes et de progestérone ;
 - Une diminution de la **réserve ovarienne**, une modification de la **glai**re du col de l'utérus, un dysfonctionnement des **cils** qui aident les spermatozoïdes à se déplacer dans les trompes ;
 - Des **cycles** courts, irréguliers et des règles douloureuses (dysménorrhées) ;
 - Une augmentation du risque de **grossesses extra-utérines** de manière proportionnelle à la consommation tabagique ;
 - Un **défait d'implantation** de l'embryon dans la muqueuse utérine et un risque accru de **fausse couche**.

Cette diminution de la fertilité est **réversible** lors de l'arrêt du tabac, en quelques semaines.

- Chez un **homme** fumeur, on observe :
 - Des taux **d'hormones**, notamment la LH et la testostérone, plus élevés que chez les non-fumeurs ;

- Une **baisse** de la **qualité** du **sperme** avec anomalies anatomiques des spermatozoïdes (nombre et/ou mobilité) et augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux ou non viables ;
- Des **anomalies** de **chromosomes** et **d'ADN** des spermatozoïdes qui augmentent le risque de mauvaise implantation utérine de l'embryon et de fausse couche précoce.

(9,24,35)

b) L'alcool

Concernant la consommation d'alcool, le lien entre alcool et fertilité a été étudié en 1985 pour la première fois ⁽³⁶⁾. Depuis une trentaine d'années, de nombreuses études ont signalé des effets négatifs de la consommation d'alcool sur les fonctions de reproduction. Plusieurs études cliniques animales et humaines ont étudié l'impact de la consommation d'alcool sur la régulation hormonale de la reproduction (notamment le métabolisme de la testostérone), la spermatogénèse ainsi que la génétique. Des études menées chez l'homme et l'animal ont conclu que la consommation **quotidienne** d'alcool serait un **facteur de risque d'infertilité masculine** ⁽³⁶⁾. En effet, cela entraînerait une détérioration de la qualité du sperme, notamment en termes de volume et de morphologie des spermatozoïdes ⁽³⁴⁾. Ainsi, une consommation modérée quotidienne serait à l'origine d'une diminution du délai de conception, aussi bien chez les femmes que les hommes. (26,36,37)

D) L'environnement

Les **facteurs toxiques** responsables d'infertilité peuvent être physiques, chimiques et se retrouver dans l'air, dans l'eau, ou dans la terre. Ils se rencontrent notamment dans l'environnement (pollution, **perturbateurs endocriniens** ...), dans la nutrition (alimentation industrielle, déséquilibres, produits phytosanitaires ...), dans les cosmétiques, les vêtements, les jouets ... De **très faibles doses** sont nécessaires pour induire des effets délétères sur l'organisme. De nombreuses substances chimiques synthétiques sont considérées comme **perturbateurs endocriniens** telles que les parabènes, les phtalates, le bisphénol A, surtout rencontrées dans les produits cosmétiques et les plastiques. D'autres perturbateurs d'origine naturelle existent, tels que les phytoestrogènes retrouvés dans le soja ou les certaines huiles essentielles. Diverses études menées auprès de la population ont montré un réel impact de ces perturbateurs endocriniens sur la santé à court et à plus long terme, avec une augmentation de diverses **maladies** (cancers, diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, troubles immunitaires ...) même si la **cible** la plus connue est **l'appareil reproducteur**. En effet, toutes

ces substances perturbent le bon fonctionnement des hormones sexuelles ; le plus souvent par un effet œstrogène-like ou anti-androgène. Cela entraîne un déséquilibre par **modification** de la **balance androgènes/estrogènes** ; mettant ainsi en péril l'homéostasie de la reproduction. On notera notamment une diminution de la fertilité féminine et masculine, une entrave au bon développement du fœtus ainsi qu'un impact à plus long terme sur la descendance. Toutes les étapes de la reproduction peuvent être affectées. (24,35)

E) Facteurs psychiques

Des facteurs psychiques sont également incriminés, notamment le **stress**. Il pourrait agir en altérant la production des hormones gonadotropes au niveau hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, les chances de fécondation seraient diminuées de près de 40% chez les femmes présentant un important niveau de stress au moment de la fécondation. (25)

IV) Les causes de l'infertilité féminine

A) Anomalies de la fonction ovarienne

Ces anomalies de la fonction ovarienne sont responsables de près du tiers des infertilités féminines. (6)

a) Origine basse ou ovarienne

L'origine basse, la plus fréquente, est majoritairement liée à des **anomalies hormonales**, impliquant un dysfonctionnement ovarien allant même jusqu'à une insuffisance ovarienne. On peut retrouver une ovulation irrégulière (**dysovulation**) ou bien une absence totale d'ovulation (**anovulation**). L'âge des femmes désirant avoir un enfant ne cessant de reculer, **après 35 ans l'insuffisance ovarienne** est la **première cause d'infertilité** chez la femme. Cependant, cette insuffisance peut être parfois **prématurée**. Ce phénomène nommé « **ménopause précoce** », survenant chez 2 à 4% des femmes en âge de procréer, apparaît avant l'âge de 40 ans. Il se manifeste par des ovaires ayant épuisé leur capacité à produire un ovocyte associé à l'absence de cycle menstruel. (5,6,38)

b) Origine haute

Les troubles de la fonction ovarienne peuvent être d'origine dite « **haute** » ; c'est-à-dire touchant l'axe hypothalamo-hypophysaire : tumeur bénigne à l'hypophyse, anomalies fonctionnelles de l'hypothalamus ou troubles psychiques (boulimie, anorexie). (6)

B) Anomalies des voies génitales

a) Anomalies de perméabilité des trompes : Stérilité tubaire

Une **stérilité tubaire** se caractérise par une impossibilité de migration de l'ovocyte au sein des trompes de Fallope ; en raison d'une réduction de leur perméabilité. Une altération des trompes diminue les chances de fécondation et augmente le risque de grossesse extra-utérine. On distingue **2** types de stérilités tubaires ; la stérilité **relative** dans laquelle au moins une trompe reste ouverte ou bien une **obstruction complète** des trompes empêchant toute rencontre entre les spermatozoïdes et l'ovocyte.

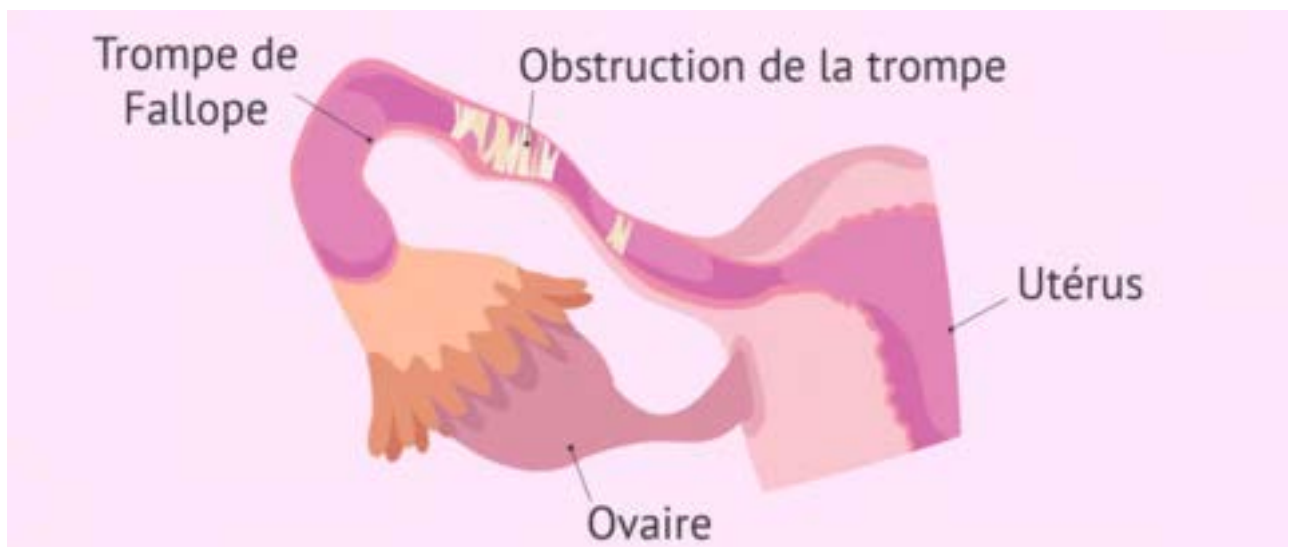


Figure 30 : Schéma de l'obstruction d'une trompe (39)

Ces stérilités tubaires sont **définitives** et sont l'**indication privilégiée** de la technique de **PMA**. Dans la grande majorité des cas, elles sont **secondaires** à des **infections tubaires** provoquées par une maladie sexuellement transmissible (MST), telles que la bactérie chlamydiae ou le gonocoque. Elles peuvent aussi être secondaires à une malformation ou une absence à la naissance, à des lésions d'endométriose ... (5,6,28,38,39)

b) Anomalies du col de l'utérus

Le **col de l'utérus** est la première barrière que doivent franchir les spermatozoïdes. Les **altérations** au niveau de ce col se divisent en deux types : **anatomiques** et **fonctionnelles**. Dans les deux cas, la migration des spermatozoïdes en direction de l'utérus puis des trompes de Fallope est entravée. (6,39)

1. Altérations anatomiques

Diverses anomalies peuvent entraîner une **obstruction** du col de l'utérus : **anomalie du développement** retrouvée dès la naissance, présence d'une **tumeur**, **traumatisme** consécutif à une intervention chirurgicale ou encore **inflammation** causée par une infection microbienne (*Chlamydia*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* ...). (6,28,39)



Figure 31 : Anomalies anatomiques du col de l'utérus (39)

2. Altérations fonctionnelles

Afin de traverser le col de l'utérus et de migrer au sein de la cavité utérine, les spermatozoïdes doivent cheminer dans la **glaière cervicale**. Une qualité insuffisante voire une absence totale de glaire rend impossible ce déplacement. Une libération **insuffisante d'œstrogènes** pendant la phase folliculaire du cycle peut rendre la glaire cervicale plus épaisse donc infranchissable. Certains **médicaments**, une **infection** microbienne ou bien une inflammation au niveau du col peuvent également entraîner une altération de la glaire. (6,28,39)

C) Autres anomalies

a) Endométriose

1. Physiopathologie

L'**endométriose** est une **maladie gynécologique fréquente** touchant près de 10% des femmes en âge de procréer en France, soit 1,5 à 2,5 millions de femmes ⁽⁴⁰⁾. Elle se caractérise par l'**implantation anormale** de petits fragments de **tissus identiques** à de l'**endomètre**, en dehors de leur localisation utérine. Ces **foyers d'endométriose** ont les mêmes caractéristiques que le

tissu utérin et sont alors sensibles aux fluctuations hormonales ovariennes. Ainsi, ils vont s'épaissir et saigner chaque mois, durant les règles, puis finiront par former du **tissu cicatriciel**. (6,41–43)

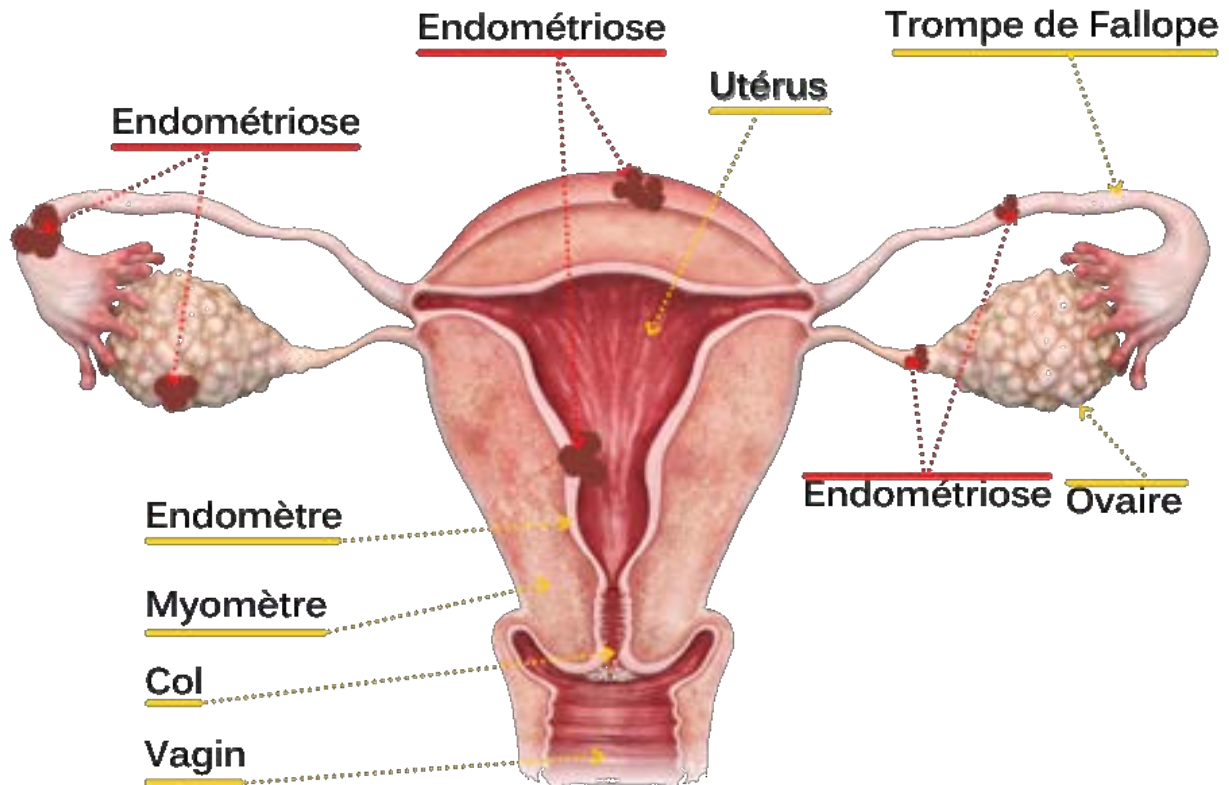


Figure 32 : Foyers d'endométriose au sein de la cavité utérine (41)

Le symptôme majeur de l'endométriose est une **douleur pelvienne** définie comme **récurrente** et parfois très aiguë, survenant **surtout** lors de la **période des règles** appelée dysménorrhées. Dans la plupart des cas, c'est ce caractère « **cyclique** » des symptômes, qui est souvent évocateur de la maladie. D'autres symptômes typiques sont retrouvés : **dysuries** (douleurs urinaires lors de la miction, infections urinaires à répétition), **troubles intestinaux**, **fatigue chronique** ... Cette maladie est souvent diagnostiquée **tardivement** car elle peut être totalement **asymptomatique**. Selon la localisation et l'importance des foyers d'endométriose, les **conséquences** sur la **fertilité** seront plus ou moins sévères. Ces conséquences se manifestent notamment par une insuffisance ovarienne, des problèmes de nidation, des trompes atrophiées ou bien encore des grossesses extra utérines. (6,40,42–46)

2. Les traitements

2.1 Le traitement hormonal

Lorsqu'une patiente découvre son endométriose en raison de douleurs, en **première intention** on lui proposera, la mise en place d'un **traitement hormonal** destiné à **supprimer les règles**. Une contraception oestroprogestative en continu sera proposée ou bien la pose d'un système intra-utérin au lévonorgestrel (stérilet ou DIU). (42,47)

2.2 Le traitement chirurgical

La chirurgie est le seul traitement permettant **l'élimination complète** des lésions et donc la **guérison définitive** de la maladie. Elle est **complexe** car dépendante de la localisation des lésions et est soit « **conservatrice** » (seules les lésions sont éliminées) soit « **totale** » (retrait de l'utérus et des ovaires). (42,47,48)

b) SOPK

1. Physiopathologie

Le **SOPK** est la **première endocrinopathie** chez la femme jeune **en âge de procréer** ⁽⁴⁹⁾ et la **première cause d'infertilité** ⁽²⁵⁾ dans cette même population. Ce syndrome touche **5 à 10 % des femmes** ⁽⁵⁰⁾ avec des symptômes très variables d'une patiente à une autre. Le SOPK est dû à un **dérèglement hormonal** (de la **LH** et de la **FSH**), d'origine ovarienne et/ou centrale associé à un excès de production d'androgènes (en particulier la testostérone). Les ovaires forment de trop nombreux follicules à chaque cycle et leur maturation se retrouve bloquée par l'excès d'androgènes. Il y a alors **accumulation** de ces **follicules immatures**, sans aucune dominance de l'un d'entre eux. (25,50–52)

Les symptômes les plus fréquents du SOPK sont les suivants :

- **Troubles de l'ovulation** : Le taux de base de **LH** est anormalement élevé durant tout le cycle, entraînant des cycles irréguliers, longs (35 à 40 jours), voire une absence totale de règles. Ces troubles provoquent une **infertilité** chez environ **la moitié des femmes** ⁽⁵¹⁾ présentant un SOPK.
- **Hyperandrogénie** : Les ovaires secrètent un **excès d'androgènes**, conduisant à une élévation du taux de **testostérone** se traduisant par une **hyperpilosité** voire un hirsutisme chez 70% des femmes atteintes ⁽⁵¹⁾.

- **Syndrome métabolique** : les complications à long terme se traduisent notamment par une augmentation du **risque de syndrome métabolique** (adiposité excessive, dyslipidémie, surpoids, troubles de la glycémie voire diabète).

(49–51,53,54)

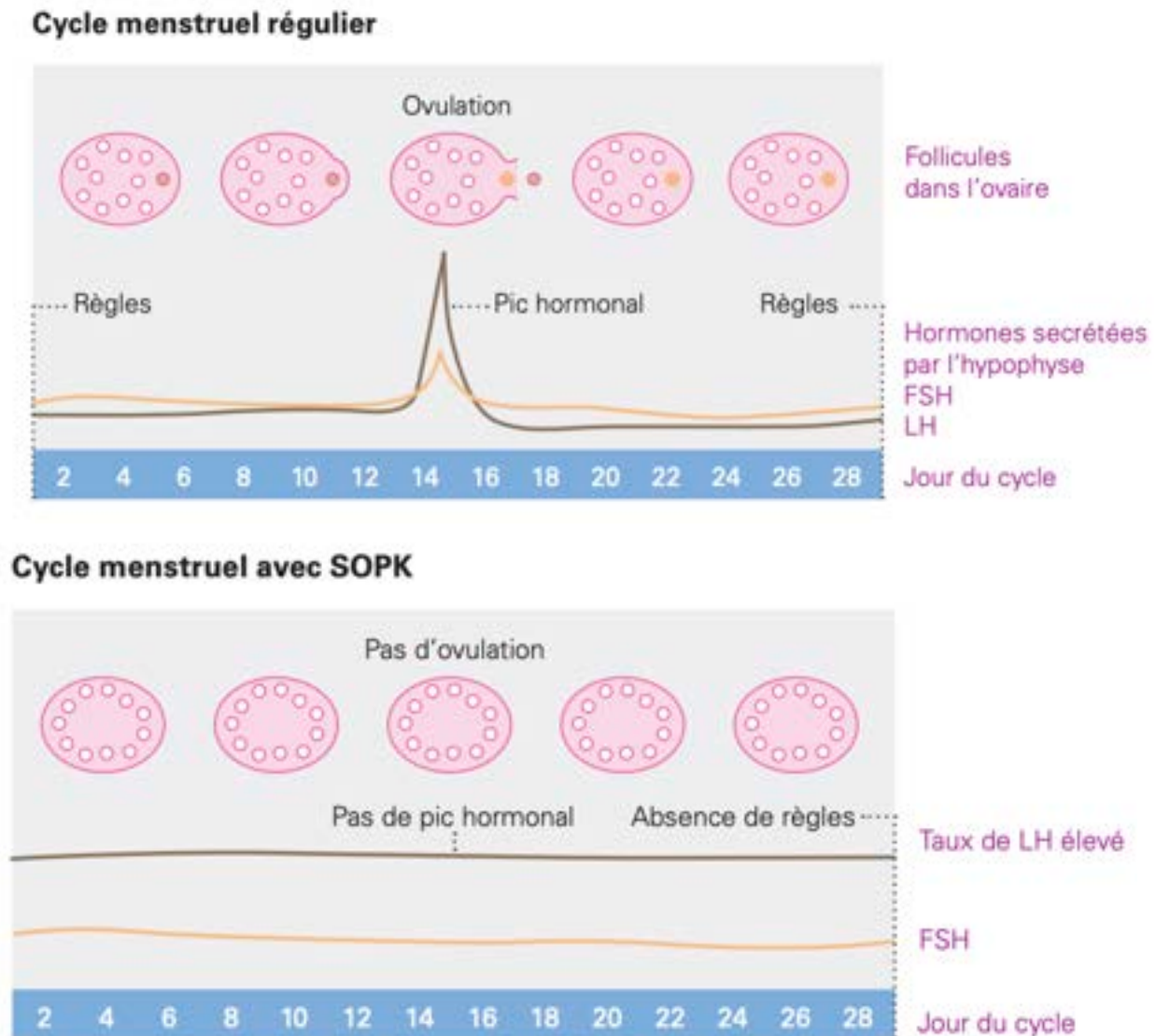


Figure 33 : Comparatif des cycles menstruels avec et sans SOPK (53)

Le **traitement** du SOPK est **uniquement symptomatique**, reposant généralement sur la prescription d'une **pilule contraceptive** s'il n'y a pas de souhait de grossesse immédiat. Elle sera soit **œstroprogestative**, recommandée en **première intention** en cas d'hirsutisme, soit uniquement progestative. Ces traitements ont pour objectif de **réduire** les taux de **testostérone** et de **régulariser** les **saignements** de privation. Les anomalies métaboliques sont traitées par des **mesures hygiéno-diététiques** en première intention, associés à la pratique d'une **activité physique régulière**. D'après certaines études, il existerait une corrélation entre l'IMC et l'infertilité associée au SOPK ⁽⁴⁹⁾. (50,51,53)

V) Les causes de l'infertilité masculine

Les causes d'infertilité masculine sont variées et souvent multifactorielles. Elles se traduisant dans plus de 60 % des cas⁽⁵⁵⁾ par une **anomalie quantitative et/ou qualitative** du sperme.

A) Infertilité d'origine endocrinienne = cause pré-testiculaire

La fonction testiculaire **endocrine** responsable de la synthèse de testostérone est sous la dépendance de la LH. La fonction **exocrine**, elle, assure la production de spermatozoïdes matures, sous la dépendance de la FSH et de la LH. Si ces hormones sont déficitaires (hypogonadisme), il y aura altération de la **production testiculaire de spermatozoïdes**, entraînant une **infertilité**. Parmi les causes possibles on retrouve notamment le dopage, par utilisation de testostérone et/ou de stéroïdes anabolisants chez les sportifs. (56)

B) Infertilité testiculaire

Les **perturbations** de la **spermatogénèse** représentent les **causes les plus fréquentes** d'infertilité masculine. Elles se manifestant par des perturbations du nombre (oligospermie) et/ou de la mobilité (asthénospermie) et/ou de la morphologie (téatospermie) et/ou des fonctions des spermatozoïdes. Ces anomalies peuvent être **constitutionnelles** (mutation génétique), **acquises** suite à diverses maladies (inflammation ou cancer des testicules, torsion testiculaire, chirurgie ...) ou **secondaires** à un traitement (chimiothérapie, radiothérapie), à une hyperthermie, à une exposition aux rayonnements ionisants ou encore à l'usage de certains médicaments ou de drogues. Dans de nombreux cas, aucune cause ne permet d'expliquer ces altérations spermatiques. (6,9,25,55)

C) Pathologies post-testiculaires

a) Causes obstructives séminales

On parle d'**azoospermie obstructive** lorsque la production de spermatozoïdes est normalement assurée mais qu'en raison d'un obstacle sur le trajet il leur est impossible de rejoindre l'urètre prostatique et de se mélanger au liquide séminal au moment de l'éjaculation. Cette obstruction peut être **génétique** ou **acquise** et consécutive à une infection, un traumatisme ou encore à une intervention chirurgicale telle qu'une vasectomie (ligature des canaux déférents). **L'azoospermie obstructive** peut être **opérée** et il est également possible de procéder au

prélèvement chirurgical des spermatozoïdes, en amont de l'obstacle, puis de réaliser une insémination in vitro ayant de bonnes chances de succès. (5,25,55)

b) Altérations fonctionnelles des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes, bien qu'excrétés en nombre, peuvent présenter des anomalies congénitales structurelles ou acquises (toxiques médicamenteux, origine infectieuse génitale, traumatique ou obstructive) limitant leur mobilité et leur pouvoir fécondant. (55)

D) Infertilité liée à une dysfonction sexuelle

Les **dysfonctions sexuelles** sont une cause d'infertilité masculine lorsqu'elles ne permettent pas au sperme d'être déposé dans la glaire cervicale. On retrouve diverses causes telles que des troubles de l'érection ou de l'éjaculation d'origine psychogène ou bien encore des facteurs vasculaires, hormonaux, métaboliques ou neurologiques. (25,55)

V) Le bilan d'infertilité

A) La première consultation médicale

Une consultation médicale devient nécessaire lorsqu'un couple hétérosexuel n'arrive pas à concevoir un enfant **après 12 à 24 mois** de rapports réguliers aux périodes propices, en l'absence de contraception. Toutefois, une exploration plus rapide (souvent après 6 mois d'essais infructueux) doit être mise en œuvre si la femme a plus de 35 ans ou s'il existe une maladie de l'appareil génital connue ou suspectée chez l'homme ou la femme. Cette première consultation permet de confirmer le diagnostic d'infertilité par son ancienneté, retrouver la cause d'infertilité (parfois facilement modifiable telle qu'une mauvaise connaissance des processus ou des périodes de fécondité optimales) et orienter vers des examens complémentaires si nécessaire. (38,57,58)

a) Interrogatoire

L'interrogatoire du couple doit occuper la plus grande partie voire la totalité de la première consultation, il est fondamental dans l'exploration de l'infertilité du couple. Il nécessite la présence des deux membres du couple, tous deux concernés par l'exploration de l'infertilité.

Le médecin va rechercher l'existence de facteurs favorisant la baisse de la fertilité féminine ou masculine :

- **Age, poids et taille (IMC)** ;
- **Mode de vie** : tabac ou alcool, profession exercée, exposition à des produits toxiques, environnement ;
- **Traitements médicamenteux** en cours ;
- **Maladie chronique** actuelle (diabète, hypertension, dysthyroïdie), **antécédent** de maladie infectieuse (tuberculose) ou d'un cancer traité par chimiothérapie ou radiothérapie ;
- **Antécédents médicaux et chirurgicaux** (infections génitales, fibrome utérin, cryptorchidie ...) ;
- Chez la **femme** : âge des premières règles, la durée des cycles, régularité, contraception, grossesses antérieures (accouchement, fausse couche, IVG, grossesse extra-utérine).

(6,38)

b) L'examen clinique

Il s'agit d'une **consultation gynécologique** habituelle avec palpation des seins, vérification des frottis cervico-vaginaux et examen de la pilosité pouvant fournir des signes évocateurs de troubles de l'ovulation ou de dérèglement hormonal. Cet examen apporte néanmoins assez peu de renseignements sur la cause de l'infertilité. En l'absence de signes particuliers, l'examen clinique de l'homme ne sera pas obligatoire et pourra être réalisé ultérieurement en cas d'anomalie du spermogramme. Bien souvent, l'examen clinique est insuffisant pour trouver une cause d'infertilité et est alors presque toujours suivi d'explorations complémentaires.

(6,57,58)

B) Les examens complémentaires

a) Les examens de première intention

- La **courbe de température** réalisée sur 3 mois, technique simple et peu coûteuse, reste le premier examen à demander et permet d'évaluer la qualité de l'ovulation. Au moment de l'ovulation, la température du corps s'élève d'un demi-degré et ce, jusqu'à la fin du cycle. En surveillant la température au réveil tous les matins dans les mêmes conditions, il sera possible de situer le moment de l'ovulation.
- **L'échographie pelvienne**, examen simple et indolore permet de rechercher une anomalie ovarienne (kyste, SOPK), tubaire, utérine (fibrome, polype ...) ou bien une endométriose. Elle permet aussi de compter les follicules antraux, marqueur de la réserve ovarienne.

- Le **spermogramme** est indispensable car il permet d'identifier la plupart des infertilités masculines. Praticué en laboratoire, il consiste à recueillir du sperme par masturbation puis il est ensuite examiné au microscope : nombre de spermatozoïdes, mobilité et morphologie.
- L'**examen** concernant le **couple** est le **test de Hühner** qui consiste à prélever de la glaire cervicale au moment de l'ovulation, une dizaine d'heures après un rapport sexuel afin de l'examiner au microscope. L'objectif est de s'assurer de la qualité de la glaire cervicale et de contrôler la présence ainsi que la mobilité des spermatozoïdes au sein de cette glaire. (6,38,57–59)

b) Les examens de seconde intention

Après la réalisation des premiers examens, selon les résultats, le gynécologue décidera de poursuivre ou non les investigations :

- Les **dosages hormonaux** sont réalisés à partir d'une ou plusieurs prises de sang à des moments donnés du cycle. Ils sont destinés à évaluer la fonction ovarienne (vérifier s'il y a ovulation et si oui, la qualité des ovules) en dosant les principales hormones féminines de la reproduction (FSH, LH, estradiol et progestérone, inhibine B synthétisée par les deux sexes et ayant une activité inhibitrice sur la synthèse de FSH) ;
- L'**hystérosalpingographie** consiste à injecter un produit radio opaque par le col de l'utérus puis à vérifier que celui-ci se diffuse bien dans l'utérus puis dans les trompes. Cet examen a pour but évaluer la qualité et la perméabilité des trompes ;
- L'**hystérocopie** peut remplacer ou compléter l'examen précédent. Il consiste à introduire dans le col de l'utérus un instrument optique afin d'examiner directement la forme de la cavité utérine et la muqueuse utérine ;
- L'examen de **dernier recours** est la **cœlioscopie**. Réalisée le plus souvent sous anesthésie générale, elle permet de voir à l'intérieur de la cavité abdominale (utérus, ovaires et trompes) et permet aussi de tester la perméabilité des trompes.

