



**HAL**  
open science

# Accompagnement par le pharmacien d'officine lors de l'assistance médicale à la procréation

Agathe Grimaud

► **To cite this version:**

Agathe Grimaud. Accompagnement par le pharmacien d'officine lors de l'assistance médicale à la procréation. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04746102

**HAL Id: dumas-04746102**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04746102v1>**

Submitted on 21 Oct 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 mai 2024

par

**Agathe GRIMAUD**

**ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE LORS DE  
L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION**

Directeur de thèse : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Docteur en Pharmacie – MCU/HDR  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Anne BOYER**

Docteur en Pharmacie – MCU – PH  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Laure CHAPUT**

Pharmacien biologiste – PHU – AMP/CECOS,  
CHU de Clermont-Ferrand

**Mme Nathalie AMREIN**

Pharmacien titulaire, Pharmacie des sources,  
1 Allée de la chocolaterie (63130 Royat)





UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 mai 2024

par

**Agathe GRIMAUD**

## **ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE LORS DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION**

Directeur de thèse : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Docteur en Pharmacie – MCU/HDR  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Anne BOYER**

Docteur en Pharmacie – MCU – PH,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Mme Laure CHAPUT**

Pharmacien biologiste – PHU – AMP/CECOS,  
CHU de Clermont-Ferrand

**Mme Nathalie AMREIN**

Pharmacien titulaire, Pharmacie des sources,  
1 Allée de la chocolaterie (63130 Royat)

# LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

## Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie

...

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

	BUREAU	PEDAGOGIE	RECHERCHE
Mr BALAYSSAC David	614	<a href="#">Toxicologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
Mme SAUTOU Valérie	2e R3	<a href="#">Pharmacie clinique et Biotechniques</a>	<a href="#">ICCF</a>
Mr WALRAND Stéphane	572	<a href="#">Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition</a>	<a href="#">UNH</a>

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

	BUREAU	PEDAGOGIE	RECHERCHE
Mme BARTHOMEUF Chantal	1er CBRV	<a href="#">Pharmacognosie et Biotechnologie</a>	<a href="#">MEDIS</a>
M. BEYSSAC Eric	RdC CBRV	<a href="#">Biopharmacie et Technologie Pharmaceutique</a>	
Mme BLANQUET/DIOT Stéphanie		ERT Cidam	<a href="#">MEDIS</a>
Mme CALDEFIE-CHEZET Florence	416	<a href="#">Sciences Végétales et Fongiques Pharmaceutiques</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
M. CHAVIGNON Olivier	315	<a href="#">Chimie Organique</a>	<a href="#">IMoST</a>
M. CHEZAL Jean-Michel	321	<a href="#">Chimie Organique</a>	<a href="#">IMoST</a>
M. COUDERT Pascal	316	<a href="#">Chimie Thérapeutique</a>	<a href="#">IMoST</a>
Mme COURTEIX-RAUSCH Christine	612	<a href="#">Physiologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
Mme FORESTIER Christiane	1e CBRV	<a href="#">Bactériologie et Virologie</a>	<a href="#">LMGE</a>
M. GARRAIT Ghislain	4e CBRV	<a href="#">Biopharmacie et Technologie Pharmaceutique</a>	<a href="#">MEDIS</a>
M. GAUMET Vincent	312	<a href="#">Chimie Physique et Minérale</a>	<a href="#">IMoST</a>
Mme GUEIRARD Pascale	126 - 1e CBRV	<a href="#">Biologie Cellulaire</a>	<a href="#">LMGE</a>
Mme LIVRELLI Valérie	3e CBRV	<a href="#">Parasitologie Mycologie</a>	<a href="#">M2ISH</a>
M. MAUNIT Benoit	314	<a href="#">Chimie Analytique et Spectrométrie de Masse</a>	<a href="#">IMoST</a>
Mme RANCHON-COLE Isabelle	236	<a href="#">Biophysique, Biomathématiques Pharmaceutiques</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
Mme SAUVANT-ROCHAT Marie-Pierre	136	<a href="#">Santé Publique et Environnement</a>	<a href="#">INSTITUT PASCAL</a>
Mme TERRAIL Laurence	611	<a href="#">Pharmacologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>

### PROFESSEUR ASSOCIÉ

	BUREAU	PEDAGOGIE	RECHERCHE
Mme BEDHOMME Sabrina	219	<a href="#">OFFISIM</a>	<a href="#">ACCePPT</a>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

	<u>BUREAU</u>	<u>PEDAGOGIE</u>	<u>RECHERCHE</u>
Mme ARCHIMBAUD Christine	1e CBRV	<a href="#">Bactériologie et Virologie</a>	<a href="#">LMGE</a>
Mme BERNARD Lise	2e R3	<a href="#">Pharmacie clinique et Biotechniques</a>	<a href="#">ICCF</a>
Mme BOYER Anne	2e R3	<a href="#">Pharmacie clinique et Biotechniques</a>	<a href="#">ACCePPT</a>
M. CHENNEL Philip	2e R3	<a href="#">Pharmacie clinique et Biotechniques</a>	<a href="#">ICCF</a>
Mme HENNEQUIN-ROBIN Claire	1e CBRV	<a href="#">Bactériologie et Virologie</a>	<a href="#">LMGE</a>
M. ROUZAIRE Paul	437	<a href="#">Immunologie</a>	<a href="#">IMoST</a>

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

	<u>BUREAU</u>	<u>PEDAGOGIE</u>	<u>RECHERCHE</u>
Mme LAFARGE Elodie	217	<a href="#">OFFISIM</a>	<a href="#">ACCePPT</a>
Mme MARTINET Elodie	217	<a href="#">OFFISIM</a>	<a href="#">ACCePPT</a>
Mme PERETON Bénédicte	219	<a href="#">OFFISIM</a>	<a href="#">ACCePPT</a>
Mme VAN LANDER Axelle	220	<a href="#">OFFISIM</a>	<a href="#">ACCePPT</a>

**ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

	<u>BUREAU</u>	<u>PEDAGOGIE</u>	<u>RECHERCHE</u>
M. LE BASLE Yoann	2e R3	<a href="#">Pharmacie clinique et biotechnologies</a>	<a href="#">ICCF</a>

**POLE PEDAGOGIQUE MUTUALISE ANGLAIS**

	<u>BUREAU</u>	<u>PEDAGOGIE</u>	<u>RECHERCHE</u>
Mme JOYON Françoise	147	Anglais	

**A.T.E.R. (ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE)**

	<u>BUREAU</u>	<u>PEDAGOGIE</u>	<u>RECHERCHE</u>
Mme DAHBOUL Fatima		<a href="#">Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition</a>	<a href="#">UNH</a>
Mme HABANJAR Ola		<a href="#">Biologie Cellulaire</a>	<a href="#">LMGE</a>
Mme DHIFAOU Selma			<a href="#">IMOST</a>

**DOCTORANTS CONTRACTUELS AVEC CHARGES D'ENSEIGNEMENTS**

	<u>BUREAU</u>	<u>PEDAGOGIE</u>	<u>RECHERCHE</u>
Mme CARCY Oriana		<a href="#">Biopharmacie et Technologie Pharmaceutique</a>	<a href="#">INSERM</a>
Mme GUERRIER Lisa		<a href="#">Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition</a>	<a href="#">UNH</a>
M. MARLIN Sébastien		<a href="#">Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition</a>	<a href="#">UNH</a>
Mme MOKHTAR Nazarine		<a href="#">Physiologie</a>	<a href="#">NEURO DOL</a>
M. VERLAGUET Julien		<a href="#">Bactériologie, Virologie</a>	<a href="#">MEDIS</a>
Mme GUILBAUD Justine		<a href="#">Biopharmacie et Technologie Pharmaceutique</a>	<a href="#">MEDIS</a>

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

	BUREAU	PEDAGOGIE	RECHERCHE
Mme ALBA DELGADO Cristina	237	<a href="#">Biophysique, Biomathématiques Pharmaceutiques</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
M. AUZELOUX Philippe	317	<a href="#">Chimie Physique et Minérale</a>	<a href="#">IMoST</a>
M. BALESTRINO Damien	105 - 1e CBRV	<a href="#">Biologie Cellulaire</a>	<a href="#">LMGE</a>
Mme BEGOU Méлина	618	<a href="#">Pharmacologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
M. CIA David	515	<a href="#">Biophysique, Biomathématiques Pharmaceutiques</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
Mme CIVIALE Marie-Ange	220	<a href="#">Physiologie</a>	<a href="#">ACCePPT</a>
Mme COLLIN Aurore	614	<a href="#">Toxicologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
Mme COUDERT Catherine	617	<a href="#">Pharmacologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
M. DEBITON Eric	1e CBRV	<a href="#">Pharmacognosie et Biotechnologie</a>	<a href="#">IMoST</a>
Mme DECOMBAT Caroline	416.2	<a href="#">Chimie Thérapeutique</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
Mme DELORT Laetitia	416.1	<a href="#">Sciences Végétales et Fongiques Pharmaceutiques</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
M. DOLY Stéphane	617	<a href="#">Physiologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
Mme FARGES Marie-Chantal	462	<a href="#">Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
Mme FELGINES Catherine	419.1	<a href="#">Pharmacognosie et Phytothérapie</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
M. GONCALVES-MENDES Nicolas	456.1	<a href="#">Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
Mme LAGARDE Aurélie	419	<a href="#">Pharmacognosie et Phytothérapie</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
Mme LAINÉ Emmanuelle	4e CBRV	<a href="#">Biopharmacie et Technologie Pharmaceutique</a>	<a href="#">MEDIS</a>
Mme MAISONIAL-BESSET Aurélie	321	<a href="#">Chimie Organique</a>	<a href="#">IMoST</a>
M. MALLET Christophe	618	<a href="#">Pharmacologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
Mme MIQUEL Sylvie	1e CBRV	<a href="#">Bactériologie et Virologie</a>	<a href="#">LMGE</a>
M. MOREAU Emmanuel	321	<a href="#">Chimie Organique</a>	<a href="#">IMoST</a>
Mme PEYRODE Caroline	411	<a href="#">Pharmacognosie et Phytothérapie</a>	<a href="#">IMoST</a>
Mme QUINTANA Mercedes	320	<a href="#">Chimie Analytique et Spectrométrie de Masse</a>	<a href="#">IMoST</a>
M. ROMOND Pierre-Charles		Biomathématiques	<a href="#">MEDIS</a>
M. ROSSARY Adrien	460	<a href="#">Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
Mme SAPIN Anne-Françoise	2ème R3	<a href="#">Hématologie</a>	<a href="#">ICCF</a>
Mme SAVANOVITCH Chantal	220	<a href="#">OFFISIM - Santé Publique</a>	<a href="#">ACCePPT</a>
M. SION Benoît	619	<a href="#">Physiologie</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>
M. TALVAS Jérémie	456.1	<a href="#">Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition</a>	<a href="#">ECREIN/UNH</a>
Mme TY Nancy	319	<a href="#">Chimie Thérapeutique</a>	<a href="#">IMoST</a>
Mme VAREILLE-DELARBRE Marjolaine	443.B	<a href="#">Immunologie</a>	<a href="#">UNH</a>
Mme VIVIER Magali	317	<a href="#">Chimie Physique et Minérale</a>	<a href="#">IMoST</a>
Mme WEBER Valérie	319	<a href="#">Chimie Thérapeutique</a>	<a href="#">IMoST</a>
M. WERSINGER Eric	515	<a href="#">Biophysique, Biomathématiques Pharmaceutiques</a>	<a href="#">NEURO-DOL</a>

---

# REMERCIEMENTS

---

A **mes parents**, qui ont été un soutien inébranlable depuis la 1<sup>ère</sup> année de pharmacie. Vous avez toujours été présents pour les hauts mais surtout pour les bas de mes études. Vous avez enduré mon stress quotidien et sacrifié votre envie de passer du temps avec moi sans jamais broncher ni me le reprocher (bon peut être un peu quand même). Merci pour votre compréhension. Merci d'avoir su me reconforter dans les pires moments de ma vie. Merci aussi de m'avoir toujours encouragé quel que soit mes choix et mes décisions. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Je suis tellement fière de pouvoir vous présenter l'aboutissement de mon travail et de mes études. Je vais enfin pouvoir profiter pleinement de vous. Je vous aime très fort.

A **ma grande sœur**, qui a toujours trouvé du temps pour moi. A chaque fois que j'avais un doute, une baisse de moral ou une déception, tu étais là pour me soutenir et me reconforter aussi bien dans les études que dans la vie de tous les jours. Tu te réjouissais de chacune de mes réussites et tu me reconfortais après chacun de mes échecs. Ton franc parlé m'a fait redescendre sur terre un nombre incalculable de fois mais toujours avec bienveillance. Merci d'avoir supporté mon (sale) caractère. Merci d'avoir été un soutien infailible. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci d'être ma sœur. Je t'aime très fort.

A **Clément**. Si tu n'avais pas été là, je serais encore à mon bureau en train de me chercher des excuses pour ne pas avancer cette thèse. Tu m'as soutenu et motivé dans une des périodes les plus stressantes de ma vie. Tu étais la première personne à subir mes états d'âmes, mon stress, mon manque de confiance, mes caprices et pourtant tu n'as jamais bronché, pas une seule fois. Au contraire, tu me soutenais et tu me motivais encore plus. Tu étais un soutien quotidien qui me rassurait, me reconfortait, me faisait rire et surtout m'aimait. Et pour tout cela, merci infiniment. Merci à toi pour ton aide si précieuse. J'ai particulièrement de la chance de te compter dans ma vie. On va pouvoir profiter de chaque instant désormais. Je t'aime profondément mon chat.



A **Solène**, mon acolyte de fac. Un message qui dégouline d'amour comme tu les aimes. On a vécu six terribles années ensemble mais je n'ai aucun regret, qu'est-ce qu'on a pu rigoler et s'amuser. On a été et on est encore un soutien l'une pour l'autre dans toutes les étapes de nos études. Merci de m'avoir réconforté pendant mes baisses de motivation. Tu n'as jamais manqué une seule de mes pleurnicheries et pour cela, merci. Merci de toujours trouver le positif dans n'importe quelle situation. Merci pour tes conseils d'écriture, de tournure de phrase et de conjugaison (oups, ce n'est vraiment pas encore ça). Merci pour tes podcasts quotidiens, c'est ma série préférée. Merci d'être une si belle personne. Et surtout merci d'être mon amie après toutes ces péripéties. Je suis une veinarde. J'ai hâte d'assister à ta thèse qui va être, j'en suis certaine, excellente.

A **Iris**. Merci à toi d'être mon amie. J'ai rarement rencontré quelqu'un qui me faisait autant rire. Tes bêtises, tes imitations (keuwaaah) et tes jeux de mots, je ne pourrai jamais m'en lasser. En plus d'être une comique dans l'âme, tu es aussi une amie sincère et authentique. Quelle que soit la raison, tu réponds toujours présente. Ton soutien quotidien par tes messages honnêtes, positifs, remplis d'amour et de courage m'ont permis de garder le moral et la motivation pour terminer cette thèse. Merci à toi de m'avoir écouté parler de la même chose sans jamais te lasser. Merci d'être une si bonne amie, j'ai de la chance. A nous la fête, les cocktails et les pasquinades (celui-ci je l'ai cherché longtemps).

A **Léa**, à cette rencontre spontanée mais tellement fusionnelle. Merci pour ta bonne humeur et tes blagues qui m'ont permis de respirer et de lâcher mon travail. Merci d'avoir tenté par tous les moyens de me changer les idées. Merci d'avoir toujours pris de mes nouvelles. Merci d'être mon amie, tout simplement. Quelle belle brochette on forme Solène, Iris, toi et moi. A plus tard pour un tour de moto.

A **Mathilde** et **Mélanie**. Merci à ce duo légendaire dont l'énergie et la bêtise sont inépuisables. Merci à vous de m'avoir soutenu même à distance. Nos petits rituels me mettent du baume au cœur. Votre grain de folie m'offre des fous rires à chaque fois que l'on se voit. Merci d'avoir répondu présentes quand je vous ai sollicité. J'espère que le MMA perdurera et qu'on arrivera enfin à faire ce club de lecture. Merci à vous deux pour votre joie, votre bonne

humeur et votre amitié précieuse. A notre retraite anticipée. J'ai encore beaucoup de chose à vous faire découvrir dans ma cave, j'aime prendre soin de votre santé.

A **Jéromine**, ma gameuse préférée. Merci à toi d'avoir toujours répondu présente à mes petites jérémiades quotidiennes. Tu m'as toujours écouté quelle que soit la situation. Tu as supporté mes plaintes sans jamais les minimiser. Tes paroles réconfortantes ont toujours réussi à m'apaiser. Je soulignerais quand même ton trait d'humour ironique qui m'a toujours fait rigoler et dédramatiser. Entre personne aigrie, on se comprend. Merci d'avoir fait ton maximum pour me changer les idées et d'avoir trouvé du temps pour moi à chaque fois. J'ai hâte de faire pleins d'autres parties de jeux vidéo avec toi et surtout de t'écraser parce que je suis la meilleure, on le sait toutes les deux.

A **Clara, Chloé, Elouanne, Baptiste, Roxane, Mathias** et tous mes autres amis, que je vais surement oublier de citer (ne m'en voulez pas, je vous aime). Merci à **ma famille**. Vous avez participé de près ou de loin à ma réussite. Merci à vous d'être à mes côtés.

Merci à **Madame Civiale**, de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse. Merci pour votre temps, votre investissement et vos bons conseils pour l'aboutissement de mes études. L'intérêt que vous avez porté à ma thèse m'a fait très plaisir.

Merci à **Madame Boyer**, de m'avoir fait l'honneur de siéger dans mon jury.

Merci à **Madame Chaput**, d'avoir participé à l'écriture de cette thèse. Votre avis et vos critiques constructives m'ont permis d'affiner au mieux mon travail. Merci également de m'avoir fait l'honneur de siéger dans mon jury.

Merci à **Madame Amrein**, de m'avoir fait l'honneur de siéger dans mon jury. Merci à **l'équipe de la Pharmacie des Sources** pour leur soutien, leur aide et surtout leur bonne humeur.

Merci à **Lisa**, qui a élaboré un outil sur les conseils du pharmacien d'officine et qui a eu la gentillesse de me le laisser l'emprunter.

---

# TABLE DES MATIERES

---

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT .....	4
REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES MATIERES .....	10
LISTE DES FIGURES.....	17
LISTE DES TABLEAUX .....	19
LISTE DES ABREVIATIONS .....	20
INTRODUCTION .....	22
CAS CLINIQUE .....	23
<b>PARTIE I : NOTIONS GENERALES SUR LA PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE.....</b>	<b>24</b>
I.    L’histoire de la procréation médicalement assistée .....	25
II.   Le droit et la procréation médicalement assistée .....	27
A.        Les lois bioéthiques de 1994, 2004 et 2011 .....	27
1.    Loi de 1994 .....	27
2.    Loi de 2004 .....	29
3.    Loi de 2011 .....	29
B.        Les lois bioéthiques révisées du 2 août 2021 .....	30
1.    Ouverture de la PMA.....	31
2.    Autoconservation des gamètes et utilisation future .....	31
3.    Condition d’arrêt d’un parcours d’AMP.....	32
4.    AMP post-mortem et GPA .....	32
5.    Levée de l’anonymat pour les donneurs .....	32
III.  L’épidémiologie de la fertilité.....	33
A.        L’Épidémiologie de la fertilité dans le monde.....	33
B.        L’épidémiologie de la fertilité en France .....	33
C.        L’épidémiologie de la fertilité à Clermont-Ferrand .....	36

**PARTIE II : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION ..... 38**

- I. Physiologie de la reproduction ..... 39
  - A. Appareil reproducteur féminin ..... 39
    - 1. Anatomie de l'appareil féminin ..... 39
      - 1.a. L'utérus ..... 40
      - 1.b. Les ovaires ..... 41
      - 1.c. Les trompes de Fallope ..... 41
    - 2. Le cycle ovarien ..... 41
      - 2.a. Fonction exocrine : la Folliculogenèse ..... 41
      - 2.b. Fonction exocrine : l'Ovogenèse ..... 43
    - 3. Cycle menstruel ..... 44
    - 4. Cycle hormonal ..... 45
      - 4.a. FSH ..... 46
      - 4.b. LH ..... 46
      - 4.c. Rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire ..... 47
  - B. Appareil reproducteur masculin ..... 48
    - 1. Anatomie de l'appareil masculin ..... 48
      - 1.a. Le pénis et le scrotum ..... 49
      - 1.b. Les testicules ..... 49
      - 1.c. L'épididyme ..... 50
      - 1.d. Les vésicules séminales ..... 50
      - 1.e. La prostate ..... 50
    - 2. Spermatogenèse : fonction exocrine ..... 50
      - 2.a. La méiose ..... 51
      - 2.b. Structure d'un spermatozoïde ..... 51
    - 3. Fonction endocrine : stéroïdogenèse ..... 52
      - 3.a. La testostérone ..... 52
      - 3.b. L'inhibine B ..... 52
      - 3.c. L'axe hypothalamo-hypophysaire testiculaire ..... 53
  - C. Fécondation ..... 53
    - 1. Trajet des gamètes ..... 54
      - 1.a. Ovocyte ..... 54
      - 1.b. Spermatozoïde ..... 54
    - 2. Rencontre des gamètes ..... 54
      - 2.a. Passage de la glaire cervicale ..... 54
      - 2.b. Transit utérin et tubaire ..... 55
    - 3. Fécondation ..... 55

II.	Les différentes causes d'infertilité .....	56
A.	Les causes d'infertilités chez la femme .....	56
	1. Les troubles de l'ovulation.....	56
	2. Insuffisance ovarienne prématurée .....	56
	3. Exploration de l'appareil génital féminin.....	57
	4. Le syndrome des ovaires polykystiques- SOPK .....	57
	5. L'endométriose .....	58
	6. Bilan hormonal et bilan infectieux .....	58
B.	Les causes d'infertilités chez l'homme.....	59
	1. L'azoospermie excrétoire obstructive.....	59
	2. L'azoospermie sécrétoire non obstructive .....	59
	3. Oligo-asthéo-téatospermie (OAT).....	59
	4. Les troubles de l'éjaculation .....	60
C.	Les causes d'infertilités mixtes ou liées au couple. ....	60
	1. Facteurs de risque .....	60
	1.a. Consommation de tabac .....	60
	1.b. Troubles métaboliques.....	61
	1.c. Consommation d'alcool.....	61
	1.d. L'activité physique intense.....	62
	2. Dysfonctionnement durant l'acte sexuel .....	62
	2.a. Chez la femme .....	62
	2.b. Chez l'homme.....	63
III.	Première consultation d'un couple pour un parcours d'AMP .....	63
A.	Consultation pré-conceptionnelle pour le couple .....	64
B.	Bilan pré-conceptionnel chez la femme .....	65
	1. Bilan biologique .....	65
	2. Échographie pelvienne par voie endovaginale .....	66
	3. Hystérosalpingographie.....	67
	4. Examens complémentaires .....	68
C.	Bilan pré-conceptionnel chez l'homme .....	69
	1. Spermogramme, spermocytogramme et spermoculture .....	69

1.a.	Spermogramme.....	69
1.b.	Spermocytogramme.....	71
1.c.	Spermoculture.....	71
2.	Test de migration de survie sur gradient de densité (TMS).....	72
D.	Recherche chez le couple : le test de Hühner.....	72
<b>PARTIE III : LES PROTOCOLES D'AIDE MEDICALE A LA PROCREATION .....</b>		<b>74</b>
I.	La stimulation ovarienne.....	75
A.	Prise en charge d'une stimulation ovarienne .....	76
B.	Stimulation ovarienne dite classique/simple .....	76
1.	Stimulation ovarienne par voie orale .....	77
1.a.	Fonctionnement du citrate de clomifène (CLOMID®) ....	77
1.b.	Posologie .....	77
1.c.	Les effets indésirables .....	77
1.d.	Résultats de la stimulation .....	78
2.	Par injection sous-cutanée .....	78
2.a.	Fonctionnement des gonadotrophines .....	79
2.b.	Les spécialités pharmaceutiques .....	80
2.c.	Effets indésirables.....	81
C.	Déclenchement de l'ovulation .....	82
1.	Mécanisme d'action .....	82
2.	Association Ovitrelle® et Décapeptyl® .....	82
3.	Déclenchement et rapport sexuel.....	83
4.	Déclenchement et insémination intra utérine.....	83
5.	Déclenchement et ponction ovocytaire.....	84
D.	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne - SHO .....	84
1.	Physiopathologie du syndrome .....	84
2.	Les différentes formes du SHO.....	85
3.	Les facteurs de risques d'un SHO et leur prévention.....	86
II.	Insémination intra utérine (IIU) : .....	87
A.	Prise en charge .....	87
B.	Indications d'une IIU.....	87
C.	Le protocole d'une IIU .....	88

1.	Stimulation ovarienne .....	88
2.	La surveillance des follicules .....	88
3.	Préparation du sperme.....	88
3.a.	Insémination avec sperme du conjoint- IAC.....	89
3.b.	Insémination avec sperme du donneur- IAD.....	89
3.c.	Congélation du sperme .....	89
3.d.	Sélection spermatique .....	89
4.	Insémination.....	90
D.	Résultats et tolérance.....	90
III.	La Fécondation in vitro (FIV) .....	91
A.	Remboursement.....	91
B.	Stimulation ovarienne intense .....	91
1.	Fonctionnement de la stimulation ovarienne intense.....	92
1.a.	Mode d'action des agonistes de la GnRH .....	92
1.b.	Mode d'action des antagonistes de la GnRH .....	93
2.	Protocole de stimulation ovarienne : Agoniste GnRH .....	93
2.a.	Protocole agoniste GnRH long : .....	93
2.b.	Protocole agoniste GnRH court.....	94
2.c.	Spécialités pharmaceutiques .....	94
3.	Protocole de stimulation ovarienne : Antagoniste GnRH .....	95
4.	Protocole de stimulation ovarienne : progestérone .....	96
5.	Déclenchement de l'ovulation .....	97
C.	Pré-traitement avant une stimulation.....	97
D.	Ponction d'ovocyte .....	99
1.	Déroulement d'une ponction ovocytaire.....	99
E.	Mise en fécondation au laboratoire.....	100
1.	FIV classique .....	101
2.	FIV-ICSI .....	101
F.	Culture embryonnaire .....	102
1.	Méthode de culture embryonnaire .....	103
2.	Différent stade embryonnaire : .....	103
G.	Transfert d'un embryon.....	104

1.	Prise en charge du transfert d'embryon .....	104
2.	Le processus de transfert .....	105
	2.a. Choix du nombre d'embryon à transférer .....	105
	2.b. Déroulement d'un transfert d'embryon.....	105
H.	Soutien de la phase lutéale .....	107
1.	Transfert frais.....	108
2.	Transfert différé .....	108
	2.a. Via un cycle naturel réel ou un cycle naturel modifié ..	108
	2.b. Via un cycle stimulé.....	109
	2.c. Via un cycle artificiel.....	109
I.	Vitrification et réchauffement des embryons.....	111
1.	Vitrification .....	111
2.	Réchauffement embryonnaire .....	111
IV.	Résumé des différentes étapes de prise en charge lors d'une AMP .....	112
<b>PARTIE IV : CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE .....</b>		<b>113</b>
I.	Conseils pour réaliser une injection sous cutanée .....	114
A.	Les injections sous cutanées en AMP .....	114
B.	Déroulement d'une injection sous cutanée.....	115
1.	Mode d'emploi des spécialités à reconstituer .....	116
	1.a. Spécialités sous forme de flacon poudre et de seringue de solvant .....	116
	1.b. Spécialités sous forme de flacon poudre et de solvant en ampoule.....	117
2.	Mode d'emploi des spécialités en seringue ou stylo prérempli .....	118
C.	Les effets indésirables d'une injection sous cutanée.....	120
II.	Conseils pour réaliser un test de grossesse.....	121
A.	Recherche lors d'un test de grossesse .....	121
B.	Fonctionnement d'un test.....	122
III.	Les compléments alimentaires et la fertilité .....	123
A.	Vitamine B9- Acide folique.....	124
B.	Vitamine B12 .....	125
C.	Vitamine D .....	125
D.	Vitamine E et C .....	125



E.	Vitamine B6 .....	125
F.	Les oligoéléments : Fer, cuivre, zinc et sélénium.....	126
IV.	Conseils de délivrance d'ordonnance .....	126
A.	Prise en charge des traitements.....	127
B.	Conseils d'ordonnance .....	128
C.	Exemples d'ordonnances.....	129
V.	Soutien psychologique tout au long d'un parcours.....	135
A.	Les aléas émotionnels de l'AMP .....	135
B.	Place du pharmacien dans le soutien des couples et des patientes ....	137
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>139</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>140</b>
<b>ANNEXE I : FICHES CONSEILS DE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES .....</b>		<b>148</b>
<b>ANNEXE II : LES DIFFERENTS PROTOCOLES DE STIMULATION.....</b>		<b>157</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>		<b>160</b>

---

# LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : John HUNTER, biologiste anglais

Figure 2 : Frise chronologique de l'histoire de la PMA

Figure 3 : Organigramme des lois bioéthiques de 1994

Figure 4 : Grossesses échographiques et accouchements prévus pour chaque technique

Figure 5 : Schéma anatomique de l'appareil reproducteur féminin

Figure 6 : Représentation schématique de l'ovaire en phase lutéale

Figure 7 : Les différents compartiments d'un follicule (taille de l'ovocyte  $\mu\text{m}$ )

Figure 8 : Ovogenèse

Figure 9 : Variation de la muqueuse utérine en fonction du cycle

Figure 10 : Anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Figure 11 : Variation hormonale en fonction du cycle

Figure 12 : Le rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Figure 13 : Anatomie de l'appareil génital masculin

Figure 14 : Schéma d'un testicule

Figure 15 : Déroulement d'une méiose

Figure 16 : Schéma d'un spermatozoïde

Figure 17 : Contrôle hormonal

Figure 18 : Trajet des spermatozoïdes et d'un ovocyte pendant une fécondation

Figure 19 : Échographie de deux ovaires droits en début de cycle

Figure 20 : Schéma d'une échographie endovaginale

Figure 21 : Schéma d'une hystérosalpingographie

Figure 22 : Schéma d'une centrifugation sur un gradient de densité

Figure 23 : Schéma du processus d'insémination intra utérine

Figure 24 : Protocole agoniste long : début phase lutéale

Figure 25 : Protocole agoniste long : début phase folliculaire

Figure 26 : Protocole agoniste court

Figure 27 : Protocole antagoniste GnRH

Figure 28 : Protocole PPOS

Figure 29 : Schéma d'une ponction ovocytaire

Figure 30 : Illustration d'une FIV et d'une FIV-ICSI

Figure 31 : Image microscopique d'une fécondation par FIV-ICSI

Figure 32 : Incubateur Geri® avec le procédé time lapse

Figure 33 : Évolution embryonnaire in vitro

Figure 34 : Schéma d'un transfert embryonnaire

Figure 35 : Modalités pratiques des différents types de préparations endométriales

Figure 36 : Déroulement d'une AMP

Figure 37 : Illustration d'une poubelle DASRI

Figure 38 : Zones d'injection sous cutanée

Figure 39 : Illustration d'une solution injectable avec flacon poudre et solvant

Figure 40 : Illustration d'une solution injectable intra musculaire avec flacon poudre et solvant en ampoule

Figure 41 : Illustration d'une seringue préremplie

Figure 42 : Image de différentes spécialités injectables

Figure 43 : Test de grossesse simple par lecture de bande analytique

Figure 44 : Test de grossesse par lecture digitale

---

# LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau I : Analyse d'un spermogramme

Tableau II : Principales spécialités pharmaceutiques utilisées dans une stimulation ovarienne par gonadotrophine

Tableau III : Les différentes formes du SHO

Tableau IV : La synchronisation des protocoles de FIV

---

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

AMH : Hormone anti-müllérienne

AMP : Assistance médicale à la procréation

DASRI : Déchet d'acte de soin à risque infectieux

DEP : Demande d'entente préalable

FIV : Fécondation in vitro

FIVc : Fécondation in vitro Classique

FIV-ICSI : Fécondation in vitro par injection intracytoplasmique de spermatozoïde

FSH : Hormone de stimulation folliculaire

GEU : Grossesse extra-utérine

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines

GPA : Grossesse pour autrui

IA : Insémination artificielle

IAC : Insémination avec sperme du conjoint

IAD : Insémination avec sperme du donneur

ICSI : Injection intracytoplasmique de spermatozoïde

IIU : Insémination intra utérine

IM : Intra-musculaire

IMC : Indice de masse corporelle

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

IST : Infection sexuellement transmissible

HCG : Hormone gonadotrophine chorionique

LH : Hormone lutéinisante

MST : Maladie sexuellement transmissible

OAT : Oligo-asthéo-téatospermie

OMS : Organisation mondiale de la santé

PMA : Procréation médicalement assistée

PPOS : Progestin-Primed Ovarian Stimulation

SC : Sous-cutanée

SHO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

SPZ : Spermatozoïde

TMS : Test de migration de survie

TPC : Test post-coïtal

TSH : Thyroid stimulating hormone

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

---

# INTRODUCTION

---

« Décider d'avoir un enfant c'est accepter que votre cœur se sépare de votre corps et marche à vos côtés pour toujours. » Katharine Hadley

Au sein d'un couple, hétérosexuel ou homosexuel, peut naître le désir d'avoir un enfant. Les raisons de ce désir sont propres à chaque individu. Néanmoins, tous les individus ne sont pas égaux en termes de conception. Pour certains le projet de parentalité se concrétisera rapidement après son évocation. Pour d'autres, ce projet sera nettement plus compliqué aussi bien physiquement que psychologiquement et cela sans garantie de réussite.

C'est pour cela que la procréation médicalement assistée (PMA), aussi appelée assistance médicale à la procréation (AMP), est une aide précieuse pour les couples rencontrant des difficultés (1). L'AMP permet de concevoir un enfant lorsque que la conception par les voies naturelles n'est pas possible. Cette dénomination regroupe l'ensemble des techniques médicales existantes dans l'aide à la conception. Elle comporte des méthodes facilitant la rencontre des gamètes mâles et femelles telles que l'insémination artificielle (IA), la fécondation in vitro (FIV) ou encore l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Ces méthodes peuvent être associées à des dons de spermatozoïdes ou d'ovocytes lors d'un dysfonctionnement ou d'une absence de gamètes masculines ou féminines. La PMA peut être proposée aux couples hétérosexuels rencontrant des difficultés à avoir un enfant ou ne pouvant en avoir, ainsi qu'aux couples de femmes et aux femmes non mariées.

---

# CAS CLINIQUE

---

Madame T est une patiente habituelle de la pharmacie. Elle prend régulièrement sa pilule contraceptive. Elle a 31 ans et est mariée à monsieur T depuis plus de 5 ans. Il y a quelques temps, elle nous a confié leur projet d'avoir un enfant et donc l'arrêt de sa contraception.

Depuis plusieurs mois, elle vient régulièrement chercher des tests de grossesse et d'ovulation à la pharmacie.

Lors d'une énième vente d'un test, nous constatons que madame T a une petite mine. Après questionnement de notre part, elle nous avoue rencontrer des difficultés à être enceinte et commencer à se poser des questions. D'après ses dires, cela fait environ 15 mois qu'elle ne prend plus de contraception et a des rapports réguliers.



PARTIE I : Notions générales sur la procréation  
médicalement assistée

## I. L'histoire de la procréation médicalement assistée

L'histoire de la PMA a débuté dans les années 1780 avec la première insémination chez une chienne qui a donné naissance à 3 chiots (2). À la suite de cet événement la première insémination chez l'Homme en 1789 a été une réussite. C'est le biologiste écossais John HUNTER qui, à cause d'un problème de malformation génitale chez l'un de ses patients, a eu l'idée d'une insémination en dehors d'un acte sexuel (3).



Figure 1 : John HUNTER, biologiste anglais (2)

C'est la première technique à proprement parlé d'AMP. Par la suite les progrès dans ce domaine n'ont fait qu'évoluer avec la première insémination via un don de sperme congelé et décongelé en 1953, aux États-Unis par le docteur Jerome SHERMAN (2). Cette réussite a constitué une avancée majeure dans l'histoire de la PMA. En France cela a engendré la création du CECOS (Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain), en 1973 (3).

Au cours de la seconde moitié du XXe siècle, les médecins Robert EDWARDS et Patrick STEPTOE ont réalisé les premières FIV dans l'espèce humaine (3). Cela a conduit, en 1978, à la naissance de Louise BROWN, le premier bébé né d'une FIV, en Angleterre. En France, la première naissance par FIV a été enregistrée en 1982 avec la naissance d'Amandine, surnommée le premier « bébé-éprouvette ».

En 1984, en Australie, a eu lieu la première naissance d'un bébé via l'insémination d'un embryon obtenu par FIV et congelé (3).

L'année suivante, la première grossesse à l'aide d'un tiers a été recensée (3). Elle a permis de mettre en avant le principe de grossesse pour autrui (GPA).

Une nouvelle technique, étroitement liée à la FIV, est développée en 1992 : l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) (3). Elle consiste à injecter directement un spermatozoïde dans l'ovocyte et à procéder à une culture embryonnaire afin d'implanter l'embryon le plus viable dans l'utérus de la maman. Une FIV est possible sans ICSI mais une ICSI n'est pas possible sans FIV.

En 1994, le diagnostic pré implantatoire est mis en place. Il permet de détecter des maladies graves et incurables. Il permet de déterminer quels embryons sont porteurs d'anomalies génétiques afin d'implanter les embryons viables et de détruire les autres.

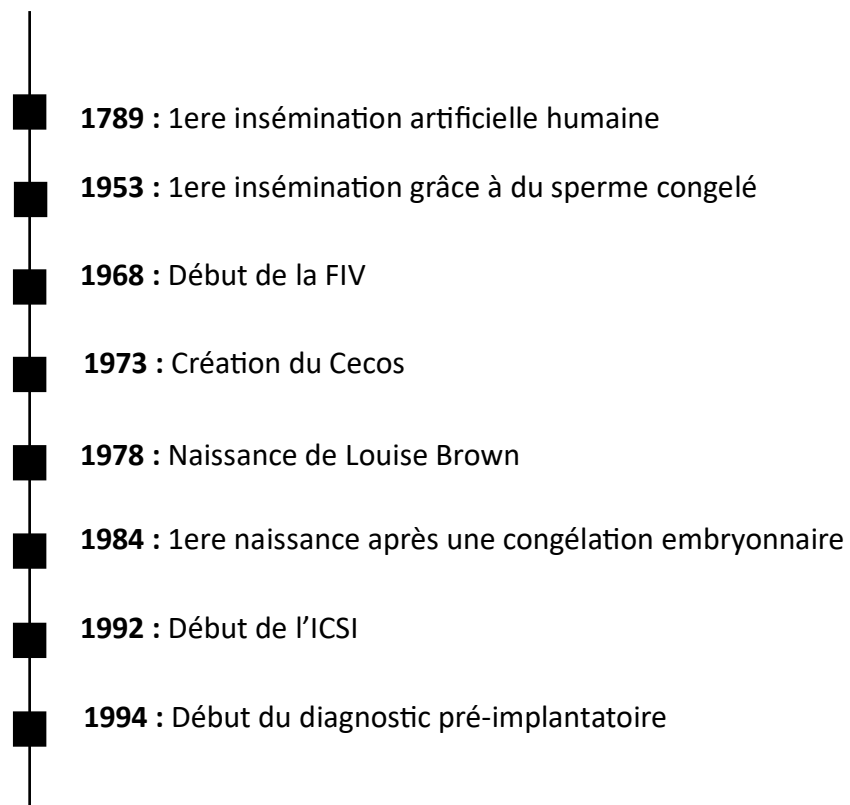


Figure 2 : Frise chronologique de l'histoire de la PMA

## II. Le droit et la procréation médicalement assistée

L'AMP est une branche de la santé très encadrée qui nécessite une multitude d'articles, de lois et de décrets. C'est un sujet de droit qui suscite des interrogations sur de nombreux plans, notamment l'éthique, la morale et l'égalité.

Les demandes de PMA sont en nette augmentation depuis plusieurs années. C'est pourquoi, il est nécessaire que les lois encadrant ces procédés soient en perpétuelle évolution et réévaluation. En 2022, on dénombre plus de 10 000 demandes de pré consultation en vue d'une AMP contre environ 2 000 en 2019. (4)

Les protocoles de PMA sont très encadrés et suivent des lois bien établies. Les premières lois ont été rédigées en juillet 1994. Elles sont appelées « lois bioéthiques ». Il s'agissait de lois expérimentales qui devaient être révisées 5 ans plus tard. (5)

De façon chronologique, on peut séparer en deux temps les lois encadrant la PMA. Les lois bioéthiques des années 1994, 2004 et 2011 puis la révision de ces dites-lois en août 2021.(6)

### A. Les lois bioéthiques de 1994, 2004 et 2011

#### 1. Loi de 1994

En 1994, à cause de la méconnaissance des pratiques de procréation in vivo (à l'intérieur du corps) et in vitro (à l'extérieur du corps), il n'y avait aucune loi ou décret pour encadrer ces procédures. La naissance d'Amandine, premier « bébé éprouvette » en 1982, a mis en lumière la PMA et son potentiel pour le futur mais également la nécessité de la réglementer via des lois et des décrets. C'est ainsi que les premières lois concernant la PMA ont vu le jour en juillet 1994 grâce à la jurisprudence. Elles sont appelées « lois bioéthiques » et sont au nombre de deux. Elles ont été rédigées sous l'égide du Professeur Jean-François Mattéi. C'est un médecin spécialisé en pédiatrie et génétique médicale et engagé dans le monde politique. Il était membre du Comité consultatif national d'éthique (1993 – 1997). Il a fait avancer de manière considérable le droit de la santé, notamment dans les domaines de

l'adoption, de la santé et de l'environnement ainsi que dans la formation des professionnels de santé. (7)

Les lois sont organisées sous la forme d'un livre contenant des titres qui contiennent eux-mêmes des chapitres.

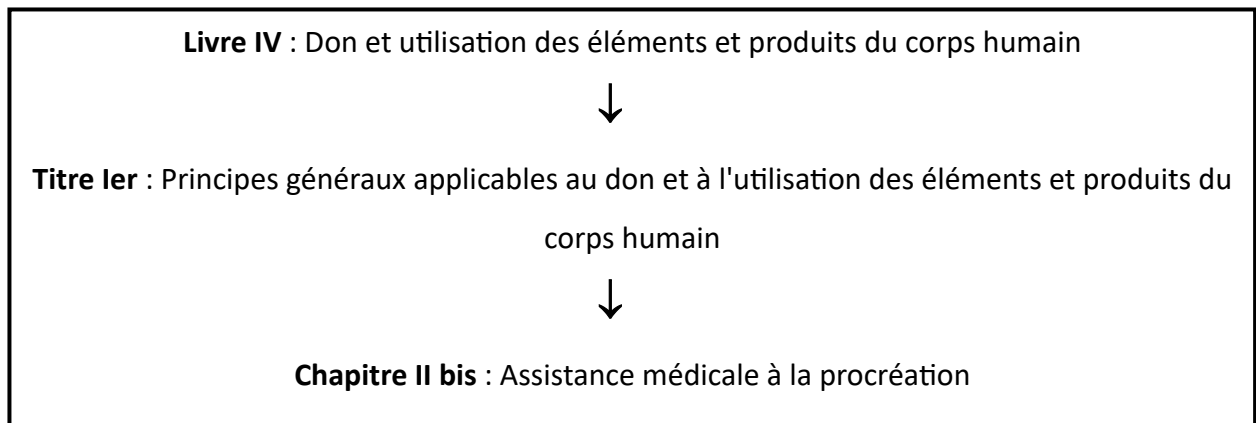


Figure 3 : Organigramme des lois bioéthiques de 1994

Le premier article de ce chapitre II bis permet de donner une première ébauche d'une définition officielle de l'AMP :

*Art. L. 152-1* « L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que de toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel. » (5)

Elle donne également une définition par rapport à l'utilisation de cette méthode. *Art. L. 152-2* « L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple... elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué. Elle peut aussi avoir pour objet d'éviter la transmission à l'enfant d'une maladie d'une particulière gravité. » (5)

Les lois bioéthiques de 1994 étaient des lois « expérimentales » du fait du manque d'expérience et d'incertitudes dans le domaine. C'est pourquoi, il y eu une révision de ces lois en 2004 et 2011.

## 2. Loi de 2004

Les lois bioéthiques de 1994 ont été révisées en aout 2004. Peu de modifications ont été apportées du fait du manque de recul et d'expérience sur le sujet. Néanmoins, nous pouvons souligner la création de l'agence de la Biomédecine. Il s'agit d'une agence publique de l'état, qui existe toujours à l'heure actuelle. Son but est d'encadrer les activités médicales et de recherche ainsi que d'anticiper les questions éthiques pour répondre aux évolutions de la société. (8) Elle s'occupe notamment des sujets comme le prélèvement et la greffe d'organe et de moelle osseuse, de l'AMP, des recherches sur les embryons en passant par les diagnostics prénatals et la médecine médicale.

En 2004, certaines interrogations ont persisté comme l'accès pour les couples de même sexe et pour les femmes seules, la gestation pour autrui ou encore le transfert d'embryon après le décès du « père ».

## 3. Loi de 2011

La loi bioéthique de 2004 a dû elle aussi être révisée 5 ans plus tard. C'est pourquoi, en octobre 2010, l'Assemblée Nationale est entrée dans une phase de réflexion qui a conduit à la rédaction de la loi bioéthique du 7 juillet 2011.

La modification majoritaire dans le domaine de la PMA a été la suppression du délai de deux ans pour un couple non-marié. Il peut désormais avoir accès aux parcours d'AMP au même titre que les couples mariés.

➔ Extrait du même article datant du 6 août 2004 et modifié le 7 juillet 2011 :

*Article L2141-2 du 6 août 2004 :*

« ...L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter **la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans** et consentant préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination... » (9)

*Article L2141-2 du 7 juillet 2011*

« ...L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer et **consentir** préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination... » (10)

La loi permettant aux femmes de bénéficier d'une autorisation d'absence pour se rendre aux examens médicaux a été modifiée. En effet, elle intègre désormais les protocoles dans le cadre d'un parcours de PMA. *Art. L. 1245-16 du Code du travail* (11)

Les femmes qui ont recours à une AMP bénéficie d'une autorisation d'absence pour les actes médicaux nécessaires au protocole. L'employeur peut demander un justificatif d'absence. « Ces absences sont considérées comme du temps de travail effectif pour la détermination de la durée des congés payés et pour l'ancienneté. Ces absences ne doivent pas entraîner une baisse de la rémunération. » (Article de l'Assurance Maladie). Le ou la partenaire bénéficie également d'une autorisation d'absence pour se rendre à 3 de ces examens médicaux (12).

## B. Les lois bioéthiques révisées du 2 août 2021

La révision des lois bioéthiques de 2021 a commencé en amont, en 2018. La réflexion de ces lois s'est concentrée autour de quatre points clés :

- La légalisation de la gestation pour autrui (GPA). C'est le fait d'avoir recours à une tierce personne afin que celle-ci accueille l'embryon d'un couple jusqu'à sa naissance.
- L'ouverture de la PMA aux couples de femmes et aux femmes seules.
- L'autorisation de l'autoconservation des ovocytes pour les femmes qui souhaitent procréer plus tardivement et sans motif médical.

- La levée de l'anonymat pour le donneur de gamète (ovocyte et spermatozoïde) à la majorité de l'enfant avec accord préalable et obligatoire du donneur.

Le projet de loi a été déposé en juillet 2019. Après sept relectures par l'Assemblée Nationale, le projet a été adopté en juin 2021.

La loi d'août 2021 doit faire l'objet d'un nouvel examen dans 7 ans.

#### 1. Ouverture de la PMA

Désormais, les **couples de femmes ainsi que les femmes non mariées peuvent avoir accès à un parcours de PMA**, pris en charge par la sécurité sociale. Il s'agit d'une avancée majeure dans le domaine de l'AMP. En effet, l'AMP était uniquement destinée aux couples ayant une infertilité pathologiquement médicale constatée, mais désormais, elle est ouverte aux femmes désirant avoir un projet parental. À la suite de l'annonce de ces lois, les demandes de premier rendez-vous en vue d'une AMP ont rapidement augmenté. Cela témoigne donc de la volonté des femmes de jouir de ces nouveaux droits.