(6,57,58)

PARTIE 3 : LES DIFFERENTS PROTOCOLES ET TRAITEMENTS

I) La Procréation Médicalement Assistée (PMA) ou Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

A) Définitions

La **PMA** (ou **AMP**) se définit comme étant un ensemble de techniques permettant la **procréation en dehors du processus naturel**.

Elle regroupe toutes les pratiques cliniques et biologiques consistant à manipuler in vitro, en laboratoire, les gamètes mâles et/ou femelles, à conserver des gamètes et des embryons, à transférer des embryons ainsi qu'à pratiquer l'étape ultime d'insémination artificielle. La manipulation in vitro des gamètes mâles et femelles permet de faciliter leur rencontre et donc de favoriser une potentielle grossesse. La PMA permet de pallier diverses difficultés à concevoir pouvant être rencontrées par certains couples, sans pour autant permettre d'en traiter la cause.

Il existe plusieurs techniques de PMA, choisie selon la situation rencontrée :

- **Insémination Artificielle** aussi appelée **Insémination Intra Utérine (IIU)** ;
- **Fécondation In Vitro (FIV) classique** ;
- **FIV-ICSI** ;
- **Accueil d'embryons**.

Selon les résultats des bilans médicaux et du problème identifié, l'équipe médicale choisira d'avoir recours à une technique plutôt qu'une autre. (23,60)

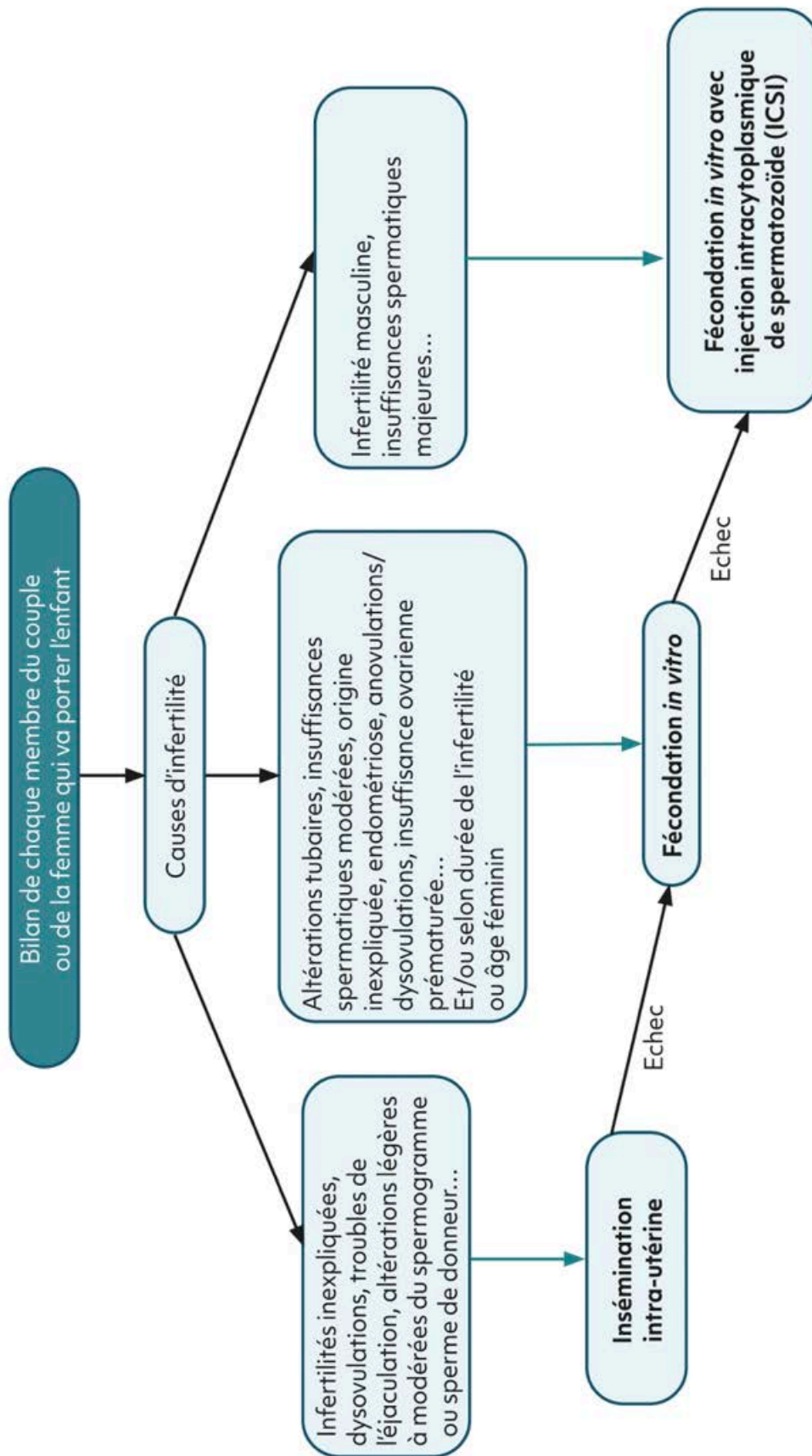


Figure 34 : Les différents types de prise en charge en PMA (61)

B) Quelques chiffres sur la PMA

S'il faut remonter au 19^{ème} siècle pour voir les premières tentatives d'inséminations artificielles, le premier « bébé-éprouvette », Amandine, conçue par FIV est née en France en 1982 ; soit quatre ans après la première naissance mondiale par FIV de Louise Brown, en juillet 1978 au Royaume-Uni.

En **2020** en France, **123 174** ⁽⁶²⁾ tentatives de PMA ont été recensées, regroupant les IIU, les FIV avec ou sans micro-injection (ICSI) et les décongelations d'embryons congelés. Ce chiffre est en baisse par rapport à l'année 2019 (157 593 tentatives) ⁽⁶³⁾, car le retard accumulé en raison de la crise sanitaire n'a pu être rattrapé . L'**IIU** occupe une place importante, avec près de **30%** ⁽⁶²⁾ de l'ensemble des tentatives. Le recours à l'**ICSI** représente **67%** ⁽⁶²⁾ de l'ensemble des tentatives de fécondation in vitro quelle que soit l'origine des gamètes utilisés. Notons que la pratique de l'ICSI reste majoritaire lors de l'utilisation d'ovocytes ou de spermatozoïdes issus de dons. Les tentatives de PMA, indépendamment de la technique utilisée, sont réalisées :

- Avec les gamètes des deux membres du couple dans 96,4% des cas,
- Avec des ovocytes, des spermatozoïdes, ou des embryons issus de don dans 3,6% des cas.

Au total près de **20 223** enfants ⁽⁶²⁾ sont nés vivants d'une PMA réalisée au cours de l'année 2020, représentant **2,7% des enfants** ⁽⁶²⁾ nés de la population générale. Ainsi, il est estimé que près **d'un enfant sur 36** ⁽⁶²⁾ est issu d'une PMA (contre 1/28 en 2019).

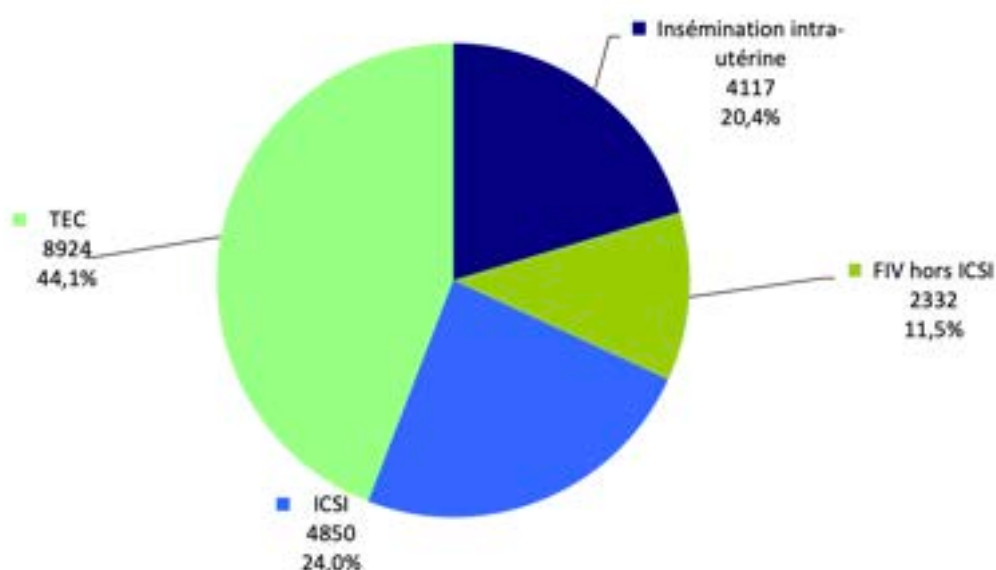


Figure 35 : Part des enfants nés après PMA en France en 2020 selon la technique utilisée ⁽⁶²⁾

Les techniques de PMA ne cessent de s'améliorer au fil des années, participant ainsi à une augmentation des taux de succès. Les taux de grossesse et d'accouchement varient de 10 à 27%⁽²³⁾ selon l'indication (causes de l'infertilité, pathologies associées ...), la technique utilisée, l'origine des gamètes et le profil des patients concernés. (23,62–64)

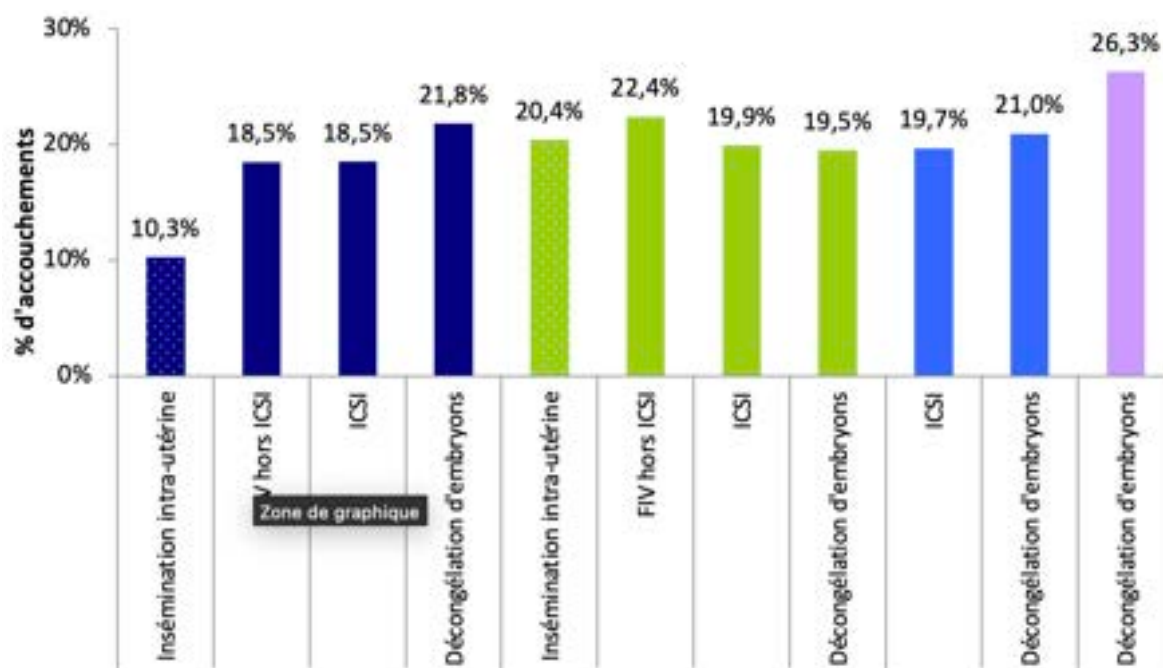


Figure 36 : Taux d'accouchements après tentative de PMA selon la technique et l'origine des gamètes en 2020 (62)

C) Aspect législatif

a) Révision de la loi de bioéthique 2021

Dans cette révision, 3 articles modifient la législation relative à la PMA :

- Extension de l'accès à la PMA aux **femmes célibataires** ainsi qu'aux **couples de femmes** en âge de procréer (le recours à la gestation pour autrui étant toujours interdite en France, les couples homosexuels masculins ne sont pas concernés) ;
- **Conservation** de ses **propres gamètes** (dite **autoconservation** sociétale) sans indication médicale mais par choix de la personne, en vue de la réalisation ultérieure d'une PMA ;
- **Accès aux origines** des personnes issues de dons de gamètes et d'embryons.

Ainsi, depuis la fin 2021, le nombre de demandes de PMA réalisées par les **couples de femmes** et les **femmes célibataires** est **7,5 fois supérieur** au nombre de demandes faites par les couples hétérosexuels (15 000 demandes de première consultation pour couples de femmes et les

femmes célibataires contre 2 000 pour les couples hétérosexuels). Les délais de prise en charge sont ainsi allongés, certains centres annoncent plus d'un an entre le premier rendez-vous et le premier essai alors que d'autres envisagent même un premier rendez-vous sous deux ans. (65,66)

b) Conditions liées à l'âge

Une limite d'âge est fixée pour les **transferts d'embryons** et les **IIU** :

- Jusqu'au **45^{ème} anniversaire** de la **femme** qui portera l'enfant ;
- Jusqu'au **60^{ème} anniversaire** du membre du couple qui ne portera pas l'enfant.

Dans le cadre d'une PMA :

- Le recueil d'**ovocytes** peut être effectué jusqu'à la veille des **43 ans** de la femme ;
- Le recueil de **sperme** jusqu'à la veille des **60 ans** de l'homme.

Ce même décret précise les conditions d'âge pour l'**autoconservation** de ses gamètes :

- Le **prélèvement d'ovocytes** peut être réalisé chez la femme entre son 29^{ème} et la veille de son 37^{ème} anniversaire ;
- Le **recueil de spermatozoïdes** peut être réalisé du 29^{ème} à la veille de son 45^{ème} anniversaire.

(63,65,67–69)

c) Dons de gamètes

Les **trois grands principes du don de gamètes** et de l'accueil d'embryons doivent être respectés, à savoir l'**anonymat**, la **gratuité** et le **volontariat** :

- Pour comprendre ce qu'est l'**anonymat**, il faut se référer à la définition de l'article L. 1211-5 du code de la Santé publique : « *Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur, ni le receveur celle du donneur. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulgué* ». Celui qui reçoit le don (que ce soit un couple ou une femme célibataire) ne connaît pas l'identité du donneur et réciproquement. **La loi de bioéthique de 2021** permet uniquement un **droit d'accès aux origines** pour les seules **personnes issues d'un don** ⁽⁶⁹⁾.

- Le principe de **gratuité** définit que la donneuse d'ovocytes ne perçoit aucune rémunération en contrepartie de son don.
- Le principe de **volontariat** définit que la donneuse d'ovocytes ne doit subir aucune pression, de quelque nature que ce soit. Elle signe un formulaire de consentement éclairé et est en mesure de revenir dessus, jusqu'à l'utilisation des ovocytes. Depuis le 1^{er} septembre 2022, le consentement du (de la) conjoint(e) n'est plus obligatoire.

Toutes les techniques de PMA se pratiquent dans les établissements autorisés par l'ARS et par des praticiens compétents dans ces activités. Depuis 2021, le **double don de gamètes** est autorisé, rendant ainsi possible la conception d'un embryon avec des gamètes ne provenant d'aucun des deux membres du couple. Selon des estimations, pour près de 96% des tentatives de PMA, celles-ci sont réalisées avec les gamètes des deux membres du couple ⁽⁶³⁾. Ce recours à un ou plusieurs dons de gamètes peut être proposé dans les cas suivants :

- Infertilité chez l'un ou l'autre membre du couple demandeur ;
- PMA chez une femme célibataire non mariée ou en couple avec une femme ;
- Risque de transmission d'une maladie génétique à l'enfant.

Quoiqu'il en soit, le don de gamètes d'un même donneur ne peut conduire à la naissance de plus de 10 enfants. (61,63,65,67-69)

D) La PMA en Europe

Depuis le 29 septembre 2021, la PMA est autorisée pour toutes les femmes en France, et est désormais accessible aux couples lesbiens en Suisse, mais pas aux femmes seules. En novembre 2021, l'Espagne a rétabli la gratuité de la PMA pour les femmes célibataires et les couples lesbiens, restreinte en 2014 par le parti au pouvoir à cette période. Si la législation continue sans cesse d'évoluer dans de nombreux pays européens ces dernières années, **l'accès à la PMA** reste très **inégalitaire**, entre les couples hétérosexuels, les couples lesbiens et les femmes célibataires. Plusieurs pays ne remboursent les traitements que lorsqu'il y a une preuve d'infertilité, une mesure à l'origine pour les couples hétérosexuels. (70)

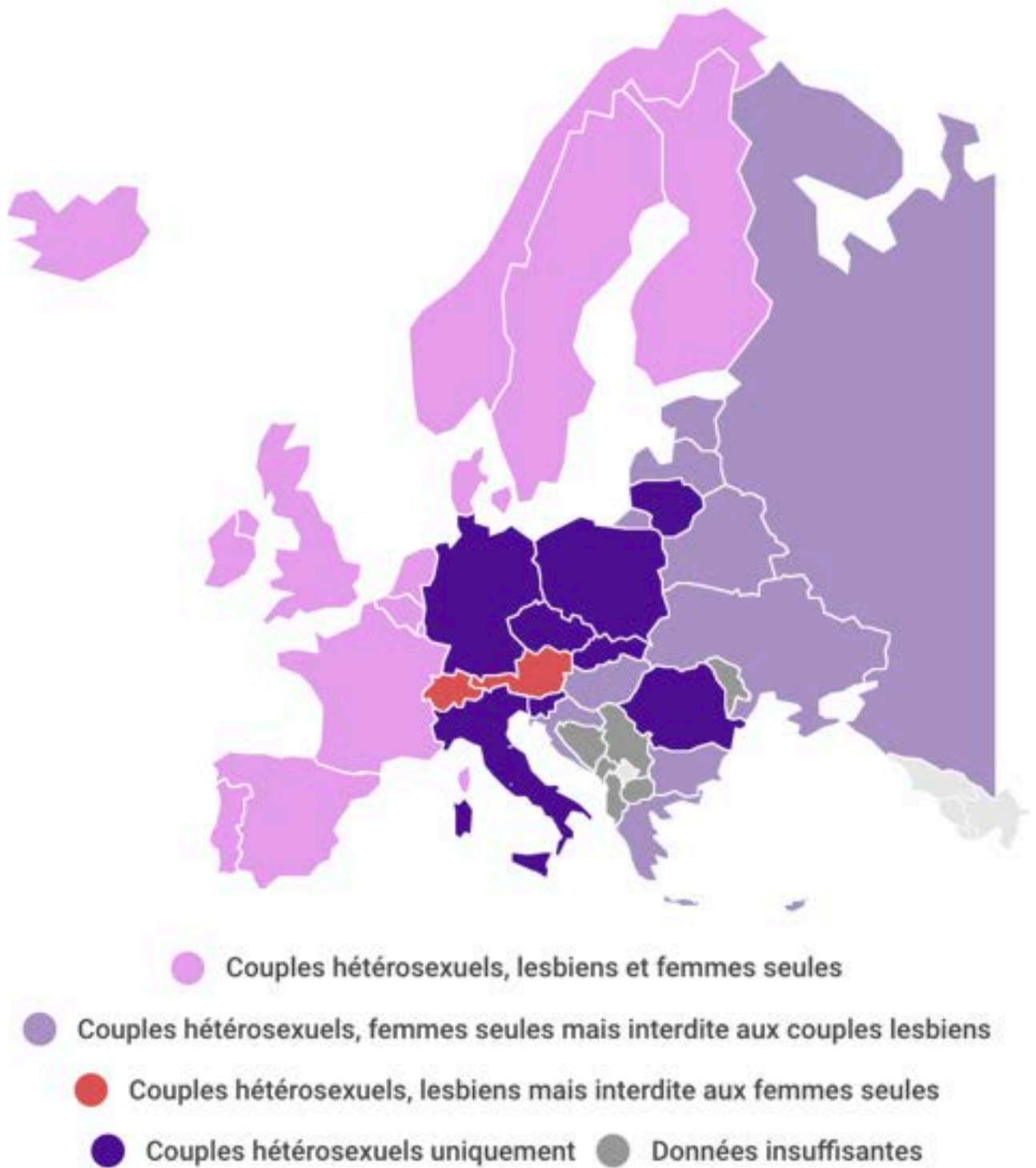


Figure 37 : La PMA selon les pays européens (70)

II) Les différentes techniques de PMA

A) Insémination Intra-Utérine ou Insémination Artificielle

L'**Insémination Artificielle (IA)**, aussi appelée **Insémination Intra-Utérine (IIU)** est peu invasive. C'est la technique de PMA la plus ancienne, la plus simple et la moins coûteuse. Cette méthode de fécondation « naturelle » in vivo représente **30%** de l'ensemble des tentatives en 2021⁽⁶³⁾ et est utilisée en **première intention**. Cependant, lorsque cela est impossible, notamment en présence d'une stérilité trop ancienne ou trop sévère, il sera légitime de programmer une technique alternative telle qu'une FIV classique ou une FIV-ICSI.

L'IIU permet une synchronisation ovulation/insémination et optimise ainsi la rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde. Le sperme est recueilli puis préparé afin de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles. Il sera ensuite injecté directement au niveau de la cavité utérine, de manière synchronisée avec l'ovulation, préalablement stimulée.

Le recours à l'insémination artificielle est envisagé dans **3 principales situations** :

- **Anomalies cervicales** entraînant des troubles ovulatoires (l'IIU permet de court-circuiter la glaire cervicale) ;
- **Altération des paramètres spermatiques** ;
- **Infertilités inexplicables** des femmes « **jeunes** » (avant 38 ans).

(23,29,63,68)

a) La stimulation ovarienne

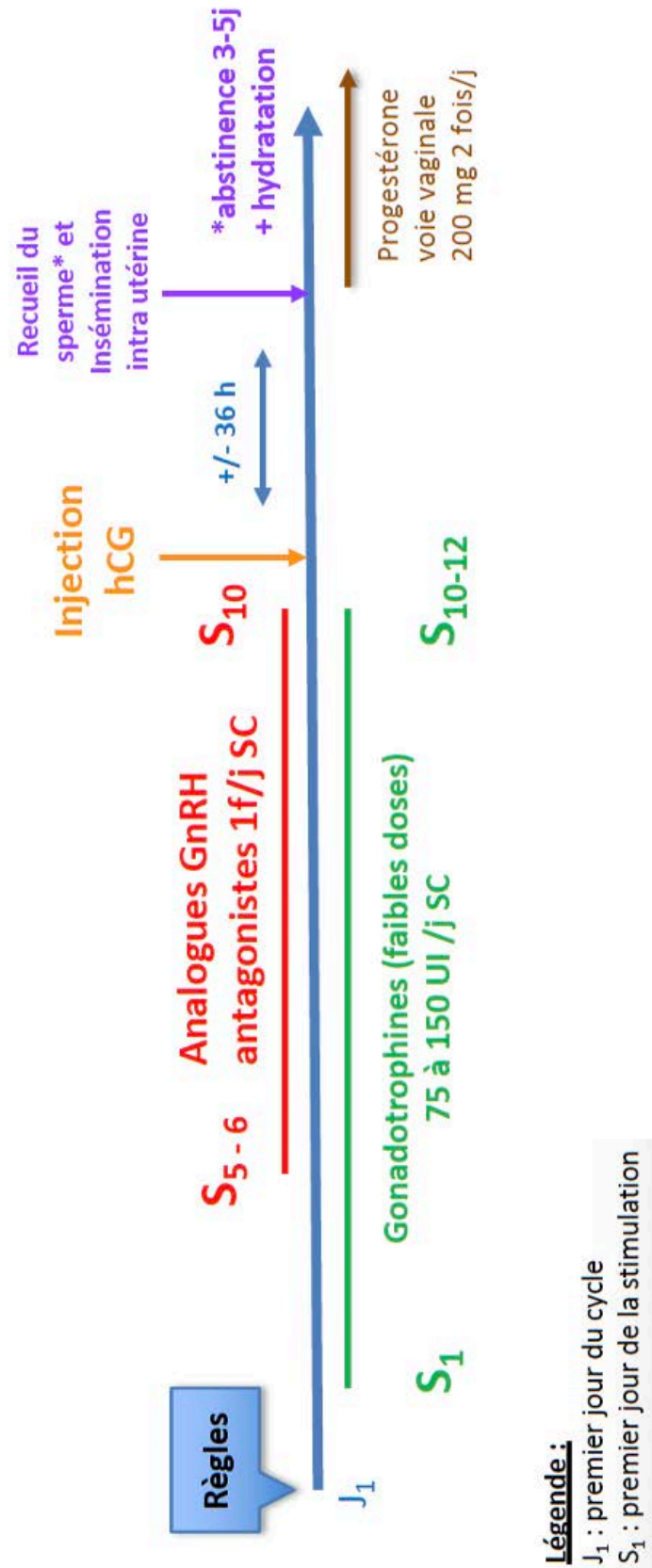


Figure 38 : Schéma récapitulatif du déroulement d'une stimulation ovarienne (71)

Les IUI peuvent être réalisées théoriquement en cycle spontané ou le plus souvent stimulé par des gonadotrophines. Physiologiquement, un seul ovocyte est émis pendant l'ovulation au cours de chaque cycle menstruel. Le but d'une stimulation ovarienne est de développer plusieurs ovocytes au cours d'un même cycle, puis de déclencher l'ovulation au moment où leur maturation est suffisante. Ainsi, l'IUI doit être précédée d'un **traitement hormonal de stimulation mono- ou pauci-folliculaire** (développement d'un à trois follicules matures, susceptibles d'être fécondés).

Détaillons ainsi les divers traitements de stimulation utilisés :

- Injections de **gonadotrophines (hMG)** : Ménotropine, Ménopur[®] ou Fertistartkit[®] ;

Le jour de début de l'administration varie selon les protocoles, entre le 2^{ème} et le 6^{ème} jour du cycle. Les injections sont, soit quotidiennes, soit tous les deux jours. Dans le cadre d'une stimulation avant IUI, les doses sont minimales (entre 50 et 150 unités/jour).

- Injections quotidiennes intra-musculaires ou sous-cutanées de **FSH** : Gonal F[®], Puregon[®], Bemfol[®] Ovaleap[®] ;
- Parfois précédées d'un traitement par **citrate de clomifène** (Clomid[®] ou Pergotime[®]), de deux comprimés par jour (du 2^{ème} au 6^{ème} jour du cycle), dans le but de stimuler le développement et la maturation de plusieurs follicules.

(5,29,60)

b) Monitoring de l'ovulation

Le **monitoring de l'ovulation** est indispensable et assuré par une échographie endovaginale (évalue le nombre et la taille des follicules en croissance) ainsi que divers dosages sanguins hormonaux (estradiol et LH). Le premier contrôle a lieu avant de démarrer la stimulation, puis 3 à 4 contrôles sont nécessaires durant toute la période de stimulation.

Diverses réponses peuvent être détectées :

- Une **hyperstimulation**, qui nécessitera l'arrêt du traitement en raison du risque de grossesse multiple ;
- Une **hypostimulation**, qui motivera la décision d'abandonner la tentative ;
- Une réponse **correcte** qui induira un **arrêt** de la stimulation et le **déclenchement de l'ovulation**.

Ces diverses réponses permettent au médecin d'adapter les doses des différents traitements utilisés et de rectifier le protocole thérapeutique, si besoin, pour les tentatives ultérieures.

(5,6,29)

c) Déclenchement de l'ovulation

Lorsque le ou les follicules sont matures et que le taux d'estradiol est satisfaisant, l'ovulation peut être déclenchée et le jour de l'insémination programmé. Tous les traitements sont arrêtés et le déclenchement est réalisé par une **injection d'hCG, mimant la décharge physiologique de LH**. L'ovulation se produit environ 36 heures après cette injection. (5,6,29)

d) Recueil des spermatozoïdes

L'insémination artificielle peut être faite avec :

- Le sperme du **conjoint** (époux, pacsé ou concubin) ;
- Le sperme congelé d'un **donneur anonyme**.

Si le donneur est le conjoint, le jour de l'IIU il se rend dans un laboratoire spécialisé afin d'y recueillir son sperme où il sera traité in vitro afin de sélectionner les spermatozoïdes les **plus mobiles** et a priori les plus féconds. Il est possible, notamment lors d'absence de spermatozoïdes dans le sperme, de ponctionner le sperme directement dans les voies génitales masculines (canal déférent de l'épididyme) ou bien dans le testicule, et d'être utilisé tout de suite ou congelé. (23,60,68)

e) L'insémination

Les spermatozoïdes sont déposés par les médecins, **directement dans la cavité utérine**, à l'aide d'un fin cathéter. L'intervention dure quelques secondes à peine et ne nécessite aucune anesthésie. En quelques minutes les spermatozoïdes mobiles remontent naturellement vers les trompes, à la rencontre des ovocytes expulsés des follicules ovariens. La **fécondation** s'opère donc selon le **processus naturel**, à l'intérieur du corps de la femme (fécondation **in vivo**). (20,26,59)

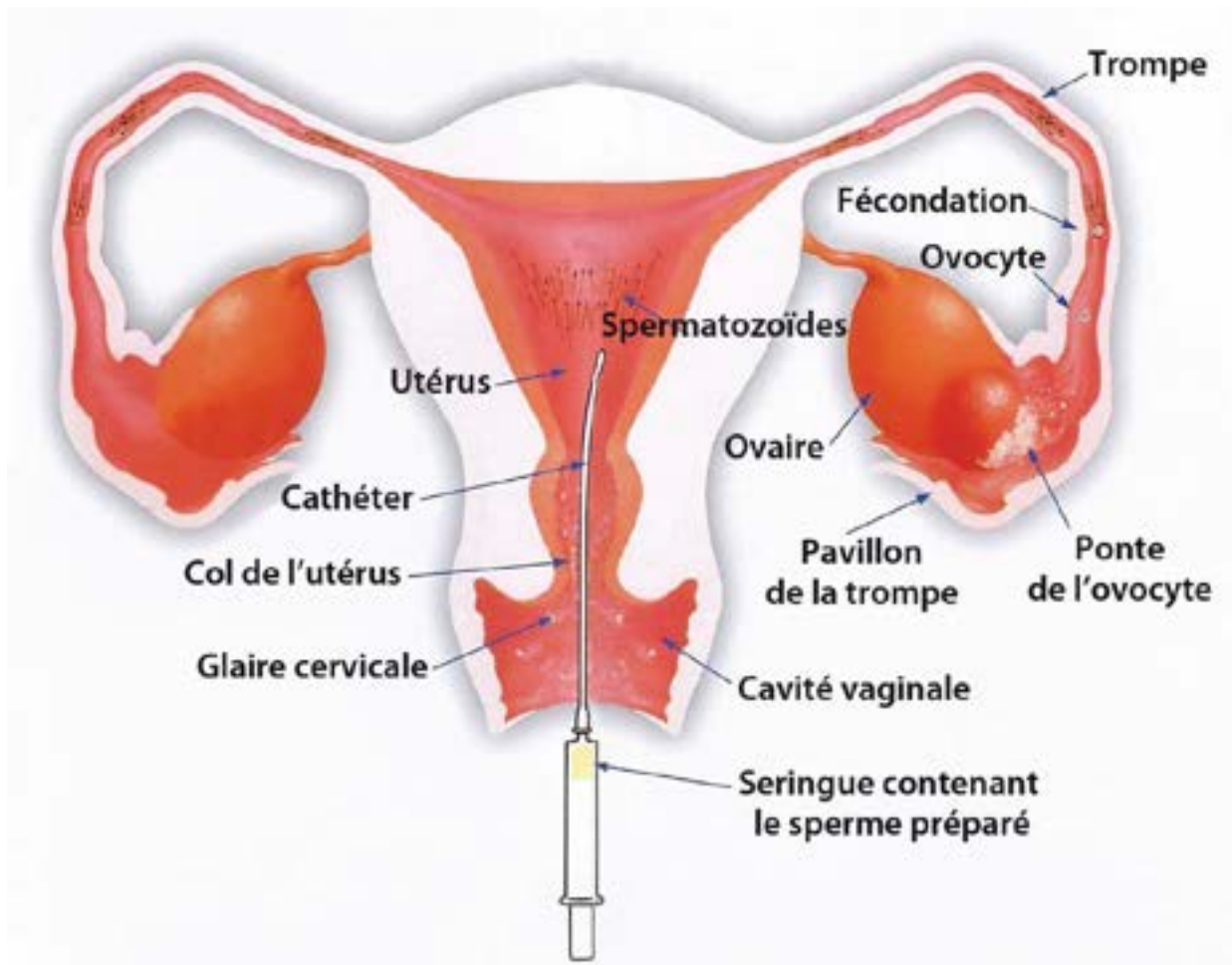


Figure 39 : Schéma de l'ins mation intra-utérine des spermatozo ides (29)

B) Fécondation In Vitro (FIV)

La **FIV** est une technique plus récente que l'IUI. Plus invasive, la **FIV** est qualifiée de technique "**in vitro**" car, contrairement à l'IUI, la fécondation a lieu en laboratoire, à l'extérieur du corps de la femme et reproduit ce qui se passe dans les trompes durant la première semaine de développement embryonnaire. Il y a d'abord l'étape de fusion entre un ovocyte et un spermatozo ide suivie par le développement embryonnaire préimplantatoire. Il y aura, dans un second temps, implantation des embryons obtenus dans l'utérus.

La FIV représente **63%** des **tentatives de PMA** ⁽²³⁾ et est devenue l'**ultime thérapeutique** de toutes les infertilités. Cette technique est indiquée dans diverses situations :

- Anomalies importantes du spermogramme chez le patient ;
- Altération des trompes chez la patiente, endométriose ;
- Infertilité mixte, infertilité inexpliquée ;
-  ge maternel ;
-  chec des ins mations.

Une FIV peut être réalisée avec :

- L'ovule et le sperme des deux conjoints, dans la plupart des cas ;
- L'ovule de la femme et le sperme d'un donneur ;
- Le sperme du conjoint et l'ovule congelé d'une donneuse anonyme ;
- Dans certains cas, le sperme d'un donneur et l'ovule d'une donneuse.

La **FIV** se déroule en plusieurs **étapes** :

1. **Stimulation ovarienne** puis ponction folliculaire pour recueillir les ovocytes matures ;
2. **Préparation** des gamètes au laboratoire (spermatozoïdes et ovocytes) ;
3. Mise en **fécondation** et **culture in vitro** classique (FIV) ou assistée (ICSI) ;
4. **Transfert embryonnaire** dans la cavité utérine ;
5. **Soutien** de la phase lutéale.

(20,26,55,58)

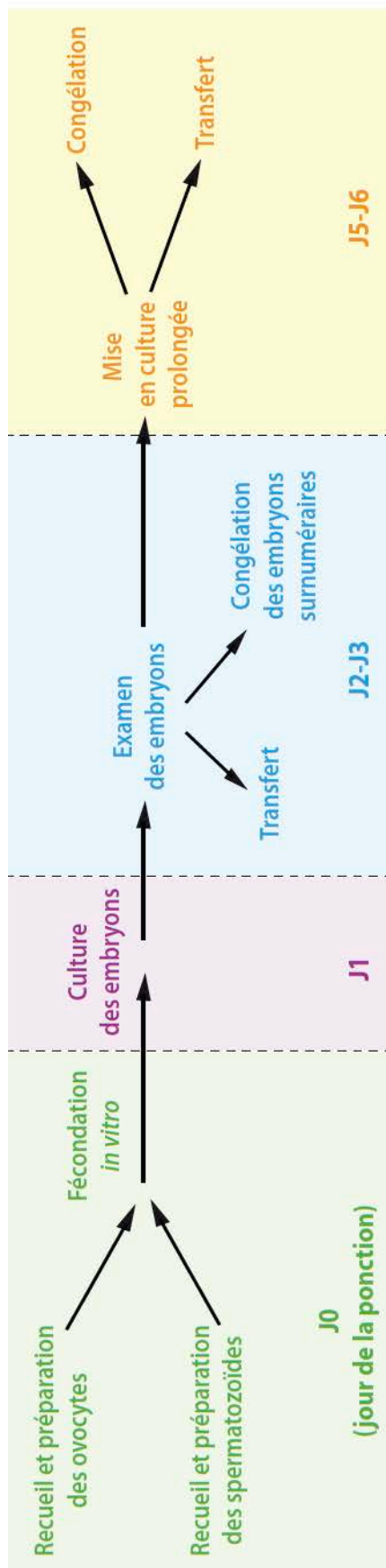


Figure 40 : Les étapes clés d'une FIV (29)

a) Les différentes techniques de FIV

Il existe 2 différentes techniques de FIV :

- La **FIV conventionnelle** ;
- La **FIV-ICSI** (« Intra Cytoplasmic Sperm Injection ») avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes.

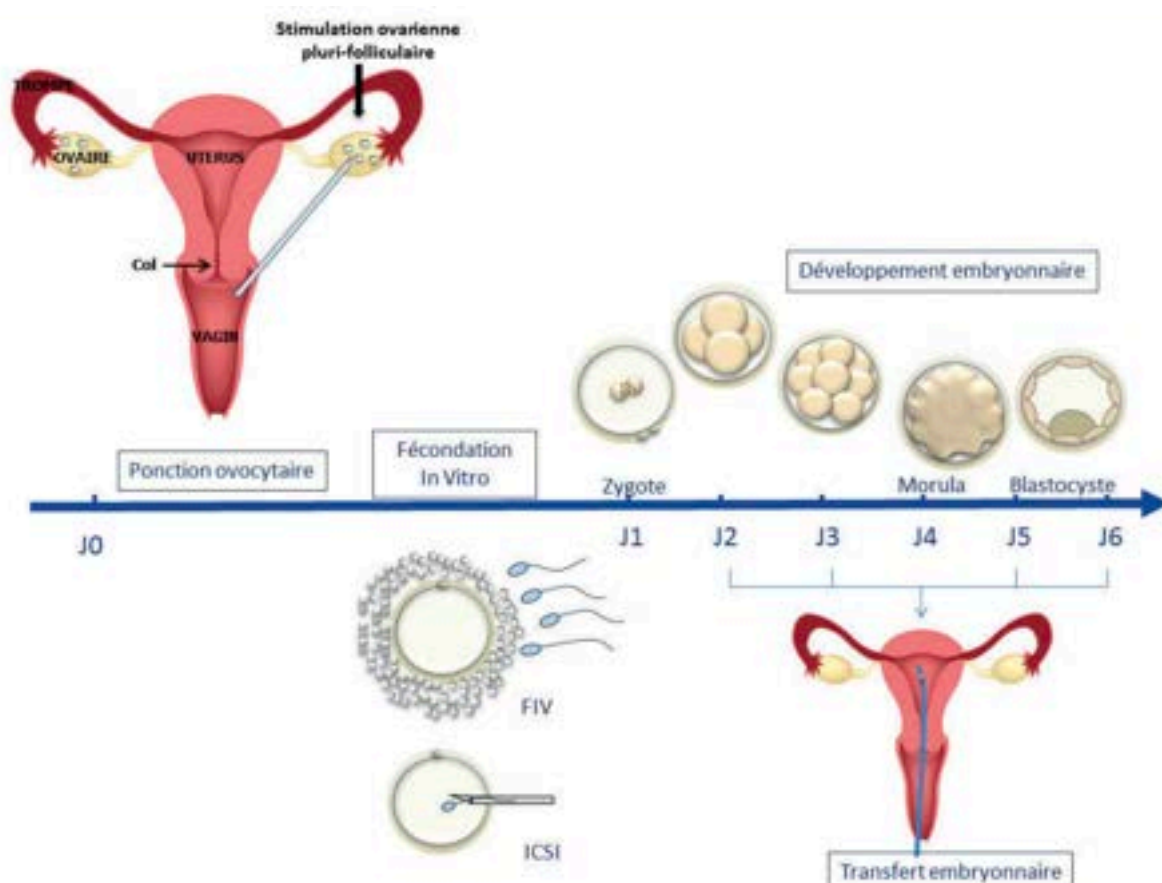


Figure 41 : Déroulement d'une FIV classique ou avec micro injection (FIV-ICSI) (60)

Toutes deux sont des techniques similaires, seulement différenciées par le mode d'introduction du spermatozoïde à l'intérieur de l'ovule. Le **choix** entre l'une ou l'autre technique va dépendre de plusieurs éléments comme le bilan d'infertilité du couple ou bien divers paramètres spermatiques. (63)

1. FIV Classique

Pour la **FIV conventionnelle**, c'est au spermatozoïde de traverser les barrières de l'ovule afin d'y pénétrer. Initialement créée pour traiter les infertilités d'origine tubaire, la FIV classique s'adresse aussi désormais aux infertilités masculines modérées, aux infertilités inexplicées, aux infertilités dues à l'endométriose ou bien encore après échec de stimulations et d'inséminations. (29,63,72)

2. FIV-ICSI

La **FIV-ICSI** est une technique **plus complexe** qu'une simple FIV. En effet, un seul spermatozoïde est sélectionné puis **directement injecté dans l'ovule** à l'aide d'une **micropipette**.

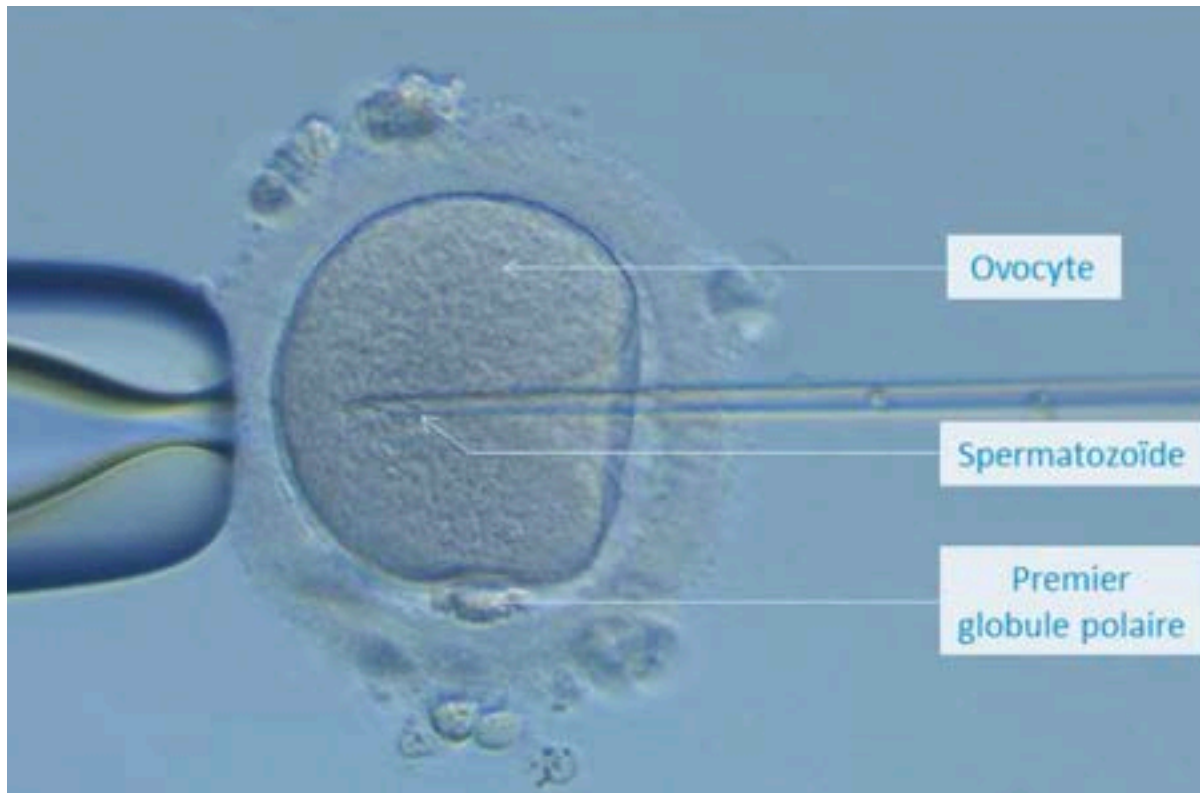


Figure 42 : Photo d'une FIV avec injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI) (60)

La FIV-ICSI représente **68 % de l'ensemble des tentatives de FIV** ⁽⁶³⁾. Option thérapeutique privilégiée dans le cas **d'infertilités masculines sévères**, c'est elle qui offrira les meilleurs résultats. Elle est notamment proposée lors d'anomalies spermatiques sévères qui affectent le nombre, la mobilité ou encore la morphologie des spermatozoïdes mais également après échecs des FIV classiques. Enfin, cette pratique est majoritairement utilisée lorsque les ovocytes ou les spermatozoïdes sont issus de dons.

b) Les trois étapes essentielles des protocoles de FIV

Tous les protocoles de FIV reposent sur l'association de trois produits différents et complémentaires, ayant chacun une action très précise.

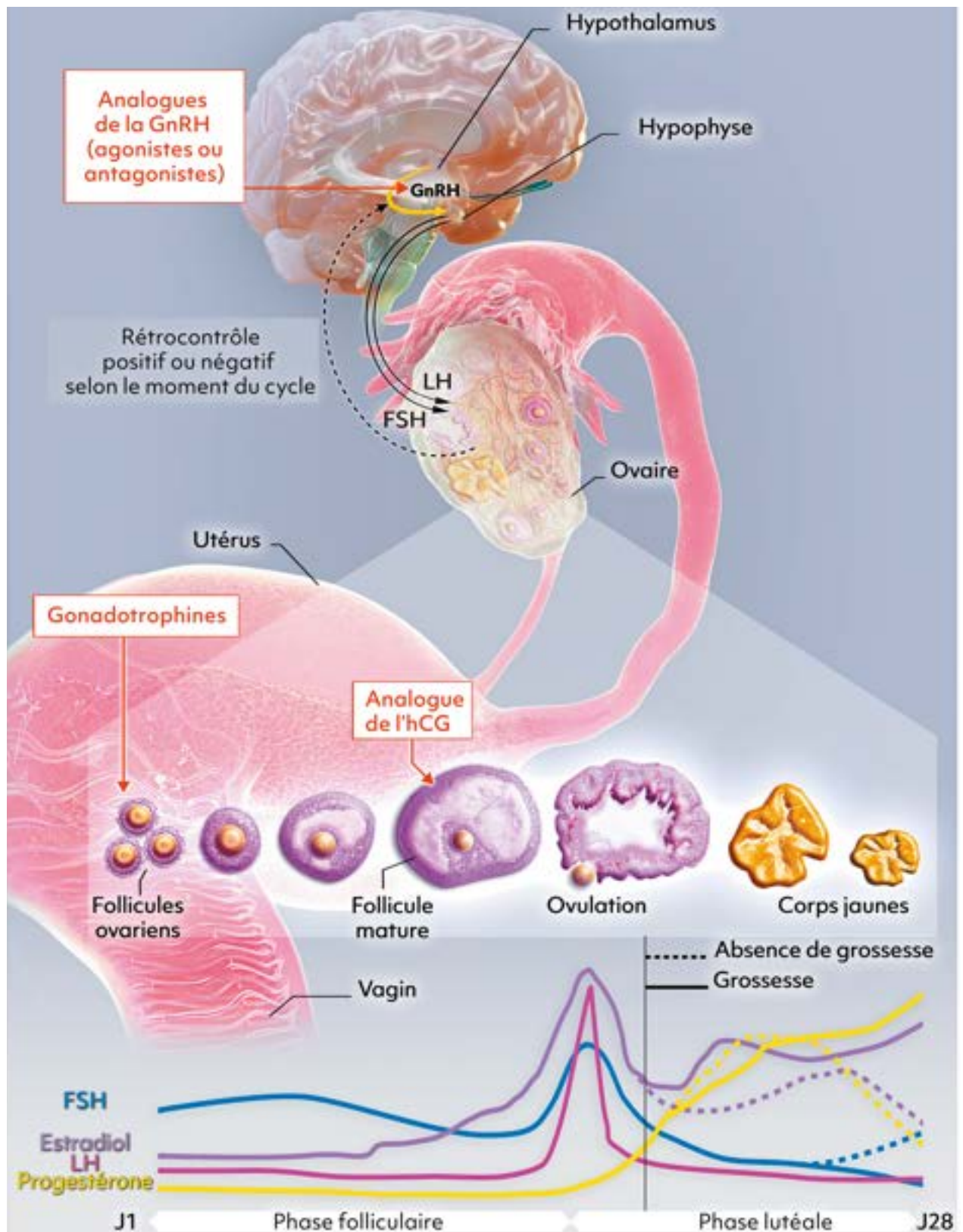


Figure 43 : Cible des différentes classes de médicaments utilisées dans les protocoles de PMA (61)

1. Stimulation ovarienne

Tout comme l'insémination artificielle, la FIV débute par une **première** étape de **stimulation ovarienne hormonale**. Tous les traitements utilisés pour stimuler les ovaires reposent sur un seul et même principe : interrompre temporairement le contrôle du cerveau sur les ovaires pour être en mesure de les stimuler directement et ainsi assurer la croissance de plusieurs follicules. En effet, le but est d'obtenir un nombre plus important d'embryons aptes au transfert embryonnaire. La maîtrise du moment de l'ovulation, associant une **molécule qui bloque l'ovulation naturelle** suivi d'une phase de **stimulation**, permet de programmer le recueil d'ovocytes et de faciliter les procédures de FIV aussi bien pour les patientes que pour les équipes soignantes. Les **contrôles échographiques** et les **dosages sanguins hormonaux** (estradiol, progestérone et LH) permettent de suivre l'évolution du protocole et d'adapter les traitements selon le moment le plus opportun pour déclencher l'ovulation. (6,60,68,73)

Les premiers traitements de FIV dans les **années 80** se faisaient en **cycle menstruel naturel** avec ovulation spontanée, sans aucun médicament. Mais il fallait souvent faire face à un taux élevé de ponctions « blanches » (sans récupération d'ovocyte), en raison d'une ovulation prématurée. De nos jours, le cycle naturel n'est que très rarement utilisé, même s'il tend à regagner en intérêt dans une nouvelle ère de traitements moins invasifs. Dorénavant, il a laissé place à la **stimulation ovarienne** dite « **contrôlée** ». Cela permet d'obtenir un recrutement plus important d'ovocytes, d'obtenir plus d'embryons et donc d'augmenter les taux de grossesse par cycle. (74)

1.1 Mettre l'hypophyse au repos (désensibilisation hypophysaire)

✱ **Le but**

Durant le cycle menstruel, l'hypophyse répond aux ordres de l'hypothalamus en stimulant le développement d'un follicule dans l'ovaire puis, en milieu de cycle, le pic de LH déclenche la maturation et la libération de l'ovocyte qu'il renferme. Lors d'une stimulation ovarienne, il faut être en mesure de recueillir les ovocytes de manière **contrôlée**. Ainsi, il est capital de **bloquer la sécrétion hypophysaire** pour :

- Éviter un pic prématuré de LH et donc une ovulation spontanée ou prématurée ;
- Stimuler des ovaires qui sont au repos ;
- Obtenir une réponse ovarienne plus homogène.

(6)

* **Les traitements utilisés**

Deux types de médicaments sont capables de mettre l'hypophyse au repos : les **analogues de la GnRH (agonistes ou antagonistes)** ; dont le but est d'optimiser le contrôle des prélèvements ovocytaires. Ils n'ont pas le même mode d'action mais s'opposent tous au fonctionnement hypothalamo-hypophysaire. L'hypophyse ainsi désensibilisée se met au repos et interrompt sa production de LH, écartant ainsi tout risque d'ovulation spontanée. Pour déterminer le traitement le plus pertinent pour la patiente, deux examens seront effectués en amont : le **bilan hormonal** (avec dosage de FSH, LH et œstradiol) et l'**échographie pelvienne**. (6,72)

• **Analogues AGONISTES de la GnRH**

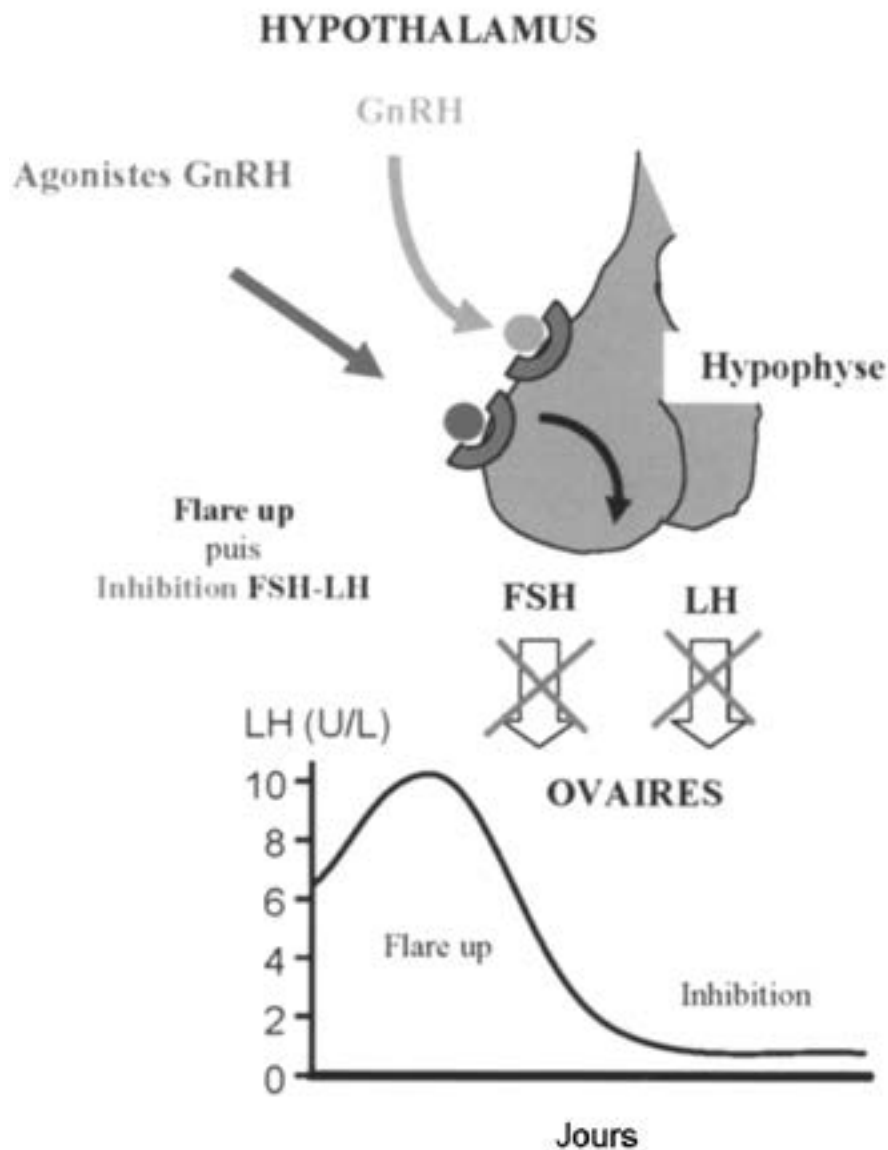


Figure 44 : Mode d'action des **agonistes** de la GnRH (73)

Il se lie aux récepteurs de la GnRH et crée un effet flare-up en début de traitement puis une désensibilisation des récepteurs aux gonadotrophines. Ils entraînent alors une **chute** de la **FSH** et de la **LH**, **retardée** et **prolongée**.

Les agonistes ont un mode d'action **biphasique** :

1) Effet **flare-up**

Pendant 48h, leur administration provoque une **libération initiale, brutale et transitoire** des LH et FSH avant que les récepteurs ne deviennent **insensibles** à la GnRH native ;

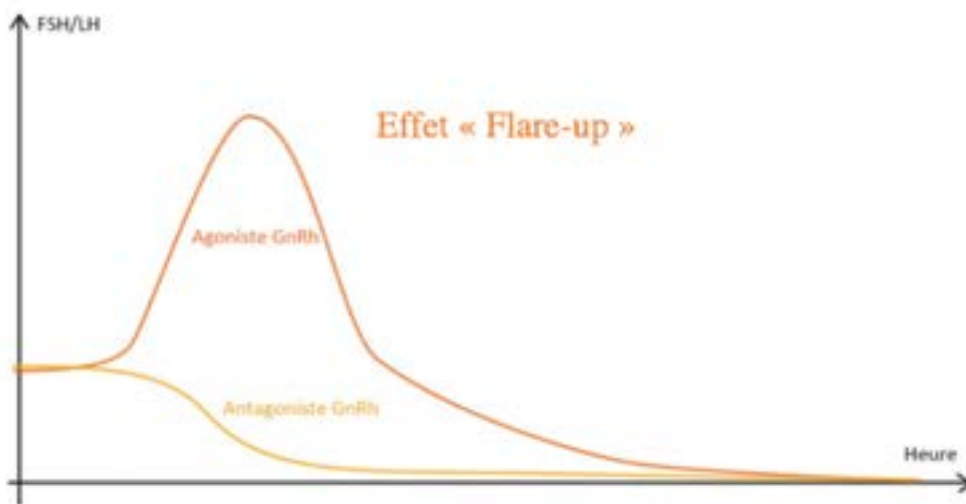


Figure 45 : Représentation schématique de l'effet flare-up des agonistes (71)

2) **Désensibilisation** des récepteurs LH-RH

Elle se manifeste par une **extinction** des sécrétions hypophysaires entraînant un **effondrement** de la sécrétion de LH et des taux plasmatiques d'estradiol. Elle est obtenue au bout de **2 à 3 semaines** de traitement et persiste pendant toute la durée d'administration de l'agoniste.