« L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à un projet parental. Tout couple formé d'un homme et d'une femme ou de deux femmes ou toute femme non mariée a accès à l'assistance médicale à la procréation » Art. L. 2141-2 (13)

#### 2. Autoconservation des gamètes et utilisation future

Il est ajouté à cette nouvelle mention la légalisation de l'autoconservation des gamètes en vue d'une éventuelle utilisation et sans motif médical. Cette nouvelle opportunité est tout de même régie par des conditions. En effet, pour pouvoir conserver ses gamètes la personne doit être majeure. Un mineur émancipé ne peut pas bénéficier de cette autoconservation.

« Une personne majeure qui répond à des conditions d'âge fixée... peut bénéficier, après une prise en charge médicale par l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire, du recueil, du prélèvement et de la conservation de ses gamètes en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation... » Art. L. 2141-12 (13)



De plus, certaines conditions d'âge sont également nécessaires pour le prélèvement et le recueil des gamètes :

- Jusqu'au 43<sup>e</sup> anniversaire pour la femme
- Jusqu'au 60<sup>e</sup> anniversaire pour l'homme

L'utilisation de ces gamètes est possible jusqu'à 45 ans pour la femme qui va porter l'enfant et est inchangée pour l'autre membre du couple (12).

Il y a également la mise en place d'un consentement écrit pour l'insémination ou le transfert d'embryon, des deux membres du couple. Le délai de réflexion accordé est de 1 mois et peut être plus long si le médecin estime qu'une réflexion supplémentaire est nécessaire dans l'intérêt du futur enfant.

### 3. Condition d'arrêt d'un parcours d'AMP

Il est également spécifié les situations qui amènent à un arrêt de la procédure d'AMP. Les raisons peuvent être une séparation, une demande de divorce ou le décès du partenaire. La cessation de communauté de vie et la révocation par écrit du consentement donnent également lieu à une interruption de la procédure.

### 4. AMP post-mortem et GPA

En revanche lors de l'établissement de la loi d'août, il a été spécifié qu'aucune forme d'AMP *post mortem* n'est possible. Tout comme la GPA qui demeure toujours illégale en France.

### 5. Levée de l'anonymat pour les donneurs

Enfin, la dernière modification notable a été la possibilité pour un enfant issu d'une PMA, d'avoir accès aux données non identifiantes ainsi qu'à l'identité du donneur ou des donneurs après accord de ceux-ci. *Art. L. 2143-2 (13)*

Si les donneurs ne donnent pas leur accord, le don ne peut avoir lieu.

Les données non identifiantes sont : l'âge, l'état général, les caractéristiques physiques, les situations familiale et professionnelle, le pays d'origine et les motivations du don (écrites par leurs soins).

### III. L'épidémiologie de la fertilité

#### A. L'épidémiologie de la fertilité dans le monde

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'infertilité comme « une maladie du système reproducteur masculin ou féminin qui se caractérise par l'incapacité d'obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés ». L'infertilité est un problème majeur de santé mondiale. L'OMS estime qu'**1 personne sur 6 est touchée par l'infertilité dans le monde**, soit environ 17,5% de la population mondiale. Un rapport récent, publié par l'OMS, met en lumière que « les problèmes de fertilité ne font pas de discrimination » (14). Cela signifie que c'est un enjeu sanitaire qui touche toutes les régions du monde, en développement ou non. Malgré cela, l'accessibilité des protocoles d'AMP demeure hétérogène en fonction des pays. Cela s'explique par les différences de prise en charge des traitements et les conditions d'accès aux protocoles propres à chaque pays.

#### B. L'épidémiologie de la fertilité en France

La probabilité de survenue d'une grossesse chez un couple ne présentant pas de problème de fertilité est estimée à 20-25%. 1/3 à 50% des grossesses ont lieu après 6 mois de tentatives (15). En 2022, **1 couple sur 4 rencontrait des difficultés à concevoir** un enfant malgré deux ans de tentatives (16). Cela correspondait à **3,3 millions de français**. Dans **10 à 25% des cas, la cause d'infertilité est inconnue** et n'est donc pas attribuable à l'un des partenaires (15). En revanche, dans les 75% restant, 1/3 est attribuable à la femme, 1/3 à l'homme et 1/3 au deux partenaires.

La fertilité est étroitement liée à la notion de fécondité. La fécondité diminue chaque année. Cela s'explique par un **rallongement de l'âge de la maternité**. Il s'agit de la première

cause du déclin de la fertilité en France (16). **En 2023, une femme donne naissance à son premier bébé à 31 ans** contre 29 ans en 2019 (17), (18). **L'âge de la paternité augmente également.** En 2021, il était estimé d'environ **34 ans** et cela tend à augmenter dans les années futures. Ce recul s'explique par le fait que les femmes et les hommes privilégient leurs études universitaires et leurs projets professionnels, repoussant ainsi leur projet d'enfant (19). Ce recul n'est pas sans conséquence sur la fertilité et les complications de grossesse. Les femmes sont de plus en plus âgées au moment de l'accouchement ce qui confirme le recul de l'âge de la maternité. Le pourcentage de **femmes accouchant âgées de 40 ans et plus était de 5,4 %** en 2021 contre 3,9 % en 2016 (19). Celui des femmes entre 35 et 39 ans au moment de l'accouchement était de 19,2 % en 2021 contre 17,2 % en 2016 (19). De plus, le **risque d'infertilité est plus élevé chez les couples plus âgés.** L'âge de chaque partenaire est indissociable du taux de grossesse : « le taux de fausses couches est multiplié par 6,7 si l'homme a plus de 40 ans et la femme plus de 35 ans » (19).

La **fertilité diminue naturellement avec l'âge.** Elle est estimée à **25% pour les femmes entre 25 et 34 ans, à 12% entre 35 et 40 ans et à 6% au-delà de 40 ans.** La réserve ovocytaire commence à diminuer à partir de 38 ans et est épuisée à la ménopause vers 50-55 ans. Cette horloge biologique féminine qui se traduit par une baisse de la fertilité proportionnellement à l'âge de la femme est en décalage avec les habitudes de vie contemporaines (18). La fertilité de l'homme est interprétée par la qualité et la quantité des spermatozoïdes. Celle-ci **diminue à partir de 40 ans et considérablement après 50 ans.**

Le recours aux protocoles d'AMP s'est nettement multiplié ces dernières années. **3,4% des enfants sont conçus grâce aux méthodes de procréation assistée, toutes techniques confondues, soit 1 enfant sur 30.** Il est estimé que dans une classe de maternelle, **1 enfant sur 40 est issu d'une FIV soit 2,5% des enfants** (16).

Si la cause d'infertilité d'un couple ne peut pas être traitée par les protocoles, ils peuvent faire appel à des dons d'ovocytes ou de spermatozoïdes. Ces dons sont particulièrement utiles et nécessaires chez les couples de femmes homosexuelles et les femmes célibataires. Ces dons sont gratuits et anonymes. Toutefois la modification récente de

la loi bioéthique de 2021 indique que désormais, l'enfant conçu grâce à un don aura accès, lors de sa majorité, à des informations sur son ou sa donneuse. En 2022, il y a eu **764 dons de spermatozoïdes et 990 dons d'ovocytes** (20). Le délai de parcours pour une AMP avec don d'ovocytes, de la prise de rendez-vous jusqu'à la première attribution d'ovocytes est en **moyenne de 23 mois** et de **15 mois** pour un don de spermatozoïdes, de la prise de rendez-vous jusqu'à la première tentative (20). En 2022, plus de **11 800 premières consultations** pour une AMP ont été réalisées (20).

En France, on différencie les structures à activités biologiques et à activités cliniques. Elles doivent impérativement avoir obtenu l'accord de l'agence de biomédecine afin de pratiquer ces activités (21).

Les activités cliniques sont :

- L'accueil d'embryon
- Le prélèvement d'ovocyte pour une AMP
- Le prélèvement d'ovocyte pour un don
- Le prélèvement de spermatozoïdes
- Le transfert d'embryon

Les activités biologiques sont :

- Une activité FIV avec ou sans micromanipulation
- La préparation et la conservation du sperme pour insémination
- La préparation et la mise à disposition d'ovocyte pour un don
- Le recueil, la préparation et la mise à disposition de sperme pour un don
- La conservation pour l'usage autologue des gamètes et des tissus germinaux
- La conservation des embryons en vue de leur accueil
- La conservation des embryons en vue d'un projet parental

En France, **166 établissements de santé** sont autorisés par les Agences régionales de santé à **pratiquer des activités biologiques** dans le cadre d'AMP dont 14 qui peuvent pratiquer la totalité des activités listées.

**101 établissements de santé** sont autorisés par les Agences régionales de santé à **pratiquer des activités cliniques** dans le cadre d'AMP dont 16 qui peuvent effectuer la totalité des activités listées.

### C. L'épidémiologie de la fertilité à Clermont-Ferrand

Le département du puy-dôme dispose de centre et de laboratoire de biologie qui peuvent effectuer des activités d'AMP (21) :

- Le CHU de Clermont-Ferrand, hôpital Estaing
- Le laboratoire INOVIE GEN BIO situé à l'hôpital privée la Chataigneraie

**L'hôpital Estaing fait partie des 16 centres en France qui peuvent pratiquer toutes les activités d'AMP.** L'équipe est composée de médecins de la reproduction (biologistes et gynécologues). Chaque année, les établissements autorisés à pratiquer des techniques d'AMP doivent rendre un bilan de leur activité à l'agence de biomédecine (22).

**Les résultats de l'année 2022 sont les suivants : 800 ponctions pour FIV et ICSI, 400 IIU, 430 cycles de décongélation d'embryon et 110 cycles de stimulation ovarienne.**

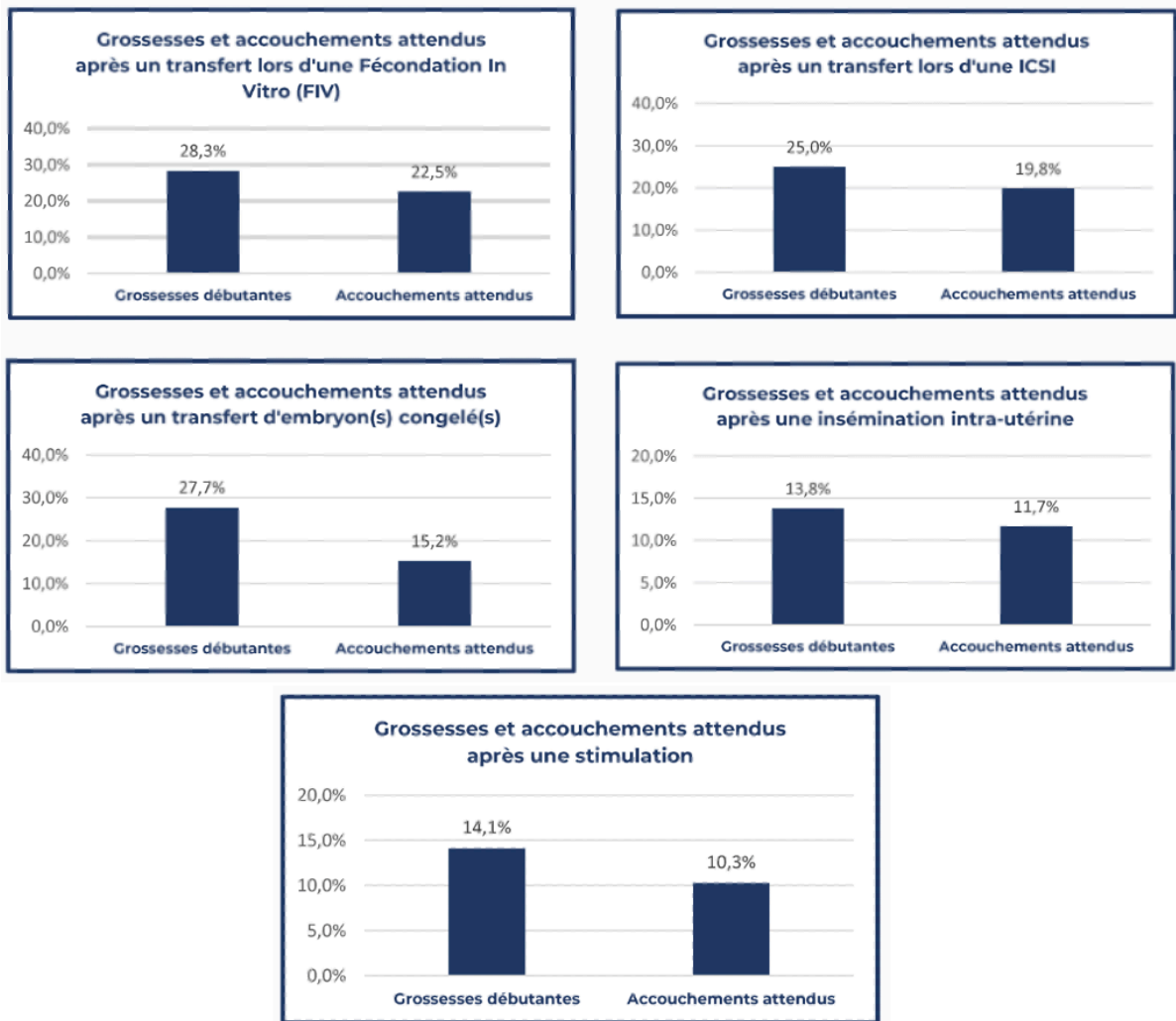


Figure 4 : Grossesses échographiques et accouchements prévus pour chaque technique (22)

## PARTIE II : Physiopathologie de la reproduction

## I. Physiologie de la reproduction

La reproduction humaine se définit comme la rencontre des organes reproducteurs d'un homme et d'une femme lors d'un acte sexuel. La fusion des cellules reproductrices, appelées gamètes, va permettre de créer une cellule appelée embryon qui au terme de 9 mois de gestation va donner naissance à un enfant. Le gamète chez l'homme est le spermatozoïde, et chez la femme l'ovocyte.

Avant la phase de reproduction, chacun des appareils reproducteurs va subir une multitude de modification afin d'arriver, à terme, à produire des cellules reproductrices matures et fonctionnelles.

### A. Appareil reproducteur féminin

La femme fonctionne de manière cyclique de la puberté à la ménopause. Le cycle génital d'une femme dure en moyenne 28 jours et se compose de trois cycles distincts mais simultanés et co-dépendants : le cycle ovarien, le cycle hormonal et le cycle menstruel.

- Le **cycle ovarien** englobe toutes les transformations de l'ovaire sous l'effet des hormones.
- Le **cycle hormonal** correspond à toutes les sécrétions hormonales de l'ovaire.
- Le **cycle menstruel** illustre les effets des hormones sur l'organisme, en particulier sur l'utérus.

**→ J0 correspond au premier jour du cycle, le premier jour des règles et J28 au dernier jour du cycle, celui qui précède J0 du prochain cycle.**

#### 1. Anatomie de l'appareil féminin

L'appareil reproducteur féminin est constitué de différentes parties. Les organes internes avec l'utérus, les trompes, les ovaires et le vagin. Les organes externes avec les petites et les grandes lèvres et la vulve.



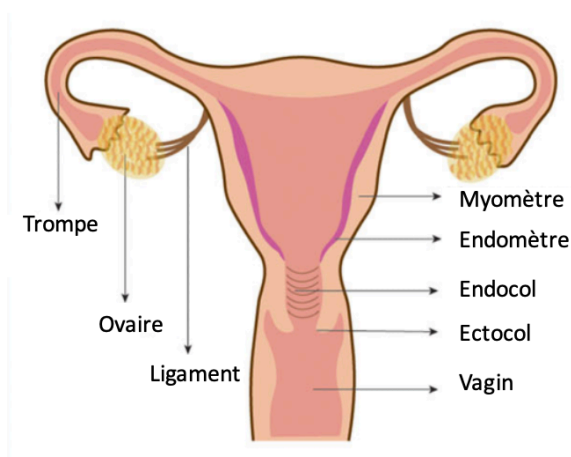


Figure 5 : Schéma anatomique de l'appareil reproducteur féminin (23)

### 1.a. L'utérus

L'utérus est un organe creux, musculaire et contractile. Il se situe dans la cavité pelvienne, en avant du rectum et en arrière de la vessie (24). Il mesure environ 7 cm de longueur et 4/5cm de large.

Il est formé de deux parties anatomiques : le **col** et le **corps**.

Le corps de l'utérus est une cavité creuse formée de tissu musculaire lisse, le myomètre ainsi que d'une muqueuse interne, l'endomètre. Le myomètre va participer aux contractions de l'utérus afin de faciliter la remontée des spermatozoïdes, d'expulser le fœtus, si grossesse il y a, ainsi que les sécrétions naturelles de chaque cycle menstruel. L'endomètre va subir des modifications physiologiques et hormonales tout au long du cycle menstruel d'une femme.

Le col permet de relier le corps utérin au vagin. Certaines cellules du col utérin ont pour fonction la fabrication d'un mucus, appelé glaire cervicale. La composition de cette glaire est variable en fonction du moment un cycle menstruel et va jouer un rôle important dans la remontée et la capacitation des spermatozoïdes (25).

L'utérus joue un rôle primordial dans la gestation. Il va accueillir l'œuf fécondé, servir de support nourricier tout au long du développement et terminer par l'expulsion de ce dernier.

Une grossesse en dehors de la cavité utérine est appelée une grossesse extra-utérine et est une urgence médicale.

#### 1.b. Les ovaires

Ce sont des organes pairs, situés de part et d'autre de l'utérus. Ils sont reliés à celui-ci par le biais des trompes de Fallope.

Les ovaires sont aussi appelés les gonades femelles et assurent deux fonctions : la croissance folliculaire avec la maturation des ovocytes (fonction exocrine) et la sécrétion des hormones sexuelles stéroïdes (fonction endocrine)(24).

Ces deux fonctions sont liées et suivent une activité cyclique de la puberté à la ménopause. Cette double fonction s'exerce au sein d'une même unité morphologique, le follicule ovarien.

#### 1.c. Les trompes de Fallope

Les trompes de Fallope sont des organes pairs situés de chaque côté du fond de l'utérus. Ce sont des conduits tubulaires qui assurent la liaison entre les ovaires et le corps de l'utérus. Elles captent l'ovocyte libéré par l'ovaire, et facilitent son transport grâce à des cils mobiles. Elles participent également à la fécondation, car c'est le lieu de rencontre de l'ovocyte et des spermatozoïdes, et assurent la migration de la cellule fécondée dans la cavité utérine.

### 2. Le cycle ovarien

Le cycle ovarien correspond aux étapes de maturation d'un ovocyte et se déroule en trois phases. La phase folliculaire de J0 à J14, l'ovulation à J14 et la phase lutéale de J14 à J28.

#### 2.a. Fonction exocrine : la Folliculogenèse

A la naissance, une petite fille possède des milliers de follicules. Il s'agit d'une structure en forme de sac qui se situe dans les ovaires et dans laquelle se trouve un ovocyte. L'ovocyte est le gamète féminin qui doit être fécondé pour donner lieu à un embryon.

La folliculogénèse est l'ensemble du processus par lequel va passer un follicule avant d'atteindre l'ovulation et de régresser. Elle a une durée totale de 85 jours.

Le stock folliculaire est déterminé à la naissance (environ 1 million (26)) et va s'épuiser au cours de la vie d'une femme. Lorsque le stock est épuisé, cela signifie que la femme a atteint la ménopause. De la naissance et jusqu'à la puberté, ces follicules vont régresser spontanément sans faire d'ovulation et donc épuiser le stock. Le stock à la puberté est d'environ 0,4 million (26).

A partir de la puberté, certains follicules vont rentrer en croissance et grossir. A chaque nouveau cycle menstruel, un nombre aléatoire de follicule est en croissance. Cette phase est sous la dépendance de la FSH qui va recruter en moyenne une dizaine de follicule en développement au début du cycle (27).

Les follicules vont passer par différents stades de maturation. Le follicule qui a terme va ovuler aura débuté sa croissance environ 3 cycles auparavant (26).

Le follicule ayant ovulé et libéré son ovocyte va dégénérer en corps jaune. C'est une structure qui va être présente de l'ovulation jusqu'à la fin du cycle. Elle devient le corps blanc, en fin de cycle, qui va laisser une cicatrice dans l'ovaire. C'est le signe qu'il y a bien eu une ovulation au cours du cycle.

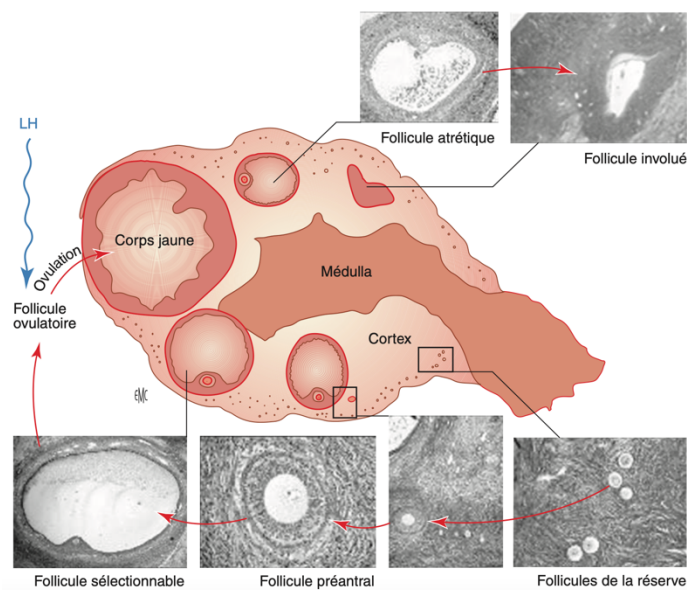


Figure 6 : Représentation schématique de l'ovaire en phase lutéale (28)

Le follicule est formé de trois couches de cellule : les cellules de la thèque externe, les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa. L'espace vide au milieu correspond à l'antrum et contient le liquide folliculaire.

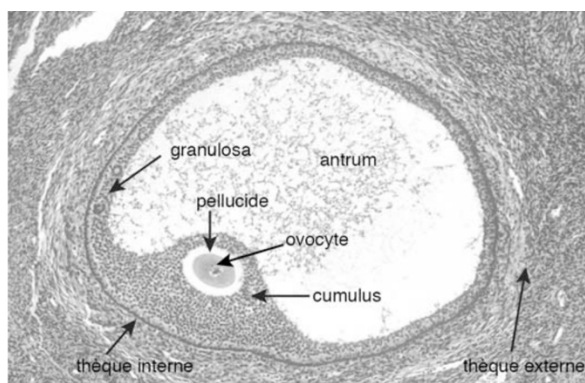


Figure 7 : Les différents compartiments d'un follicule (taille de l'ovocyte  $\mu\text{m}$ ) (29)

Les cellules de la thèque interne possèdent des récepteurs à la LH (hormone lutéinisante). Leur rôle est de synthétiser les androgènes (testostérone).

Les cellules de la granulosa possèdent des récepteurs à la FSH (hormone de stimulation folliculaire). Leur rôle est de transformer les androgènes produits par la thèque interne en œstrogène (oestradiol). Au cours d'un cycle, le follicule qui a la plus grande sensibilité à la FSH sera celui qui ira jusqu'à maturation et donc ovulation, les autres dégèneront.

## 2.b. Fonction exocrine : l'Ovogenèse

L'ovogenèse est le développement et la maturation des gamètes femelles (ovocyte) par un processus appelé méiose qui se déroule dans les ovaires (24).

Une **méiose est la double division d'une cellule possédant 46 chromosomes aboutissant à la réduction de moitié du nombre des chromosomes.**

Le stock de follicule chez une femme est déterminé au 7ème mois de vie fœtale. Chaque follicule contient un ovocyte I bloqué au début de la 1ère division de méiose. Lorsque l'ovulation a lieu, le follicule dominant va reprendre la méiose et permettre à l'ovocyte I de

passer au stade d'ovocyte II. Cet ovocyte II sera libéré dans la trompe. Le processus de méiose reprendra lorsqu'il y aura une fécondation avec un spermatozoïde et donnera un ovule avec le matériel génétique des deux parents.