(60,62,63)

Tableau 1 : Analogues agonistes de la GnRH utilisés lors des protocoles (76)

Analogues agonistes de la GnRH					
TYPE D'INJECTION	MEDICAMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	CONDITIONNEMENT	MODE D'EMPLOI	CONSERVATION
Injections QUOTIDIENNES	DECAPEPTYL® 0,1 mg (Triptoréline)	Voie sous-cutanée	Boîte de 7 flacons de poudre et de 7 ampoules de solvant	À reconstituer Matériel à fournir : • Aiguille pour reconstituer et injecter • Seringue	Avant ouverture : 2 ans Après ouverture : utilisation immédiate
	LUTRELEF® 3,2 mg (Gonadoreline acétate)	Voie sous-cutanée Administration par système LutrePulse (activé par médecin ou infirmière)		À reconstituer Matériel à fournir : • Aiguille • Seringue	Avant ouverture : < 25°C durant 3 ans Après reconstitution : stable 3 jours
Injection UNIQUE : forme RETARD	DECAPEPTYL LP® 3 mg (Triptoréline embonate)	Voie intramusculaire dans le muscle fessier à J2 du cycle	Boîte de 7 flacons de poudre et de 7 ampoules de solvant	À reconstituer	Avant ouverture : < 25°C durant 3 ans Après reconstitution : utilisation immédiate
	SYNAREL® 0,2 mg (Nafaréline acétate)	Voie nasale 1 pulvérisation matin et soir	60 doses prêtes à l'emploi dans un flacon	Prêt à l'emploi	Température ambiante, abri de la lumière et humidité

Les effets indésirables des analogues agonistes peuvent être :

- Bouffées de chaleur, prise de poids, hyperhidrose ;
- Troubles de la libido, sécheresse vaginale, **SHO** ;
- Réactions et douleurs au point d'injection ;
- Myalgies, douleurs dorsales.

- Analogues ANTAGONISTES de la GnRH

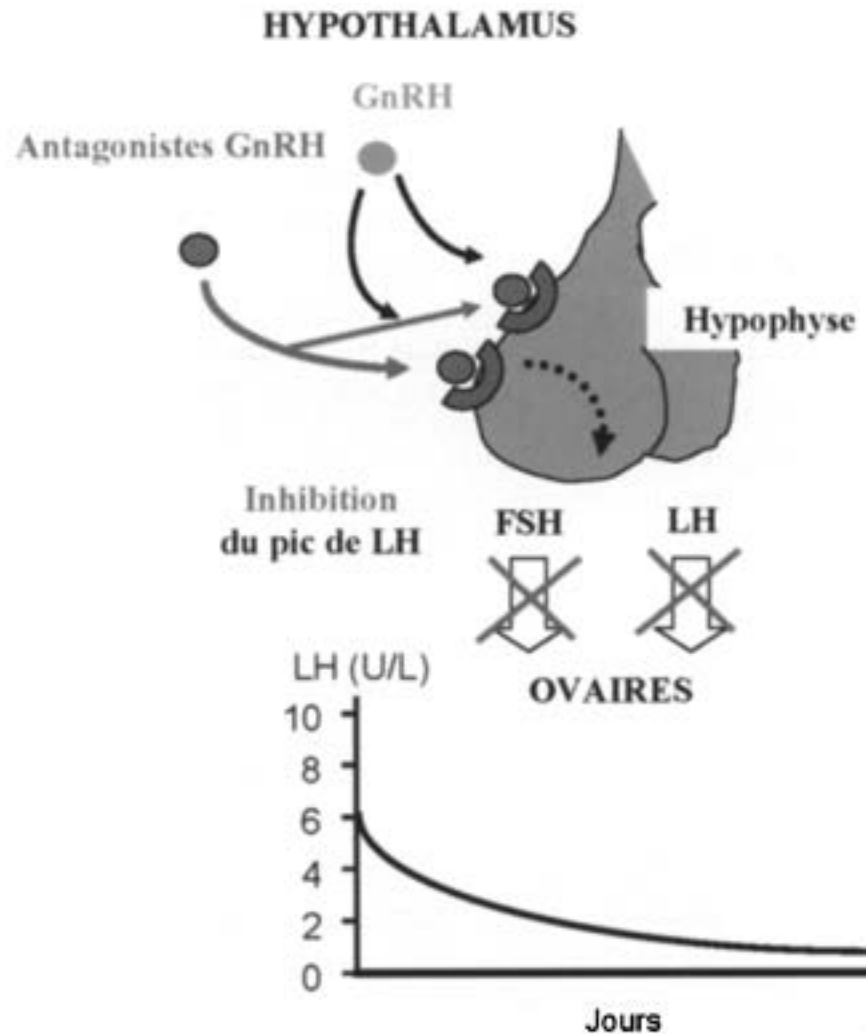


Figure 46 : Mode d'action des *antagonistes* de la GnRH (73)

Ils inhibent de manière compétitive, réversible et dose-dépendante les récepteurs à la GnRH (LH et FSH), entraînant ainsi une **chute** de FSH et LH **immédiate** et **réversible**. Ils ne provoquent pas de libération initiale de LH ni de FSH contrairement aux agonistes (pas d'effet flare-up). L'injection **sous-cutanée** est renouvelée **quotidiennement**, à peu près à la même heure, à partir du 5^{ème} ou du 6^{ème} jour de la stimulation ovarienne par les gonadotrophines, et ce jusqu'à l'induction de l'ovulation.

Tableau 2 : Analogues antagonistes de la GnRH utilisés lors des protocoles (77)

Analogues antagonistes de la GnRH				
MEDICAMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	CONDITIONNEMENT	MODE D'EMPLOI	CONSERVATION
CETROTIDE® 0,25 mg (Cétreorelix acétate)	Voie sous-cutanée	Poudre et solvant pour injection	À reconstituer	<p>Avant ouverture : < 30 °C pendant 3 mois maximum ou réfrigérateur entre 2°C et 8°C</p> <p>A sortir du réfrigérateur 30 min avant utilisation</p> <p>Après reconstitution : utilisation immédiate</p>
ORGALUTRAN 0,25 mg (Ganirélix 0,25 mg/ Fyremadel® 0,25 mg)	Voie sous-cutanée	Seringue préremplie	Prêt à l'emploi	<p>Avant ouverture : < 25°C</p> <p>Après reconstitution : utilisation immédiate</p>

Les **antagonistes** sont **globalement mieux tolérés** que les agonistes. Les effets indésirables retrouvés peuvent être :

- Bouffées de chaleur, sécheresse vaginale en relation avec la privation hormonale, SHO ;
- Céphalées, nausées ;
- Réactions et douleurs au site d'injection.

1.2 Stimulation de la croissance folliculaire

L'objectif ultime est d'obtenir le maximum d'embryons transférables, passant d'abord par le **développement** du **nombre maximum d'ovocytes**. Pour cela, on cherche à faciliter la croissance simultanée de plusieurs follicules ovariens. Ainsi, il sera possible de recruter une dizaine de follicules fécondables ; et non seulement deux ou trois comme dans l'IIU. La **stimulation** s'effectue avec des doses de **FSH exogènes** bien plus importantes que celles utilisées en cas d'insémination. L'administration de FSH a pour effet de reproduire l'élévation inter cyclique de la FSH puis de la prolonger afin de maintenir et accomplir la croissance des follicules sélectionnables recrutés. (9,23,29)

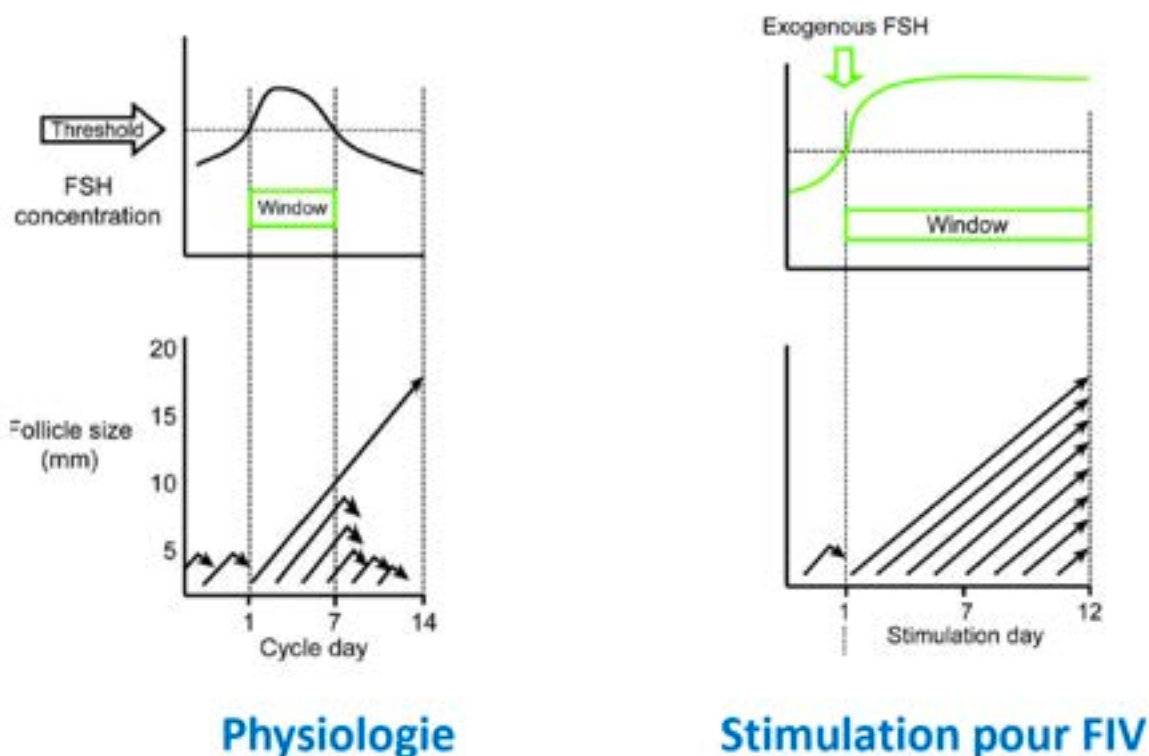


Figure 47 : Comparaison de l'effet de la FSH dans un cycle physiologique et un cycle stimulé en vue d'une FIV (16)

- **CITRATE DE CLOMIFÈNE = CLOMID® 50 mg**

La stimulation par citrate de clomifène a l'AMM dans des protocoles de PMA en première intention car son utilisation sous forme de comprimés est moins contraignante que les autres méthodes. Cependant cette technique de stimulation est la moins précise et n'est plus utilisée dans ce contexte, même si elle reste indiquée comme **traitement de choix** dans le cadre de **SOPK**. Le mode d'action **anti-estrogènes** du Clomid® repose sur un blocage des récepteurs aux estrogènes au niveau de l'hypothalamus, lui donnant ainsi l'illusion que le taux d'estrogènes circulants est trop bas. Ainsi, en réponse, l'hypophyse va sécréter plus de FSH, l'hormone responsable de la croissance folliculaire, qui libèrera à son tour de grandes quantités d'estrogènes. Lorsque le follicule arrive à maturité, les taux élevés d'estrogènes induisent un pic de LH qui déclenchera l'ovulation. La posologie du Clomid® est en général de **2 comprimés par jour** durant **5 jours** par cycle (du 2^{ème} au 6^{ème} jour du cycle).

En juin 2023, à partir de données internationales de pharmacovigilance et de publications scientifiques, des **effets indésirables visuels graves** ont été rapportés chez des femmes traitées par Clomid®. Les effets ont des fréquences de survenue rares et indéterminées : névrite optique, neuropathie ischémique optique, occlusion de la veine centrale de la rétine, décollement de la rétine et décollement du vitré ; associant plusieurs symptômes tels qu'une diplopie, une douleur

oculaire et des troubles de l'accommodation. La notice et le RCP du Clomid® ont été mis à jour pour intégrer les nouveaux effets indésirables visuels à ceux qui étaient déjà mentionnés, rajoutant la **contre-indication** suivante : « **antécédents de troubles visuels associés à l'utilisation du clomifène (cycle de traitement précédent ou actuel) et médicalement confirmés** ». Certaines patientes ont développé une déficience visuelle réversible ou irréversible, partielle ou totale (cécité), y compris après l'arrêt du traitement. Pour le moment, rien ne permet d'anticiper l'apparition, la gravité ou bien les complications de ces troubles visuels. Les patientes traitées par Clomid® nécessitent une étroite surveillance et elles doivent être informées de la conduite à tenir en cas de survenue de troubles : arrêter immédiatement le traitement et informer le médecin afin d'effectuer examen ophtalmologique complet. (78,79)

- **GONADOTROPHINES**

Les **gonadotrophines** permettent le développement de follicules matures, **stimulant** ainsi **l'ovulation**. Ce sont des hormones artificielles reproduisant la FSH et/ou la LH sécrétées par l'hypophyse, qui régulent le fonctionnement des ovaires et stimulent la maturation des follicules. Le choix des gonadotrophines dépend de plusieurs critères pris en compte par le médecin comme la disponibilité, le coût et les aspects pratiques. Les **injections** quotidiennes à **dose adaptée** débuteront un jour précis selon le statut hormonal, préalablement vérifié par des dosages hormonaux et un contrôle échographique. Les injections sont réalisées par voie **sous cutanée** (ou intra musculaire pour Fertistarkit®, Menopur® 75 UI en poudre). Nous verrons plus loin que la stimulation ovarienne avant une FIV s'effectue à l'aide de schémas appelés « protocoles », classés selon le type de blocage hypophysaire utilisé. (9,23,29)

Tableau 3 : Gonadotrophines FSH utilisées lors des protocoles (80,81)

Gonadotrophines : FSH			
MEDICAMENT	CONDITIONNEMENT	MODE D'EMPLOI	CONSERVATION
BEMFOLA® (Follitropine alfa) 75 UI 150 UI, 225 UI, 300 UI, 450 UI BIOSIMILAIRE GONAL-F	Stylo prérempli Usage UNIQUE !	Prêt à l'emploi	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C durant 3 ans ou < 25°C 3 mois maximum
ELONVA® (Corrifollitropine alfa) 100 ou 150 microgrammes	Seringue préremplie + aiguille SC	Prêt à l'emploi	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C durant 3 ans ou < 25°C 1 mois maximum
FOSTIMONKIT® (Urofollitropine) 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI	Poudre, solvant, aiguilles reconstitution et aiguilles injection Boîtes de 1 ou 5 kits	À reconstituer	Avant ouverture : < 25°C durant 3 ans Après reconstitution : utilisation immédiate
GONAL-F® (Follitropine alfa) 150 UI, 300 UI, 450 UI, 900 UI	Stylo prérempli 4 aiguilles à utiliser avec le stylo pour l'administration	Prêt à l'emploi	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C durant 3 ans ou < 25°C durant 3 mois Après ouverture : < 25°C durant 28 jours

Gonadotrophines : FSH			
MEDICAMENT	CONDITIONNEMENT	MODE D'EMPLOI	CONSERVATION
GONAL-F® (Follitropine alfa) 75 UI (monodose), 1050 UI (multidose)	75 UI = Flacon de poudre + seringue préremplie de solvant 1050 UI = Flacon de poudre + seringue préremplie de solvant + seringues pour administration	À reconstituer	Avant ouverture : < 25°C durant 2 ans 75 UI Après ouverture : Utiliser immédiatement, usage unique 1050 UI Après ouverture : Reconstitution stable 28 jours < 25 °C
OVALEAP® (Follitropine alfa) 300 UI, 450 UI, 900 UI BIOSIMILAIRE GONAL-F	1 cartouche et 10 aiguilles	Utilisation uniquement avec stylo injecteur réutilisable Ovaleap Pen prescrit par le médecin	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C ou < 25 °C pendant maximum 3 mois Une fois dans le stylo , les cartouches peuvent être conservées à température ambiante maximum 4 semaines .
PUREGON® (Follitropine bêta) 300 UI, 600 UI, 900 UI	1 cartouche et aiguilles	Utilisation avec stylo PuregonPen (pris en charge tous les 2 ans)	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C ou température < 25 °C pendant maximum 3 mois Une fois entamée , la cartouche peut être conservée 28 jours .

Tableau 4 : Gonadotrophines LH utilisées lors des protocoles (82)

Gonadotrophines : LH				
MEDICAMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	CONDITIONNEMENT	MODE D'EMPLOI	CONSERVATION
LUVERIS (Lutropine alfa) 75UI	Voie sous-cutanée	Poudre et solvant pour injection Boîte de 1 ou 3 flacons	À reconstituer Matériel à fournir : <ul style="list-style-type: none"> • Aiguille • Seringue 	Avant ouverture : < 25°C durant 3 ans Après reconstitution : utilisation immédiate

Tableau 5 : Gonadotrophines FSH et LH utilisées lors des protocoles (83,84)

Gonadotrophines : FSH et LH			
MEDICAMENT	CONDITIONNEMENT	MODE D'EMPLOI	CONSERVATION
FERTISTARKIT® (Ménotropine) 75 UI, 150 UI	Poudre, solvant, seringues et aiguilles Boîte de 5 ou 10 kits	À reconstituer	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C durant 3 ans ou < 25°C 3 mois maximum
MENOPUR® (Ménotropine) 600 UI, 1200 UI	1200 UI Stylo prérempli + 21 aiguilles 600 UI Stylo prérempli + 12 aiguilles	Prêt à l'emploi	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C durant 3 ans ou < 25°C 1 mois maximum
MENOPUR® (Ménotropine) 75 UI, 600 UI	75 UI 5 flacons de poudre + 5 ampoules de solvant Matériel à fournir : - Aiguille - Seringue 600 UI 1 flacon de poudre + 1 seringue solvant + 1 aiguille + 9 seringues	À reconstituer	Avant ouverture : < 25°C durant 3 ans Après reconstitution : utilisation immédiate
PERGOVERIS® (Follitropine alfa + Lutropine alfa) 300 UI + 150 UI, 450 UI + 225 UI, 900 UI + 450 UI	Stylo prérempli et aiguilles	Prêt à l'emploi	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C durant 2 ans ou < 25°C durant 3 mois Après ouverture : < 25°C durant 28 jours

Les effet indésirables des gonadotrophines peuvent être :

- Kystes ovariens, douleurs et distensions abdominales, **SHO** ;
- Céphalées, nausées, vomissements, diarrhées ;
- Vertiges, malaises, sensation de fatigue ;
- Réactions locales au site d'injection (érythème, douleur ...).

2. Déclenchement de l'ovulation

Cet ultime traitement impose l'arrêt des deux autres traitements de stimulation. Les dosages d'estradiol et les données échographiques permettent d'estimer la taille des follicules et, lorsqu'ils ont la taille adéquate (> 17 mm), l'ovulation sera déclenchée. On sait que **l'ovulation** a lieu **35 à 40 heures après l'injection d'hCG**. Afin d'écartier tout risque d'ovulation naturelle, la ponction ovocytaire est prévue environ 35 heures après, soit 3 à 5 heures avant l'heure théorique de l'ovulation. **L'injection** est alors généralement réalisée le **soir**, aux alentours de 23h. (6,23,29)

- **GONADOTROPHINE RECOMBINANTE : Ovitrelle®**

L'ovulation est déclenchée par l'**administration unique à heure précise d'un analogue de l'hCG** (hormone de structure très proche de la LH). Il **reproduit les effets de la LH** en assurant la maturation finale des ovocytes afin qu'ils deviennent fécondables, puis en mimant le pic de LH qui entraînera la rupture du follicule et la libération de l'ovocyte. Cette ultime étape est **indispensable** pour que les ovocytes soient **fécondables**. Elle va aussi stimuler la production endogène de progestérone (par les corps jaunes) qui supportera la phase lutéale, avant l'implantation. Pour le moment, **une seule spécialité** a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication : **l'Ovitrelle®**.

Tableau 6 : Gonadotrophine déclenchant l'ovulation (85)

Gonadotrophine unique déclenchant l'ovulation				
MEDICAMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	CONDITIONNEMENT	MODE D'EMPLOI	CONSERVATION
OVITRELLE® 250 µg (Choriogonadotropine alfa)	Voie sous-cutanée	Stylo prérempli Auto-injection	Prêt à l'emploi	Avant ouverture : réfrigérateur entre 2°C et 8°C Après ouverture : utilisation immédiate

Les effets indésirables de l'Ovitrelle peuvent être :

- Douleurs et distensions abdominales, **SHO** ;
- Céphalées, nausées, vomissements ;
- Réactions locales au point d'injection (érythème, douleur ...)

c) Les différents protocoles de FIV

Le choix du protocole et la posologie des différents traitements utilisés dépendent de différents facteurs :

- **Caractéristiques** de la patiente (âge, poids, réserve ovarienne) ;
- **Indication** de la PMA (endométriose, SOPK...)
- **Statut hormonal** évalué par le bilan hormonal et l'échographie avant de débiter le traitement ;
- Réponses aux **stimulations précédentes**.

La **personnalisation des traitements** est indispensable pour réduire le risque d'hypo-réponse ou d'hyperstimulation. Pour cela, il existe plusieurs protocoles de traitement, qui diffèrent par le type de produits utilisé (agonistes ou antagonistes de la GnRH) et la chronologie d'utilisation de chacun d'entre eux. (60)

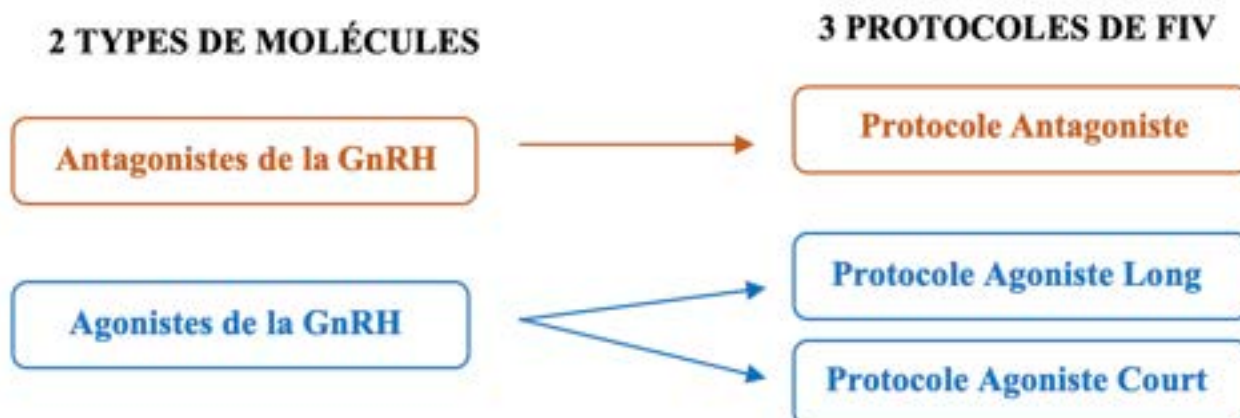


Figure 48 : Les différents protocoles de FIV (16)

Des trois protocoles qui existent, le protocole dit « **antagoniste** » est celui le plus souvent utilisé. Lors du protocole agoniste **court**, le blocage est effectué en même temps que la stimulation (2 prises de médicaments par jour). Quant au protocole agoniste **long**, un blocage est effectué avant la stimulation.

1. Protocole ANTAGONISTE

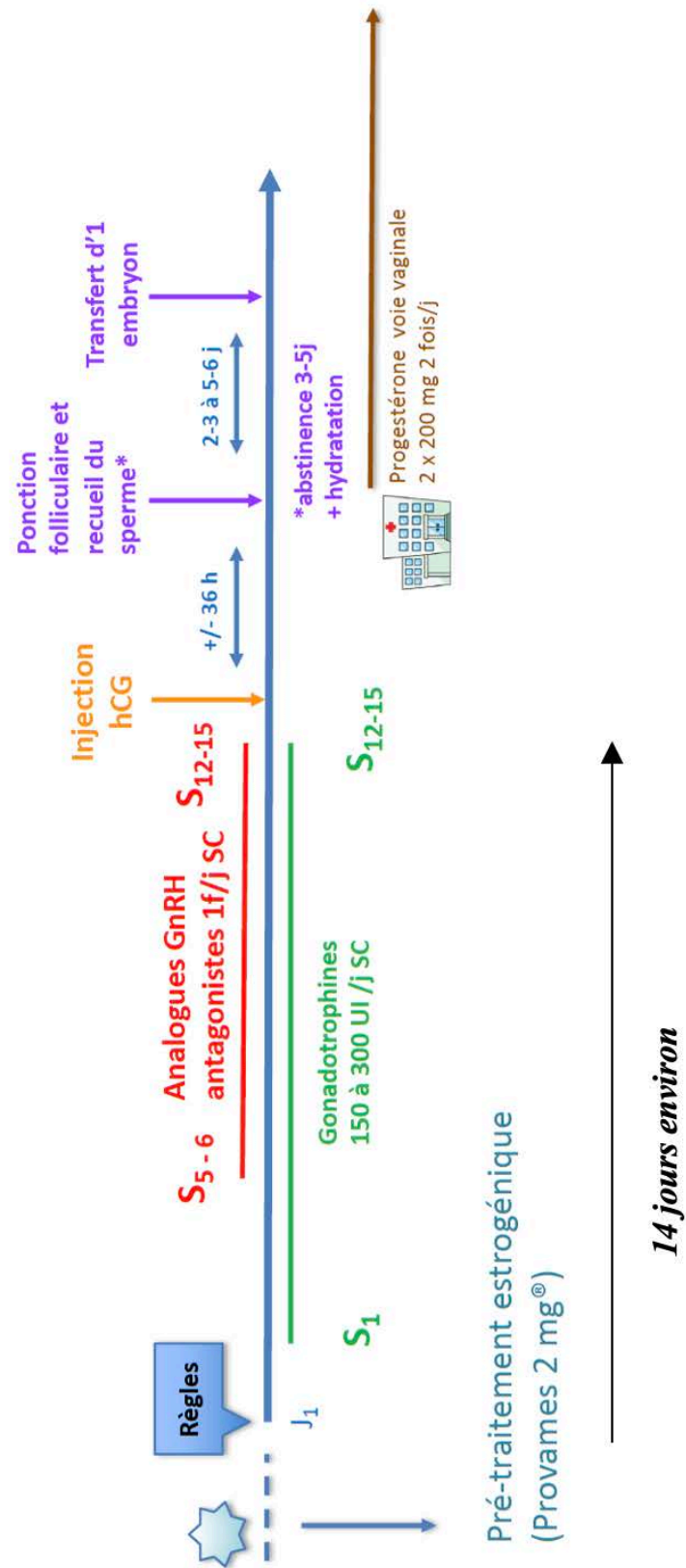


Figure 49 : Schéma récapitulatif du déroulement d'un protocole antagoniste (71)

Le protocole **antagoniste** est le protocole de **1^{ère} intention**, permettant un **recrutement pluri-folliculaire**. Il peut être proposé à toutes les patientes, et en particulier aux patientes ayant beaucoup de follicules sur leurs ovaires. Il consiste à débiter la stimulation des ovaires puis à bloquer l'ovulation spontanée juste avant la ponction des follicules. Les antagonistes de la GnRH bloquent l'activité hypophysaire de manière **immédiate**, entraînant ainsi une **décroissance rapide** de la **LH**. Ils sont administrés juste avant la phase ovulatoire présumée pour inhiber le pic de LH ovulatoire. (9,73)

1.1 Pré-traitement

Habituellement, le protocole débute le 23^{ème} jour du cycle précédent par la prise d'un **pré-traitement** dont le type sera déterminé selon le statut hormonal de la patiente. Le plus souvent le pré-traitement sera **estrogénique** (**Provames[®]** 2 mg matin et soir). Cette première phase de traitement a pour objectif **d'harmoniser la croissance des follicules** présents dans les ovaires, en leur permettant une **meilleure synchronisation**. Les ovaires sont au repos, et le cycle ovarien ne débutera qu'avec l'arrêt du traitement. Ainsi, le traitement permet de débiter la stimulation à une date fixée d'avance. Les injections de FSH stimulant l'ovulation débiteront le lendemain ou le surlendemain de l'arrêt du pré-traitement. (86)

1.2 Injection de gonadotrophines

Le protocole antagoniste démarre le deuxième jour des règles par une injection quotidienne de gonadotrophines (cf. tableaux pages 90 et 91), permettant le recrutement et la maturation folliculaire. (6)

1.3 Injection d'antagonistes de la GnRH

Au moment où le risque d'une ovulation spontanée devient réel, l'injection d'un **antagoniste** du **GnRH** (cf. tableau page 89) est nécessaire. Ainsi, le risque d'ovulation spontanée disparaît et la stimulation des ovaires peut se poursuivre.

Ce protocole a une **durée plus courte** que les agonistes, il est donc plus confortable pour la patiente. De plus, le traitement est mieux toléré que les agonistes, et **diminue** notamment le risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO). (16,75)

2. Protocole AGONISTE

Le but des agonistes (cf. tableau page 85) est de bloquer l'ovulation spontanée qui peut faire échouer le traitement de FIV si elle survient trop tôt. Ainsi, la stimulation ovarienne est maîtrisée en supprimant ce pic de LH endogène et la folliculogenèse obtenue est de meilleure qualité. (16,73,75)

2.1 Protocole agoniste LONG

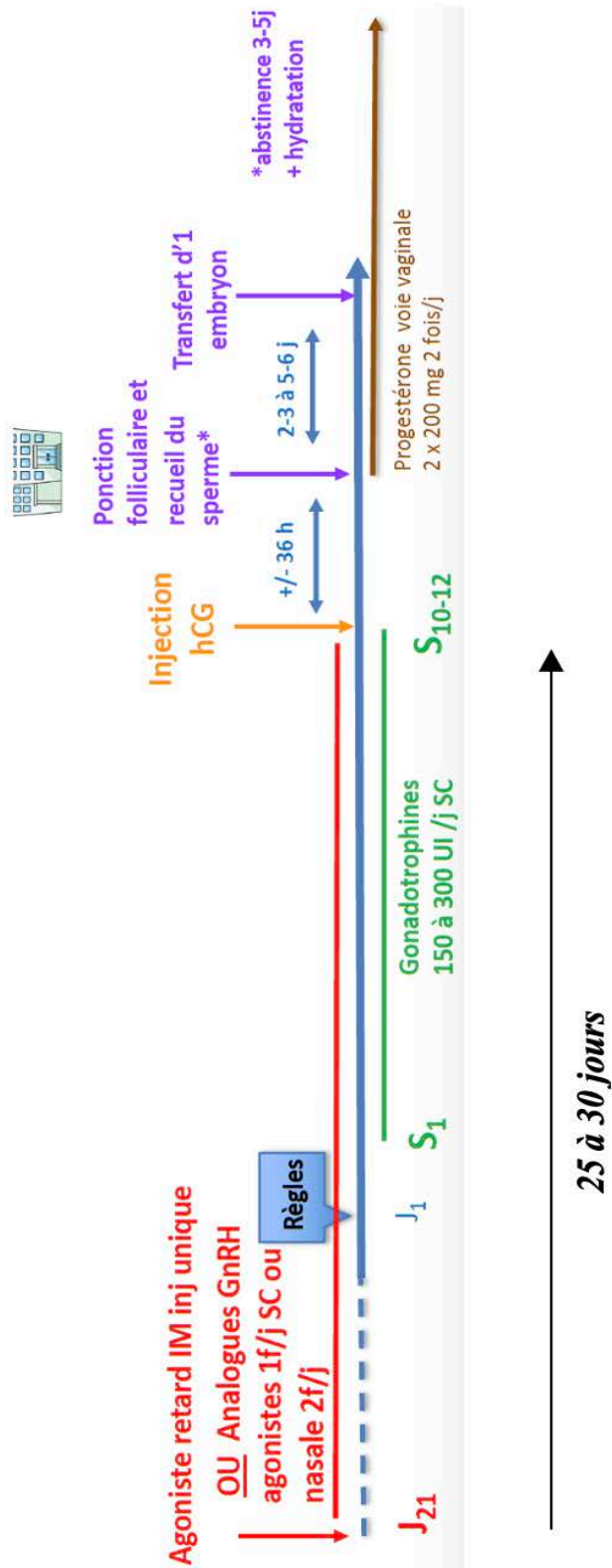


Figure 50 : Schéma récapitulatif du déroulement d'un protocole agoniste long (71)

Dans le protocole **agoniste long**, l'injection préalable d'agoniste de la GnRH permet la désensibilisation hypophysaire complète avant le démarrage de l'administration de gonadotrophines, et donc la mise au repos des ovaires dans un premier temps. Cette désensibilisation nécessite quelques jours en raison de l'effet flare up qui survient en premier. S'en suit une stimulation de l'ovulation tout en poursuivant l'administration de l'agoniste pour éviter une décharge prématurée de LH. Selon la dose d'agoniste administrée on distingue deux sortes de protocoles agonistes longs : le protocole forme **retard** ou forme **quotidienne**.

○ **Forme RETARD**

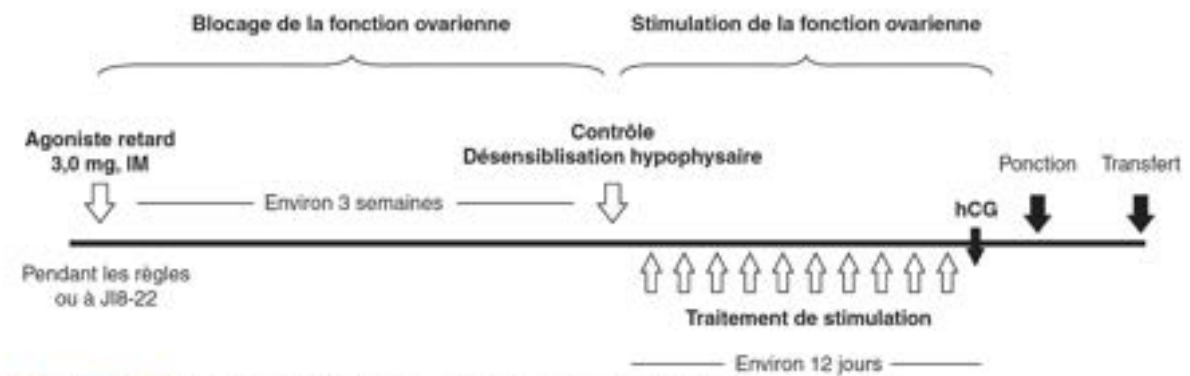


Figure 51 : Schéma d'un protocole long forme retard (87)

Un agoniste retard induit une désensibilisation hypophysaire plus profonde et plus durable utilisant une dose d'agoniste de la GnRH puissante et **unique** : le **Décapeptyl® 3 mg**. L'injection se fait en tout début de règles ou pendant la phase lutéale du cycle précédent.

L'avantage de ce protocole est sa simplicité de mise en œuvre. Cependant, il est souvent associé à des métrorragies fugaces et/ou à des signes d'hypo-estrogénie, liés à la brusque variation hormonale.

- **Forme QUOTIDIENNE**

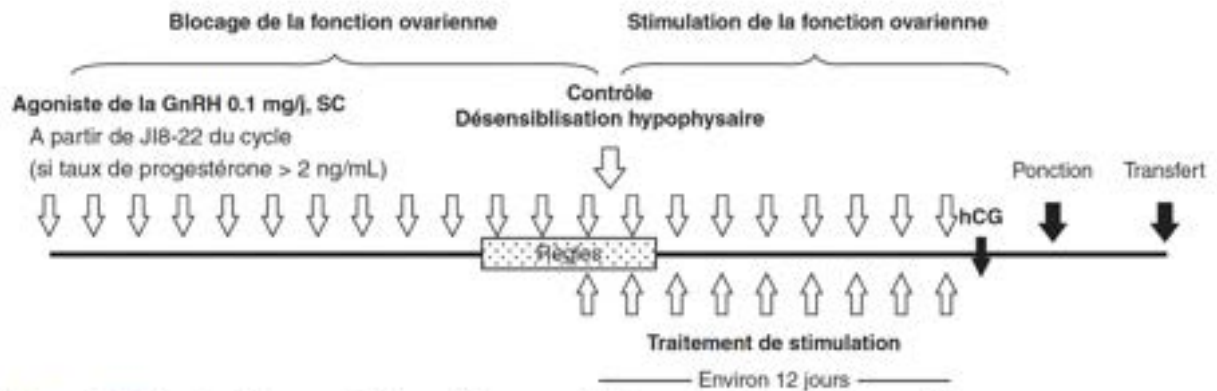


Figure 52 : Schéma d'un protocole long forme quotidienne (87)

Les agonistes engendrent un mini-effet flare-up à chaque administration, jusqu'à ce que l'hypophyse ne réponde plus aux stimuli de la GnRH.

Ce protocole implique des piqûres quotidiennes avec une durée du traitement plus longue.

Les agonistes ayant une **action dose-dépendante**, le freinage obtenu avec un protocole quotidien est moins important et moins durable qu'il ne le sera avec un protocole retard. (6,9,60)

2.2 Protocole agoniste COURT

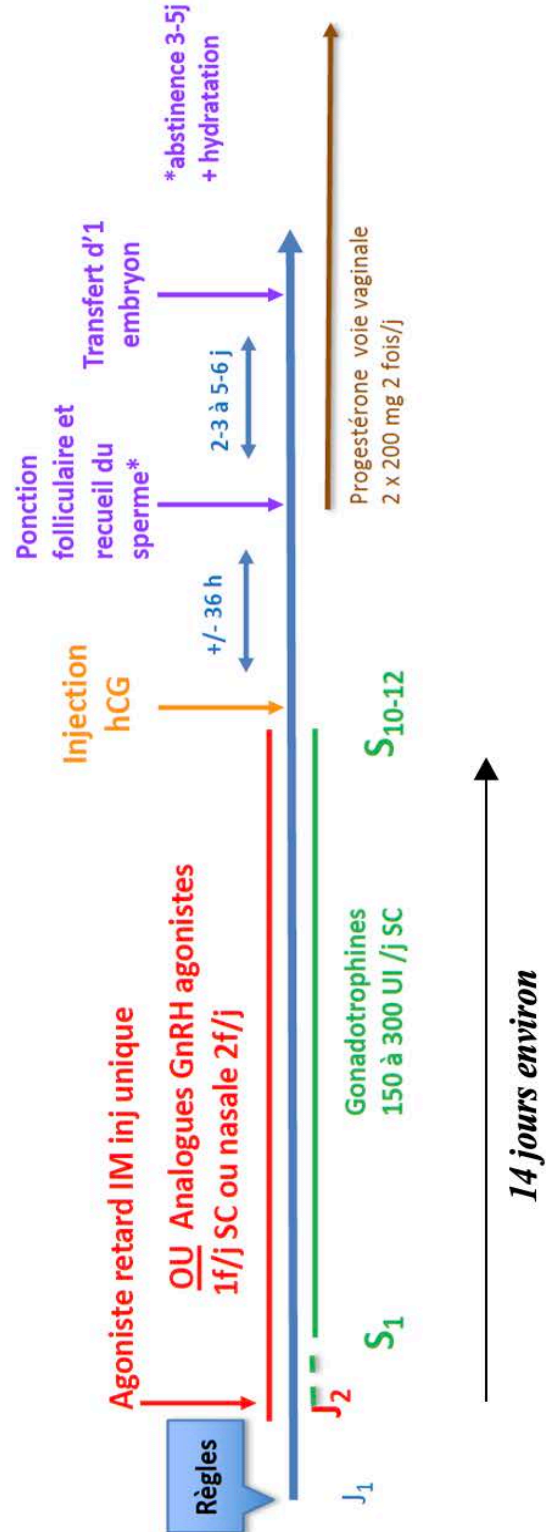


Figure 53 : Schéma récapitulatif du déroulement d'un protocole agoniste court (71)

Le protocole **agoniste court** repose sur l'instauration du blocage hypophysaire **en même temps** que l'administration de gonadotrophines exogènes. Ce protocole puissant consiste à profiter de l'effet flare up de l'agoniste pour augmenter la puissance de la stimulation ; sans passer au préalable par la phase de désensibilisation comme dans le protocole retard.

La **durée** totale du traitement est **plus courte** car il n'y a pas de freinage de l'hypophyse avant la stimulation, ainsi le protocole est plus confortable pour les patientes. Cependant, il engendre un plus faible recrutement folliculaire par rapport aux protocoles longs, s'expliquant par l'hétérogénéité de taille des follicules en début de phase folliculaire. (9,73)

d) Monitoring de l'ovulation

Tous les protocoles nécessitent un suivi régulier, visant à confirmer la bonne croissance des follicules. Le contrôle du degré de maturité folliculaire obtenu après stimulation permet de maîtriser le cycle, d'adapter les doses des traitements et de repérer le jour le plus propice au déclenchement de l'ovulation. Cette surveillance nommée « **monitoring de l'ovulation** » débute en général le 6^{ème} jour après le début de la stimulation et est répété tous les 2-3 jours voire tous les jours. Nous savons que les ovocytes sont contenus dans de petites poches de liquides appelées follicules, dont les deux caractéristiques principales sont utilisées pour suivre l'évolution : la **sécrétion d'hormones (estradiol et LH)**, décelables par **dosages sanguins** à des taux croissants jusqu'à l'ovulation ainsi que l'augmentation régulière de leur taille visible par **échographies endovaginales**. Le dosage de **l'estradiol** permet d'adapter la quantité de gonadotrophines à injecter ; le dosage du taux de **LH**, lorsqu'il augmente, permet de repérer la survenue d'une ovulation précoce. Ce n'est qu'au moment où les images échographiques et les dosages d'estradiol sont satisfaisants que l'injection d'hCG est programmée et l'ovulation ainsi déclenchée. (5,23,27,29,68)

e) Déclenchement de l'ovulation

Le déclenchement de l'ovulation est mis en œuvre selon les données échographiques et le résultat des dosages d'estradiol. Il est réalisé par une **injection unique d'Ovitrelle®** (cf. tableau page 96). Un impératif de la stimulation ovarienne est d'obtenir une **synchronisation** de la **croissance** des follicules. En effet, choisir le meilleur moment pour déclencher sera plus aisé si les follicules ont atteint leur taille de manière homogène. Autrement, le nombre d'ovocytes matures sera certainement impacté et diminué, tout comme le nombre d'embryons obtenus in fine.

Néanmoins, le déclenchement à l'hCG possède l'inconvénient d'être un **facteur de risque majeur d'hyperstimulation ovarienne**. En alternative, un **agoniste de la GnRH** (Décapeptyl® 0,1 mg) peut être utilisé chez les femmes à haut risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Ce procédé plus physiologique que l'hCG est utilisé **uniquement** lors de protocoles **antagonistes**. Son mécanisme d'action provoque un pic endogène de FSH et LH par effet flare-up. C'est ce-dernier qui assure la maturation folliculaire finale et l'ovulation. Avec cette technique, le risque d'hyperstimulation est quasi nul mais la demi-vie étant courte, cela ne lui permet pas de supporter le début de phase lutéale comme le fait l'hCG. Cela peut alors être à l'origine d'une insuffisance lutéale et d'un plus faible taux de grossesses par défaut d'implantation. La durée du protocole du début du traitement de stimulation jusqu'à l'injection d'hCG est en moyenne de **12 jours**. (6,9,27)

f) Recueil des gamètes

1. Recueil d'ovocytes par ponction

La **ponction folliculaire** a lieu juste avant l'ovulation, soit environ 36 heures après l'injection d'hCG. Elle est réalisée en ambulatoire par voie **transvaginale**, sous contrôle échographique et sous anesthésie locale ou générale légère. Une fois les follicules repérés à l'échographie, le médecin les **ponctionne par aspiration** grâce à une aiguille guidée par la sonde endovaginale. Sur chacun des ovaires, le contenu des follicules, constitué de l'ovocyte et du liquide folliculaire, est aspiré. Ce-dernier sera ensuite examiné sous microscope, à la recherche d'ovocytes matures. On estime qu'**en moyenne dix ovocytes sont recueillis** ; mais ce chiffre varie selon divers paramètres inhérents à la patiente tels que son âge, son poids et sa réserve ovarienne. La ponction dure environ 10 minutes, selon le nombre de follicules à aspirer. Lorsqu'une ponction ovocytaire a lieu dans le cadre d'une procédure de PMA, il peut être proposé de réaliser une **autoconservation ovocytaire** dans le même temps. Dans les jours suivant l'intervention, la patiente peut avoir des pertes de sang et ressentir un ballonnement abdominal douloureux, souvent géré par une prescription d'antalgiques. (5,23,27,29,68)

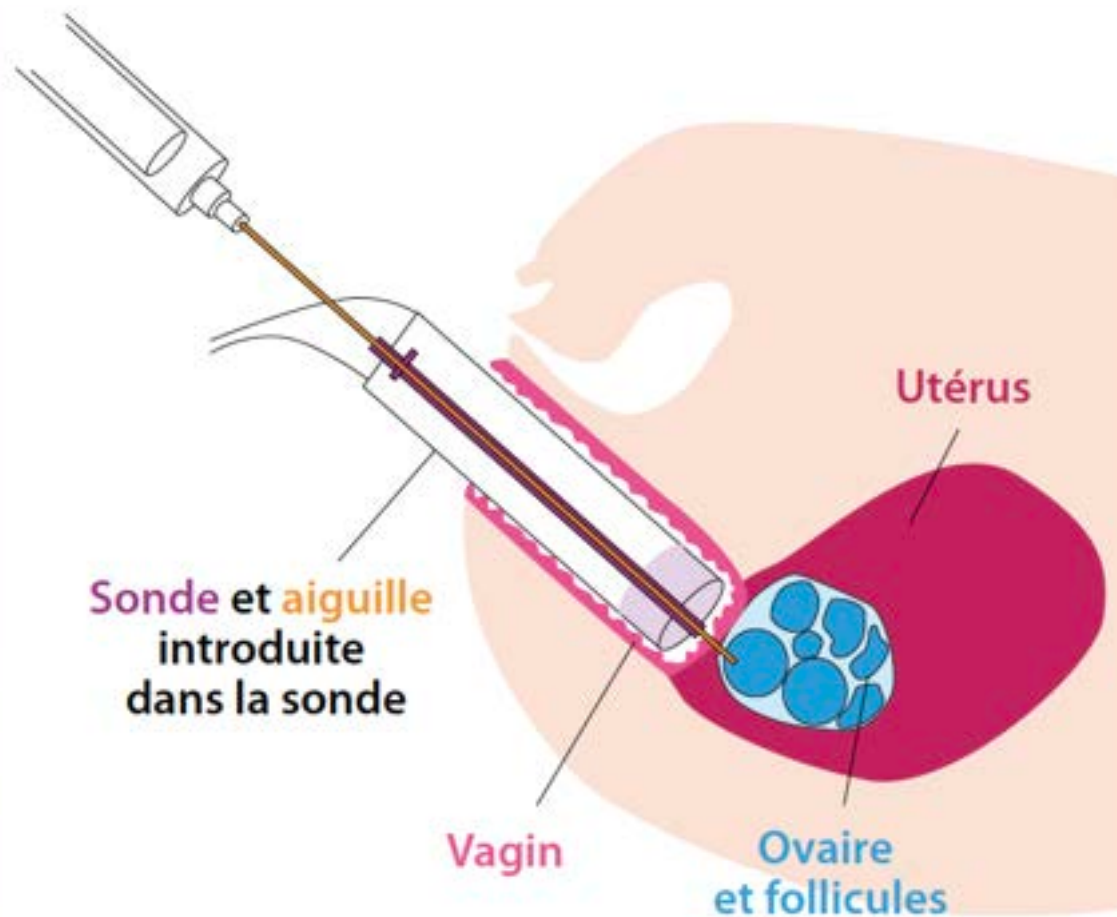


Figure 54 : Schéma d'une ponction folliculaire (29)

2. Recueil et préparation du sperme

Le jour de la **ponction** est effectué le recueil de sperme du conjoint au laboratoire par masturbation. Le but de la préparation est d'éliminer le liquide séminal et de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles et de morphologie la plus typique. Dans certains cas, les spermatozoïdes peuvent être directement préparés à partir de sperme congelé (conjoint ou donneur anonyme) ou à partir d'un prélèvement chirurgical en cas d'azoospermie par exemple.

Le choix du spermatozoïde pour l'injection influence le bon déroulement de la fécondation et du développement embryonnaire. L'opérateur sélectionne les spermatozoïdes les plus mobiles, à la morphologie la plus typique pour réaliser l'injection. Les principales anomalies morphologiques des spermatozoïdes sont observables au grossissement utilisé en **ICSI** (x 400) mais il n'est pas possible de les analyser finement. Dans les années 2000 ⁽⁸⁸⁾, une nouvelle technique de sélection du spermatozoïde est développée. Elle permet l'analyse morphologique de spermatozoïde par utilisation d'un microscope à **très fort grossissement** (x 1000), c'est l'**I MSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected sperm Injection)**. elle permet donc

d'examiner en détails les différentes parties composant les spermatozoïdes (tête, queue, acrosome, noyau ...) et de détecter certaines malformations. Le but est **d'optimiser les taux de fécondation**, le **développement pré-implantatoire**, les **taux d'implantation** et le **déroulement** de la **grossesse** en FIV. (9,72,88,89)

g) Mise en fécondation et culture

1. FIV classique

La fécondation a lieu **in vitro**, c'est-à-dire à l'extérieur du corps féminin. Les spermatozoïdes sont déposés au contact des ovocytes dans une boîte de culture. La **culture embryonnaire in vitro** se déroule en 2 à 6 jours, avec une température contrôlée à 37°C et un pH optimal.

Les embryons sont régulièrement sortis de l'incubateur pour observer leur développement sous le microscope, ce qui permet, selon divers critères morphologiques, d'évaluer leur potentiel d'évolution. Les ovocytes fécondés deviennent des **zygotes** (œufs fécondés), puis des **embryons**. (9,23)

2. FIV ICSI

La FIV-ICSI est une technique différente, couplée à une **micro-injection** qui consiste à injecter directement un seul spermatozoïde dans l'ovocyte mature, à l'aide d'une micropipette. La micro-injection est réalisée par un biologiste, sous contrôle d'un microscope. Elle est renouvelée pour chaque ovocyte mature fécondable. Les ovocytes fécondés sont placés dans une boîte de culture, puis dans un incubateur à 37 °C en vue des étapes suivantes, similaires à celles d'une FIV classique. Cette technique a permis de résoudre divers problèmes d'infertilité masculine puisque seuls quelques spermatozoïdes mobiles sont nécessaires pour obtenir des embryons. (9,23,29,68,72)

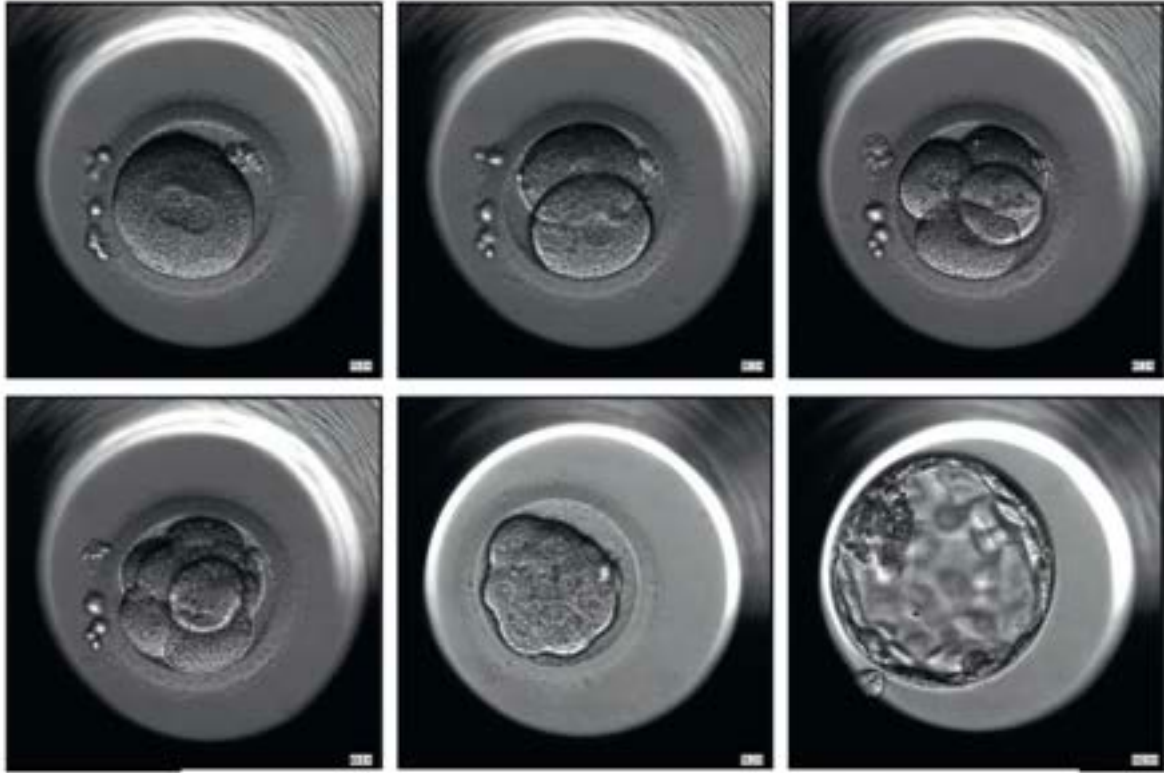


Figure 55 : Observation de l'évolution des embryons en time lapse avec l'EmbryoScope® (9)

h) Transfert in utero du ou des embryons obtenus

1. Transfert d'embryons frais

Un ou plusieurs des embryons développés sont transférés dans l'utérus de la femme, entre **2 et 6 jours post-ponction**. Après observation et choix des embryons, le transfert est réalisé sous contrôle échographique à l'aide d'un cathéter, vessie semi-pleine. Le nombre d'embryons transférés dépend notamment de l'âge de la femme. Il a diminué au cours des dernières années afin de réduire le nombre de grossesses multiples et les diverses complications pouvant y être associées (maternelles et fœtales). Le transfert d'un seul et unique embryon est ainsi passé de 34% des cas en 2012 à 42,3% en 2015 ⁽²³⁾, permettant ainsi de réduire le taux d'accouchements gémellaires. Si le transfert est réussi, l'embryon se développe et s'implante dans la muqueuse utérine. Le 1^{er} test de grossesse sera réalisé 14 jours après l'insémination ou la ponction : s'il s'avère positif il faudra le refaire 2 jours après. (5,9,68,72)

2. Transfert d'embryons congelés (TEC)

Quand le nombre d'embryons de bonne qualité obtenus in vitro est supérieur au nombre d'embryons transférés, il est possible, avec l'accord du couple, de **congeler les embryons surnuméraires**, en vue d'un ou de plusieurs transferts ultérieurs. Il y a une tendance croissante à n'implanter qu'un seul embryon à chaque transfert et à congeler ceux restants pour les cycles suivants en cas d'absence de grossesse (51,8%⁽⁶²⁾ des tentatives de FIV), offrant ainsi des chances de succès complémentaire aux couples. En effet, les décongélations embryonnaires sont en constante augmentation 45,8%⁽⁶²⁾ des tentatives d'AMP hors inséminations intra-utérines en 2020 (contre 41,6 % en 2019). Ce **transfert d'embryons congelés**, connu sous le nom de **transfert différé**, est très utile dans le cadre d'une nouvelle tentative de FIV ou lorsque les parents souhaitent un autre enfant. Elle est également indiquée lorsque les patientes ont un risque d'hyperstimulation hormonale, permettant de réaliser un transfert différé en réduisant le risque. La congélation lente est la méthode la plus ancienne de conservation des embryons. Mais ce procédé n'est pas optimisé et tend progressivement à disparaître au profit de la **vitrification**, qui offre de meilleurs taux de survie embryonnaire et de grossesse. La vitrification est une technique de **congélation ultra-rapide** qui permet d'exposer les embryons à congeler à des substances cryoprotectrices puis de les refroidir très rapidement et de les stocker dans l'azote liquide à $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les structures cellulaires sont intégralement préservées et les taux de survie embryonnaire sont très nettement améliorés. Après décongélation, les embryons pourront être transférés sans qu'il soit nécessaire de réaliser une nouvelle FIV. Les chances de réussite de PMA après décongélation d'embryons sont désormais similaires voire supérieures à ceux obtenus avec des embryons frais. (9,90–92)

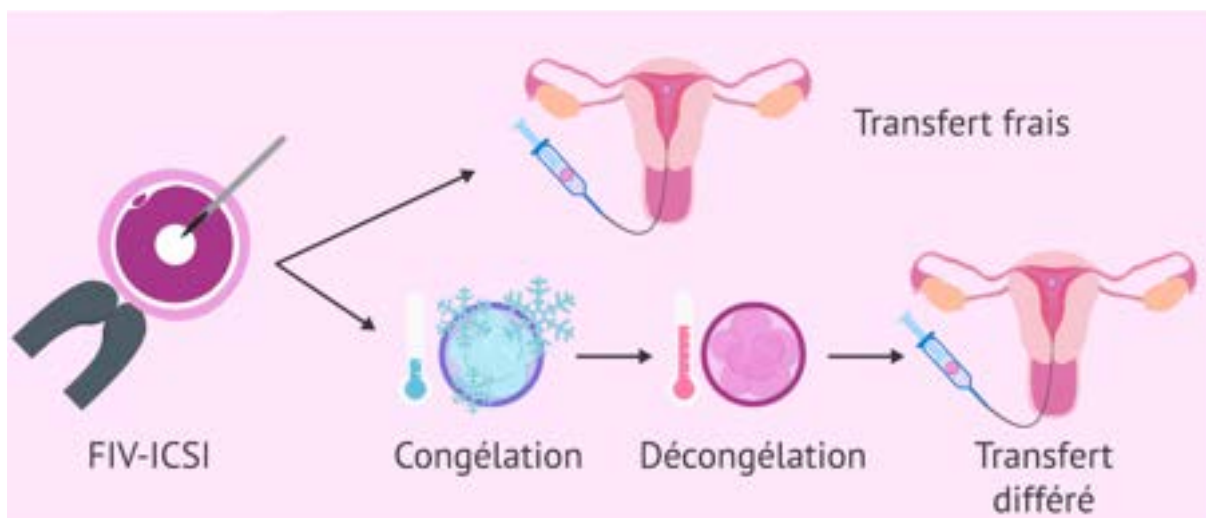


Figure 56 : Représentation d'un transfert d'embryons congelés (92)

i) Soutien de la phase lutéale

La **phase lutéale** définit la période située entre l'ovulation et la survenue des règles ou le début de la grossesse. Suite à l'ovulation, déclenchée naturellement par le pic de LH ou par un apport exogène d'hCG, il y a création du corps jaune dont la fonction majeure est de sécréter de la **progestérone** (sous l'effet de la LH). Celle-ci permet la différenciation et la maturation de l'endomètre, afin de le rendre **apte** à une **potentielle implantation**. (9,16)

1. Progestérone

Le rôle de la **progestérone** en phase lutéale est d'induire des modifications permettant à l'endomètre d'être réceptif 5 à 6 jours après l'ovulation ; d'entraîner une baisse des contractions utérines et d'être favorable à une implantation embryonnaire. Un déficit en progestérone lors de l'implantation ou du début de grossesse peut être à l'origine de fausses couches précoces ou encore d'échecs d'implantation. Dans le cadre d'un protocole, lorsque l'hCG administrée pour le déclenchement diminue, elle sera suivie d'une baisse importante et prématurée des taux de progestérone. Cette situation est différente de celle observée lors d'un cycle menstruel normal, où le pic de progestérone et d'œstradiol est normalement observé en milieu et non pas en début de phase lutéale. De plus, le fait d'avoir stimulé les follicules puis de les avoir ponctionnés, ils seront en partie endommagés. Les différents corps jaunes obtenus auront ainsi une sécrétion moindre de progestérone, inadéquate selon les patientes. Une **supplémentation** de la patiente en **progestérone** est alors recommandée ; débutant soit le soir de la ponction, soit le lendemain.