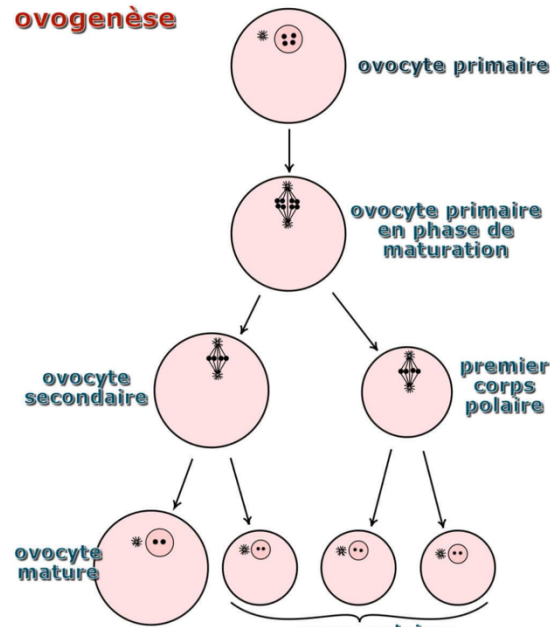


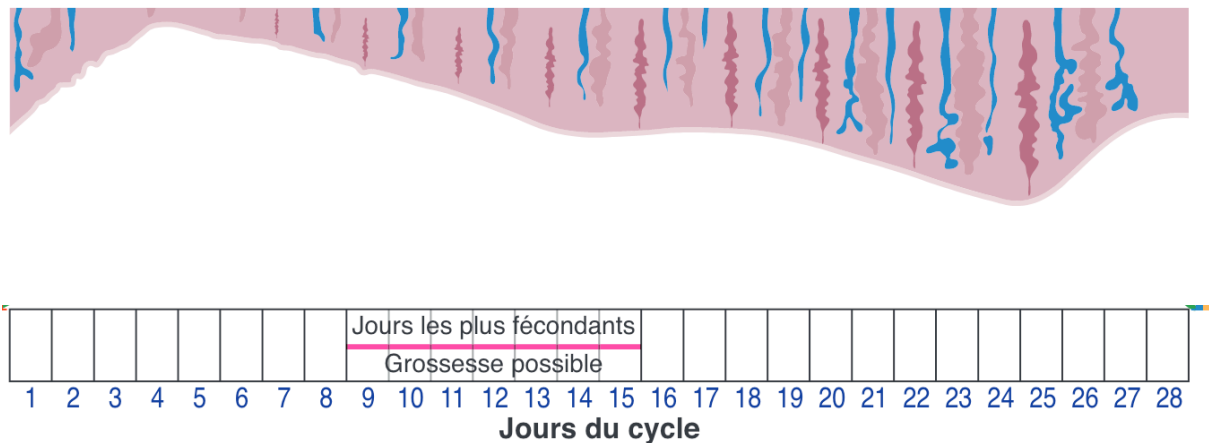
Figure 8 : Ovogenèse (30)

### 3. Cycle menstruel

La phase menstruelle de J0 à J4 se caractérise par un détachement de la muqueuse utérine (endomètre) en l'absence d'implantation d'un embryon (31).

Durant la phase proliférative de J5 à J14, l'endomètre se reconstruit. Il s'épaissit et se vascularise dans le but d'accueillir un ovule fécondé.

Ensuite, pendant la phase sécrétoire de J15 à J28, l'endomètre va atteindre son épaisseur maximale avec la formation de néovaisseaux destinés à accueillir l'œuf. La progestérone va jouer un rôle important dans car elle permet la différenciation de l'endomètre afin de le rendre apte à l'implantation (27).

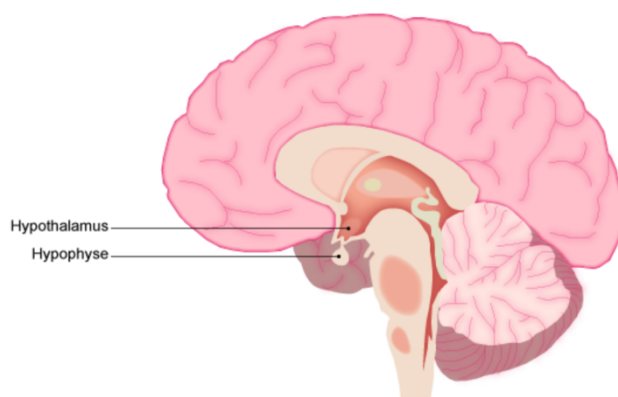


**Figure 9** : Variation de la muqueuse utérine en fonction du cycle (25)

#### 4. Cycle hormonal

Les hormones jouent un rôle important dans la production et la maturation des cellules reproductrices et suivent une régulation endocrine bien structurée.

Cette régulation est assurée par l'hypothalamus, à la base du cerveau, et par l'hypophyse antérieure. Cette association porte le nom de système porte hypothalamo-hypophysaire (25).



**Figure 10** : Anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire (32)

L'hypothalamus secrète de façon pulsatile une neuro hormone peptidique, le GnRH (hormone de libération des gonadotrophines). Le GnRH est reconnu par des récepteurs situés

sur les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure et provoque la synthèse et la libération des hormones : FSH (hormone de stimulation folliculaire) et LH (hormone lutéinisante).

#### 4.a. FSH

L'hormone FSH permet la maturation des follicules et la croissance de l'ovocyte. Son impact est limité aux cellules de la granulosa. Son taux augmente au début du cycle, pendant la phase folliculaire. Lors de la phase lutéale, elle permet la transformation de la testostérone en œstrogène.

#### 4.b. LH

La LH est une hormone présente dans les cellules de la thèque interne. Pendant la phase folliculaire, la LH stimule la production de testostérone par les cellules de la thèque interne et leur transformation en œstradiol dans les cellules de la granulosa. Le pic de LH va permettre de déclencher l'ovulation. En phase lutéale, la LH agit sur les cellules du corps jaune induisant la production et la sécrétion de progestérone.

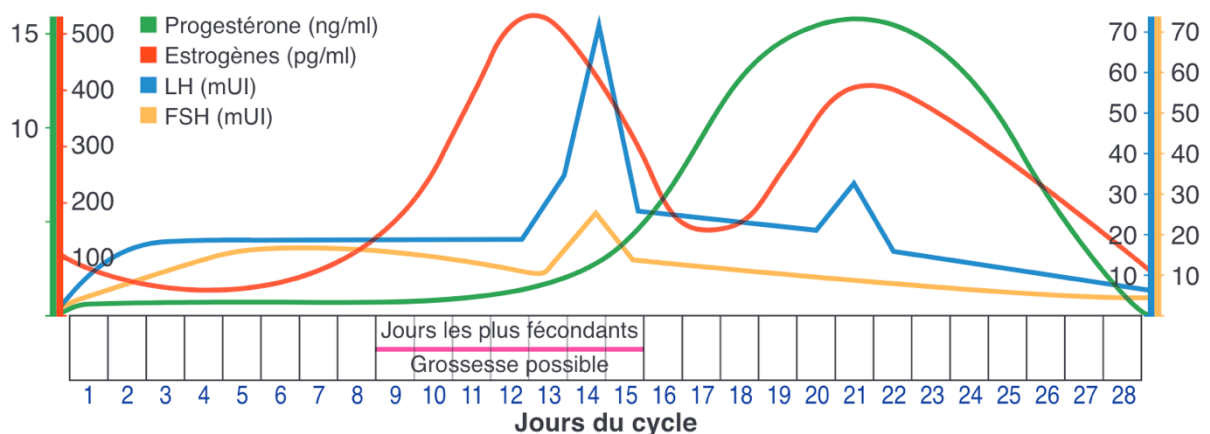


Figure 11 : Variation hormonale en fonction du cycle (25)

#### 4.c. Rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire désigne toutes les relations qui s'établissent entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Le GnRH contrôle le processus complexe permettant le développement d'un follicule ovarien, l'ovulation et le devenir du corps jaune. Ce processus subi des rétrocontrôles. Ils sont positifs ou négatifs en fonction du moment du cycle d'une femme.

**J0 à J14 : Phase folliculaire** : les follicules secrètent de l'oestradiol en faible quantité qui va avoir un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Celui-ci va donc moins sécréter de GnRH, entraînant une diminution de la sécrétion de FSH et LH (24). Au cours de cette phase, les cellules du follicule dominant vont commencer à se multiplier augmentant de surcroit la quantité d'œstrogène et le lever, petit à petit, du rétrocontrôle négatif.

**A J14** le follicule dominant va lever complètement le rétrocontrôle négatif ce qui va déclencher un pic de LH grâce à une synthèse plus importante d'œstrogènes (27). Ce pic va déclencher un rétrocontrôle positif avec la synthèse d'une plus grande quantité de GnRH qui va entraîner la synthèse en cascade la synthèse de LH et FSH. **C'est l'ovulation**. Le follicule va expulser l'ovocyte dans une des trompes puis se transformer en corps jaune.

**J14 à J28 : Phase lutéale** : Le corps jaune secrète des œstrogènes et de la progestérone afin de préparer le terrain utérin. Cela exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe qui va diminuer la synthèse de ces hormones. A la fin du cycle, le corps jaune dégénère et s'atrophie levant le rétrocontrôle négatif sur la synthèse des hormones. L'axe peut donc de nouveau synthétiser les hormones nécessaires à la croissance du prochain follicule dominant, c'est le début d'un nouveau cycle.



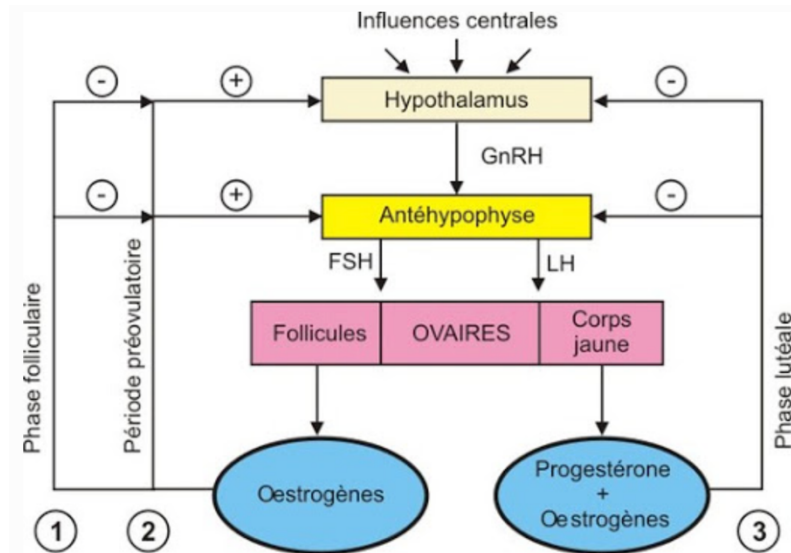


Figure 12 : Le rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (33)

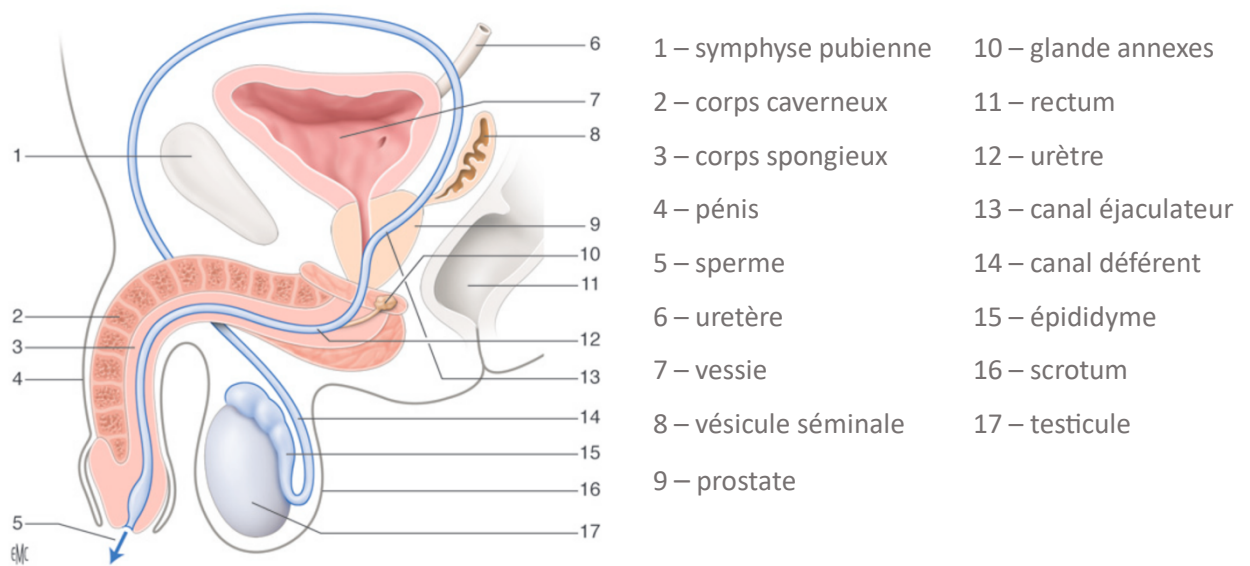
## B. Appareil reproducteur masculin

Contrairement à la femme, qui naît avec une quantité déterminée d'ovocytes, l'homme va produire en permanence des spermatozoïdes à partir de la puberté. Chaque jour, l'homme va produire des milliers de nouveaux spermatozoïdes et cela tout le long sa vie. Les spermatozoïdes sont les gamètes masculins.

Tout comme chez la femme, l'appareil reproducteur masculin possède des fonctions endocrine et exocrine. La fonction exocrine est la spermatogenèse qui correspond à la production des spermatozoïdes. La fonction endocrine est la stéroïdogénèse qui est la synthèse des hormones sexuelles.

### 1. Anatomie de l'appareil masculin

L'appareil reproducteur masculin est composé de deux parties. Les organes externes avec le pénis et le scrotum. Ainsi que les organes internes avec les testicules, les vésicules séminales, la prostate, l'épididyme et les canaux déférents (24).



**Figure 13 : Anatomie de l'appareil génital masculin (34)**

#### 1.a. Le pénis et le scrotum

Le pénis, ou la verge, est un organe érectile qui permet à la fois la miction et l'éjaculation. C'est par l'urètre que le sperme et l'urine pourront être évacués.

Le scrotum est un sac de peau qui permet de protéger les deux testicules et de réguler la température afin d'assurer la production de spermatozoïdes.

#### 1.b. Les testicules

Les testicules sont deux glandes de forme ovoïde mesurant 4/5 cm de long et 2/3cm de diamètre. Elles sont contenues dans le scrotum. Elles assurent des fonctions endocrine et exocrine permettant la production de spermatozoïdes et d'hormones.

On peut séparer les testicules en deux parties distinctes. Les tubes séminifères qui sont le lieu de la spermatogenèse et le tissu interstitiel (cellules de Leydig), lieu de la stéroïdogénèse.

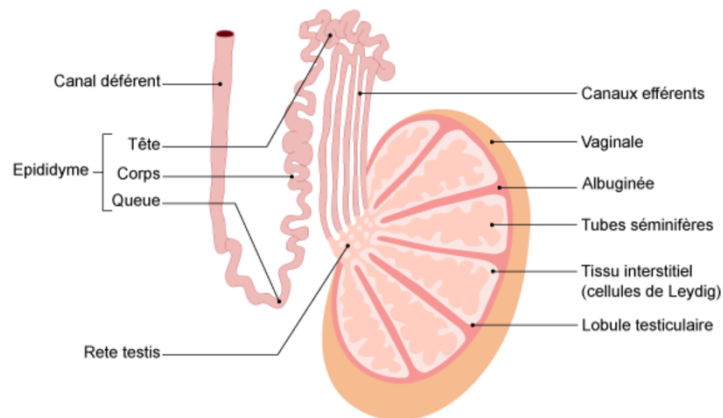


Figure 14 : Schéma d'un testicule (35)

### 1.c. L'épididyme

L'épididyme est un organe allongé de 5 cm, en forme de casque, qui recouvre une partie des testicules. Son rôle est de favoriser la maturation et le stockage des spermatozoïdes. Il permet également aux spermatozoïdes d'acquérir leur mobilité.

### 1.d. Les vésicules séminales

Ce sont des réservoirs en arrière de la prostate. Elles sécrètent le liquide séminal, riche en fructose qui va permettre de nourrir les spermatozoïdes.

### 1.e. La prostate

Elle sécrète un liquide laiteux qui joue un rôle dans l'activation des spermatozoïdes.

## 2. Spermatogenèse : fonction exocrine

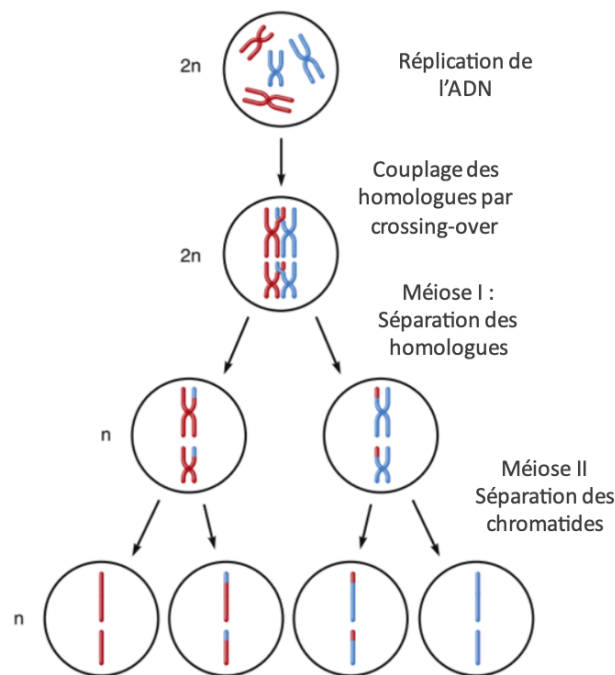
La spermatogenèse a lieu dans les tubes séminifères. Elle débute à la puberté et est continue tout au long de la vie de l'homme. La qualité et la quantité des spermatozoïdes diminuera avec l'âge mais sera présente jusqu'au terme.

## 2.a. La méiose

Tous les 16 jours, dans chaque tube séminifère, une région déterminée entre en spermatogenèse. Ce processus va durer 72 jours c'est pourquoi on peut dire que la production est continue (24). La méiose se produit au moment de la formation des cellules reproductrices.

Une méiose est la double division d'une cellule possédant 46 chromosomes aboutissant à la réduction de moitié du nombre des chromosomes (24).

Elle convertit une cellule germinale primordiale diploïde possédant un ensemble complet de 46 chromosomes en quatre spermatozoïdes haploïdes contenant chacun seulement 23 chromosomes, soit la moitié du nombre d'une cellule normale.

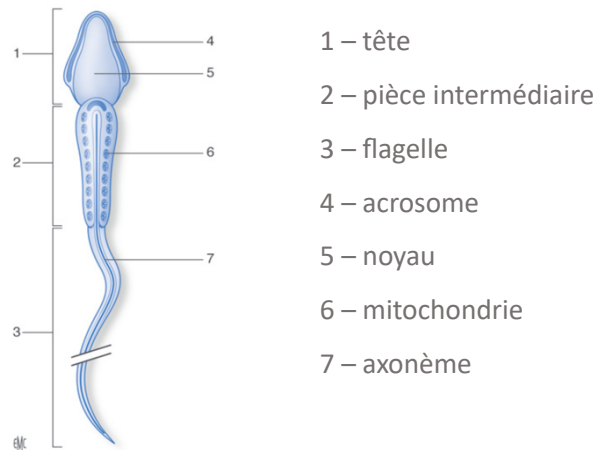


**Figure 15** : Déroulement d'une méiose (36)

## 2.b. Structure d'un spermatozoïde

Un spermatozoïde est formé d'une tête, d'un corps (pièce intermédiaire) et d'un flagelle. La tête du spermatozoïde est composée d'un noyau, qui contient tout le matériel génétique. Elle est entourée de l'acrosome, une membrane qui sécrète des enzymes capables

de digérer la membrane externe d'un ovocyte afin de le féconder. La pièce intermédiaire est riche en mitochondries. C'est ce qui va permettre de donner l'énergie nécessaire au mouvement du spermatozoïde. Le flagelle permet le déplacement du spermatozoïde dans un milieu. Il va être utile lors du trajet des spermatozoïdes dans l'appareil reproducteur féminin.



**Figure 16** : Schéma d'un spermatozoïde (34)

### 3. Fonction endocrine : stéroïdogénèse

La stéroïdogénèse est le processus de synthèse des hormones ayant pour origine le cholestérol. De nombreuses molécules découlent de ce processus notamment la testostérone.

#### 3.a. La testostérone

La testostérone est une hormone sexuelle produite par les cellules de Leydig et sécrétée par les testicules. Elle joue un rôle important dans le développement des spermatozoïdes ainsi que le bon fonctionnement des organes qui composent l'appareil reproducteur masculin (37).

#### 3.b. L'inhibine B

L'inhibine B est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de Sertoli. Elle exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de gonadotrophines : GnRH et FSH (38). Elle permet également

d'apporter les facteurs de croissance nécessaires au développement des cellules germinales à l'origine des gamètes (39).

### 3.c. L'axe hypothalamo-hypophysaire testiculaire

Tout comme la femme, la production des hormones et des gamètes est dépendant de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

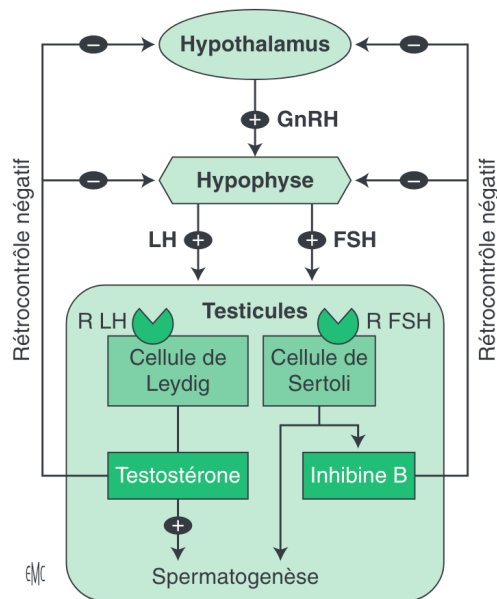


Figure 17 : Contrôle hormonal (34)

La GnRH va stimuler l'hypophyse et donc la production de FSH et LH. La FSH produite par l'hypophyse permet de stimuler les cellules de Sertoli dans les tubes séminifères qui vont aider à la fabrication des spermatozoïdes. La LH, quant à elle, va stimuler les cellules de Leydig (cellules interstitielles) et donc la synthèse de testostérone.

La testostérone va participer à la fabrication des spermatozoïdes. Elle va également exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, diminuant sa libération.

### C. Fécondation

La fécondation est un phénomène qui met en jeu deux gamètes : un ovocyte et un spermatozoïde. La rencontre de ces deux gamètes va créer un embryon, un œuf fécondé.

## 1. Trajet des gamètes

### 1.a. Ovocyte

A J14 du cycle d'une femme, un ovaire va expulser un ovocyte dans une des trompes de Fallope. L'ovocyte va se déplacer tout le long de la trompe jusqu'à, soit être fécondé, soit être éliminé les jours suivants s'il n'y a pas eu de fécondation.

### 1.b. Spermatozoïde

Les spermatozoïdes sont stockés dans l'épididyme. Au terme d'un rapport sexuel l'homme va libérer son sperme dans le vagin de la femme. Toutefois, avant la libération du sperme par l'urètre, les spermatozoïdes vont subir tout un trajet. Ainsi, lors de l'éjaculation, les spermatozoïdes vont passer par l'un des canaux déférents, se mélanger avec les sécrétions produites par les vésicules séminales et la prostate. Cela va constituer le sperme qui sera éjaculé via l'urètre dans le vagin.

## 2. Rencontre des gamètes

Lors d'un rapport sexuel avec éjaculation, les spermatozoïdes vont devoir migrer du vagin jusqu'à la trompe qui contient l'ovocyte à féconder.

### 2.a. Passage de la glaire cervicale

Après l'éjaculation dans le vagin, les spermatozoïdes vont devoir traverser la glaire cervicale. Il s'agit d'une substance produite par les glandes cervicales du col de l'utérus. Sa composition va varier en fonction du moment du cycle de la femme. Propice aux passages des spermatozoïdes pendant la période péri-ovulatoire et plus délétère en dehors.

La glaire cervicale va jouer plusieurs rôles décisifs dans le passage des spermatozoïdes. Tout d'abord, elle va permettre de stocker, dans la muqueuse cervicale, les spermatozoïdes dans un milieu viable, contrairement au vagin qui est un milieu trop acide pour la survie des spermatozoïdes. Elle va également permettre l'élimination du liquide séminal afin de

permettre aux spermatozoïdes d'acquérir leur pouvoir fécondant. C'est ce que l'on appelle la capacitation. Enfin elle ne laissera passer que 1% des spermatozoïdes suffisamment mobiles et de structure normale, elle va donc jouer le rôle de filet.

## 2.b. Transit utérin et tubaire

La muqueuse cervicale va libérer par vague les spermatozoïdes pendant la phase pré-ovulatoire. Ils vont pouvoir atteindre l'ovocyte en passant par la cavité utérine et par les deux trompes, indifféremment de la trompe où se trouve l'ovocyte. Cette migration est possible grâce aux mouvements du tractus génital féminin avec la contraction du myomètre et la sécrétion de fluide facilitant la remontée des spermatozoïdes (24).

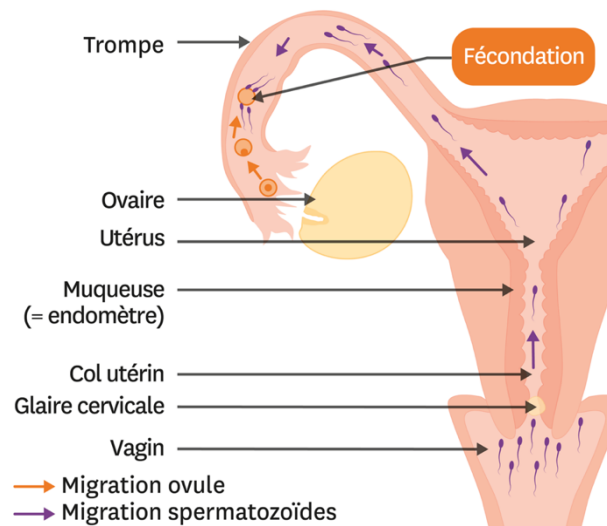


Figure 18 : Trajet des spermatozoïdes et d'un ovocyte pendant une fécondation (40)

## 3. Fécondation

La fécondation est la rencontre d'un ovocyte avec un spermatozoïde. Les spermatozoïdes vont d'abord traverser le cumulus oophorus (paroi qui entoure l'ovocyte) pour atteindre la zone pellucide. L'acrosome présent sur le spermatozoïde va permettre la lyse de la zone pellucide et le passage du spermatozoïde. Celui-ci va fusionner avec la membrane de



l'ovocyte et la totalité du spermatozoïde va pouvoir entrer dans l'ovocyte. La membrane de l'ovocyte va être modifiée afin qu'aucun autre spermatozoïde ne puisse la traverser.

L'ovocyte va terminer sa méiose, donnant lieu à un ovule et un noyau polaire. Cet ovule contient deux noyaux, l'un provenant de l'ovocyte, avec le matériel génétique de la femme et l'autre provenant du spermatozoïde avec le matériel génétique de l'homme.

## II. Les différentes causes d'infertilité

L'OMS (organisation mondiale de la santé) définit l'infertilité par une absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception (15). En général, au bout de 6 mois de tentatives, 70% de grossesses ont lieu et 90% dans l'année de tentatives.

La proportion des causes d'infertilité est égale entre les hommes et les femmes. En effet, 30% des causes d'infertilité sont féminines tout comme 30% sont masculines.

L'origine est mixte dans 1/3 des cas. Enfin les 10%-15% restant sont de causes idiopathiques (24).

### A. Les causes d'infertilités chez la femme

#### 1. Les troubles de l'ovulation

Ces troubles entraînent une absence de production d'un ovocyte fécondable qui peut s'expliquer par différentes raisons. Soit parce qu'il n'y a pas d'ovulation, dans ce cas-là on parlera d'anovulation. Soit parce que l'ovulation se fait mais est de mauvaise qualité, on parle de dysovulation. L'ovocyte produit n'est pas suffisamment qualitatif pour entraîner une grossesse.

#### 2. Insuffisance ovarienne prématurée

**L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP)** est définie par la survenue, avant 40 ans, d'une aménorrhée persistante de plus de 4 mois associée à une FSH supérieure à 40 UI/l sur deux dosages distincts faits à quelques semaines d'intervalle (41). Autrement dit, il s'agit d'une

perte de follicule prématurément. Cet épuisement peut survenir au moment de la puberté ou après, le déclin est progressif.

### 3. Exploration de l'appareil génital féminin

Les causes anatomiques peuvent également être à l'origine de troubles de la fertilité chez la femme.

Il y a les pathologies tubaires qui se caractérisent par une obstruction des trompes qui empêchent la rencontre du spermatozoïde avec l'ovocyte. Les causes peuvent être infectieuses, liées à une anomalie congénitale ou une pathologie.

Il est possible d'avoir des anomalies au niveau de l'utérus. On parle de pathologie endocavitaire, par exemple, la présence de synéchie qui correspond à l'adhésion des parois utérines entre elles. Ce peut être également des anomalies congénitales comme une malformation de l'utérus qui rend la nidation de l'embryon impossible. Le fibrome (tumeur bénigne) et le polype utérin (excroissance) sont des pistes possibles. Enfin il est possible que la femme soit dépourvue d'utérus.

### 4. Le syndrome des ovaires polykystiques- SOPK

La première cause d'infertilité chez la femme est le **syndrome des ovaires polykystiques** (SOPK). (24) Cette maladie toucherait une femme sur dix (41).

Contrairement au nom donné pour ce syndrome, il n'y a pas de kyste. Il s'agit d'une multitude de follicule au développement inachevé.

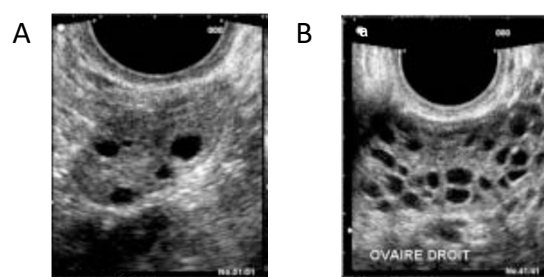


Figure 19 : Échographie de deux ovaires droits en début de cycle (26)

A) Ovaire normal

B) Ovaire micro polykystique

Cette maladie a pour effet une augmentation du taux d'androgènes, les hormones masculines. Cela entraîne un dérèglement hormonal avec un taux de FSH qui restera faible et donc l'absence du pic de LH.

Les femmes atteintes de cette pathologie peuvent ne pas avoir d'ovulation, ni de règles.

## 5. L'endométriose

**L'endométriose** est une pathologie inflammatoire qui provoque des douleurs et peut être source d'infertilité. Elle a une origine multifactorielle avec des facteurs environnementaux combinés à des facteurs génétiques. C'est une des principales causes d'infertilité chez la femme. En effet, 30 à 40% des femmes atteintes d'endométriose souffrent de problèmes de fertilité.

L'endométriose se caractérise par le développement d'une muqueuse utérine, l'endomètre en dehors de l'utérus (42). Cela peut être la vessie, les ovaires, le vagin ou encore les intestins. Ces petits bouts de muqueuse vont se mettre à fonctionner et être sensibles aux hormones. Le corps va alors réagir en conséquence en provoquant une inflammation autour de ces morceaux. Cela va induire des douleurs très importantes chez la femme.

En fonction de la localisation de ces morceaux d'endomètre, cela aura une incidence sur la fertilité. Ces morceaux peuvent provoquer des adhérences au niveau des trompes en empêchant le passage des spermatozoïdes. Ils peuvent être responsables de douleurs au niveau du vagin, appelées dyspareunies (24). Au niveau de l'ovaire, il peut y avoir la formation de kystes. Ceux-ci peuvent empêcher le bon fonctionnement de la folliculogénèse ainsi qu'éroder la réserve de follicules. C'est ce que l'on appelle l'endométriose.

## 6. Bilan hormonal et bilan infectieux

Les dosages des différentes hormones intervenant dans le cycle féminin, FSH, oestradiol sont effectués (41). Ils doivent être réalisés entre J2 et J5 du cycle.

Si les cycles sont réguliers, il y aura le dosage de la progestérone plasmatique pour étudier le caractère ovulatoire.

Un bilan infectieux est également nécessaire afin de mettre en lumière une possible infection sexuellement transmissible (IST) ou une maladie sexuellement transmissible (MST).

## B. Les causes d'infertilités chez l'homme

90% des causes d'infertilité chez l'homme sont dues à la qualité du sperme et des spermatozoïdes (43).

### 1. L'azoospermie excrétoire obstructive

La spermatogenèse se déroule normalement mais les voies excrétrices sont obstruées. Deux possibilités sont à rechercher pour caractériser ce dysfonctionnement (43):

→ Une agénésie bilatérale, c'est-à-dire une absence partielle ou totale d'un tissu ou d'un organe. On va se concentrer sur les canaux déférents et les vésicules séminales.

→ Une obstruction bilatérale de l'épididyme, des canaux déférents ou des canaux éjaculateurs. La cause peut être infectieuse ou iatrogène.

### 2. L'azoospermie sécrétoire non obstructive

Il s'agit d'une anomalie de production des spermatozoïdes par les testicules.

Elle peut être due à un déficit gonadotrope. Cela signifie que c'est l'axe hypothalamo-hypophysaire qui est défaillant avec une baisse de la sécrétion de FSH.

Elle peut aussi avoir pour origine les testicules. La recherche de tumeur ou d'atrophie testiculaire sera faite en priorité.

### 3. Oligo-asthéo-tératospermie (OAT)

L'oligo-asthéo-tératospermie correspond aux anomalies quantitatives et qualitatives des spermatozoïdes. Les recherches se porteront sur le nombre, la mobilité, la viabilité et la forme normale des spermatozoïdes.

#### 4. Les troubles de l'éjaculation

Le sperme peut être éjaculé vers la vessie et non vers l'extérieur. On parle d'éjaculation rétrograde. L'homme peut ne pas s'en rendre compte car il est possible d'avoir une éjaculation avec uniquement l'éjaculat donc dépourvu de spermatozoïde.

#### C. Les causes d'infertilités mixtes ou liées au couple.

L'infertilité peut être expliquée par les causes évoquées précédemment et peuvent être présentes chez les deux partenaires. Il existe également des causes qui sont en lien avec le rythme de vie et les habitudes alimentaires du couple.

Enfin, il y a également une dimension psychologique à prendre en compte. En effet, le désir d'avoir un enfant et le non-assouvissement de celui-ci peut engendrer une certaine tension et angoisse au sein du couple. Cela peut se traduire par des problèmes durant l'acte sexuel, parfois non présent avant le projet de parentalité.

Ce sont des causes à ne pas négliger car elles peuvent jouer un rôle dans l'infertilité du couple.

##### 1. Facteurs de risque

Certaines habitudes de vie peuvent freiner la fertilité d'un couple.

##### 1.a. Consommation de tabac

La consommation de tabac peut, chez une femme, diminuer la fertilité de 10% à 20% en augmentant le délai de conception et le risque de grossesse extra utérine (44). Le taux d'implantation est quant à lui divisé par deux (24).

La présence de nicotine dans les cigarettes va empêcher la bonne oxygénation des tissus et des organes. Les cils présents dans les trompes seront moins mobiles donc le transport de l'ovocyte et de l'œuf fécondé se fera plus difficilement. Les parois de l'utérus seront également moins vascularisées donc moins accueillantes pour une nidation. Le délai

pour concevoir un enfant est rallongé de 4 à 6 mois (24). Ce délai est directement impacté à la proportion de cigarette fumées. Lors de FIV, les femmes fumeuses obtiennent moins d'embryons et leur implantation est plus difficile.

Chez un homme, plus la consommation de tabac est importante, plus la qualité et la quantité des spermatozoïdes est impactée (44). Ils seront moins nombreux, moins rapides et peuvent également avoir une forme atypique les rendant moins féconds.

#### 1.b. Troubles métaboliques

Le poids peut perturber les cycles menstruels d'une femme (44). On parle d'IMC (Indice de Masse Corporelle).

La maigreur et l'anorexie sont caractérisées par un IMC trop faible. Le manque de nutrition entraîne un manque de graisse qui peut perturber les cycles en les rendant irréguliers. C'est le cas de l'anorexie. Il est possible, chez les femmes anorexiques, de n'avoir plus aucun cycle car il n'y a pas assez de graisse pour déclencher une ovulation. On parle d'aménorrhée.

L'obésité va toucher l'axe hypothalamo-hypophysaire en perturbant la sécrétion de GnRH. Chez la femme, il y aura un dérèglement hormonal qui va détériorer la qualité de la période ovulatoire. Le risque d'avortement spontané est multiplié par trois (44). Chez l'homme, cela peut se manifester par des troubles érectiles dus à une diminution de la production de testostérone.

#### 1.c. Consommation d'alcool

Dans un parcours de PMA, la consommation d'alcool ne doit pas nécessairement être une abstinence totale mais doit être régulée le plus possible afin d'augmenter les chances d'avoir un enfant. Au-delà de 14 verres d'alcool par semaine, la conception d'un enfant sera plus difficile (24).

#### 1.d. L'activité physique intense

Chez les sportifs de haut niveau, la pratique intense d'un sport peut avoir des conséquences sur la fertilité. En effet, le corps est souvent poussé dans ses limites puis parfois sont dépassées (24). Les sportifs vont mettre leur corps dans une situation de stress intense ce qui peut engendrer chez la femme des cycles irréguliers et des troubles de l'ovulation. Le corps va se mettre en mode « survie » et reléguer au second plan les activités non nécessaires telles que la fertilité. Les hommes pratiquants un sport à haut niveau auraient un sperme de moins bonne qualité car leur chaleur corporelle augmenterait rendant la production et le stockage des spermatozoïdes plus compliqués.

#### 2. Dysfonctionnement durant l'acte sexuel

L'attente pour avoir un enfant peut être une source d'inquiétude au sein d'un couple et perturber leur vie intime. Le plaisir et l'épanouissement sexuel peut laisser place à des rapports programmés, des rapports « utiles » car c'est la période du cycle la plus propice à une fécondation. La succession des échecs peut entraîner une pression qui s'exprime par des dysfonctionnements sexuels.

##### 2.a. Chez la femme

Différents troubles d'ordre sexuel peuvent se combiner chez la femme :

Des troubles du désir peuvent se manifester. Le fait d'avoir des rapports ayant pour objectif une conception peut, inconsciemment, amener à donner une connotation d'inutilité à ceux-ci (45). Les troubles de lubrification peuvent être une conséquence du trouble du désir et entraîner des douleurs pendant le rapport. C'est ce que l'on appelle la **dyspareunie**.

Il peut également y avoir le vaginisme. C'est une contraction involontaire du vagin qui rend toute pénétration douloureuse ou impossible.

## 2.b. Chez l'homme

Les troubles érectiles peuvent se manifester à n'importe quelle période de sa vie. Cela se traduit par une incapacité totale ou partielle à maintenir une érection en vue d'un rapport sexuel.

### III. Première consultation d'un couple pour un parcours d'AMP

Afin d'adapter au mieux le parcours de chaque couple et de leur proposer la meilleure prise en charge, la première consultation est très importante.

La première consultation d'un couple qui rencontre des difficultés pour avoir un enfant ne peut se faire qu'à la suite d'un échec de conception sur plus de douze mois consécutifs. En revanche, lorsque l'âge de la femme dépasse les 35 ans ou lorsque l'un ou les deux membres du couple ont des pathologies identifiées pouvant influencer négativement la fertilité, la première consultation est plus rapide (45).

Au cours de ce rendez-vous, des investigations de base sont menées chez les deux partenaires :

- Les antécédents pathologiques, chirurgicaux, les traitements...
- Le quotidien : habitude de vie, profession, activité physique, consommation de toxiques...
- Un bilan sanguin et hormonal est effectué

Parallèlement à ces investigations, il y a la recherche d'une ou de plusieurs causes d'infertilité via des examens spécifiques en fonction du sexe.

A la suite de tous les résultats, des tests complémentaires peuvent être effectués.

Il faut garder à l'esprit que peu importe l'histoire des personnes désirant se lancer dans un parcours d'aide médicale à la procréation, les protocoles sont longs à mettre en œuvre et les résultats ne sont pas toujours à la hauteur des espérances.



## A. Consultation pré-conceptionnelle pour le couple

Lors de cette consultation, le médecin va aborder différents points de la vie du couple. Il va également mettre en place, si c'est nécessaire, des mesures de prévention pré-conceptionnelles.

Le bilan biologique de chaque partenaire s'accompagne de **sérologie** pour écarter des possibles causes infectieuses. Les sérologies du virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, ainsi que celui du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la syphilis sont recherchés. Le dépistage doit dater de moins de 6 mois si c'est une première consultation.

Les sérologies doivent être réalisées dans les 3 mois précédent la première tentative d'AMP puis tous les ans, le temps des protocoles (46), (27).

Un **prélèvement vaginal** sera effectué pour chercher les germes classiques : chlamydiae et mycoplasme.

Une **mise au point vaccinale** est effectuée avec les rappels nécessaires :

- Chez la femme un rappel ou une vaccination contre la rubéole, la varicelle, la coqueluche et la grippe en cas de facteur de risque.

Remarque : Si une femme a été vaccinée par un vaccin vivant, il n'est pas possible de faire un projet de grossesse dans les 2 mois suivant l'injection.

- De même chez l'homme avec un rappel ou une vaccination contre la coqueluche, la grippe et la varicelle.

Si cela est possible, il faut corriger certains facteurs de risques comme les toxiques (drogue, alcool, tabac). Un accompagnement dans l'arrêt de ces toxiques est proposé.

Si les patients ont des problèmes de poids, un régime adapté leur est proposé. Une supplémentation en acide folique est conseillée chez la femme.

Il y a également une vérification de l'absence de contre-indication à une grossesse comme par exemple la **prise de traitement tératogène ou un diabète pré existant**. Un traitement tératogène est un médicament qui a des effets sur l'embryon et qui peut provoquer des malformations ou des retards de développement.

La proposition d'un accompagnement psychosocial est envisagé si des situations de précarité ou de vulnérabilité sont mises en lumière (47).

Enfin, le médecin questionne le couple sur sa profession et son activité physique et extérieure. Il va effectuer une évaluation du **risque professionnel** et de la **pénibilité du travail**.

## B. Bilan pré-conceptionnel chez la femme

Le bilan de fertilité d'une femme est souvent plus long et plus approfondi que celui de l'homme.

### 1. Bilan biologique

Les mécanismes de reproduction mettent en jeu de nombreuses hormones produites par les organes sexuels et le cerveau. Le dosage de ces hormones permet d'apporter un premier regard sur la fertilité d'une femme.

Ces dosages se déroulent comme une prise de sang classique. Néanmoins ils doivent être effectués entre J2 et J4 du cycle. Certains laboratoires d'analyse ne peuvent pas doser ces hormones, il est nécessaire d'aller dans un laboratoire pouvant quantifier ces hormones.

Le bilan biologique va doser principalement les hormones suivantes : **FSH, LH, l'oestradiol** et la **progestérone**.

Quelques exemples de significations de résultats de dosage (45) :

- **Un taux de FSH haut** en début de cycle signifie une réserve ovarienne basse et un nombre d'ovocytes bas.

- **L'élévation du taux de LH** peut indiquer un syndrome des ovaires polykystiques ou être le signe d'une insuffisance ovarienne, entre autre.
- **Un taux élevé d'oestradiol** peut témoigner de la présence d'une tumeur ou d'un kyste. A l'inverse, **un taux bas** peut indiquer une insuffisance ovarienne ou hypophysaire.

Le dosage de **progestérone** s'effectuera après J14 du cycle. Son **taux élevé** signe la présence d'une ovulation.

Si la femme présente des caractéristiques particulières comme un âge supérieur à 35 ans ou de l'hirsutisme, il est possible de doser en plus d'autres hormones : **l'hormone anti müllérienne (AMH)**, la **prolactine** ou encore la **thyroïdostimuline (TSH)**.

**L'AMH** est une hormone qui reflète le nombre de follicules disponibles. Plus son **taux est bas**, plus le **nombre d'ovocytes en réserve est faible**. Son dosage n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. Il peut se faire à n'importe quel moment du cycle.

La **prolactine** est une hormone qui doit être dosée à jeun. Son taux élevé peut signifier un trouble du cycle ou une anovulation.

## 2. Échographie pelvienne par voie endovaginale

L'échographie pelvienne par voie endovaginale consiste en l'insertion, dans le vagin, d'une sonde d'échographie mince et allongée. Cette dernière est recouverte d'un préservatif sur lequel du lubrifiant est rajouté. Ce n'est généralement pas un examen douloureux et dure environ 15 minutes.

L'émission des ultrasons va permettre de mesurer et de déterminer la morphologie de l'utérus, des ovaires et des trompes. Elle offre une meilleure qualité et netteté d'image que l'échographie classique qui s'effectue à l'aide d'une sonde posée sur le bas ventre.

Cet examen se déroule entre J2 et J5 du cycle. Il permet d'avoir des informations sur la morphologie de l'utérus, des ovaires et parfois des trompes. Dans le cadre d'un bilan de fertilité l'intérêt est le comptage des petits follicules en croissance. Ces follicules ne doivent

pas être trop nombreux car, en cas de stimulation ovarienne, cela peut provoquer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). A l'inverse, un nombre trop bas, inférieur à 5, est le signe d'une réserve ovarienne faible, avec un risque de non-réponse en cas de stimulation ovarienne.

Cet examen est également possible en milieu de cycle afin de déterminer la taille adéquate du follicule pour provoquer l'ovulation lors d'un protocole de stimulation ovarienne (48).

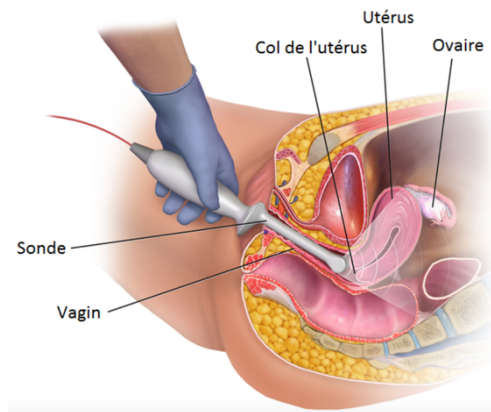


Figure 20 : Schéma d'une échographie endovaginale (49)

### 3. Hystérosalpingographie

C'est un examen radiologique de l'utérus et des trompes effectué par un radiologue. Il s'agit d'un acte invasif donc il est nécessaire d'avertir la patiente que celui-ci peut parfois être très douloureux. Les douleurs s'apparentent à des douleurs de règles très intenses. L'examen dure une vingtaine de minutes. Il est effectué en première partie du cycle, entre J6 et J12 du cycle, afin d'éviter d'irradier un éventuel embryon en cas de grossesse.

Le déroulé de l'examen est le suivant. Tout d'abord l'insertion d'un spéculum afin d'accéder plus facilement au col de l'utérus. Avec l'aide d'une canule, le radiologue va injecter un produit radio opaque dans la cavité utérine. C'est un produit visible en raison de sa résistance à la pénétration des rayons X. Le radiologue va prendre une série de cliché afin de visualiser la perméabilité des trompes et de la cavité utérine et leur bon fonctionnement. Il est

recommandé à la patiente de rester immobile lors de la prise des clichés et de retenir sa respiration.

Cet examen a un intérêt diagnostic car il peut déceler des anomalies de l'utérus telles qu'un polype, un fibrome ou encore une malformation. Il met également en lumière une obstruction des trompes s'il y a arrêt du produit en chemin. Une diffusion non homogène au niveau de la cavité pelvienne peut signifier une difficulté pour l'ovocyte d'être capté par la trompe.

#### Conseils pour la patiente :

- Vider la vessie avant l'examen.
- Signaler une allergie à l'iode.
- Apporter une serviette hygiénique car il y a l'élimination du produit de contraste et des possibles saignements vaginaux.
- Demander un traitement pour diminuer les contractions lors du passage de la canule par le col de l'utérus.
- Demander un traitement s'il y a une angoisse.

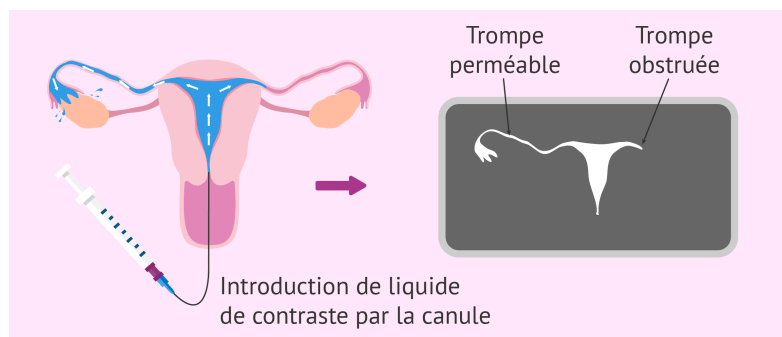


Figure 21 : Schéma d'une hystérosalpingographie (50)

#### 4. Examens complémentaires

En fonction des résultats obtenus par les examens précédents, d'autres examens complémentaires peuvent être envisagés.