La progestérone **orale** micronisée a été utilisée comme soutien de la phase lutéale jusqu'à la fin des années 1980, étant la voie la plus confortable pour les patientes mais disposant d'une faible biodisponibilité, dû à l'effet de premier passage hépatique. L'administration de progestérone micronisée par voie **vaginale** (spécialités Utrogestan[®], Progestan[®], Estima[®] notamment) est la **voie préférentielle**, quasi exclusivement utilisée en raison des hautes concentrations utérines engendrées. La dose recommandée varie de **400 à 1200 mg/jour** répartie en deux ou trois prises. Depuis quelques années, on retrouve aussi la voie **sous-cutanée** ou **intramusculaire** (Progiron[®] 25 mg), excellente alternative à la voie vaginale, que l'on peut combiner ou substituer à cette dernière. La supplémentation durera jusqu'au test de grossesse ; s'il est positif, elle sera poursuivie durant 1 à 3 mois. (9,16)

D) Les effets indésirables et complications de la FIV

Lors du traitement pour stimulation ovarienne, des **effets indésirables transitoires** sont fréquents tels que l'apparition de bouffées de chaleur, de douleurs abdominales, de troubles digestifs, de saignements vaginaux ou bien encore d'une prise de poids. Si la stimulation est trop forte, des symptômes plus importants peuvent apparaître : gonflement et douleurs abdominales violentes, troubles digestifs ... (68,75)

a) Hyperstimulation ovarienne (HSO)

L'**hyperstimulation ovarienne (HSO)** est un phénomène recherché lors d'un protocole de FIV afin d'obtenir un nombre important d'ovocytes et donc d'embryons. Le principal risque est que l'**hyperstimulation** devienne **non contrôlée**, complication potentiellement grave survenant entre 3 et 6 % ⁽⁹⁾ des FIV réalisées, selon les études. Cette complication reste **rare**, mais il est indispensable de l'éviter lors du démarrage de tout protocole de stimulation ovarienne. Ce risque est majoré avec les protocoles utilisant les analogues GnRH agonistes (10% des tentatives). Deux types d'HSO sont décrits, selon leur délai d'apparition par rapport à l'administration d'hCG :

- Une forme **précoce** qui apparaît dans les 3 à 7 jours suivant le déclenchement et corrélée à l'intensité de la stimulation ;
- Une forme **tardive** survenant dans les 12 à 17 jours suivant le déclenchement, liée à la survenue d'une grossesse.

Sur le plan clinique, les signes d'HSO peuvent être plus ou moins marqués. L'ovaire va se gonfler, ce qui va se traduire par une **augmentation** de la **taille** des **ovaires** entraînant de **fortes douleurs abdominales**, l'apparition de **kystes ovariens**, une **prise de poids brutale (> 3 kg)**, des nausées, vomissements, diarrhées, des **œdèmes**, un **essoufflement**, un ballonnement abdominal ou bien encore une diminution du volume des urines. La forme la plus sévère toucherait 0,008 % ⁽⁶⁷⁾ des patientes et peut engager le pronostic vital par insuffisance rénale, syndrome de détresse respiratoire aigu ou hémorragie secondaire à une rupture ovarienne.

L'important à retenir pour notre exercice est de **ne jamais prendre en charge à l'officine** une patiente se plaignant de **douleurs abdominales** qui suit un protocole de **PMA** ; on l'envoie consulter son gynécologue en urgence. (9,75,93,94)

b) Grossesses multiples

La fréquence importante des grossesses multiples après une PMA a remis en cause les différentes techniques utilisées et notamment la stratégie des transferts embryonnaires multiples.

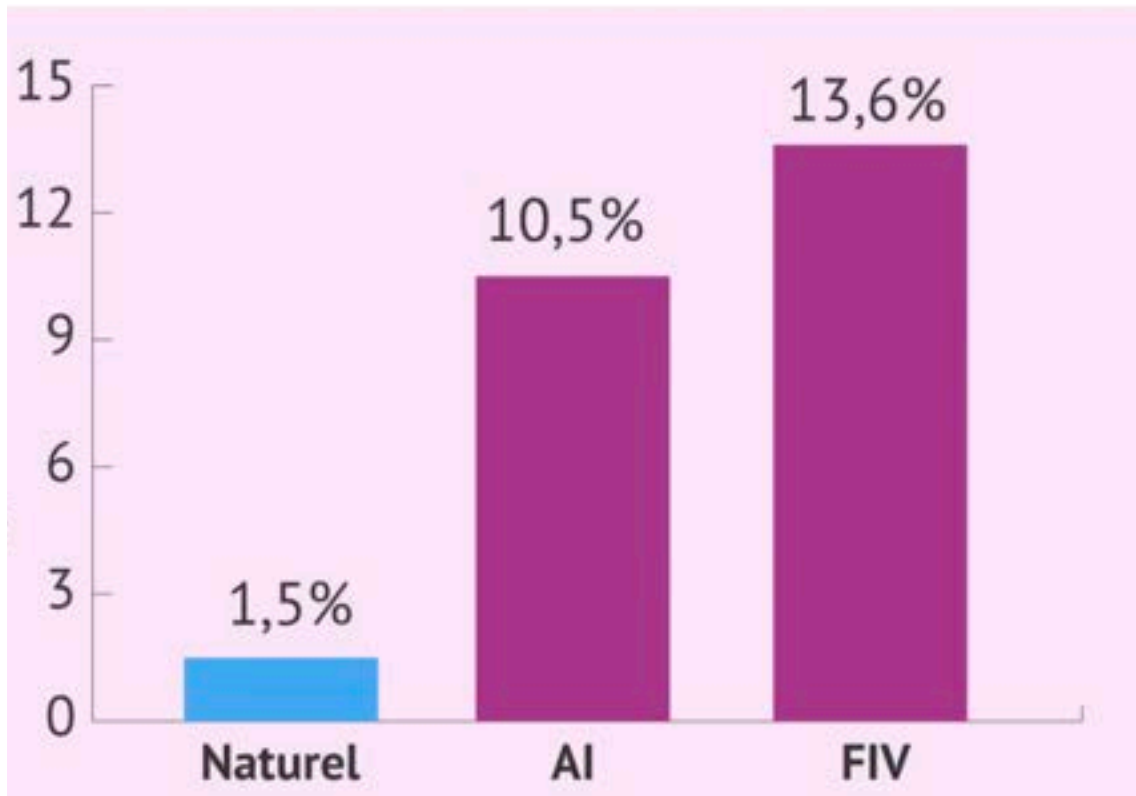


Figure 57 : Probabilité de naissance de jumeaux par procréation assistée avec ses propres ovules selon la Société Espagnole de Fertilité en 2018 (95)

Les principales techniques de PMA sont associées à une probabilité accrue de **grossesses multiples** pour deux raisons principales : la stimulation de l'ovulation afin que plus d'un ovule arrive à maturité dans l'IIU et le transfert de deux ou trois embryons dans le cadre d'une FIV. Une grossesse multiple peut engendrer diverses complications tant chez la maman (hypertension artérielle, diabète, saignements excessifs) que chez les nouveau-nés (prématurité, faible poids à la naissance, perte d'un fœtus). De nombreuses études ont pour but de réduire les potentielles grossesses multiples en recommandant **le transfert d'un seul embryon** dans l'utérus et non plus trois embryons ou plus, comme c'était le cas au début des PMA. En cas de grossesse triple ou plus, il est recommandé de procéder à une réduction embryonnaire, permettant de diminuer la fréquence et la gravité de la prématurité, se faisant le plus souvent jusqu'à obtenir une grossesse gémellaire. Elle se pratique le plus tôt possible, avant

la fin du premier trimestre, dès qu'il est possible de distinguer l'évolution des embryons. Il y a un risque immédiat d'avortement spontané, lié au geste invasif utilisé. (9,72,95)

c) Grossesses extra-utérines

Pour l'anecdote, la toute première grossesse, avant la naissance de Louise Brown, était une grossesse extra-utérine (GEU). Bien que la FIV consiste justement à court-circuiter le passage dans la trompe en transférant directement l'embryon dans la cavité utérine, une implantation en dehors de l'utérus (le plus souvent dans une des trompes de Fallope) n'est pas exclue. Les GEU concernent 1 à 2 % ⁽⁷³⁾ des grossesses en population générale et 2 à 4 % ⁽⁹⁶⁾ des grossesses obtenues par FIV. Les GEU peuvent se produire lorsque l'orientation du cathéter s'approche du fond utérin lors du transfert. De plus, l'embryon ne se fixe pas tout de suite après le transfert et peut ainsi encore migrer aidé par les contractions utérines. Il y a probablement d'autres facteurs favorisant parmi lesquels un mauvais état de la trompe ou encore la stimulation de l'ovulation. (9,96,97)

E) L'accueil d'embryons

Cette partie vient compléter la partie précédente sur le transfert d'embryons congelés. Ces embryons sont la propriété du couple et, à ce titre, ils ne pourront être utilisés qu'en présence et avec accord des deux conjoints. Les couples sont régulièrement sollicités afin de se positionner sur le **devenir de ces embryons** : maintien de la **conservation** pendant cinq ans, **don anonyme** à d'autres couples, don à la **recherche** ou bien **destruction**. Au bout de 5 ans d'inactivité, la destruction des embryons sera effectuée. Lorsqu'un couple n'a plus de projet de FIV (le plus souvent parce qu'elles ont abouti à la naissance d'un ou plusieurs enfants), il peut décider de faire don des embryons congelés à un couple receveur et permettre ainsi à ce dernier de réaliser son projet d'enfant. L'accueil d'embryon, comme tous les dons en France est un acte **gratuit**, **volontaire** et **anonyme**. Le choix du couple donneur est fait après avoir été informés et reçus lors de consultations pluridisciplinaires. Le **délai minimum** de **réflexion** est de **3 mois**, au terme duquel le couple donne son consentement définitif par écrit. Le couple receveur ne peut connaître ni la provenance des embryons ni l'identité du couple à l'origine des embryons. De même le couple donneur ne peut connaître le devenir de ses embryons.

Depuis le 1^{er} septembre 2022, toute personne souhaitant faire un don de gamètes ou d'embryon devra préalablement **consentir** à ce que son **identité** (nom de naissance, prénoms, sexe, date et

lieu de naissance) et ses **données non identifiantes** (situation familiale et professionnelle, caractéristiques physiques, motivations) soient communiquées aux enfants issus de ces dons, s'ils en font la demande à leur majorité. L'accueil d'embryons permet de donner espoir à des couples qui n'ont, la plupart du temps, jamais pu bénéficier d'un transfert embryonnaire. Le parcours de PMA du couple donneur donne un réel sens à ce don d'embryons, étant en mesure de s'identifier au couple receveur. Les représentations liées aux donneurs évoquent l'altruisme et la générosité nécessaire au don. Le message suivant laissé par un couple devenu parent grâce à la PMA, puis ayant fait don de ses embryons résonne en ce sens : « *Nos enfants ne nous appartiennent pas. Nous avons simplement la chance de les accueillir et de les accompagner un moment. Personne ne mérite ni ne démerite à priori. ~A tous ceux qui attendent ~* » (98–100)

PARTIE 4 : DÉLIVRANCE ET CONSEILS À L'OFFICINE

I) Prise en charge des tentatives de PMA

A) En France

Les actes de PMA sont pris en charge à **100 % par l'Assurance maladie** jusqu'au **43^{ème} anniversaire** de la mère, pour **au maximum** ⁽⁶⁷⁾ :

- **6 inséminations artificielles**
- **4 FIV**

Cette prise en charge est la même pour toutes les situations (couples hétérosexuels, couples formés de 2 femmes ou femme non mariée).

B) A l'étranger

La PMA peut être réalisée dans un autre pays européen que la France, et également en Suisse. Elle est prise en charge par l'Assurance maladie sous certaines conditions, dépendant du pays dans lequel sera effectuée la démarche : État membre de l'Union européenne (UE), de l'Espace économique européen (EEE), Suisse, ou hors UE/EEE/Suisse.

a) Assistance médicale à la procréation dans un état de l'UE/EEE ou en Suisse

Une **autorisation préalable** du Centre National des Soins à l'Étranger (**CNSE**) est exigée pour permettre la prise en charge des soins de PMA par la caisse d'assurance maladie.

L'autorisation de prise en charge est liée au respect de certaines conditions :

- Seuls les soins autorisés et remboursés en France peuvent faire l'objet d'une demande à l'étranger ;
- La prise en charge des soins est prévue par la réglementation française ;
- La patiente n'a pas pu obtenir un traitement identique ou présentant le même degré d'efficacité en France dans un délai acceptable sur le plan médical ;
- Les soins envisagés sont appropriés à l'état de santé.

※ **Étape 1** = Consulter son **gynécologue habituel** qui définira la technique de PMA en tenant compte du projet parental, du bilan médical de fertilité des deux parents et des soins de PMA déjà réalisés auparavant. Après un mois de réflexion des futurs parents, il rédige un **certificat** qui précise :

- La technique requise et son indication ;
 - Les soins de PMA déjà réalisés (dates, techniques et résultats avec dosage des béta-HCG) ;
 - Le motif de recours aux soins à l'étranger ;
 - L'absence de contre-indication médicale à la réalisation de cette technique ;
 - La délivrance de toutes les informations nécessaires.
- * **Étape 2 = Choisir un établissement de santé** et demander un devis qui doit comporter le nom de la patiente et la technique de PMA demandée.
 - * **Étape 3 = Envoyer le dossier complet au CNSE.**
 - * **Étape 4 = Décision** de prise en charge du CNSE dans un **délai de 14 jours** à compter de la réception de la demande.

(70,101)

II) Le rôle du pharmacien d'officine

Relais entre hôpital, ville et patients, les pharmaciens d'officine sont un point de repère fixe et ont une place importante dans l'accompagnement des femmes et plus largement des couples dans la mise en place des différents protocoles de procréation médicalement assistée. Accueillir avec bienveillance, ouvrir un espace de dialogue avec les couples, être à l'écoute et attentif à leurs divers besoins sont notamment les défis qu'un pharmacien doit relever lors de la prise en charge d'un protocole de PMA au comptoir. Les protocoles mis en place sont souvent complexes par le nombre de médicaments prescrits, le mode d'administration ainsi que les moments de prise, rythmés par le cycle de la femme. Une des clés du succès est d'obtenir une compréhension maximale de la patiente, nécessaire pour gérer rigoureusement son traitement et améliorer l'observance. (102)

A) Repérage des couples en difficulté au comptoir

Une des nombreuses missions du pharmacien, en tant que professionnel de santé de proximité, est sa mission de **prévention**. La connaissance de ses patients lui permet de repérer et d'identifier plus aisément des couples vulnérables, pour lesquels une main tendue pourrait bien changer le cours de leur vie. Des achats récurrents et fréquents de tests d'ovulation, de compléments alimentaires ou bien encore de vitamines favorisant la conception peuvent amener le pharmacien à questionner la patiente sur un éventuel projet de grossesse et à l'orienter vers un médecin, un gynécologue ou bien encore un psychologue.

B) Dispensation aux patientes

Lors de la **dispensation**, notre rôle est d'analyser la stratégie thérapeutique mise en place et d'être en mesure de l'expliquer à la patiente.

1. Analyse réglementaire

Les gonadotrophines et analogues de la GnRH sont des **médicaments à prescription restreinte**. La **prescription** et le **renouvellement** de ces traitements sont **réservés** aux spécialistes en **endocrinologie, gynécologie et obstétrique**. Il est important de vérifier ce point avant de délivrer les traitements.

2. Compréhension du traitement

Le besoin d'être informé est prépondérant pour les couples en parcours de PMA. Les traitements utilisés sont contraignants et modifient le quotidien des patientes. Ils peuvent être source d'anxiété et de questionnements, pouvant ainsi altérer l'attention et la mémorisation des patientes au comptoir. Ainsi, il est primordial de s'assurer de la **bonne compréhension du protocole** lors de chaque délivrance.

Délivrer en toute **confidentialité** permet de rassurer la patiente ; on peut lui proposer de s'installer dans une salle ou à un comptoir isolé, plus propice au calme et à l'écoute. La clé est d'expliquer le traitement étape par étape, pour que la chronologie soit claire dans son esprit. Il est important de laisser les patientes prendre le contrôle de leur parcours et ne pas les laisser subir le traitement. Pour cela, nous rappelons le rôle de chaque spécialité prescrite, la voie d'administration, le moment de prise, les posologies ...

Le principe fondamental à rappeler à la patiente est : **1^{er} jour des règles = 1^{er} jour du cycle**. C'est généralement à partir de là que tout le traitement se met en place par la suite.

Le rendez-vous avec le médecin spécialiste est source d'inquiétude et de panique, souvent amplifié par des explications trop complexes. L'idée principale à garder en tête est de ne pas laisser la patiente spectatrice mais de la faire participer de manière active à la délivrance en lui posant des questions ouvertes pour entamer un dialogue, telles que : « *Avez-vous des questions ? Souhaitez revenir sur certains points et/ou les approfondir ? Quelque chose ne vous a-t-il pas semblé assez clair dans mes explications ?* ». Si nous jugeons cela nécessaire, il est possible d'établir un plan de prise détaillé en collaboration avec la patiente.

3. Disponibilité des traitements prescrits

Les protocoles de PMA sont des protocoles nécessitant une grande précision d'administration. Dépendant du cycle de la femme et de résultats biologiques, les patientes viennent souvent chercher leur traitement au dernier moment. La grande majorité des pharmacies ne disposent pas des traitements dans leur stock (coût important de certains traitements et grande diversité des molécules utilisées) sauf si elle se situe à proximité d'un centre de PMA. Il est alors de notre ressort de tout faire pour **s'assurer de la disponibilité** du traitement et l'obtenir au plus vite en quantité suffisante (anticiper les problématiques liées au week-end). Il est important de demander à la patiente de prévoir quelques minutes de disponibilité au moment où elle reviendra chercher son traitement. On évite au maximum les retraits rapides et on s'assure à nouveau que le protocole ait bien été assimilé.

4. Facturation des traitements

Le médecin en charge du protocole fait une **demande d'exonération** à 100% des soins à la sécurité sociale pour que les traitements liés à la PMA soient entièrement pris en charge et, pour chacun des actes le nécessitant, il effectue une demande d'Entente Préalable. L'assurance maladie dénomme cette prise en charge totale le « **100% stérilité** ». Cette appellation est mal appropriée et très dévalorisante ; ramenant les patientes de manière directe et brutale à leur pathologie. Ceci est ensuite mentionné sur l'ordonnance et au comptoir, il est de notre ressort de s'enquérir de la validité de cette exonération pour effectuer notre délivrance et facturation correctement, tout en restant discret. (67,103)

5. Mode d'injection des traitements

La majorité des médicaments utilisés sont à administrer par **voie sous-cutanée**, dans une couche de tissu adipeux entre la peau et le muscle. Une ordonnance peut prévoir le passage d'une infirmière à domicile, permettant de rassurer la patiente pour la première injection, souvent très appréhendée (peur de ne pas savoir utiliser le dispositif, d'avoir le mauvais geste, de faire mal, d'injecter la mauvaise dose ...). Cependant, les injections sont très faciles à réaliser soi-même après avoir reçu une formation, habituellement proposée par les sages femme et/ou infirmières des différents centres de PMA. Lors de la délivrance, nous devons demander à la patiente qui réalisera ses injections et si besoin, nous pourrons lui fournir des cartes d'infirmière à domicile. Le rythme des injections nécessite d'organiser sa vie professionnelle et sociale autour du traitement ; ainsi, l'apprentissage de l'auto-injection permet au moins de s'affranchir de la

contrainte quotidienne d'un passage infirmier. C'est pour cela que la grande majorité des patientes choisit d'ailleurs **l'auto-injection** (ou l'injection par le conjoint) pour la suite du traitement.



Figure 58 : Les 5 étapes de l'auto-injection des traitements (104)

Le site d'injection sous-cutané le plus courant se situe dans la partie inférieure de **l'abdomen**, à un ou deux pouces sous le nombril ou bien dans le **haut de la cuisse**. Nous lui rappellerons

quelques conseils de base permettant de minimiser la douleur à l'injection tels que **sortir** les médicaments **du frigo 15-30 min avant** l'injection pour éviter que le produit à injecter ne soit trop froid. De plus, il est bénéfique de procéder à un **léger massage circulaire** (à l'aide d'une compresse alcoolisée) afin d'aider le médicament à se disperser après l'injection. (104–106)

6. Horaire d'injection

Les injections de gonadotrophines et analogues de la GnRH sont réalisées de préférence **le soir entre 18h et 21h** à peu près à la même heure chaque jour car les doses injectées sont adaptées le soir même selon les résultats du monitoring effectué dans la journée.

Nous rappelons également à la patiente que l'injection d'**Ovitrelle®** se fait à une heure précise (même si cela nécessite d'être fait au milieu de la nuit), définie par le médecin, car elle conditionne l'heure de la **ponction ovocytaire** réalisée **36h après**.

7. Matériel nécessaire

Il est important de rappeler les **modalités de conservation** des produits à la patiente, notamment pour ceux devant être conservés au réfrigérateur. De plus, nous nous renseignons sur le temps de transport afin de lui fournir, si nécessaire, des pochettes isothermes.

Lors de la délivrance, il est important de faire le point avec la patiente sur le matériel nécessaire aux injections à la maison. Selon les produits délivrés, nous devons vérifier si ceux-ci sont prêts à l'emploi ou s'ils nécessitent l'usage de **matériel pour l'injection**, notamment :

- **Seringue** d'un volume suffisant ;
- **Aiguille** pour la **reconstitution** ;
- **Aiguille** pour **l'injection SC** (sauf pour Décapeptyl® LP en IM) ; l'aiguille utilisée pour les injections SC est plus courte et plus fine que celle utilisée pour une IM ;
- Collecteur de déchets **DASRI** ;
- **Compresse** et **alcool 70°**.

En tant que professionnel de santé, nous devons aussi éduquer la patiente à la **gestion des déchets** générés par son traitement. Il ne faut jamais jeter les déchets piquants (aiguilles, seringues ...) dans la poubelle ménagère. Lors de la délivrance du traitement injectable, nous fournissons une **poubelle jaune DASRI** gratuite, dans laquelle la patiente éliminera tous ses déchets piquants, coupants et tranchants. Une fois pleine, elle nous la ramènera à la pharmacie pour destruction en échange d'une nouvelle vide. N'oublions pas de préciser à la patiente que

les aiguilles sont à usage unique et qu'elles doivent immédiatement être jetées dans le collecteur après utilisation (sans remettre le capuchon afin d'éliminer tout risque de piqûre).

8. Gestion des effets indésirables

En général, il nous est assez aisé de se souvenir des femmes ayant entamé un protocole de PMA à l'officine. Cela notamment dans le but de suivre leurs délivrances et d'être en mesure de repérer les signes d'alerte liés à de potentiels **effets indésirables** de leur traitement. Si la patiente se plaint de symptômes tels que des douleurs abdominales importantes, une prise de poids rapide, des œdèmes ou bien encore une dyspnée, nous devons immédiatement suspecter un **syndrome d'hyperstimulation ovarienne** et l'envoyer consulter afin d'obtenir un avis médical. D'autres signes tels que des tensions abdominales, une sensation d'inconfort ou des nausées sont fréquents mais ne sont pas inquiétants.

C) Gestion psychologique du parcours d'infertilité pour le couple

La **découverte de l'infertilité** peut être vécue comme un **traumatisme** mêlant divers sentiments tels que la déception, la révolte, la culpabilité, la détresse, l'incompréhension, l'injustice, la recherche absolue d'une cause, l'angoisse de l'avenir pouvant parfois aller jusqu'à ressentir des sensations proches de celles du deuil. La proposition d'accompagnement par un protocole de PMA mêle espoir et impatience, même si ce parcours médical est relativement pesant et angoissant, nécessitant souvent plusieurs tentatives. Les techniques de PMA sont lourdes à assumer, au niveau **physique** mais surtout **psychologique**. Sur le plan physique, la fatigue et la douleur occasionnées par certaines étapes du traitement, notamment la ponction ovocytaire ou bien les effets secondaires des traitements hormonaux, ne sont pas négligeables. Psychologiquement, l'annonce d'une infertilité est perçue comme une atteinte narcissique, compliquée à vivre pour les personnes y étant confrontées. La **prise en charge** est **complexe** et essentiellement centrée sur les femmes, qui en assument une grande partie (analyse du cycle menstruel, traitements, rendez-vous médicaux, échographies, prises de sang, injections, attente des résultats ...). Afin de se sentir soutenue et de vivre cette période le plus sereinement possible, il est nécessaire que le conjoint prenne entièrement sa place dans ce parcours.

La **charge émotionnelle** générée par l'attente, les espoirs, les échecs et les désillusions est forte. **L'extension de l'indication du recours à la PMA depuis septembre 2021** a fait exploser les demandes et les délais de prise en charge sont de plus en plus longs, générant un stress supplémentaire pour les couples. **L'échec** d'une tentative met fin à un espoir d'enfant et plonge

les couples dans un sentiment d'impuissance et de déception, entraînant un retour en arrière dans le processus et éliminant une chance de tentative. Pour les femmes qui arrivent à tomber enceinte, la peur que tout s'arrête du jour au lendemain reste, malgré tout, omniprésente. C'est cette alternance constante d'émotions positives et négatives qui est extrêmement déstabilisante pour les couples, d'autant plus lorsque les tentatives se suivent et se ressemblent ...

Pour toutes ces raisons, la plupart des centres de PMA proposent des consultations avec un **psychologue**, nécessaire pour vivre cette période compliquée. Dans tous les cas, il est primordial de faire le point avec l'équipe soignante sur le vécu du traitement et les éventuels effets indésirables ressentis. En tant que **pharmacien d'officine**, nous sommes un **soutien psychologique** mais aussi **technique**. Notre proximité avec les patients peut nous amener à être placé comme personne de confiance et à apporter une première écoute attentive.

Acteur de premier plan, nous sommes en mesure de dépister une difficulté à gérer la situation ou bien un effet indésirable (telle une hyperstimulation ovarienne). Lorsque cela est nécessaire, nous pouvons orienter les patients vers une association de soutien, un psychologue, le médecin traitant, le gynécologue ... Les femmes ayant réussi à avoir un enfant, souvent après un long combat, qualifient souvent leur progéniture de « miracle », reflétant ainsi la difficulté du parcours. (61,102)

a) **Savoir s'adapter aux patients**

Tous les patients sont différents dans leur approche et tous ne souhaitent pas se livrer. La façon de vivre son parcours de PMA et de la partager est très personnelle. Il est primordial de **s'adapter** à la personne en face de nous. Pour cela, il faut être en mesure de détecter assez rapidement dans quel état d'esprit se trouve notre patiente.

- Certaines patientes vont se présenter au comptoir en étant neutres, sans émotion particulière. Nous pouvons tenter une approche en posant des questions ouvertes telles que « *Comment vous sentez-vous ?* », « *Comment vivez-vous cette période ?* ». Elle doit sentir que nous pouvons leur apporter un soutien technique et/ou psychologique ou bien juste une écoute, si toutefois le besoin s'en fait sentir.
- D'autres patientes vont montrer leur désarroi sur leur visage, sans forcément chercher à engager une conversation au comptoir. Ouvrir un dialogue en face-à-face au comptoir avec le pharmacien peut être très compliqué pour certaines patientes, par manque de temps et surtout de confidentialité. La stratégie n'est surtout pas de questionner de

manière brutale et frontale, ce n'est pas le moment. Il faut faire preuve de tact et montrer que notre porte reste ouverte, dès que la patiente en ressentira le besoin. Nous pouvons lui montrer notre attention en par des phrases telles que : « *Sachez que nous sommes disponibles pour parler des difficultés que vous pouvez rencontrer, si vous le souhaitez ou si vous en ressentez le besoin* ». Même si elles ne s'ouvrirent pas de suite à nous, on établit une **relation de confiance** pour les prochaines délivrances. Dans ce genre de situation, rester silencieux n'est pas la solution car certaines femmes risquent de se sentir gênées et de penser que le sujet est tabou.