Il est possible d'effectuer une **hystéroscopie** qui va permettre de visualiser en direct des lésions ou anomalies intra-cavitaire, des malformations ou une diminution de l'endomètre. Également une **hystérosonographie**, c'est-à-dire une échographie avec instillation de sérum physiologique. C'est une alternative à l'hystéroscopie.

Une **coelioscopie diagnostic** est effectuée si la cause de l'infertilité est inexplicée ou si la patiente présente des facteurs de risque de pathologie tubaire. Par exemple une salpingite, un antécédent d'appendicite compliqué ou une suspicion d'endométriose.

Si une anomalie génétique est suspectée, un **caryotype** est envisagé.

### C. Bilan pré-conceptionnel chez l'homme

#### 1. Spermogramme, spermocytogramme et spermoculture

##### 1.a. Spermogramme

Le spermogramme est l'examen de première intention pour évaluer la fertilité de l'homme. Il consiste à analyser le sperme recueilli par masturbation dans un laboratoire spécialisé.

Cet examen analyse différents paramètres du sperme. Tout d'abord, le volume de l'éjaculat, ainsi que sa viscosité et son pH. Ensuite, des paramètres concernant les spermatozoïdes : leur mobilité, leur vitalité, leur morphologie et leur concentration.

Le recueil doit suivre certaines règles pour être analysé dans de bonnes conditions. L'homme doit être **abstinent de tout acte sexuel dans les 2 à 7 jours précédant** le recueil selon les normes de l'OMS 2021 (51). La veille de l'examen, celui-ci doit **boire 1L d'eau**. Enfin il doit choisir un laboratoire spécialisé qui pratique ce genre de recueil.

Il doit indiquer au laboratoire si l'abstinence n'est pas respectée, s'il présente de la fièvre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) ou s'il a pris un bain chaud ( $> 40^{\circ}\text{C}$ ) avant le recueil (24).

### Déroulement d'un recueil de sperme en laboratoire :

1. Aller dans la pièce dédiée au recueil : insonorisée et avec un choix de revues pornographiques.
2. Uriner **avant** le recueil.
3. Se laver les mains et le gland avec une solution désinfectante.
4. Procéder au recueil dans un tube collecteur spécifique via une masturbation.
5. Donner sans délai le prélèvement.

Le recueil peut être un acte compliqué pour l'homme car il peut le percevoir comme un acte honteux ou gênant. La pratique de cet acte dans un milieu non adapté (laboratoire) peut être malaisant et entraîner des difficultés de recueil. Pour pallier cette difficulté, plusieurs options sont envisageables lors d'échec répétés.

Le recueil peut être fait en laboratoire avec la présence de la compagne lors du prélèvement. Celle-ci doit uniquement s'aseptiser les mains. La pénétration et la fellation sont proscrites durant le recueil.

Le recueil peut également être effectué à domicile. L'homme doit récupérer le récipient collecteur en laboratoire, suivre les conditions expliquées précédemment pour un recueil optimal. Ensuite, il doit rapporter le prélèvement dans les 30 minutes, en s'assurant de garder une température entre 20°C et 37°C. Pour cela, il peut envelopper le prélèvement de coton, ce qui va permettre de garder la température.

Si le spermogramme revient anormal, un nouveau prélèvement est effectué 3 mois plus tard. C'est la durée de la spermatogenèse, l'ensemble des processus qui aboutissent à la formation des spermatozoïdes (27) .

Paramètres spermatiques	Valeurs seuils		Anomalie	
Volume éjaculé	≥ 1,5 mL		< 1,5 mL = <b>Hypospermie</b>	
Concentration spermatique	≥ 15 millions / mL		< 15 millions / mL = <b>Oligospermie</b>	
Numération	≥ 39 millions / éjaculat		< 39 millions / éjaculat = <b>Oligospermie</b>	
			Aucun spz à l'état frais et dans le culot après centrifugation = <b>Azoospermie</b>	
			Aucun spz à l'état frais mais présence dans le culot après centrifugation = <b>Cryptospermie</b>	
Mobilité totale	≥ 40 %		/	
Mobilité progressive	≥ 32 %		< 32% = <b>Asthénospermie</b>	
Vitalité	≥ 54 % de spz vivants		< 58 % = <b>Nécrospermie</b>	
% De forme normale	Critères stricts	≥ 4 %	< 4 %	<b>Téatospermie</b>
	Classification de David	≥ 23 %	< 23 %	
Leucocytes	< 1 million / mL		>1 million/ mL = <b>Leucospermie</b>	

Tableau I : Analyse d'un spermogramme (43,51)

#### 1.b. Spermocytogramme

Le spermocytogramme va analyser la structure du spermatozoïde : tête, corps et flagelle. Il est effectué en parallèle du spermogramme. La méthode de recueil est identique au spermogramme.

#### 1.c. Spermoculture

La spermoculture va permettre la recherche de germe dans le sperme, signe d'une infection. Il est effectué lorsque le patient présente des symptômes type d'une infection :



démangeaisons, rougeurs, pus... Il est systématique lors d'un don de spermatozoïdes ou lors d'une éventuelle FIV. La méthode de recueil est identique au spermogramme et spermocytogramme.

## 2. Test de migration de survie sur gradient de densité (TMS)

Le test de migration a pour but de sélectionner les spermatozoïdes les plus aptes à féconder afin d'adapter le parcours de PMA. Le recueil des spermatozoïdes est identique aux examens précédents.

Le sperme va subir une centrifugation sur un gradient de gravité. Plus la densité du noyau d'un spermatozoïde est lourde, plus il est bas dans l'éprouvette. Conjointement cela signifie que son pouvoir fécondant est élevé.

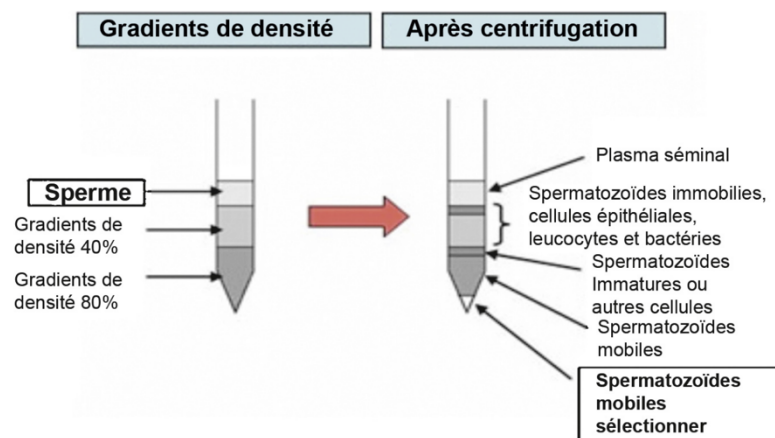


Figure 22 : Schéma d'une centrifugation sur un gradient de densité (52)

### D. Recherche chez le couple : le test de Hühner

Le test de Hühner ou test post coïtal (TPC) est un examen qui concerne les deux membres du couple. Il n'est plus pratiqué en première intention car il a peu d'intérêt diagnostique. Il est parfois demandé pour s'assurer de la réalité des rapports et des éjaculations intravaginales (45).

Ce test est réalisé 6 à 12h après un rapport sexuel pré-ovulatoire donc entre J12 et J14 du cycle. Pour repérer cette fenêtre de prélèvement, il existe la courbe de température. La

température augmente au moment de l'ovulation, donc l'examen doit être effectué avant cette montée de température (53).

Pour obtenir un résultat optimal, il est demandé au couple d'avoir une abstinence de trois jours, de ne pas utiliser de lubrifiant et de ne pas faire de douche vaginale ou de bain chaud après le rapport.

La glaire cervicale est prélevée, au cours d'un examen gynécologique indolore, et analysée. Les paramètres analysés sont : l'ouverture du col et la qualité de la glaire (abondance, filance et cristallisation).

Une analyse microscopique est effectuée pour déterminer le comportement des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Une mobilité trop basse des spermatozoïdes, malgré une qualité et quantité de ces derniers et de la glaire cervicale normale, impose la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes.

PARTIE III : LES PROTOCOLES D'AIDE MEDICALE A LA  
PROCREATION

Les protocoles de PMA font appel à différentes méthodes reconnues : **la stimulation ovarienne, l'insémination intra utérine (IIU), la fécondation in vitro classique (FIVc) et la fécondation in vitro par injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI).**

Le choix d'une méthode par rapport à une autre ou la combinaison de plusieurs méthodes dépend de chaque couple. Les informations comme les facteurs de risque, les antécédents, les causes d'infertilités identifiées, orientent le choix des méthodes et donc du protocole de PMA. C'est pourquoi, on dit que les parcours d'AMP sont uniques et propres à chaque couple et à chaque situation.

## I. La stimulation ovarienne

Une stimulation ovarienne a pour but de stimuler l'ovaire afin d'aboutir à la formation et la maturation d'un ou de plusieurs follicules ovariens. Pour rappel, un follicule ovarien est un sac membraneux contenant un ovocyte en développement.

De nombreux protocoles de stimulation ovarienne existent. Ils sont tous dépendants de la patiente, de son âge, de sa morphologie et de sa pathologie. Certains sont plus faciles à mettre en œuvre que d'autres. On peut classer ces protocoles de stimulation ovarienne en différentes catégories grâce à la technique de procréation qui suivra cette stimulation :

- Soit une stimulation ovarienne avec des **rapports sexuels programmés** ou une **IIU** au moment de l'ovulation → **Stimulation ovarienne mono ou bifolliculaire.**
- Soit une stimulation ovarienne avec une **ponction ovocytaire** pour effectuer une **FIVc** ou une **FIV-ICSI** → **Stimulation ovarienne plurifolliculaire.**

Les protocoles de stimulation ovarienne sont appelés « programmes » car l'administration de chaque spécialité doit se faire dans des conditions précises (heure, jour du cycle, dosage...).

Les molécules utilisées dans un protocole de stimulation ovarienne par injection sous cutanée sont des injections de FSH avec des doses adaptées en fonction de chaque femme. La

posologie est ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne attendue car il existe de nombreuses variations inter-individuelles. Il est donc **impossible de définir un schéma posologique unique**.

#### A. Prise en charge d'une stimulation ovarienne

Une stimulation ovarienne nécessite des spécialités pharmaceutiques différentes ainsi que des consommables nécessaires à l'utilisation des spécialités. L' Assurance Maladie prend en charge à 100% les traitements dans le cadre d'une stimulation ovarienne sans nombre limité de tentative (12).

#### B. Stimulation ovarienne dite classique/simple

Une stimulation ovarienne classique a pour but de stimuler l'ovaire afin d'aboutir à la croissance **d'un ou de deux follicules maximums**. Cette stimulation est principalement utilisée pour les femmes qui ont des troubles de l'ovulation, comme des anovulations ou des dysovulations.

Un monitoring de l'ovulation est mis en place avec un suivi échographique et un dosage hormonal des œstrogènes (54). Une échographie a lieu en début de cycle afin de vérifier l'absence de kyste antérieur à un ancien cycle ou tout autre anomalie. Puis des échographies ont lieu tous les 2/3 jours pour suivre la maturation et la croissance des follicules. Ce suivi permet également d'évaluer la réponse de la patiente au traitement afin d'adapter ce dernier.

A la suite de cette stimulation deux options sont possibles pour une fécondation :

- Soit des **rapports sexuels programmés** pendant la période d'ovulation déterminée par le médecin.
- Soit 30h à 36h après le déclenchement de l'ovulation, une **IU de sperme**.

La stimulation ovarienne simple est possible par voie orale ou par injection sous-cutanée.

## 1. Stimulation ovarienne par voie orale

La stimulation ovarienne par voie orale est la stimulation proposée en première intention (54). Elle est plus facile à mettre en pratique puisque qu'elle est sous forme de comprimés oraux et n'a pas de restriction réglementaire de prescription (55). Elle requiert l'utilisation d'un médicament, le **citrate de clomifène – CLOMID® 50mg**.

Le citrate de clomifène permet d'obtenir une ovulation chez 60 à 80% des patientes. Le taux de naissance après 6 cycles ovulatoires est de 20% (54).

### 1.a. Fonctionnement du citrate de clomifène (CLOMID®)

Le citrate de clomifène est un inducteur de l'ovulation qui agit par inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes au niveau de l'hypothalamus. Cela aboutit à une élévation de la FSH ce qui entraîne la maturation folliculaire. Il s'agit donc d'un antiœstrogène (56),(54).

### 1.b. Posologie

La posologie du citrate de clomifène est d'un comprimé de 50mg par jour pendant 5 jours.

Si ce dosage ne déclenche pas d'ovulation il est possible d'administrer deux comprimés de CLOMID® 50mg pendant 5 jours (57).

**La prise du premier comprimé doit se faire entre J2 et J5 du cycle menstruel. Le comprimé est à prendre à la même heure, avec ou sans nourriture.**

Cas particulier : Femme avec un SOPK : ½ comprimé de CLOMID® 50mg pendant 5 jours (58).

### 1.c. Les effets indésirables

Les effets indésirables du citrate de clomifène sont :

- Risque accrue de grossesse multiple (7,9%) (59) et de grossesse extra utérine (GEU).

- Problème de vision : scotome scintillant, vision trouble, réduction de l'acuité visuelle donc une **précaution particulière pour la conduite** (60).
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) : douleurs pelviennes, augmentation de poids, sensation de gonflement généralisée, augmentation du volume des ovaires (61).

Aucune interaction médicamenteuse n'a été démontrée avec ce médicament.

#### 1.d. Résultats de la stimulation

Si **6 cycles** sous dosage de **1 comprimé de CLOMID® 50mg** par jour pendant 5 jours déclenchent une ovulation mais pas de grossesse → échec de la stimulation.

Si **3 cycles** sous dosage de **2 comprimés de CLOMID® 50mg** par jour pendant 5 jours ne déclenchent pas d'ovulation ou s'il y a une ovulation mais pas de grossesse → échec de la stimulation (57).

Le médecin indique à la femme la fenêtre d'ovulation. Il est conseillé au couple d'avoir plusieurs rapports sexuels pendant cet intervalle. Environ 14 jours après l'ovulation, un test de grossesse ou une prise de sang est effectué afin de déterminer s'il y a un début de grossesse.

#### 2. Par injection sous-cutanée

La stimulation ovarienne simple par injection sous cutanée est indiquée en deuxième intention après un échec par stimulation avec le citrate de clomifène (54).

Elle permet d'induire une ovulation mono ou bifolliculaire (1 à 2 follicules) chez 80% des patientes (54). Après 6 cycles de de stimulation, le taux de grossesse cumulée est de 25% et de naissance de 15 à 20%.

La stimulation par injection sous cutanée s'effectue grâce à l'injection de gonadotrophine. Les injections sous cutanées se font tous les jours à la même heure, à partir de J4 du cycle. **La moyenne d'un protocole de stimulation est de 7 à 12 jours** (59).

A l'instar de la stimulation par voie orale, il y a un suivi échographique. Le médecin déterminera le moment le plus opportun pour déclencher l'ovulation grâce à la taille des follicules. La taille optimale pour un **déclenchement est de 17 à 18 mm de diamètre et un taux oestradiol entre 150 et 250 pg/mL** (59).

#### 2.a. Fonctionnement des gonadotrophines

Le principe est d'injecter de faible dose de FSH, parfois couplée à la LH, afin de favoriser la maturation et la croissance folliculaire (54).

Puis lorsque les follicules ont atteint la taille appropriée, il y a un déclenchement de l'ovulation par l'injection d'hCG (Hormone gonadotrophine chorionique).



Classe	DCI	Spécialité	Présentation
<b>FSH recombinante</b>	Follitropine alpha	Gonal-F®	Solution injectable en stylo prérempli à 300 UI/0,50 mL, 450 UI/0,75 mL et 900 UI/1,5 mL Poudre et solvant pour solution injectable SC à 75 UI monodose et à 1 050 UI/1,75 mL en multidose
		Bemfola®	Solution injectable en stylo prérempli à : 75 UI/0,125 mL, 150 UI/0,25 mL, 225 UI/0,375 mL, 300 UI/0,50 mL et 450 UI/0,75 mL
		Ovaleap®	Solution injectable SC à 300 UI/0,5 mL, 450 UI/0,75 mL et 900 UI/1,5 mL
<b>FSH urinaire purifiée</b>	Follitropine bêta	Puregon®	Solution injectable IM ou SC à 50 UI/0,5 mL et 75 UI/0,5 mL Solution injectable SC à 300 UI/0,36 mL, 600 UI/0,72 mL et 900 UI/1,08 mL
	Urofollitropine	Fostimonkit®	Poudre et solvant pour solution injectable par voie sous-cutanée (SC) à 75 UI, 150 UI, 225 UI et 300 UI
<b>FSH urinaire purifiée (activité FSH prédominante)</b>	Ménotropine	Ménopur®	Poudre et solvant pour solution injectable à 75 UI (IM et SC) et 600 UI (SC)
		Fertistartkit®	Poudre et solvant pour solution injectable SC ou IM à 75 UI et 150 UI
<b>Association FSH + LH</b>	Follitropine alpha + Lutropine alpha	Pergoveris®	Poudre et solvant pour solution injectable SC à 150 UI/75 UI

Tableau II : Principales spécialités pharmaceutiques utilisées dans une stimulation ovarienne par gonadotrophines (57)

Le protocole utilisé dans le cadre d'une stimulation simple est appelé « **Step up low doses** ». Il repose sur le concept de « seuil de FSH ». Si un taux de FSH suffisant doit être atteint avant le développement folliculaire alors une augmentation mineure est nécessaire pour une croissance folliculaire normale (62).

La posologie initiale est faible, 37,5 UI, 50 UI à 75 UI par jour, et augmente par palier de 25 UI à 37,5 UI si aucune réponse n'est détectée au bout de 7 jours de stimulation. (27), (63).

Les dosages de FSH lors d'un protocole de stimulation simple ne sont pas très élevés car le but est de stimuler un ou deux follicules maximums pour limiter le risque de grossesse multiple.

Pour toutes les spécialités :

- Le traitement est à arrêter en cas d'absence de réponse après 4 semaines de traitement.
- Le traitement est à arrêter en cas de développement folliculaire excessif.
- Le traitement est à poursuivre jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate.

2.c. Effets indésirables

L'effet indésirable principal de l'utilisation de gonadotrophine est le risque d'hyperstimulation ovarienne.

Les autres effets indésirables sont le risque de grossesse multiple, des troubles digestifs et un risque d'accidents thrombo-emboliques (56).

De plus, il est possible d'avoir des effets indésirables locaux au site d'injection des gonadotrophines : rougeur, douleurs, gonflement...

Aucune interaction médicamenteuse n'est démontrée.

### C. Déclenchement de l'ovulation

Lorsque le diamètre des follicules est atteint, environ 15/17 mm, et que le taux d'estradiol est suffisant, le déclenchement de l'ovulation est possible.

Il se fait grâce à un **analogue de l'hCG, Ovitrelle®**. Il peut être utilisé seul ou en association avec un **agoniste de la GnRH, le Décapeptyl®**.

Le déclenchement de l'ovulation est réalisé par l'injection d'un stylo pré rempli, par voie sous cutanée, d'Ovitrelle® (250µg) qui provoque une ovulation 36h après son administration.

**L'injection se fait à date et heure précises indiquées par le médecin.**

#### 1. Mécanisme d'action

Ovitrelle® est un analogue de la LH. Il va reproduire la poussée physiologique de LH qui provoque l'ovulation. Pour cela il va se fixer sur les mêmes récepteurs mais avec une affinité 6 à 7 fois plus forte (59). Le déclenchement de l'ovulation peut entraîner un SHO.

Les effets indésirables sont :

- Risque d'hyperstimulation ovarienne (1 à 2%).
- Troubles digestifs : nausée, vomissement.
- Douleur, rougeur ou gonflement au site d'injection.

#### 2. Association Ovitrelle® et Décapeptyl®

L'association d'Ovitrelle® et de Décapeptyl® n'est possible que lors d'un protocole de stimulation utilisant des antagonistes à la GnRH. Cette association provoque une amélioration du nombre d'ovocytes matures recueillis et de la qualité des embryons obtenus (64).

L'utilisation d'un agoniste de la GnRH entraîne une poussée de LH et de FSH. La FSH joue un rôle dans la maturation finale des ovocytes en diminuant le risque d'hyperstimulation ovarienne (65).

La majorité des protocoles en cours utilisent l'injection d'Ovitrelle® seule. L'association de ces deux molécules n'est pas encore une pratique courante mais tend à le devenir (54).

### 3. Déclenchement et rapport sexuel

Lors d'un protocole de stimulation dans le cadre d'une stimulation simple sans IIU, il est conseillé aux couples d'avoir plusieurs rapports sexuels pendant plusieurs jours autour de la période d'injection d'Ovitrelle®.

14 jours plus tard, la patiente contacte le centre de PMA pour l'informer des résultats de la stimulation :

- En cas de survenue des règles : une nouvelle stimulation ou une nouvelle prise en charge lui est proposée.
- En cas de retard des règles : une prise de sang, non à jeun, est effectuée dans un laboratoire avec le dosage de l'hormone  $\beta$ hCG.

### 4. Déclenchement et insémination intra utérine

Lors d'un protocole de stimulation dans le cadre d'une stimulation simple avec IIU, la patiente doit se présenter au centre de PMA 36h suivant l'injection d'Ovitrelle® afin de procéder à une IIU avec du sperme.

14 jours plus tard, la patiente contacte le centre de PMA pour l'informer des résultats de la stimulation :

- En cas de survenue des règles : une nouvelle stimulation ou une nouvelle prise en charge lui est proposée.
- En cas de retard des règles : une prise de sang, non à jeun, est effectuée dans un laboratoire avec le dosage de l'hormone  $\beta$ hCG.

## 5. Déclenchement et ponction ovocytaire

Lors d'un protocole de stimulation dans le cadre d'une stimulation avec ponction ovocytaire, la patiente doit se rendre au centre de PMA 36 h après l'injection d'Ovitrelle® afin de procéder à l'intervention pour une ponction ovocytaire.

### D. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne - SHO

Le SHO est une complication des traitements médicamenteux utilisés dans le cadre d'un protocole de stimulation ovarienne (54). Ce syndrome est plus le souvent rencontré dans les protocoles de stimulation d'une FIV car l'hyperstimulation ovarienne est recherchée afin d'obtenir le maximum d'ovocytes matures. Le syndrome est majoritairement déclenché à la suite de l'injection d'hCG (Ovitrelle®). Il peut être de **forme précoce, dans les 3 à 9 jours suivant l'injection ou tardif, dans les 10 à 17 jours**. La forme tardive n'est pas dû à l'injection d'hCG mais par la synthèse endogène d'hCG lors d'un début de grossesse.

#### 1. Physiopathologie du syndrome

L'injection d'hCG entraîne la libération de peptides vasoactifs comme le VEGF (vascular endothelial growth factor) par les cellules de la granulosa des follicules stimulés. Cette substance vasoactive entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire qui se traduit par une fuite de liquide vers le péritoine (59), (24).

Cette perméabilité peut engendrer des conséquences graves comme un épanchement pleural, une ascite, une thrombose ou une insuffisance rénale ; ainsi que des symptômes tels que des douleurs pelviennes, une augmentation de poids, une sensation de gonflement généralisée ou une augmentation du volume des ovaires (66).