- Certaines patientes, psychologiquement atteintes par ce parcours de PMA, sont très émues voire fondent en larmes au comptoir ou se confient spontanément sur leurs divers problèmes. Elles ne doivent sentir aucun jugement de notre part mais se sentir écoutées et comprises. Dans ces cas-là, nous essayons de les orienter vers un dispositif de soutien et d'accompagnement de type associatif soit vers un psychologue ou son médecin traitant ...

Il est primordial de conseiller aux patientes de prendre un maximum de recul et de garder un état d'esprit toujours positif. Pour cela, il est important qu'elles conservent des activités, des moments plaisants ainsi que des projets à court et moyen terme. (60,101)

III) Analyse pharmaceutique d'ordonnances délivrées à l'officine

Dans cette partie pratique, nous analyserons diverses ordonnances provenant de patientes d'officine incluses dans des protocoles de FIV. Nous détaillerons l'analyse réglementaire, la stratégie thérapeutique utilisée ainsi que la délivrance et les principaux conseils à leur prodiguer.

A) Protocole antagoniste court programmé

Centre Hospitalier - Pays d'Aix

UNITE DE PROCREATION MEDICALE ASSISTEE ET DE PREVENTION DU RYTHME MENSTRUEL
Centre Hospitalier des Pays d'Aix
Avenue Pasteur - 13125 Aix en Provence Cedex 03
Téléphone : 04 91 22 44 44
Fax : 04 91 22 44 44

Simulation : FEMES 173
Protocole : Court programmé

Aix en Provence, le 1 décembre 2020

Madame [REDACTED]
N° de dossier : 4-6-17360

- Menopur 600 : 107.5 UI, tous les jours, du 53 au 57. Plus le nombre d'ovules sera communiqué par téléphone après chaque prise de sang et/ou échographie (à renouveler si nécessaire, jusqu'à 1200 UI)
- Provames 2 mg : 1 comprimé(s), tous les jours Matin et soir, de 53 à 57, renouvelable jusqu'à 3 mois de traitement.
- acide folique 0.4 : prendre 1 cp, tous les jours, en continu. Traitement pour 3 mois.
- Duphaston : 1 comprimé(s), tous les jours, Matin, midi et soir commencer le soir de la ponction pendant 2 semaines. A renouveler 2 mois si test de grossesse positif.
- PYREMADEL Gé 0.25 1 AMP : 1 ampoule(s). Le jour de début vous sera communiqué par téléphone, puis l'injection sera à réaliser tous les jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation. 3 ampoules (A renouveler jusqu'à 6 ampoules)
- OVITRELLE Stylo : 250 UI pour déclencher l'ovulation. Cette injection doit être réalisée à un horaire précis. Le jour et l'heure de l'injection vous seront précisés par téléphone. (Horaire de nuit)
- ZYNA 0 80000 : 1 ap-ee, 1 fois
- betadine : douche bétadinée, y compris les cheveux, la veille et le matin de l'intervention

Docteur [REDACTED]
Assistant Infirmière
Gr. Accouchement

N° de dossier : [REDACTED]
INJECTIONS A REALISER EN SOUS-CUTANE AVANT 20H PAR INFIRMIERE D.E. Il est impératif que vos sérologies (vous et votre conjoint) datent de moins d'un an ainsi que la spermoculture date de moins de 6 mois avant tout début de traitement. Contactez le centre clinique d'AMP dès les premiers jours des règles au : 04 91 22 44 44 100% ALD

N° de Finess : [REDACTED]

Figure 59 : Ordonnance originale d'un protocole antagoniste court

Mme CA. D.

Menopur 600 : 187.5 UI, tous les jours, du S1 au S7, Puis le nombre d'unités vous sera communiqué par téléphone après chaque prise de sang et/ou échographie (à renouveler si nécessaire jusqu'à 4000 UI)

Provames 2 mg : 1 comprimé, tous les jours, matin et soir, de J25 à S1.
Renouvelable jusqu'à 3 mois de traitement.

Acide folique 0,4 : prendre 1 cp, tous les jours, en continu. Traitement pour 3 mois.

Duphaston : 1 comprimé, tous les jours, matin midi et soir commencer le soir de la ponction pendant 2 semaines. A renouveler 2 mois si test de grossesse positif

Fyremadel gé 0.25 1 AMP : 1 ampoule. Le jour de début vous sera communiqué par téléphone, puis l'injection sera à réaliser tous les jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation. 3 ampoules (A renouveler jusqu'à 6 ampoules)

OVITRELLE stylo : 250 UI pour déclencher l'ovulation. Cette injection doit être réalisée à un horaire précis. Le jour et l'heure de l'injection vous seront précisés par téléphone. (Horaire de nuit)

Zyma D 80 000 : 1 ampoule, 1 fois

Bétadine : douche bétadinée, y compris les cheveux, la veille et le matin de l'intervention

Dr C. G.

Injections à réaliser en sous-cutané avant 20h par infirmière D.E. Il est **impératif** que vos sérologies (vous et votre conjoint) datent de moins d'un an ainsi que la spermoculture date de moins de 6 mois avant tout début de traitement. **Contactez le centre clinique d'AMP dès le premier jour des règles au : 04 42 33 55 66 100% ALD**

Figure 60 : Reproduction de l'ordonnance originale de prescription du protocole court programmé

a) Réglementaire

Cette ordonnance émane de l'unité de procréation médicalement assistée et de fertilité du pays d'Aix. La prescription de Menopur®, Fyremadel® et Ovitrelle® est **réservée à certains spécialistes** dont les gynécologues comme c'est le cas ici, l'ordonnance est donc bien recevable.

b) Stratégie thérapeutique

La patiente est dans son premier cycle de FIV. En analysant l'ordonnance, on remarque immédiatement la prescription de Provames® comme pré-traitement et de Fyremadel®, un antagoniste de la GnRH. Il semblerait donc que la patiente soit incluse dans un protocole FIV **antagoniste** (**court** programmé comme indiqué sur l'ordonnance).

c) Analyse du traitement

1. Pré-traitement estrogénique : Provames® 2 mg comprimés

2 comprimés par jour (1-0-1) jusqu'à S1 (c'est-à-dire jusqu'au 1^{er} jour de traitement de **stimulation**). L'objectif est de permettre une **meilleure synchronisation de croissance** entre les follicules. Le cycle ovarien ne débutera qu'avec l'arrêt du traitement et les injections de stimulation seront effectuées le lendemain ou le surlendemain.

2. Stimulation de la croissance folliculaire : Menopur® 600 stylo prérempli

La patiente doit s'administrer 187,5 UI tous les jours du S1 au S7.

$$187,5 \text{ UI} \times 7 \text{ jours (S1} \rightarrow \text{S7)} = 1313 \text{ UI} = 3 \text{ stylos préremplis de } 600 \text{ UI}$$

A partir du S7, le nombre d'unités sera à adapter selon les résultats du monitoring (il débutera au S7 puis sera normalement effectué tous les 3-4 jours) donc nous ne pouvons pas savoir à l'avance de combien d'unités exactes aura besoin la patiente.

Pour le moment, nous pouvons délivrer seulement 3 stylos de Menopur soit 1800 UI. Si cela n'est pas suffisant pour couvrir toutes les injections à partir du S7, la patiente aura la possibilité de venir faire renouveler son traitement (jusqu'à 4000 UI maximum comme précisé sur l'ordonnance). Cela n'est pas forcément intuitif pour la patiente, d'autant plus que l'on sait que c'est sa première tentative de FIV. Nous prenons ainsi le temps de bien lui expliquer et nous lui indiquons de conserver son traitement au **réfrigérateur** !

Si nécessaire, nous pouvons fournir une fiche détaillée du mode d'administration du Menopur®.

J1 à J20
Date de J1 : / /

Ménopur® 600 UI SC
à administrer le soir (18h à 20h)

Mon médicament

Ne jamais congeler

Conservation :

- Avant reconstitution : à conserver au réfrigérateur. Durée de conservation : 3 ans.
- Après reconstitution : à conserver à température ambiante (≤ 25°C). Le produit peut être conservé pendant une période maximale de 28 jours.

TRAITEMENT DE STIMULATION

Préparation

1. Ouvrir le flacon.
2. Préparer la seringue.
3. Utiliser les aiguilles fournies dans la boîte.
4. Retirer le bouchon du flacon.
5. Préparer la seringue.

Mélange

6. Transférer DOUCEMENT le liquide sur la paroi du flacon et retirer l'aiguille.
7. Faire tourner DÉLICATEMENT le flacon pour dissoudre la poudre.

Ne pas secouer le flacon

Injection

8. Désinfecter la peau de la zone d'injection indiquée par le prescripteur.
9. Insérer l'aiguille.
10. Aspirer le produit.
11. Injecter le produit.

La solution reconstituée ne doit pas être injectée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide

Déchets

La fiole de Ménopur® 600 UI contient suffisamment de produit pour un traitement de plusieurs jours. Ne prélever que la dose exacte prescrite.

27

J1 : ___ h - ___ UI J4 : ___ h - ___ UI J7 : ___ h - ___ UI J10 : ___ h - ___ UI
 J2 : ___ h - ___ UI J5 : ___ h - ___ UI J8 : ___ h - ___ UI J11 : ___ h - ___ UI
 J3 : ___ h - ___ UI J6 : ___ h - ___ UI J9 : ___ h - ___ UI J12 : ___ h - ___ UI

Figure 61 : Fiche patient sur l'utilisation et l'administration du Ménopur® (106)

3. Analogue antagoniste de la GnRH : Fyremadel® 0,25 seringues préremplies

Le 1^{er} jour d'injection sera précisé par le médecin selon les résultats du monitoring et les injections seront à poursuivre tous les jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

Nous délivrons 3 seringues à la patiente, qu'il sera possible de renouveler jusqu'à 6 seringues si nécessaire.

Date de début du traitement
Date : __/__/__

Fyremadel[®] Mon médicament
0,25mg/0,5mL
Seringue SC pré-remplie

F
r
e
i
n
a
g
e
d
e
l
,
o
v
u
l
a
t
i
o
n



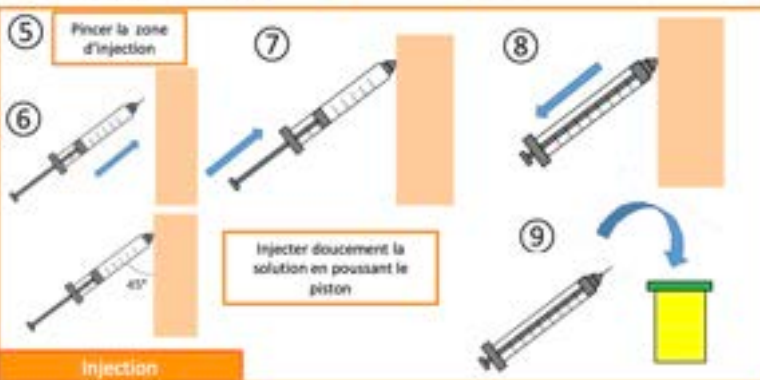
Ne jamais congeler

à administrer le soir (18h à 20h) jusqu'au jour
de l'Ovitrelle[®] inclus

Conservation :

- Avant ouverture : Pendant 2 ans.
- Après ouverture : Utiliser immédiatement.

Moment de l'administration : Il est recommandé d'administrer Fyremadel[®] environ au même moment que votre hormone de stimulation. Votre dernière injection de Fyremadel[®] sera, le jour de l'injection d'Ovitrelle[®].



J1 : __ h__ J2 : __ h__ J3 : __ h__ J4 : __ h__ J5 : __ h__

14

Figure 62 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Fyremadel[®] (107)

4. Déclenchement de l'ovulation : Ovitrelle[®] 250 UI stylo prérempli

L'injection est à réaliser selon l'horaire et le jour précisé par le médecin. Le plus souvent, elle est effectuée aux alentours de 23h, car c'est elle qui déterminera l'heure de la ponction ovocytaire (36h après soit le surlendemain matin). Nous précisons à la patiente de bien conserver son traitement au **réfrigérateur** !

Date : / / Mon médicament

Ovitrelle® stylo pré-rempli 250 µg / 0,5mL

Ne jamais congeler

Date et heure d'injection d'Ovitrelle® que mon prescripteur m'a communiqué :
Date : / /
Heure : h

Conservation :

- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Peut être conservé jusqu'à 30 jours à une température ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur durant cette période et doit être jeté, si non utilisé, à l'issue de ces 30 jours.

Préparation du stylo

Préparation du site d'injection

Désinfecter la peau de la zone d'injection (sur le site indiqué par votre prescripteur)

Injection

Maintenir le bouton de sélection de dose enfoncé pendant 5 secondes

Retirer l'aiguille de la peau en maintenant le bouton de sélection de dose enfoncé

Déchets

36

Figure 63 : Fiche patient de l'utilisation et administration de l'Ovitrelle® (107)

5. Soutien de la phase lutéale : progestérone Duphaston® comprimés

1 comprimé 3 fois par jour (1-1-1) à débiter le soir de la ponction et à poursuivre pendant 2 semaines au minimum (à renouveler 2 mois si le test de grossesse est positif).

3 x 14 jours = 42 comprimé soit 5 boîtes de 10 comprimés en 1^{ère} délivrance

6. Traitement adjuvants

- Acide folique 0,4 mg

L'acide folique est la vitamine B9, essentielle à la production et maturation de certaines cellules de votre corps, et notamment à la prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes désirant concevoir. Elle est habituellement prescrite avant et pendant la grossesse. La posologie prescrite est d'un comprimé par jour durant 3 mois.

- Zyma D 80 000

La patiente est supplémentée en vitamine D avec l'administration d'une ampoule, en une seule fois. Nous supposons la correction d'une carence sûrement repérée par le médecin lors d'un bilan biologique.

B) Protocole long agoniste retard

Centre Hospitalier
Pays d'Als

Service de Gynécologie-Obstétrique
CHU de Strasbourg
11, rue de l'Espérance
67000 Strasbourg
Téléphone : 03 88 11 20 00
Fax : 03 88 11 20 01

Prescription : FERTIFOL
Boîte : Longe programmation/agoniste retard
Age en grossesse : 9 février 2011

Patient(e) : [REDACTÉ]
N° 1111111111111111
4-4-12111

- Décapeptyl LP 3 mg : Faire 1 injection, le 21^e du cycle
- FERTIFOL BOITE de 90 : prendre 1 cp, tous les jours, en continu. Traitement pour 3 mois.
- Menopur 600 : 400 UI, tous les jours, du S1 au S7. Puis le nombre d'unités vous sera communiqué par téléphone après chaque prise de sang et/ou échographie. (à renouveler si nécessaire jusqu'à 4000 UI)
- OVIETRELLE-Style : 250 UI pour déclencher l'ovulation. Cette injection doit être réalisée à un heures précis. Le jour et l'heure de l'injection vous seront précisés par téléphone. (Horaire de nuit)
- Duphascon : 1 comprimé(s), tous les jours. Matin, midi et soir commencer le soir de la position pendant semaines. A renouveler 2 mois si test de grossesse positif.
- 3 jours de Clamette de contacte cône II
- betadine Dactalène Oestilène et y compris les cheveux, la veille et le matin de l'intervention

Assistance médicale
Gyn : [REDACTÉ]
N° RPPS : [REDACTÉ]
N° RPPS : [REDACTÉ]

Dr [REDACTÉ] INJECTIONS A REALISER EN SOUS
CUTANE AVANT 20H PAR INFIRMIERE D.E. Il est impératif que vos sérologies (vous et votre conjoint) datent de moins d'un an ainsi que la spermoculture date de moins de 6 mois avant tout début de traitement. Contactez le centre clinique d'AMP dès les premiers jours des règles au : 04 43 55 66 100% ALD

Figure 64 : Ordonnance originale d'un protocole long agoniste retard



Unité de procréation médicalement assistée et de fertilité du pays d'Aix

Stimulation : FIV(C) n°3
Protocole : Long programmé/agoniste retard

Aix en Provence, le 9 février 2021

Mme A.

Décapeptyl LP 3 mg : Faire 1 injection le 21ème jour du cycle

FERTIFOL boîte de 90 : prendre 1 cp, tous les jours, en continu. Traitement pour 3 mois.

Menopur 600 : 400 UI, tous les jours, du 51 au 57. Puis le nombre d'unités vous sera communiqué par téléphone après chaque prise de sang et/ou échographie (à renouveler si nécessaire jusqu'à 4000 UI)

OVITRELLE stylo : 250 UI pour déclencher l'ovulation. Cette injection doit être réalisée à un horaire précis. Le jour et l'heure de l'injection vous seront précisés par téléphone. (Horaire de nuit)

Duphaston : 1 comprimé, tous les jours, matin midi et soir commencer le soir de la ponction pendant 2 semaines. A renouveler 2 mois si test de grossesse positif

3 paires de chaussettes de contention classe II

Bétadine : douche bétadinée, y compris les cheveux, la veille et le matin de l'intervention

Dr C. G.

Injections à réaliser en sous-cutané avant 20h par infirmière D.E. Il est **impératif** que vos sérologies (vous et votre conjoint) datent de moins d'un an ainsi que la spermoculture date de moins de 6 mois avant tout début de traitement. **Contactez le centre clinique d'AMP dès le premier jour des règles au : 04 42 33 55 66 100% ALD**

Figure 65 : Reproduction de l'ordonnance originale de prescription d'un protocole long agoniste retard

a) Réglementaire

Cette ordonnance émane de l'unité de procréation médicalement assistée et de fertilité du pays d'Aix. La prescription de Décapeptyl®, Menopur® et Ovitrelle® est **réservée à certains spécialistes** dont les gynécologues comme c'est le cas ici, l'ordonnance est donc bien recevable.

b) Stratégie thérapeutique

Cette patiente est dans sa troisième tentative de FIV mais nous n'avons pas son historique précédent. En analysant l'ordonnance nous voyons que la première ligne de prescription est du Décapeptyl® LP 3 mg, un agoniste retard de la GnRH. La patiente est donc incluse dans un protocole **long agoniste retard**.

c) Analyse du traitement

1. Mise au repos de l'hypophyse : Décapeptyl® LP 3 mg

Cette forme à libération prolongée est une forme **retard**, qui ne nécessite **qu'une seule injection** en intramusculaire, au **21^{ème} jour** du cycle (durant la phase lutéale) dans le protocole précisé sur l'ordonnance. L'hypophyse est bloquée de manière prolongée durant environ 3 semaines, avant de débiter la stimulation.

Si nécessaire, nous pouvons lui fournir une fiche détaillée d'utilisation du Décapeptyl® LP.

1^{er} jour des règles
Date : ___/___/___
Heure de l'injection : ___h

Mon médicament

Décapeptyl® retard LP 3 mg IM

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

Conservation : à une température ne dépassant pas 25°C.
• Avant ouverture : Pendant 3 ans.
• Après ouverture : Utiliser **immédiatement** après ouverture.

Ne jamais congeler

Préparation du solvant

1 Déinfection du site d'injection (muscle fessier)

2 Utiliser l'aiguille de préparation (aiguille avec capuchon MAS sans alcool). N'utiliser que le matériel fourni dans la boîte du Décapeptyl®.

3 Prélèver la **TOTALITÉ** du solvant

Préparation de la suspension

4 Introduire la **TOTALITÉ** du solvant dans la flacon

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

6 Remonter l'aiguille au dessus du niveau du liquide (**SANS RETOURNER** l'aiguille du flacon)

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

8 Aspirer le contenu, sans retourner le flacon.

9 Le volume de la seringue fournie prévient un excès de suspension.

Injection

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

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

12

13

14

Figure 66 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Décapeptyl retard LP® (107)

2. Stimulation de la croissance folliculaire : Menopur® 600 stylo prérempli

La patiente doit s'injecter 400 UI du S1 au S7.

$400 \text{ UI} \times 7 \text{ jours} = 2800 \text{ UI}$ soit une délivrance de **5 stylos** de Menopur® contenant 600 UI

A partir du S7, le nombre d'unités sera à adapter selon les résultats du monitoring (il débutera au S7 puis sera normalement effectué tous les 3-4 jours) donc, de la même manière que pour la précédente ordonnance, nous ne pouvons pas savoir à l'avance de combien d'unités exactes aura besoin la patiente. Ainsi, nous délivrons pour le moment 5 stylos de Menopur soit 3000 UI. Si cela n'est pas suffisant pour couvrir toutes les injections à partir du S7, la patiente aura la possibilité de venir faire renouveler son traitement (jusqu'à 4000 UI maximum comme précisé sur l'ordonnance). Nous indiquons à la patiente de bien conserver son traitement au **réfrigérateur** ! Si nécessaire, nous pouvons fournir une fiche détaillée du mode d'administration du Menopur®.

J1 à J20
Date de J1 :

Ménopur® 600 UI SC
à administrer le soir (18h à 20h)

Mon médicament

Ne jamais congeler

Conservation :

- Avant reconstitution : à conserver au réfrigérateur. Durée de conservation : 3 ans.
- Après reconstitution : à conserver à température ambiante (≤ 25°C). Le produit peut être conservé pendant une période maximale de 28 jours.

Préparation

1. Ouvrir le flacon.
2. Retirer le bouchon.
3. Utiliser les aiguilles fournies dans la boîte.
4. Retirer la poudre.
5. Retirer le bouchon du stylo.

Mélange

6. Transférer DOUCEMENT le liquide sur la paroi du flacon et retirer l'aiguille.
7. Faire tourner DELICATEMENT le flacon pour dissoudre la poudre.

Ne pas secouer le flacon

Injection

8. Désinfecter la peau de la zone d'injection indiquée par le prescripteur.
9. Insérer l'aiguille.
10. Faire l'injection.
11. Retirer l'aiguille.

Le flacon de Ménopur® 600 UI contient suffisamment de produit pour un traitement de plusieurs jours. Ne prélever que la dose exacte prescrite.

Déchets

La solution reconstituée ne doit pas être injectée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide

12. Jeter les déchets dans le récipient approprié.

27

J1 : _h - _UI J4 : _h - _UI J7 : _h - _UI J10 : _h - _UI
 J2 : _h - _UI J5 : _h - _UI J8 : _h - _UI J11 : _h - _UI
 J3 : _h - _UI J6 : _h - _UI J9 : _h - _UI J12 : _h - _UI

Figure 67 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Menopur® (107)

3. Déclenchement de l'ovulation : Ovitrelle® 250 UI stylo prérempli

L'injection est à réaliser selon l'horaire et le jour précisé par le médecin. Le plus souvent, elle est effectuée aux alentours de 23h, car c'est elle qui déterminera l'heure de la ponction ovocytaire (36h après soit le surlendemain matin). Nous précisons à la patiente de bien conserver son traitement au **réfrigérateur** !

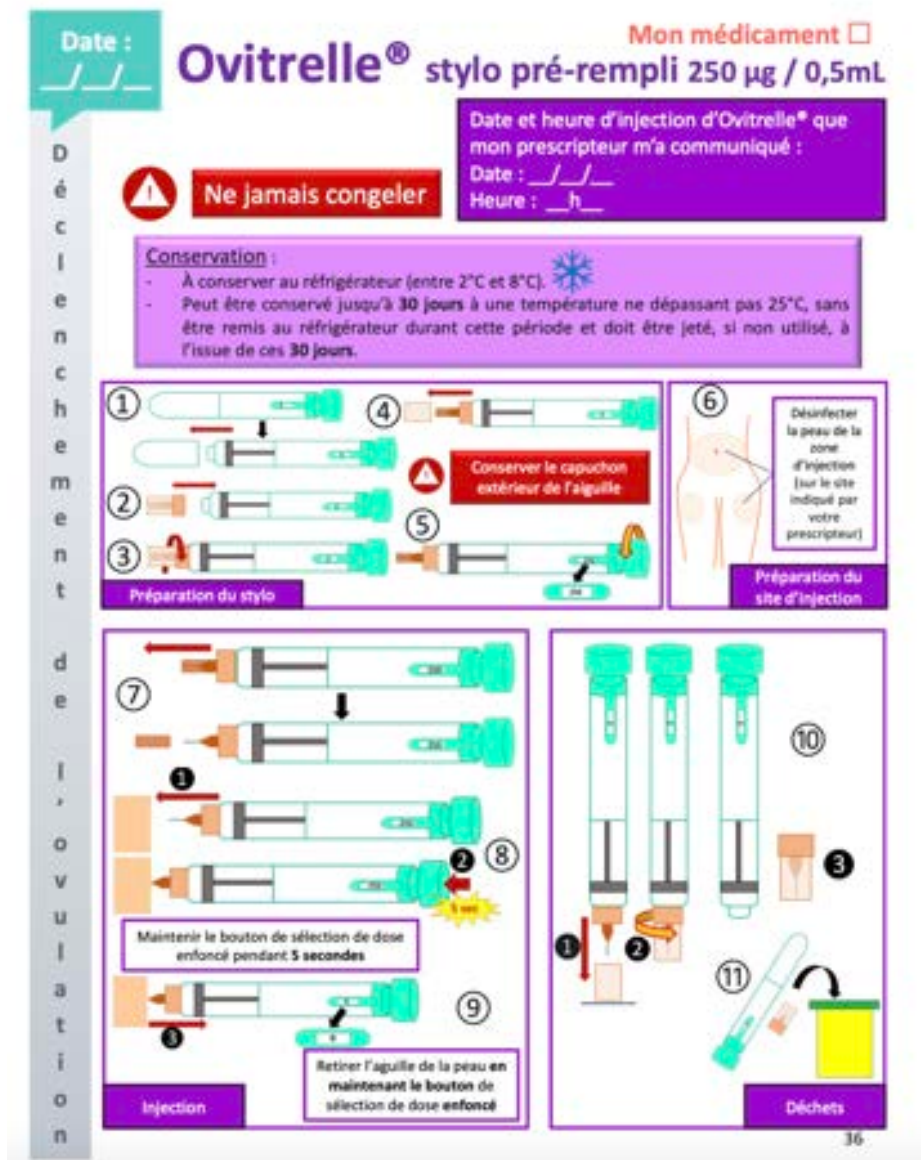


Figure 68 : Fiche patient de l'utilisation et administration de l'Ovitrelle® (107)

4. Soutien de la phase lutéale = Duphaston® comprimés

1 comprimé 3 fois par jour (1-1-1) à débiter le soir de la ponction et à poursuivre pendant 2 semaines au minimum (à renouveler 2 mois si le test de grossesse est positif).

3 x 14 jours = 42 comprimés soit 5 boîtes de 10 comprimés en 1^{ère} délivrance

5. Traitement adjuvant

- Fertifol = acide folique 0,4 mg

Comme vu sur l'ordonnance précédente, la supplémentation en acide folique chez cette patiente est aussi d'un comprimé par jour durant 3 mois.

C) Protocole antagoniste

Dr I
Médecine de la reproduction
Préservation de la fertilité - Gynécologie médicale
Ancien assistant spécialiste des hôpitaux de Paris
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

fertilio

Nice, le 07/03/2022

Madame

- **Provames 2 mg**: 1 comprimé(s), tous les jours Matin et soir à partir du 18/03/2022.
1 boîte (à renouveler 3 fois)
- **Gonaf F 900**: 2 stylo préremplis (A renouveler 1 fois si nécessaire) à conserver au **FRIGO** 150UI, tous les jours, du S1 au S5 ().
Puis le nombre d'unités vous sera précisé après chaque prise de sang et/ou échographie.
- **FYREMADEL G6 0.25 5 AMP**: 1 injection tous les soirs.
Le jour de début vous sera précisé en cours de stimulation
Une fois commencée, l'injection sous cutanée sera à réaliser tous les jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation.
5 seringues préremplies (A renouveler jusqu'à 10 seringues)
- **Ovitrelle 0,5ml**: 1 injection (1 stylo de 250 µg) pour déclencher l'ovulation.
Le jour et l'heure précise de l'injection (entre 20h et 23h30) vous seront communiqués par téléphone.
A conserver dans le bac à légumes du frigo
- **Décapeptyl 0,1 mg** (1 boîte de 7 flacons)
3 poudres à 0.1 mg à reconstituer avec un solvant et à injecter en SC pour déclencher l'ovulation.
Le jour et l'heure précise de l'injection (entre 20h et 23h30) vous seront communiqués.
 Pour la reconstitution et l'injection du Décapeptyl :
 - 2 seringues de 2 ml
 - 2 aiguilles IM pour faire le mélange
 - 2 aiguilles microfines pour injection sous cutanée 28G
- **Ovunol**: 1 sachet par jour *de 10h à 12h*
QSP: 3 mois en prévision d'une grossesse AR 5 fois

Dr I
MÉDECINE DE LA REPRODUCTION
GYNÉCOLOGIE PELVIENNE

Figure 69 : Ordonnance originale de prescription d'un protocole antagoniste



Dr B. D.H.
Médecin de la reproduction
Préservation de la fertilité - Gynécologie
médicale

Nice, le 07/03/2022

Mme P. E.

Provames 2 mg : 1 comprimé, tous les jours matin et soir à partir du 18/03/2022 .
1 boîte (à renouveler 3 fois)

RDV 7.04.2022 : ECHO MONITORALE

Gonal F 900 : 2 stylos préremplis (A renouveler 1 fois si nécessaire) à conserver **au FRIGO**. 150 UI tous les jours, du S1 au S5. Puis le nombre d'unités vous sera précisé après chaque prise de sang et/ou échographie.

FYREMADEL gé 0.25 5 AMP : 1 injection tous les soirs.

Le jour de début vous sera communiqué en cours de stimulation

Une fois commencée, l'injection sous-cutanée sera à réaliser tous les jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

5 seringues préremplies (A renouveler jusqu'à 10 seringues)

Ovitrelle 0,5 mL : 1 injection (1 stylo de 250) pour déclencher l'ovulation. Le jour et l'heure précise de l'injection (entre 20h et 23h30) vous seront communiqués par téléphone. A conserver dans le bac à légumes du **frigo**.

☑ **Décapeptyl 0,1 mg** (1 boîte de 7 flacons)

3 poudres à 0,1 mg à reconstituer avec un solvant à injecter en SC pour déclencher l'ovulation. Le jour et l'heure précise de l'injection (entre 20h et 23h30) vous seront communiqués.

☑ Pour la reconstitution et l'injection du Décapeptyl :

- 2 seringues de 2 mL
- 2 aiguilles IM pour faire le mélange
- 2 aiguilles microfines pour injection sous cutanée 28G

Ovunol : 1 sachet par jour

QSP : 3 mois en prévision d'une grossesse AR 5 fois

Dr B. D.H.

Figure 70 : Reproduction de l'ordonnance originale de prescription d'un protocole antagoniste

a) Réglementaire

Cette ordonnance émane du centre Fertilia, spécialisé en médecine de la reproduction. La prescription de Gonal®, Fyremadel®, Ovitrelle® et Décapeptyl® est **réservée à certains spécialistes** dont les gynécologues comme c'est le cas ici, l'ordonnance est donc bien recevable.

b) Stratégie thérapeutique

Nous ne connaissons pas le nombre d'essais de FIV de cette patiente. D'après la prescription qui comporte un analogue antagoniste de la GnRH, elle est incluse dans un protocole de FIV **antagoniste**.

c) Analyse du traitement

1. Pré-traitement estrogénique : Provames® 2 mg comprimés

2 comprimés par jour (1-0-1) à partir du 18/03. L'objectif est de permettre une **meilleure synchronisation de croissance** entre les follicules. Le cycle ovarien ne débutera qu'avec l'arrêt du traitement et les injections de stimulation seront effectuées le lendemain ou le surlendemain. La patiente a déjà rendez-vous le 07/04 pour son échographie monitorale.

2. Stimulation de la croissance folliculaire : Gonal F® 900

La patiente doit s'injecter 150 UI tous les jours, du S1 au S5. Lors de la délivrance, nous vérifions le nombre de stylos prescrits afin de s'assurer que la quantité délivrée sera suffisante.

150 UI x 5 jours = 750 UI puis la patiente adaptera la dose selon les résultats du monitoring donc pour la première délivrance on lui fournit 2 stylos de Gonal F 900, comme indiqué sur l'ordonnance.

J1 à J10
Date de J1 : / /

Gonal-f® Stylo pré-rempli SC (300 UI, 450 UI et 900 UI)
à administrer le soir (18h à 20h)

Mon médicament

Conservation : À une température ne dépassant pas 25 °C.
• Avant ouverture : Pendant 2 ans.
• Après ouverture : Au maximum 28 jours.

Ne jamais congeler

T R A I T E M E N T

D E

S T I M U L A T I O N

1 Préparer le stylo : Retirer le capuchon extérieur de l'aiguille.

2 Préparer le stylo : Retirer le capuchon interne de l'aiguille.

3 Préparer le stylo : Vérifier l'absence de bulles.

4 Première utilisation : Regarder attentivement l'extrémité de l'aiguille : Y a-t-il une gouttelette ?
OUI : passer à l'étape 8.
NON : passer à l'étape 5.

5 Première utilisation : Régler le curseur de dose sur 25.

6 Première utilisation : Vérifier que la fenêtre de confirmation de la dose affiche 0.

7 Première utilisation : Vérifier que la fenêtre de confirmation de la dose affiche 0.

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

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

10 Injection : Injecter en maintenant le bouton de sélection pendant 5 secondes.

11 Injection : Retirer l'aiguille de la peau en maintenant le bouton de sélection enfoncé.

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

13 Injection : Retirer l'aiguille de la peau en maintenant le bouton de sélection enfoncé.

SA DOSE TOTALE DE L'INJECTION DOIT ÊTRE LA DOSE PRÉSCRITE.
En Présence de 1500UI :
Inserer l'aiguille dans le stylo à 250UI et compléter avec le stylo à 1250UI. (Dose total injectée : 1500UI)

J1 : _h - _UI J4 : _h - _UI J7 : _h - _UI J10 : _h - _UI
J2 : _h - _UI J5 : _h - _UI J8 : _h - _UI J11 : _h - _UI
J3 : _h - _UI J6 : _h - _UI J9 : _h - _UI J12 : _h - _UI

18

Figure 71 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Gonal-F® (107)

3. Analogue antagoniste de la GnRH : Fyremadel® 0,25 seringues préremplies

Le 1^{er} jour d'injection sera précisé par le médecin au cours du protocole, selon les résultats du monitoring. Les injections seront à poursuivre tous les jours, le soir, jusqu'au déclenchement de l'ovulation. On délivre tout d'abord 5 seringues, qu'il sera possible de renouveler jusqu'à 10 si nécessaire.

Date de début du traitement
Date : __/__/__

Fyremadel® Mon médicament
 0,25mg/0,5mL
 Seringue SC pré-remplie

à administrer le soir (18h à 20h) jusqu'au jour de l'Ovitrelle® inclus

Ne jamais congeler


Conservation :



- Avant ouverture : Pendant 2 ans.
- Après ouverture : Utiliser immédiatement.

Moment de l'administration : Il est recommandé d'administrer Fyremadel® environ au même moment que votre hormone de stimulation. Votre dernière injection de Fyremadel® sera, le jour de l'injection d'Ovitrelle®.

① Examiner la solution de la seringue pré-remplie. La solution doit être limpide.

② Désinfecter la peau de la zone d'injection indiquée par le prescripteur


③ 


④  


Évacuer l'air de la seringue en poussant légèrement sur le piston

Préparation de la seringue


⑤ Pincer la zone d'injection

⑦ 

⑧ 

⑥ 

Injecter doucement la solution en poussant le piston

⑨ 

Injection

□ J1 : __h__ □ J2 : __h__ □ J3 : __h__ □ J4 : __h__ □ J5 : __h__

Figure 72 : Fiche patient de l'utilisation et administration du Fyremadel® (107)

4. Déclenchement de l'ovulation : Ovitrelle® 250 UI stylo prérempli

L'injection est à réaliser selon l'horaire (entre 20h et 23h30) et le jour précisé par le médecin, selon les résultats du monitoring. Nous délivrons 1 stylo d'Ovitrelle® à la patiente et nous lui précisons de bien conserver son traitement au **réfrigérateur** !

Date : / / Mon médicament

Ovitrelle® stylo pré-rempli 250 µg / 0,5mL

Ne jamais congeler

Date et heure d'injection d'Ovitrelle® que mon prescripteur m'a communiqué :
Date : / /
Heure : h

Conservation :

- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Peut être conservé jusqu'à 30 jours à une température ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur durant cette période et doit être jeté, si non utilisé, à l'issue de ces 30 jours.

Préparation du stylo

Préparation du site d'injection

Injection

Déchets

36

Figure 73 : Fiche patient de l'utilisation et administration de l'Ovitrelle® (107)

5. Alternative au déclenchement de l'ovulation : Décapeptyl® 0,1 mg

Nous remarquons que le médecin a aussi prescrit du Décapeptyl® afin de déclencher l'ovulation. Cette alternative plus physiologique est parfois utilisée mais **uniquement** lors de protocoles **antagonistes**, en prescription hors-AMM. Le déclenchement à l'hCG avec l'Ovitrelle® est un

facteur de risque majeur d'hyperstimulation ovarienne ainsi, selon les résultats du monitoring, le médecin pourra décider de déclencher la patiente plutôt avec un **agoniste de la GnRH** (Décapeptyl® 0,1 mg), diminuant tout risque de HSO. Ne sachant pas par quelle molécule sera déclenchée l'ovulation, pour le confort de la patiente, nous pouvons lui délivrer directement les 2 produits. L'ordonnance mentionne de reconstituer 3 poudres sur les 7 fournies dans la boîte que nous aurons délivrée. Pour cela, à la différence de l'Ovitrelle®, nous devons penser à délivrer le matériel supplémentaire nécessaire à la reconstitution comme cela est précisé sur l'ordonnance : soit 2 seringues de 2 mL, 2 aiguilles IM pour réaliser le mélange et 2 aiguilles pour injecter en sous cutanée. Le jour et l'heure précis de l'injection (entre 20h et 23h30) seront communiqués par le médecin.

6. Traitement adjuvant

- **Ovunol**

Complément alimentaire contenant du myo-inositol, de l'acide folique, de la vitamine D, de l'iode, du sélénium et du zinc. Le médecin a prescrit un sachet par jour pendant 3 mois en prévision d'une grossesse. Le myo-inositol est une molécule organique retrouvée dans l'alimentation, qui joue un rôle au niveau du métabolisme des glucides, améliorant la sensibilité à l'insuline. Dans le SOPK, on retrouve un dysfonctionnement de cette molécule qui entraîne un déséquilibre hormonal. Ainsi, il est récemment montré qu'une supplémentation en myo-inositol peut avoir de nombreux effets positifs sur cette maladie, notamment sur la régulation de l'insuline.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons mis en évidence que la PMA est un sujet complexe, tant sur le plan médical qu'éthique. De plus, nous avons pu constater que l'arsenal thérapeutique à disposition des médecins est multiple et nécessite à la fois une information et une formation des patientes. Le pharmacien dispose d'un rôle central dans les protocoles de PMA par la délivrance des médicaments. Au comptoir, il sera primordial d'instaurer une relation de confiance avec les patientes, de les écouter, de les conseiller et de les soutenir. Chacune vivra la situation de manière différente et nous devons faire preuve d'une capacité d'adaptation sans faille.

Cet enjeu de santé publique ne cesse de connaître des **évolutions**, de toute part. En **août 2023**, plusieurs annonces ont été faites par le Ministère de la Santé. Afin de réduire les délais de prise en charge, le **nombre de centres autorisés à conserver les ovocytes va augmenter**, sollicitant déjà une trentaine d'établissements supplémentaire. Qu'il s'agisse d'un stockage à usage immédiat ou ultérieur, les centres sont surchargés de demandes. Autre changement majeur, **après le 31 mars 2025**, les **PMA** pourront **uniquement** être réalisées avec les **gamètes** du « **nouveau stock** », constitué après le 1^{er} septembre 2022 et pour lequel les donneurs ont accepté que leur identité soit transmise à la majorité de l'enfant issu de ce don, s'il le souhaite. Ainsi, à partir du 1^{er} avril 2025, le stock de sperme précédemment congelé et pour lequel l'anonymat du donneur était possible sera détruit. Afin d'optimiser au maximum la gestion du stock et d'éviter le gaspillage, des **transferts de gamètes congelés** vont être organisés entre les centres spécialisés sur tout le **territoire national**.

Au même titre que le don du sang ou d'organes, le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la sensibilisation et l'information des patients sur le don d'ovocytes et de sperme. Il est évident que ce type de don rajoute une dimension éthique cruciale, pouvant amener des réticences chez certains patients. Mais nous sommes pleinement en mesure de leur fournir des informations pratiques, techniques et légales.

(66)

Bibliographie

1. Boufigi melissa. Ouest-France.fr. 2022 [cité 4 sept 2023]. PMA pour toutes. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/societe/famille/pma/pma-pour-toutes-on-a-sous-estime-la-demande-13-mois-a-2-ans-d-attente-pour-une-prise-en-charge-ebc42a8a-605a-11ed-8153-075575826619>
2. Frasque H. Ouest-France.fr. 2022 [cité 4 sept 2023]. 3,3 millions de personnes touchées par l'infertilité en France. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/sante-3-3-millions-de-personnes-sont-touchees-par-l-infertilite-en-france-un-rapport-alerte-2d9f53ee-9d38-11ec-ba4a-916679fca3ae>
3. Nagwa. Appareil reproducteur féminin | Nagwa [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/748160676139/>
4. TACHDJIAN G, BRISSET S. Appareil reproducteur. In: Embryologie et Histologie Humaines [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 23 janv 2022]. p. 195-221. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737794000081>
5. FRYDMAN R. Assistance médicale à la procréation (AMP) ou procréation médicalement assistée (PMA). In Encyclopædia Universalis; [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/assistance-medicale-a-la-procreation-procreation-medicalement-assistee/>
6. JEAN M, BUTRUILLE C. Le guide de la fécondation in vitro. Paris: A. Michel; 2003. (Bibliothèque de la famille).
7. Nagwa. Fiche explicative de la leçon : Cycle menstruel | Nagwa [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/209146190785/>
8. KNUDTSON. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 mars 2022]. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.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. FRYDMAN R. Infertilité: Prise en charge globale et thérapeutique [Internet]. 2016 [cité 2 mars 2022]. (Elsevier Masson). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294745904>
10. SWIERKOWSKI-BLANCHARD N, WAINER R. La reproduction humaine et son contrôle hormonal. Actualités Pharmaceutiques. nov 2017;56(570):18-22.
11. KONOPKA P. CYCLE MENSTRUEL. In Encyclopædia Universalis; [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/cycle-menstruel/>
12. GILLOT C, JAMAIN B, PANIGEL M, E.U. GÉNITAL APPAREIL. In Encyclopædia Universalis; [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/appareil-genital/>
13. HALLOUËT P. Le système reproducteur (masculin et féminin). In: Méga Mémo IFSI [Internet]. Elsevier; 2016. p. 278-83. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294749247500348>
14. MARK M. OVOGÈNESE, FOLLICULOGENÈSE ET CYCLE OVARIEN [Internet]. Disponible sur: <http://www.jn0.free.fr/PCEM1/Embryologie/2.%20Ovogenese.pdf>
15. VIDAL [Internet]. 2022 [cité 31 janv 2022]. Les hormones féminines et le cycle menstruel. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/hormones-feminines-cycle-menstruel.html>
16. MAIGNIEN DC. BASES ELEMENTAIRES DE LA FIV: STIMULATION ET REIMPLANTATION. 2020 juin.
17. FAVRE-DUCHARTRE M, TESTART J. GAMÈTES. In Encyclopædia Universalis;

- [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/gametes/>
18. Hôpital Lariboisière APHP, service de neurochirurgie [Internet]. 2017 [cité 8 févr 2022]. L'hypophyse | Service de Neurochirurgie Lariboisière. Disponible sur: <https://www.neurochirurgie-lariboisiere.com/glande-pituitaire/>
 19. Nagwa. Fiche explicative de la leçon : Appareil génital masculin | Nagwa [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/157128784649/>
 20. Nagwa. Fiche explicative de la leçon : Production du sperme | Nagwa [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/525185982150/>
 21. Nagwa. Fiche explicative de la leçon : Fécondation et grossesse | Nagwa [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/407162686539/>
 22. PLANCHET E. Unisciel. [cité 22 mars 2022]. La rencontre des gamètes et la fécondation. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/DAEU/biologie/P2/co/P2_chap2_c18.html
 23. inserm. Inserm. 2017 [cité 5 avr 2022]. Assistance médicale à la procréation (AMP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/assistance-medecale-procreation-amp/>
 24. AMELI. Baisse de la fertilité et de la fécondité : pourquoi ? [Internet]. 2022 [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/baisse-de-la-fertilite-et-de-la-fecondite-pourquoi>
 25. Inserm. Inserm. 2019 [cité 5 avr 2022]. Infertilité · Des difficultés à concevoir d'origines multiples. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
 26. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Human Reproduction Update*. 15 nov 2022;dmac035.
 27. REBAR RW. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 4 avr 2022]. Revue générale des infertilités - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/infertilite%C3%A9/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-infertilite%C3%A9s?query=infertilite%C3%A9%20femme>
 28. REYT V. L'assistance médicale à la procréation, au cœur de l'actualité. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2017;56(570):17.
 29. BELAISCH-ALLART J, BUXERAUD J. Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2017;56(570):29-36.
 30. INSEE [Internet]. 2020 [cité 30 sept 2022]. Natalité – Fécondité – Tableaux de l'économie française | Insee. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277635?sommaire=4318291>
 31. INSEE [Internet]. 2021 [cité 30 sept 2022]. Définition - Taux de fécondité / Quotient de fécondité / Quotient de fécondité | Insee. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1872>
 32. INSEE. Âge moyen de la mère à l'accouchement | Insee [Internet]. 2022 [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390>
 33. VIALLE M, PERRIN J, AMAR-HOFFET A, BOYER P, CORBIERE B. Femmes infertiles de plus de 40ans : loin du mythe de la femme « carriériste » et du « droit à l'enfant ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. avr 2016;44(4):225-31.
 34. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Les hommes ont des enfants plus tard que les femmes. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/hommes-ont-enfants-plus-tard/>
 35. ALVAREZ S. Chapitre 14 : Importance des facteurs toxiques, de la nutrition, du poids

- et de l'environnement dans la fertilité du couple. In: Infertilité. Elsevier-Masson. 2016. p. 6. (Pratique en gynécologie obstétrique).
36. Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, Menafrà D, Pozza C, Pivonello R, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 15 janv 2018;16(1):3.
 37. Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2022;19(1):328.
 38. YAZBECK C. Chapitre 13 - Infertilité du couple : la première consultation. :6.
 39. SALVADOR Z, BLANCO MALDONADO Z. inviTRA. 2017 [cité 4 oct 2022]. Les causes de la stérilité chez la femme: comment les identifier? Disponible sur: <https://www.invitra.fr/sterilite-feminine/>
 40. Endométriose - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. 2022 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/endometriose>
 41. Fondation pour la Recherche sur l'Endométriose. L'endométriose [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-endometriose.org/endometriose/>
 42. Inserm [Internet]. 2018 [cité 25 avr 2022]. Endométriose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/>
 43. AMELI. Symptômes et bilan de l'endométriose [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/symptomes-diagnostic-evolution>
 44. Endofrance. Association EndoFrance. [cité 4 oct 2022]. Qu'est ce que l'Endométriose. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/>
 45. Thomassin-Naggara I, Kermarrec E, Beldjord S, Bazot M, Tavolaro S, Darai E. Apport de l'imagerie dans le bilan initial et préopératoire de l'endométriose. *La Presse Médicale*. déc 2017;46(12):1166-72.
 46. Darai E, Ploteau S, Ballester M, Bendifallah S. Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique. *La Presse Médicale*. déc 2017;46(12):1156-65.
 47. Traitement de l'endométriose [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/traitement>
 48. VIDAL. VIDAL. [cité 28 oct 2022]. Le diagnostic et les traitements de l'endométriose. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/endometriose/traitements.html>
 49. AMELI. Syndrome des ovaires polykystiques : symptômes et diagnostic [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/symptomes-diagnostic-evolution>
 50. Pinkerton JV. *Manuels MSD pour le grand public*. 2021 [cité 30 oct 2022]. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/troubles-menstruels-et-anomalies-du-saignement-vaginal/syndrome-des-ovaires-polykystiques-sopk>
 51. Inserm [Internet]. 2019 [cité 25 avr 2022]. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
 52. Gourbesville C, Kerlan V, Reznik Y. Le syndrome des ovaires polykystiques : quelles nouveautés en 2019 ? *Annales d'Endocrinologie*. sept 2019;80:S29-37.
 53. YARON M. HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève). 2020 [cité 6 nov 2022]. SOPK. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/hde/files/documents/sopk.pdf>

54. PESANT MH, WUNDER D, PRALONG F, GIUSTI V. Obésité et fertilité ne font pas bon ménage. *Revue Medicale Suisse* [Internet]. 31 mars 2010 [cité 27 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-242/obesite-et-fertilite-ne-font-pas-bon-menage>
55. Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine: définition et physiopathologie. *Annales d'Urologie*. juin 2007;41(3):127-33.
56. Young J. Infertilité masculine: mécanismes, causes et exploration. 2016;80:8.
57. AMELI [Internet]. [cité 23 juin 2023]. Infertilité : quel bilan médical ? Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/bilan-medical-infertilite-sterilite>
58. CNGOF. CNGOF. [cité 29 août 2023]. L'INFERTILITÉ. Disponible sur: <https://cngof.fr/espace-grand-public/linfertilite/>
59. Hôpitaux de Toulouse [Internet]. [cité 29 août 2023]. Infertilité - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-1-infertilite->
60. Barberet J, Boucret L, Fauque P, May-Panloup P. Assistance médicale à la procréation : techniques actuelles et nouveaux horizons. *Revue Francophone des Laboratoires*. juill 2018;2018(504):43-51.
61. Rommel C, Rosselot M. L'assistance médicale à la procréation. *Le Moniteur des pharmacies*. 17 juin 2023;Cahier formation(3470):16.
62. Agence de la biomédecine. Agence de la biomédecine. 2020 [cité 4 sept 2023]. Assistance médicale à la procréation -PRINCIPAUX CHIFFRES DE L'ACTIVITÉ. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
63. Agence de la biomédecine. L'assistance médicale à la procréation [Internet]. 2021 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/brochure_pds_amp_021221.pdf
64. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. 2022 [cité 8 nov 2022]. Combien d'enfants ont été conçus par FIV depuis le premier « bébé-éprouvette » ? Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/faq/combien-denfants-ont-ete-concus-par-fiv-depuis-le-premier-bebe-eprouvette-ne-en-france/>
65. Don de spermatozoïdes [Internet]. [cité 29 août 2023]. La loi de bioéthique sur le don de spermatozoïdes (ou sperme) et la PMA en France. Disponible sur: <https://www.dondespermatozoides.fr/rappel-loi/>
66. Franceinfo [Internet]. 2023 [cité 4 sept 2023]. PMA : pour réduire les délais, le gouvernement va élargir le nombre de centres autorisés à conserver les ovocytes. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/societe/pma/pma-pour-reduire-les-delais-le-gouvernement-va-elargir-le-nombre-de-centres-autorises-a-conserver-les-ovocytes_5985734.html
67. Direction de l'information légale et administrative. Service-Public.fr. [cité 13 nov 2022]. Procréation médicalement assistée (PMA). Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F31462>
68. ameli [Internet]. 2022 [cité 6 févr 2023]. Techniques de PMA (ou AMP). Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/procreation-medicalement-assistee-pma/techniques-procreation-medicalement-assistee-pma>
69. Agence de la biomédecine. Don d'ovocytes. [cité 14 avr 2023]. La loi sur le don de gamètes et la PMA en France. Disponible sur: <https://www.dondovocytes.fr/ce-que-dit-la-loi/>
70. Geay J. France Inter. 2021 [cité 21 mai 2023]. PMA en Europe : quels pays l'autorisent et pour qui ? Disponible sur: <https://www.radiofrance.fr/franceinter/pma-en-europe-quels-pays-l-autorisent-et-pour-qui-3590582>
71. Masseron S, Sarhaoui I. Assistance médicale à la procréation. 2022; Université Paris Cité.
72. REBAR RW. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 nov 2022].

- Techniques de reproduction assistée - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/infertilit%C3%A9/techniques-de-reproduction-assist%C3%A9e>
73. Frydman R. Agonistes de la GnRH versus antagonistes dans la fécondation in vitro. *Annales d'Urologie*. 1 oct 2005;39:S51-5.
 74. Zaugg CM, Irion NF, Cantero-Perez P, Streuli I. Résultats de la fécondation in vitro en cycle naturel ou avec une stimulation hormonale minimale. *Revue Médicale Suisse*. 2014;
 75. Coudert P, Daulhac-Terrail L. Thérapeutiques associées à la prise en charge de l'infertilité. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2017;56(570):23-8.
 76. VIDAL. VIDAL. [cité 29 août 2023]. Classification VIDAL des analogues agonistes de la GnRH. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal/3021.html>
 77. VIDAL. VIDAL. [cité 29 août 2023]. Classification VIDAL des analogues antagonistes de la GnRH. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal/1244.html>
 78. HAS. HAS (Haute Autorité de Santé). 2014 [cité 29 août 2023]. Commission de transparence CLOMID 50 mg. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13013_CLOMID_PIS_RI_Avis2_CT13013.pdf
 79. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 29 août 2023]. CLOMID : des troubles visuels graves identifiés. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30306-clomid-des-troubles-visuels-graves-identifies.html>
 80. VIDAL. VIDAL. [cité 29 août 2023]. Classification VIDAL des gonadotrophines FSH extractives. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal/3347.html>
 81. VIDAL. VIDAL. [cité 29 août 2023]. Classification VIDAL des gonadotrophines FSH recombinantes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal/1240.html>
 82. VIDAL. VIDAL. [cité 29 août 2023]. Classification VIDAL des gonadotrophines LH. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal/2934.html>
 83. VIDAL. VIDAL. [cité 29 août 2023]. Classification VIDAL des gonadotrophines FSH-LH recombinantes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal/3519.html>
 84. VIDAL. VIDAL. [cité 29 août 2023]. Classification VIDAL des gonadotrophines FSH-LH extractives. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal/3045.html>
 85. VIDAL. VIDAL. [cité 29 août 2023]. Classification VIDAL de la gonadotrophine déclenchant l'ovulation. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/vidal/3042.html>
 86. HGO (Hospi Grand Ouest). Guide de la FIV parcours patiente [Internet]. 2021 [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: https://clinique-rennes.fr/sites/default/files/2022-07/Info%20Guide%20AMP_F%C3%A9condation%20In%20Vitro%202019%2009_sans%20annexes_MAJ%2008%202021_V2_VersionInternet.pdf
 87. Fanchin R, Oppenheimer A. Chapitre 18 - La stimulation ovarienne pour fécondation in vitro : protocoles courants. In: *Infertilité*. Elsevier-Masson. 2016. (Pratique en gynécologie obstétrique).
 88. Teixeira DM, Miyague AH, Barbosa MA, Navarro PA, Raine-Fenning N, Nastri CO, et al. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 [cité 1 mai 2023];2020(2). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd010167.pub3>
 89. de La Rochebrochard É. Des hommes médicalement assistés pour procréer: IAD, FIV, ICSI, bilan d'une révolution dans la prise en charge médicale de l'infertilité masculine.

Population (French Edition). 2003;58(4/5):549-86.

90. Bleu G. CPMA. [cité 16 juin 2023]. Cryopréservation embryons surnuméraires. Disponible sur: <http://cpma-ulg.be/les-traitements/transfert-dembryon/cryopreservation-embryons-surnumeraires/>

91. La congélation d'embryon - Assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 16 juin 2023]. Disponible sur: <https://fiv.chu-brest.fr/la-fecondation-in-vitro-avec-sans-icsi/la-congelation-d-embryon>

92. Gómez JJE. inviTRA. 2020 [cité 16 juin 2023]. Transfert d'embryons congelés : quel est le taux de réussite ? Disponible sur: <https://www.invitra.fr/transfert-dembryons-congeles/>

93. Merviel P, Cabry R, Boulard V, Lourdel E, Oliéric MF, Claeys C, et al. Risques de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. nov 2009;37(11-12):926-33.

94. Fécondation in vitro : Quels sont les effets secondaires et complications possibles ? [Internet]. 2022 [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/medecine-reproduction-dendocrinologie-gynecologique/fecondation-vitro-quels-sont-effets-secondaires>

95. Salgado S. inviTRA. 2021 [cité 6 juin 2023]. Taux de grossesse gémellaire par FIV et insémination artificielle. Disponible sur: <https://www.invitra.fr/taux-de-grossesse-gemellaire/>

96. Caroff A, Ramanah R, Nallet C, Pretalli JB, Roux C. Impact du stade embryonnaire lors du transfert sur le risque de grossesse extra-utérine en Fécondation In Vitro. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. nov 2022;50(11):721-8.

97. Risques pour la femme [Internet]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cpma.ch/TraitementsPMA/Risques>

98. Agence de la biomédecine [Internet]. 2016 [cité 29 août 2023]. Brochure sur l'accueil d'embryons. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/23287_brochure_acceuil_embryons_3.pdf

99. Hôpitaux universitaires de Strasbourg. <https://www.chru-strasbourg.fr/>. 2022 [cité 29 août 2023]. AMP : accueil d'embryon - Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Disponible sur: <https://www.chru-strasbourg.fr/amp-accueil-dembryon/>

100. Beauquier-Maccotta B. Don et accueil d'embryon. Entrelacs des représentations. Spirale. 2017;84(4):67-76.

101. PMA à l'étranger : quelles démarches effectuer pour être remboursé ? [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16389>

102. Alix A. Quand bébé se fait désirer - Porphyre n° 600 du 27/06/2023 - Revues. Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. 27 juin 2023 [cité 11 août 2023];(600). Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-600-601/quand-bebe-se-fait-desirer.html>

103. IMR. Le 100% c'est quoi ? - IMR marseille (Institut Médecine de la Reproduction) [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://www.imrmarseille.com/questions/le-100-cest-quoi/>

104. Bonnet S. MonOrdo. 2023 [cité 29 août 2023]. Injections intramusculaires et sous-cutanées lors de la FIV. Disponible sur: <https://www.monordo.com/types-injections-fiv>

105. CHU de Toulouse [Internet]. [cité 29 août 2023]. Fécondation in vitro (FIV) - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-la-fecondation-in-vitro-fiv-#art769>

106. COUX DD. CHU de Nantes. [cité 29 août 2023]. Comment réaliser vos injections pendant la stimulation ovarienne ? Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/tutoriel-stylos-injecteurs-pour-la-stimulation-ovarienne>

107. Omedit centre val de loire [Internet]. 2018 [cité 29 août 2023]. Mon livret AMP. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8927.pdf

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.