## 2. Les différentes formes du SHO

	<b>Forme légère</b>	<b>Forme modérée</b>	<b>Forme sévère</b>
<b>Symptômes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs abdominales faibles</li> <li>• Ballonnement abdominale</li> <li>• Nausée, vomissement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs abdominales modérées</li> <li>• Nausée, vomissement</li> <li>• Diarrhée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs abdominales intenses</li> <li>• Nausée, vomissement</li> <li>• Dyspnée</li> <li>• Épanchement pleural</li> <li>• Oligurie</li> </ul>
<b>Échographie</b>	Taille des ovaires < 9 cm	Taille des ovaires 9-12 cm	Taille des ovaires > 12 cm
<b>Biologie</b>	Normale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperleucocytose</li> <li>• Hématocrite : 45-55%</li> <li>• Cytolyse hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperleucocytose</li> <li>• Hématocrite &gt; 55%</li> <li>• Cytolyse hépatique</li> <li>• Hyponatrémie</li> <li>• Hyperkaliémie</li> </ul>
<b>Prise en charge</b>	<p><b>Ambulatoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bas de contention classe II</li> <li>• Antalgique palier I</li> <li>• Antispasmodique</li> <li>• Antiémétique</li> </ul>	<p><b>Ambulatoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bas de contention classe II</li> <li>• Antalgique palier I ou II</li> <li>• Antispasmodique</li> <li>• Antiémétique</li> <li>• Anticoagulant préventif</li> </ul>	<p><b>Hospitalisation systématique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bas de contention classe II</li> <li>• Hydratation IV</li> <li>• Antalgique palier I, II ou III</li> <li>• Anticoagulant préventif</li> </ul>
<b>Surveillance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi des constantes par la patiente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi bihebdomadaire des constantes par l'hôpital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance clinique toutes les 8h</li> <li>• Surveillance biologique Journalière</li> <li>• Surveillance échographique journalière</li> </ul>

Tableau III : Les différentes formes du SHO (27), (54), (59)

Il n'existe pas de traitement curatif du SHO. La prise en charge est différente en fonction du stade de gravité du syndrome.

### 3. Les facteurs de risques d'un SHO et leur prévention

Les facteurs de risques sont (54), (59), (66) :

- Jeune femme (< 35 ans)
- IMC faible
- Antécédents de SHO
- SOPK
- AMH élevé
- Réponse excessive à la stimulation
- Grossesse post stimulation

Si une patiente est à risque de SHO, le protocole de stimulation par un antagoniste de la GnRH lui est proposé en priorité. En effet, ce protocole présente un moins gros risque de SHO qu'un protocole par agoniste de la GnRH. De plus, le déclenchement de l'ovulation est proposé via l'utilisation concomitante du Décapeptyl® et d'Ovitrelle®. Le Décapeptyl® réduit de manière considérable le risque de SHO mais cela rend également impossible un transfert d'embryon frais en raison de son impact sur la phase lutéale (66).

De plus il est recommandé chez les patientes à risque, de faire un transfert d'embryon différé car le transfert d'un embryon frais et donc un début de grossesse peut engendrer un SHO par la production endogène de hCG à la suite du début de la grossesse (66).

## II. Insémination intra utérine (IIU) :

L'IIU consiste à déposer au fond de l'utérus, un prélèvement de sperme préalablement traité et préparé, au moment de l'ovulation (59). Le but est de faciliter la rencontre des gamètes mâles et femelles au niveau de l'appareil génital féminin (27). L'injection de spermatozoïdes dans le fond de la cavité utérine va permettre à ces derniers de féconder naturellement l'ovocyte libéré au moment de l'ovulation.

L'insémination peut se faire grâce au sperme du conjoint ou grâce au sperme de donneur.

Une IIU est souvent précédée d'une stimulation ovarienne afin de maximiser les chances d'une naissance grâce au recrutement folliculaire (54).

### A. Prise en charge

L'Assurance Maladie française rembourse 6 tentatives d'IIU. Les remboursements sont remis à zéro en cas de naissance uniquement. Une grossesse non aboutie compte comme une tentative (12).

### B. Indications d'une IIU

#### Indications d'une IIU avec sperme du conjoint frais :

- Infertilité cervicale
- Hypofertilité masculine
- Trouble physique empêchant l'acte sexuel
- Trouble psychique empêchant l'acte sexuel
- Infertilité inexplicée

#### Indications d'une IIU avec sperme du conjoint congelé (54) :

- Autoconservation de sperme avant un traitement gonadotrope
- Patient séropositif
- Difficulté de recueil de sperme au laboratoire



### Indications d'une IUI avec sperme de donneur (27) :

- Projet parental par un couple de femme ou par une femme seule
- Couple hétérosexuel avec une infertilité masculine
- Couple hétérosexuel avec une pathologie génétique héréditaire empêchant l'utilisation des gamètes masculines

### C. Le protocole d'une IUI

#### Le déroulement des différentes étapes d'une IUI (67).

##### 1. Stimulation ovarienne

A partir de J3 ou de J5 du cycle, la femme va suivre un protocole de stimulation ovarienne. Elle va s'injecter par injection sous cutanée un traitement médicamenteux qui va stimuler la croissance et la maturation de follicule (1 à 3). Cette stimulation dure entre 7 et 12 jours.

##### 2. La surveillance des follicules

A partir de J10 du cycle, les premiers effets de la stimulation ovarienne sont perceptibles par échographie. Un suivi échographique, toutes les 24 à 48h est effectué pour suivre l'évolution et la maturation des follicules. Lorsque la croissance des follicules est adéquate, l'ovulation est déclenchée par une injection en sous cutanée d'hCG, Ovitrelle®.

**→ 36h plus tard a lieu l'insémination**

##### 3. Préparation du sperme

L'insémination peut se faire via le sperme du conjoint (IAC) ou via un don de sperme de donneur (IAD).

### 3.a. Insémination avec sperme du conjoint - IAC

Le sperme du conjoint est recueilli par masturbation le jour de l'insémination, 4h avant l'intervention afin de pouvoir le traiter et le préparer.

Si le conjoint rencontre des difficultés lors des recueils, il est possible de congeler le sperme lors d'un recueil précédent pour une utilisation le jour de l'insémination.

### 3.b. Insémination avec sperme du donneur - IAD

Les paillettes sont décongelées le jour J de l'intervention. Le sperme congelé subira la même préparation qu'un sperme « frais ».

### 3.c. Congélation du sperme

Le sperme est analysé puis mélangé à une solution contenant un cryoprotecteur qui va permettre de protéger les spermatozoïdes de la formation de cristaux de glace lors de la congélation (68).

Le conditionnement se fait dans de fins petits tubes appelés **paillettes**. Les paillettes permettent de conserver une petite quantité de sperme. Ils sont numérotés pour garder l'anonymat. Ces tubes sont ensuite congelés et stockés dans de l'azote liquide à -196°C. Une fois congelés les spermatozoïdes peuvent être conservés durant plusieurs dizaines d'années.

### 3.d. Sélection spermatique

Il s'agit du **test de migration sur gradient de densité**. Ce test est déjà effectué lors de la première consultation du couple pour un parcours d'AMP dans le cadre de l'analyse des paramètres de l'éjaculat et des spermatozoïdes.

La préparation du sperme pour une IUI consiste à recréer le passage des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Au terme de ce test, seul les spermatozoïdes normaux et les plus mobiles sont recueillis et injectés dans la cavité utérine de la femme.

#### 4. Insémination

L'insémination intra utérine n'est pas douloureuse. Elle se fait à l'aide d'un cathéter à usage unique. Le volume déposé est d'environ 0,2 à 0,5 mL (27). Ensuite, la patiente peut reprendre une activité normale sans délais de repos.

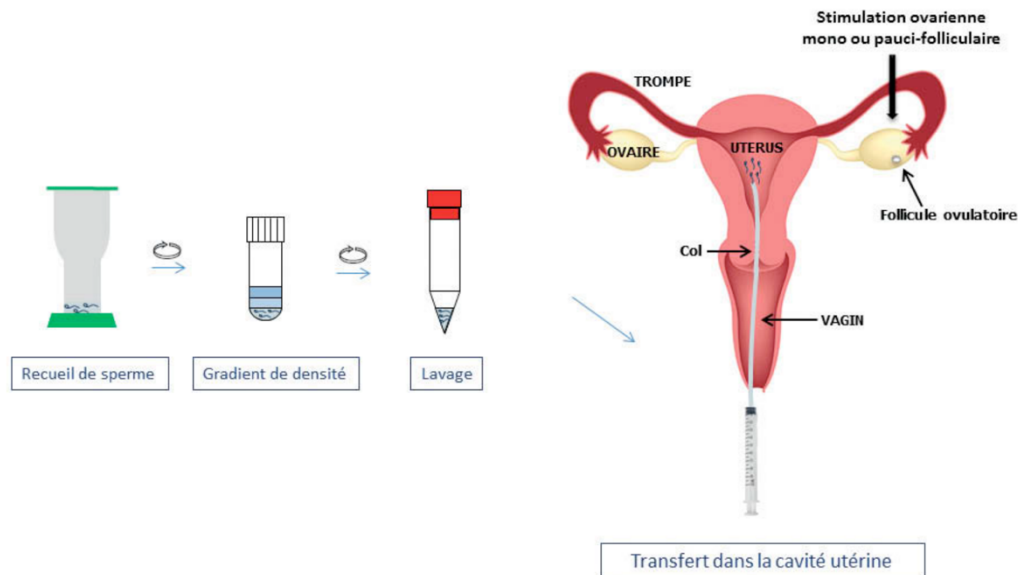


Figure 23 : Schéma du processus d'insémination intra-utérine (69)

#### D. Résultats et tolérance

14 jours après l'IIU, la femme doit faire une prise de sang afin de savoir si elle est enceinte.

En France les taux de naissances vivantes par cycle d'IIU avec sperme du conjoint sont de 10% et avec sperme de donneur d'environ 19% (54).

Le risque de grossesse multiple est directement lié au nombre de follicules recrutés lors de la stimulation ovarienne. Le pourcentage de grossesses gémellaires à une IIU est de 8,4% et de 0,3% pour une grossesse de triplés.

### III. La Fécondation in vitro (FIV)

La FIV est une technique de PMA qui consiste à reproduire en laboratoire ce qui se passe naturellement dans l'appareil génital féminin lors d'une fécondation ainsi que les premières étapes du développement embryonnaire (59).

Les grandes étapes d'une FIV sont :

- Une stimulation ovarienne contrôlée
- Une ponction ovocytaire
- Une fécondation en laboratoire
- Un transfert d'embryon

La ponction ovocytaire et la fécondation en laboratoire sont des étapes invariables d'une FIV quelle que soit la patiente.

En revanche, il existe plusieurs protocoles de stimulation ovarienne qui sont choisis en fonction du profil de la patiente (âge, antécédents, réserve ovarienne, réponses aux cycles précédents...).

L'implantation d'embryon peut se faire quelques jours après la ponction ou lors du prochain cycle. Pour cela, il est possible de mettre en place un soutien de la phase lutéale afin de préparer la muqueuse utérine à accueillir un embryon.

#### A. Remboursement

L'Assurance Maladie rembourse en totalité 4 tentatives de FIV-ICSI (12). Au-delà de 4 tentatives, les frais des protocoles sont à la charge du couple. Le compteur est remis à zéro lors d'une naissance. Une grossesse non aboutie compte comme une tentative.

#### B. Stimulation ovarienne intense

Les protocoles de stimulation ovarienne utilisés dans le cadre d'une FIV sont plus compliqués à mettre en œuvre car leur objectif est de favoriser la formation et la maturation de **plusieurs follicules ovocytaires sans déclenchement d'ovulation spontanée**. Ils nécessitent

une surveillance plus étroite et une adaptation de dosage en fonction du monitoring. Cette stimulation est plus intense car son but est d'aboutir à une ponction de plusieurs follicules afin de procéder à leur fécondation en laboratoire.

#### 1. Fonctionnement de la stimulation ovarienne intense

La stimulation ovarienne dans le cadre d'une FIV associe plusieurs classes de spécialités pharmacologiques.

Tout d'abord, il y a administration **d'agonistes** ou **d'antagonistes de la GnRH** afin de bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ensuite, il y a l'introduction de **gonadotrophine** (FSH) pour stimuler la croissance folliculaire. Enfin, il y a le déclenchement de l'ovulation via un **analogue de l'hCG** associé ou non à un **agoniste de la GnRH** (45).

Les protocoles qui utilisent des antagonistes de la GnRH sont indiqués en première intention car ils présentent moins de risque de SHO, sont plus faciles d'utilisation et sont plus sécurisants pour la patiente (54), (65).

Les protocoles agonistes de la GnRH sont indiqués en deuxième intention parce qu'ils sont plus longs à mettre en œuvre et présentent plus d'effets indésirables.

##### 1.a. Mode d'action des agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH provoquent dans un premier temps un **effet « flare-up »** qui se manifeste par une libération brutale de FSH et de LH par l'hypophyse (57). Puis dans un deuxième temps, l'administration répétée entraîne une saturation des récepteurs de l'hypophyse qui deviennent insensibles à la GnRH ce qui a pour conséquence de mettre l'ovaire au repos.

### 1.b. Mode d'action des antagonistes de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH permettent la suppression des sécrétions de LH et FSH **sans l'effet « flare-up »**. Ils bloquent de façon compétitive et réversible les récepteurs de la GnRH (70). Cela va empêcher l'ovulation prématurée naturelle (12).

### 2. Protocole de stimulation ovarienne : Agoniste GnRH

Il existe deux schémas possibles pour les protocoles utilisant les agonistes de la GnRH :

- Le protocole agoniste long.
- Le protocole agoniste court.

#### 2.a. Protocole agoniste GnRH long :

Le protocole agoniste GnRH long va débuter 10 à 15 jours avant le début des injections de gonadotrophine. Il peut débuter soit en phase lutéale (vers J18-J22), soit en phase folliculaire (début de cycle).

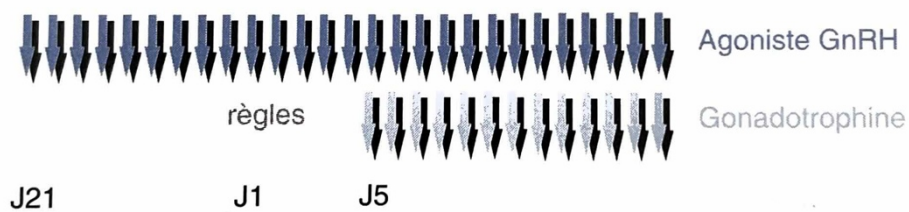


Figure 24 : Protocole agoniste long : début phase lutéale (54)

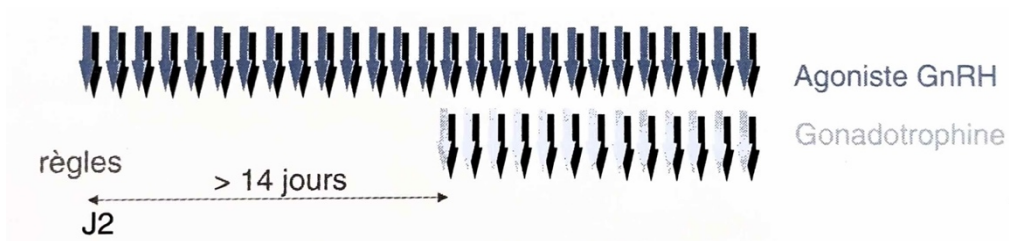


Figure 25 : Protocole agoniste long : début phase folliculaire (54)

## 2.b. Protocole agoniste GnRH court

Le protocole agoniste GnRH court va débiter 2 jours avant le début des injections de gonadotrophines.



Figure 26 : Protocole agoniste court (54)

## 2.c. Spécialités pharmaceutiques

Les deux spécialités pharmaceutiques agoniste de la GnRH mises sur le marché sont :

- Décapeptyl®- triptoréline / Décapeptyl LP® - triptoréline.
- Synarel®- nafaréline.

### • **Décapeptyl®** et **Décapeptyl LP®** :

- Conditionnement : **Décapeptyl®** : flacon poudre et solvant de 0,1 mg/mL (aiguilles et seringues non fournies) par voie sous-cutanée (SC). **Décapeptyl LP®** flacon poudre et solvant de 3mg/mL par voir intra-musculaire (IM).
- Mode d'administration : injection en SC ou IM.
- Posologie : 1 flacon par jour pour la voie SC et une injection unique pour la voie IM.

### • **Synarel®** :

- Conditionnement : flacon de 8mL de 60 doses (0,2mg/dose), conservation température ambiante (56).
- Mode d'administration : Solution pour pulvérisation nasale.
- Posologie : 1 à 2 pulvérisations dans une narine matin et soir (54).

Les deux spécialités présentent les **mêmes effets indésirables, contre-indication et interaction médicamenteuse** (56) :

- Effets indésirables : bouffées de chaleur, céphalées, perte libido, prise de poids.
- Contre-indication : ostéoporose grave.
- Interaction médicamenteuse : aucune.

### 3. Protocole de stimulation ovarienne : Antagoniste GnRH

L'utilisation d'antagonistes est efficace car ils **empêchent l'ovulation prématurée**. Leur action de désensibilisation hypophysaire est immédiate. Il n'y a pas l'effet « flare-up » présent chez les agonistes de la GnRH.

Un seul schéma d'administration d'antagonistes de la GnRH existe. Il se présente sous la forme d'injection quotidienne faiblement dosée. L'utilisation est plus tardive pendant la phase de stimulation (54).

Un autre protocole, qui est une variante de celui-ci est en cours d'étude. Il consiste à faire uniquement une ou deux injections fortement dosées.

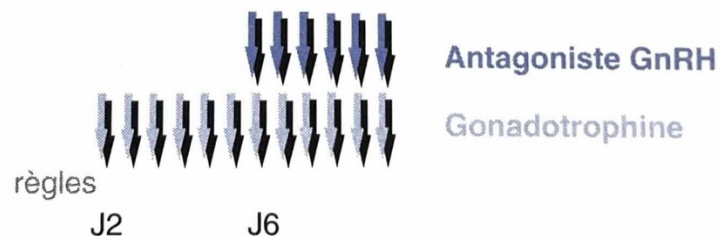


Figure 27 : Protocole antagoniste GnRH (54)

Les spécialités pharmaceutiques sont des formes à libération immédiate :

- Orgalutran® - ganirelix / Fyremadel® - ganirelix : 0,25mg/0,5mL.
- Cétrotide® - cétrorélix : 0,25mg/mL.

#### • **Orgalutran® / Fyremadel®**

- Conditionnement : seringues préremplies à usage unique.
- Mode d'administration : injections en SC.



- Posologie : une injection par jour.

- **Cétrotide®**

- Conditionnement : flacon contenant une poudre à reconstituer à l'aide d'un solvant en seringue préremplie et de deux aiguilles de 25G et 27G (59).
- Mode d'administration : injection en SC.
- Posologie : une injection par jour.

Les **effets indésirables, les contre-indications et les interactions médicamenteuses** sont communs à toutes les spécialités :

- Effets indésirables : douleurs, rougeurs au site d'injection, nausée, céphalée.
- Contre-indication : pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique.
- Interaction médicamenteuse : aucune.

#### 4. Protocole de stimulation ovarienne : progestérone

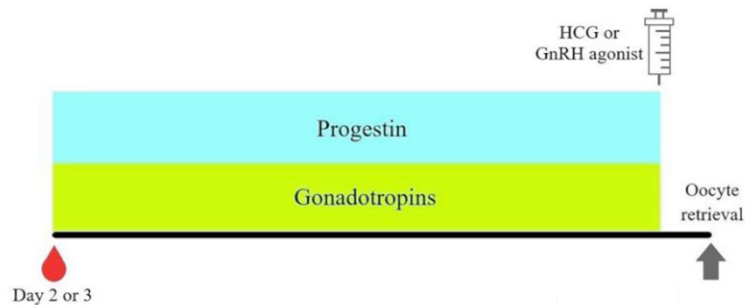
Il existe un protocole, « **Progestin-Prime Ovarian Stimulation** » (PPOS) qui utilise la **progestérone** à la place des agonistes et des antagonistes de la GnRH.

La progestérone va bloquer le pic de LH et empêcher l'ovulation prématurée. C'est un protocole moins coûteux et plus facile à mettre en œuvre car la progestérone s'administre par voie orale en même temps que les injections de gonadotrophines.

Une étude de cohorte, menée entre 2018 et 2020 et publiée en 2023, compare ce protocole avec les protocoles de stimulation par agoniste de la GnRH. Elle met en le fait que ce protocole est tout aussi efficace que ceux utilisant des agonistes de la GnRH et qu'il permet de réduire de manière significative les risques de SHO (71).

Néanmoins ce protocole a un inconvénient majeur. L'utilisation de progestérone a un impact défavorable sur l'endomètre ce qui empêche le transfert d'embryon frais (65).

La spécialité utilisée est **Duphaston® - hydrogestérone 10mg**, 2 comprimés par jour soit 20mg par jour, à débuter entre J2 et J4 du cycle et à prendre jusqu'au déclenchement de l'ovulation.



**Figure 28** : Protocole PPOS (65)

#### 5. Déclenchement de l'ovulation

Le déclenchement de l'ovulation se déroule de la même façon que lors d'une stimulation ovarienne simple. Il se fait à l'aide d'une injection d'un **analogue de l'hCG**, **Ovitrelle®** associé parfois à l'injection de deux ampoules de **Décapeptyl®** si la patiente présente un risque de SHO.

Le déclenchement est effectué lorsque les follicules ont atteint la taille adéquate et que le taux d'œstrogènes est suffisant. Pour cela un **monitorage régulier, toutes les 24h à 48h est nécessaire pour suivre l'évolution de la stimulation et d'adapter le dosage des spécialités.**

#### C. Pré-traitement avant une stimulation

Le pré-traitement consiste à utiliser au cours du cycle précédent la stimulation ovarienne un traitement hormonal. L'utilisation d'un pré-traitement a pour but **d'améliorer la réponse ovarienne** chez une patiente qui présente une faible réponse ovarienne (65). Le pré-traitement augmente le nombre de follicules et de surcroît augmente le nombre d'ovocytes ainsi que leur qualité. La mise en place d'un pré-traitement n'est pas obligatoire et est à envisager au cas par cas.

Il permet également de **synchroniser les cycles** afin de permettre aux médecins de prévoir le début de la stimulation et les jours des ponctions sur les jours ouvrables. En effet, aucune ponction d'ovocytes ne se fait le week-end, or environ 20% des dates probables de ponctions sont le week-end (65), (54). Il est possible de décaler d'un jour la ponction mais cela génère des pics d'activités le lundi et le vendredi.

Il existe différentes classes de prétraitement :

- Des **pilules associant des œstrogènes et de la progestérone** : **Minidril®**.
- Des **traitements uniquement à base de progestérone, Endovela® ou d'œstrogènes, Thais® ou Provames®**.

Classe pharmaceutique	Spécialité	Début	Durée	Durée « Wash-up »	Type de protocole
Œstrogène	<b>Thais®</b> 50µg : 2 patchs /jour  <b>Provames®</b> 2mg : 1 cp matin et soir	3-5 jours <u>avant</u> les règles	Maximum 10-15 jours	2 jours	Antagoniste Agoniste court
Oestro-progestative	<b>Minidril®</b> : 1 cp /jour	A partir du 2 <sup>e</sup> jour des règles	Minimum 10 jours	5 jours	Antagoniste Agoniste court Agoniste long
Progestérone	<b>Endovela®</b> 2mg : 1 cp/jour	A partir du 2 <sup>e</sup> jour des règles	Minimum 10 jours	5 jours	Antagoniste Agoniste court Agoniste long

Tableau IV : La synchronisation des protocoles de FIV (54)

Le « Wash-up » est la durée entre l'arrêt du traitement hormonal et le début de la stimulation par gonadotrophine.

#### D. Ponction d'ovocyte

Une ponction ovocytaire est une intervention chirurgicale qui a comme but le recueil d'un maximum d'ovocytes après une stimulation ovarienne. Recueillir un maximum d'ovocytes permet plusieurs fécondations en laboratoire et donc le développement de plusieurs embryons. Cela augmente les chances de concevoir un enfant.

La ponction ovocytaire est l'intervention chirurgicale la plus lourde d'un protocole de FIV. Elle se réalise dans un bloc opératoire, environ 36h après l'injection d'hCG. Elle peut être pratiquée sous **anesthésie générale ou locale**. Le choix de l'anesthésie est individualisé en fonction des préférences et des contre-indications de la patiente. Elle se pratique par voie vaginale, sous échographie endovaginale, à l'aide d'une aiguille à aspiration. Il s'agit d'un acte invasif donc le geste peut être douloureux et est à risque de complications (27). Le geste de recueil est dépendant de l'expérience du médecin. L'analgésie est prolongée localement après l'intervention.

Il existe également la ponction par voie abdominale. Elle est pratiquée en cas d'ovaires hauts inaccessibles par voie vaginale (54).

##### 1. Déroulement d'une ponction ovocytaire

Le médecin insère un spéculum puis procède à une désinfection vaginale et à l'anesthésie si celle-ci est locale. Ensuite il effectue un test d'aspiration pour vérifier le bon fonctionnement de l'appareil. Puis il explore l'appareil génital pour vérifier la conformité de la cavité utérine, la localisation des ovaires et la présence des follicules en croissance (54). Lorsque toutes ces étapes sont validées, le médecin procède au recueil. Il insère une aiguille qui va traverser le haut du vagin et le col de l'utérus pour aller se loger dans l'ovaire. Il commence par l'ovaire le plus accessible et termine par le moins accessible (24).

L'aiguille se place dans chaque sac folliculaire et aspire de façon douce et continue les ovocytes matures. Les ovocytes aspirés sont maintenus dans un récipient à 37°C le temps de l'intervention. A la fin de l'intervention, le médecin s'assure d'aucunes complications comme des saignements vaginaux ou des saignements lors du retrait de la sonde d'échographie.

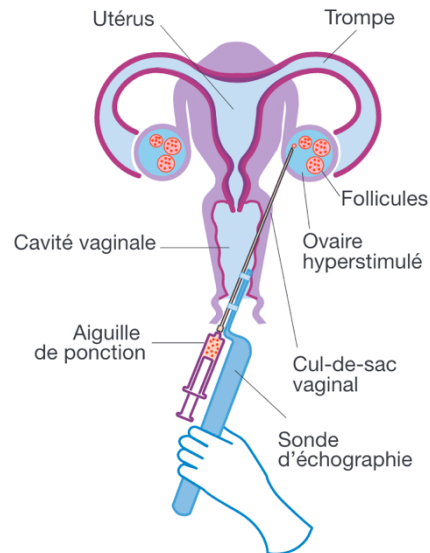


Figure 29 : Ponction folliculaire sous échographie vaginale (72)

#### E. Mise en fécondation au laboratoire

A la suite du recueil des ovocytes, par ponction ovarienne, et des spermatozoïdes via un recueil de sperme, la fécondation en laboratoire est possible. Elle doit se faire selon des règles établies et dans des conditions environnementales spécifiques. Les centres d'AMP qui peuvent faire ce genre de procédure doivent avoir reçus au préalable l'accord de l'agence de biomédecine (21).

Une fécondation se définit par la rencontre d'un spermatozoïde avec un ovocyte qui aboutit à la formation d'un ovule. La fécondation in vitro correspond à la fécondation en laboratoire. Elle est indiquée lors **d'anomalie des trompes**, **d'infertilité inexplicée**, **d'anomalies des spermatozoïdes** ou lors **d'échec par les précédentes techniques** (stimulation et insémination) (73), (74).

Il existe deux types de FIV : **La FIV Classique (FIVc) et la FIV par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI).**

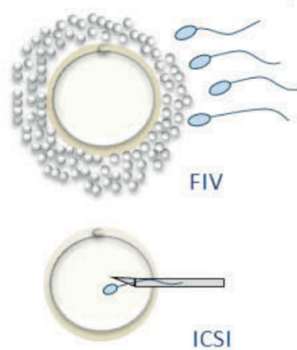


Figure 30 : Illustration d'une FIVc et FIV-ICSI (69)

#### 1. FIV classique

La FIVc va permettre la rencontre des ovocytes prélevés par la ponction avec les spermatozoïdes préalablement préparés dans un milieu nutritif. La fécondation se déroule sans micromanipulation. **Les spermatozoïdes vont féconder les ovocytes comme ils le feraient naturellement dans la trompe utérine** (27). Elle est effectuée 3h à 4h après l'intervention de la ponction et dure entre 16 et 20h (59).

A la suite de cette fécondation, les ovules sont débarrassés de leur couche cellulaire afin d'observer les premiers signes de fécondation et d'apprécier le développement embryonnaire.

#### 2. FIV-ICSI

La FIV-ICSI est une méthode de fécondation in vitro qui consiste à **injecter un seul spermatozoïde dans le cytoplasme d'un ovocyte mature grâce à une micro-aiguille appelée micropipette** (54).

L'utilisation de la méthode FIV-ICSI est préconisée quand le partenaire masculin possède un sperme contenant trop peu de spermatozoïdes aptes à féconder. C'est également le protocole suivant en cas d'échec de FIVc (59).

La réussite de cette méthode dépend de l'expérience du médecin. Moins de 5% des ovules matures récupérés lors de la ponction sont perdus (59). Néanmoins la FIV-ICSI reste une technique de fécondation très efficace avec 80% d'obtention d'embryons implantables.

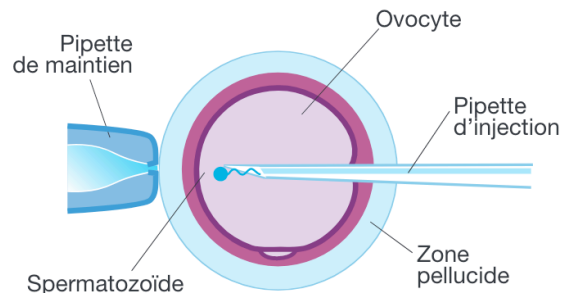


Figure 31 : Fécondation avec micro-injection - ICSI (72)

#### F. Culture embryonnaire

La culture embryonnaire consiste à **observer l'évolution des ovocytes fécondés** afin de déterminer leur viabilité et leur santé. Les premiers signes de fécondation apparaissent 16h à 20h après la fécondation en laboratoire.

L'observation de l'ovule met en avant deux pronoyaux et deux globules polaires. La présence de ces signes définit le zygote et la viabilité du futur l'embryon. Si des anomalies telles que la présence de plus de deux pronoyaux sont mises en avant, ces ovules ne sont pas conservés et sont détruits (54).

Après la vérification de la fécondation, les embryons sont cultivés jusqu'à J5 de développement. A J5, l'embryon est au **stade de blastocyste**. L'implantation d'un embryon à J5 de développement permet un transfert dans des conditions se rapprochant le plus de la physiologie (27). De plus les contractions et le risque d'expulsion sont moins importants avec un transfert à ce stade.

## 1. Méthode de culture embryonnaire

Le développement embryonnaire est un phénomène dynamique continu qui nécessite une surveillance fréquente sans perturber l'environnement de l'embryon.

La culture embryonnaire est réalisée à 37°C en atmosphère contrôlée, en hypoxie, sous 5,5% CO<sub>2</sub> et 5% O<sub>2</sub> dans des incubateurs de type **Time Lapse**.

La technique **Time lapse** permet d'observer en continue le développement des embryons. L'incubateur est muni d'une caméra qui va prendre des clichés réguliers des embryons. Cela permet un meilleur suivi et une meilleure sélection des embryons viables ainsi qu'une croissance de ces embryons dans des conditions optimales de culture (sans stress environnemental).

Tous les embryons n'ont pas la même qualité embryonnaire, il est essentiel de déterminer ceux qui ont le plus de chance de donner une grossesse viable (59).



Figure 32 : Incubateur Geri® avec le procédé time lapse (75)

## 2. Différent stade embryonnaire :

On parle de **zygote** 20h après la fécondation. A J1 on parle **d'embryon** puis :

- A J2 : Embryon à 4 cellules régulières et sans fragmentation
- A J3 : Embryon à 8 cellules régulières et sans fragmentation
- A J4 : Morula
- A J5 : Blastocyste



L'observation journalière et continue des embryons permet de les classer en fonction de leur potentiel de développement selon des critères morphologiques. Ils doivent avoir une division uniforme.



**Figure 33** : Évolution embryonnaire in vitro (69)

GP : globule polaire / PN : pro noyau / ICM : masse cellulaire interne / TE : trophoctoderme

## G. Transfert d'un embryon

Le transfert d'embryon est la **dernière phase d'un parcours de FIV**. C'est une étape clé, souvent chargée en émotion car elle reflète l'aboutissement du parcours d'un couple. Toutes les épreuves et toutes les difficultés rencontrées par le couple pour avoir un enfant laissent place à l'espoir que cette étape soit couronnée de succès.

Le transfert d'embryons issu d'une FIVc ou d'une FIV-ICSI peut s'effectuer de deux manières différentes. Le transfert peut être « **frais** » ou « **différé** ». Un transfert d'embryon frais a lieu dans les 2 à 5 jours suivant la ponction ovocytaire. Un transfert d'embryon différé a lieu au moment de l'ovulation lors d'un cycle menstruel ultérieur, après un soutien de la phase lutéale. Le type de transfert est à adapter en fonction du profil de patiente (76). Par exemple, si celle-ci présente un SHO ou a subi un programme stimulation ovarienne utilisant des agonistes de la GnRH, il est préférable de faire un transfert différé.

### 1. Prise en charge du transfert d'embryon

Le transfert **d'embryon « frais »** fait partie de la technique de FIVc ou FIV-ICSI. Le transfert d'embryons congelés ne compte pas comme une nouvelle tentative d'IIU. En effet, les futurs transferts sont rattachés à la tentative de fécondation (FIVc ou FIV-ICSI) qui a permis

leur conception. Il peut donc il y avoir plusieurs tentatives de transfert d'embryon congelés au sein d'une même technique de fécondation et elles seront toutes prises en charge par l'assurance maladie (74).

Aucune nouvelle tentative de FIV-ICSI ne peut démarrer tant qu'il reste des embryons congelés viables à un transfert.

## 2. Le processus de transfert

Avant de pouvoir effectuer un transfert d'embryon, des examens sont nécessaires afin de garantir des conditions optimales pour le transfert et dépister d'éventuelles complications (anomalie endométriales, taux élevé de progestérone...) dues aux précédents cycles de stimulation (54). Les examens effectués chez la patiente sont **une échographie pelvienne, une hystérocopie diagnostic, parfois une hystérosonographie et un test de transfert à l'aide d'un cathéter d'essai** (27).

### 2.a. Choix du nombre d'embryon à transférer

La nombre d'embryon transféré peut varier de 1 à 3 en fonction de l'âge de patiente, de ses antécédents du nombre de tentative de FIV (45). Il arrive que la question du nombre d'embryon à transférer ne se pose pas car un seul embryon viable a pu être obtenu lors de la fécondation et du développement embryonnaire. S'il s'agit de la première tentative de transfert d'embryon, **il est conseillé de ne transférer qu'un seul embryon afin d'éviter le risque de grossesse gémellaire** (69). Si la patiente est âgée ou si plusieurs transferts avec un embryon n'ont pas abouti, il est possible de transférer plusieurs embryons pour augmenter les chances d'implantation.

### 2.b. Déroulement d'un transfert d'embryon

La présence du conjoint est indispensable le jour du transfert (74).

Dans un premier temps, le médecin va insérer un spéculum pour avoir accès à l'orifice externe du col de l'utérus et procéder à sa désinfection. Le médecin peut, s'il le décide,

faire un test avec un cathéter d'essai. Ce n'est pas une étape obligatoire, elle dépend de chaque praticien.

Le transfert d'embryon peut se faire à l'aide d'une **échoguidage** grâce à une échographie abdominale ou une échographie endovaginale, ou à l'aveugle. L'avantage de faire un transfert sous guidage échographique est de visualiser en temps réel et de déposer l'embryon à moins d'1cm du fond de la cavité utérine sans la toucher (69). La réussite de cette étape est influencée par l'expérience du praticien avec cette pratique. Il est recommandé au médecin de s'exercer avant de pratiquer ce genre d'intervention.

Il est important de respecter des notions d'asepsie pour un bon transfert ainsi qu'un intervalle de temps le plus court possible entre le chargement de l'embryon dans le cathéter et le déchargement de celui-ci. Au-delà de 120 secondes, le taux d'implantation de l'embryon diminue (54), (27).

Après l'intervention, la patiente reprend une vie quotidienne normale. Les rapports sexuels sont possibles après le transfert.

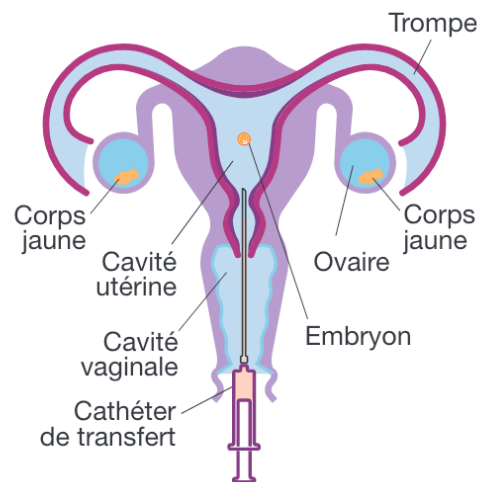


Figure 34 : Schéma d'un transfert embryonnaire (72)

## H. Soutien de la phase lutéale

Après l'ovulation le corps jaune sécrète de nombreuses hormones comme la progestérone, l'oestradiol, qui vont avoir un effet sur l'endomètre. La **progestérone, notamment, va modifier la composition de l'endomètre afin de le rendre viable à l'accueil d'un embryon**. Dans le cadre d'une FIVc ou FIV-ICSI, la stimulation ovarienne est intense et les hormones stéroïdiennes ovariennes sont fortement modifiées et s'éloignent des taux physiologiques. L'élévation de ces hormones engendre une modification de l'endomètre ce qui rend plus compliqué une implantation d'embryon. **Le taux de de progestérone en fin de phase folliculaire est plus élevé tout comme en début de phase lutéale**. Cela peut avoir comme conséquence la **fermeture prématurée de la fenêtre d'implantation** ce qui rend un transfert d'embryon frais plus compliqué (77). La fenêtre d'implantation est l'intervalle pendant lequel l'endomètre est le plus compatible à recevoir un embryon.

Ensuite, il y a un **rétrocontrôle de la progestérone sur la LH** ce qui fait chuter le taux de progestérone qui n'est pas compensé par la phase lutéale et engendre la modification de l'endomètre rendant le transfert d'un embryon moins fructueux.

C'est pourquoi, la **synchronisation de l'endomètre et du transfert de l'embryon** augmente les chances qu'une grossesse se développe et aboutisse à la naissance d'un enfant vivant et en bonne santé. Cette synchronisation permet l'ouverture d'une **fenêtre d'implantation embryonnaire** qui correspond au moment où l'endomètre exprime plusieurs gènes qui rendent l'implantation de l'embryon viable (78).

De plus en plus d'études mettent en avant le transfert différé. L'endomètre ne serait pas exposé aux doses intenses d'hormones et serait plus viable pour l'accueil d'un embryon (54).

## 1. Transfert frais

La préparation de l'endomètre est secondaire à la stimulation ovarienne. Elle débute en général le soir de la ponction ovocytaire. L'endomètre se prépare grâce à l'administration de **progestérone – Utrogestan® / Progestan®**. La progestérone se présente sous la forme de capsule vaginale. La posologie est de **200mg matin et soir à poursuivre 3 mois s'il y a une grossesse**. En effet la progestérone joue un rôle important dans le rejet foetal en début de grossesse (79).

## 2. Transfert différé

Il existe plusieurs protocoles de préparation de l'endomètre pour un transfert d'embryon congelé.

### 2.a. Via un cycle naturel réel ou un cycle naturel modifié

Soit le transfert d'un embryon congelé à la suite d'une ovulation spontanée : **cycle naturel réel**.

Soit le transfert d'un embryon congelé à la suite du déclenchement de l'ovulation, par une injection d'hCG Ovitrelle® : **cycle naturel modifié**.

Ces types de protocole nécessitent un suivi très fréquent avec prise de sang et contrôle à la clinique pour déterminer le moment de l'ovulation (79). A cela s'ajoute un suivi échographique pour mesurer l'épaisseur de l'endomètre et la taille du follicule dominant.

La préparation de l'endomètre se fait grâce à l'administration de **progestérone – Utrogestan® / Progestan®**. La progestérone se présente sous la forme de capsule vaginale. La posologie est de 200mg matin et soir à poursuivre 3 mois s'il y a une grossesse.

La différence entre les deux cycles naturels s'explique par la méthode d'ovulation. La fenêtre d'implantation sera différente en fonction d'une ovulation spontanée ou d'une ovulation déclenchée par Ovitrelle® car le taux de progestérone sera différent (79). Le pic de

LH induit une ovulation dans les 24h à 56h et l'injection d'hCG induit une ovulation dans les 36h à 48h. Pour que les taux de progestérone soient plus ou moins équivalents lors du transfert de l'embryon, celui-ci sera effectué 6 jours après le pic de LH et 7 jours après le déclenchement par Ovitrelle®.

#### 2.b. Via un cycle stimulé

Soit le transfert d'un embryon lors d'un cycle préalablement stimulé par injection de gonadotrophine : **cycle stimulé.**

La gonadotrophine est débutée entre J5 et J10 du cycle, à faible dose (37 UI à 70 UI) par jour. Il y a un monitoring du cycle avec mesure de l'épaisseur de l'endomètre et de la taille du follicule jusqu'au déclenchement de l'ovulation par injection d'hCG Ovitrelle®. La supplémentation lutéale débute 2 jours après l'injection et le transfert d'un embryon est possible 7 jours après l'injection d'Ovitrelle® (80).

#### 2.c. Via un cycle artificiel

Soit le transfert d'un embryon congelé à la suite d'une supplémentation en œstrogène puis en progestérone : **cycle artificiel.**

Le cycle artificiel est indiqué chez les patients anovulatoires, il n'y a pas de corps jaune. Le principe est de recréer artificiellement la maturation de l'endomètre afin d'ouvrir la fenêtre d'implantation (78). L'administration des hormones est exogène car il n'y a pas la présence d'un corps jaune qui a pour rôle la sécrétion de ces hormones. Ce cycle a pour objectif **d'induire une prolifération de l'endomètre afin qu'il soit assez épais pour l'implantation d'un embryon et de bloquer le développement des follicules et de l'ovulation qui peuvent fausser le dosage de progestérone** (81), (79), (78).

La supplémentation en œstrogène peut se faire par voie transdermique avec les spécialités **Thais® 100µg** ou **Femsept® 100µg**. Le rythme d'administration est de **2 patchs par jours, tous les 3 jours.**

Elle peut se faire également par voie orale **Provames® 2mg, 2 comprimés matin et soir à débiter 3 jours avant la survenue des règles et à poursuivre maximum 28 jours.**

Lorsque l'endomètre a atteint une épaisseur suffisante et que le dosage de la progestérone est conforme sans ovulation prématurée il est possible d'administrer la progestérone. Les spécialités utilisées sont **Utrogestan® 200mg / Progestan® 200mg**. Il s'agit de progestérone administrée par voie vaginale. La posologie est de 200mg matin et soir à poursuivre 3 mois s'il y a une grossesse.

Malgré le nombre d'augmentation des transferts d'embryon différés, il n'y a pas encore de protocole véritablement établi pour la préparation de l'endomètre à l'accueil de l'embryon (82). Les protocoles sont individualisés et tiennent compte des facteurs de risque de la patiente et la mesure du taux de progestérone en phase lutéale (79).

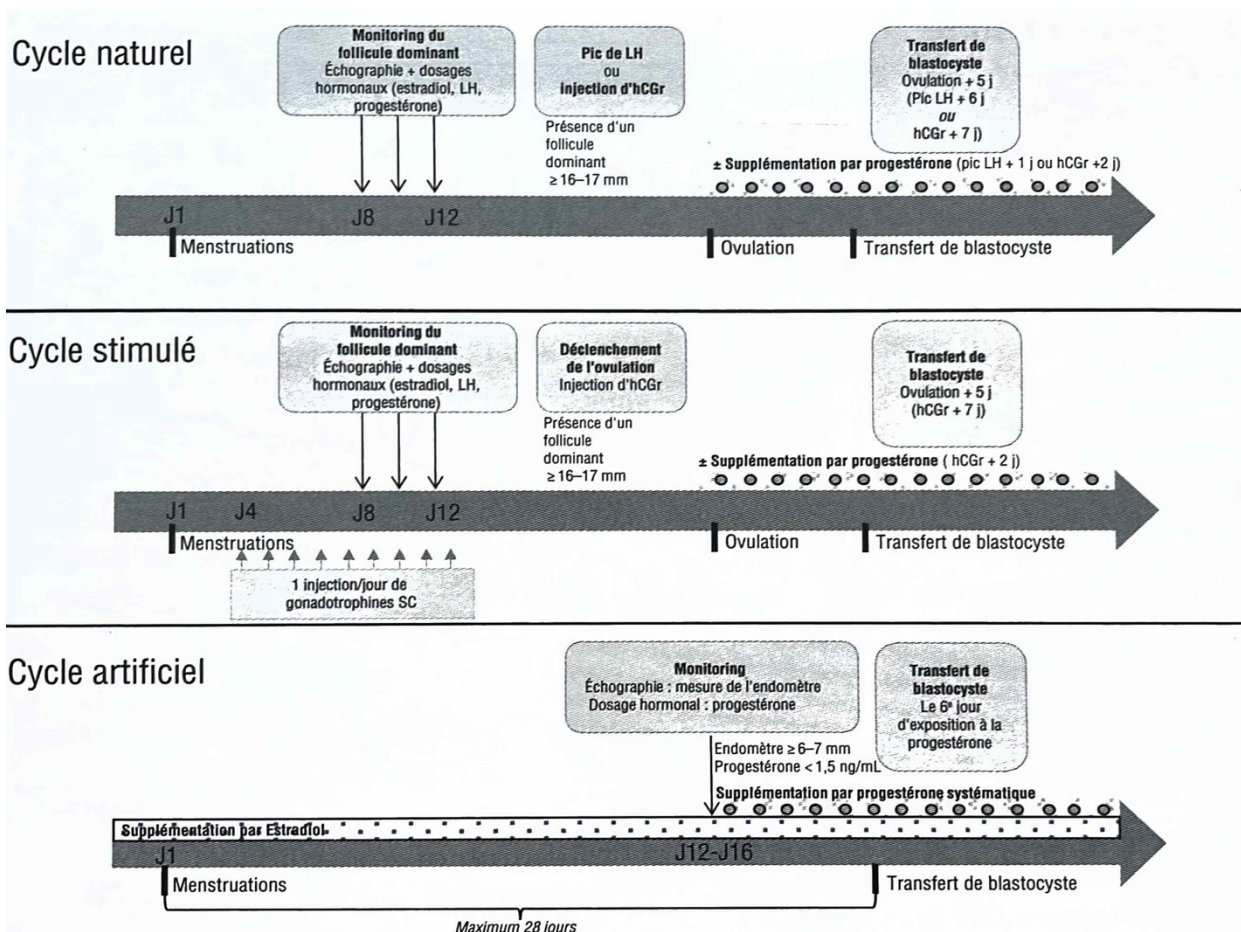


Figure 35 : Modalités pratiques des différents types de préparations endométriales (54)

## I. Vitrification et réchauffement des embryons

### 1. Vitrification

La vitrification est un procédé qui permet de solidifier une solution. Ce principe est utilisé pour congeler les embryons en empêchant la formation de cristaux intracellulaire et extracellulaire. Ce processus combine **une élévation importante de la viscosité associée à une vitesse de refroidissement ultra rapide** (83).

La première étape est de mettre en contact l'embryon avec de fortes concentrations en cryoprotecteurs pénétrants et non pénétrants. Ensuite, lors de la seconde étape, les embryons sont déposés dans un support et plongés dans de l'azote liquide à  $-196^{\circ}\text{C}$  (54). Il est possible de congeler les embryons à n'importe quel stade de développement embryonnaire mais cela se fait surtout au stade de blastocyste (J5).

Les embryons sont congelés dans deux cas :

- Les **embryons surnuméraires** : il y a plus d'embryons obtenus que d'embryons transférés.

Cette congélation est utile lors de nouvelles tentatives de transfert en cas d'échec d'implantation mais également pour un autre projet parental futur sans repasser par les protocoles de stimulation et de ponction.

- **Tous les embryons d'une ponction ovocytaire en vue d'un transfert différé sans aucun transfert frais.**

### 2. Réchauffement embryonnaire

Le réchauffement embryonnaire doit être le plus rapide possible afin d'éviter la formation de cristaux lors du passage de l'état solide à l'état liquide. L'embryon passe de  $-196^{\circ}\text{C}$  à  $+37^{\circ}\text{C}$  en l'espace de deux secondes. Puis l'embryon va faire successivement des passages dans des solutions décroissantes de cryoprotecteurs à température ambiante. Enfin, l'embryon est déposé dans un incubateur où il patientera 2h à 3h jusqu'à son transfert (54). Le taux de survie des embryons après décongélation est de 95% (27).



#### IV. Résumé des différentes étapes de prise en charge lors d'une AMP

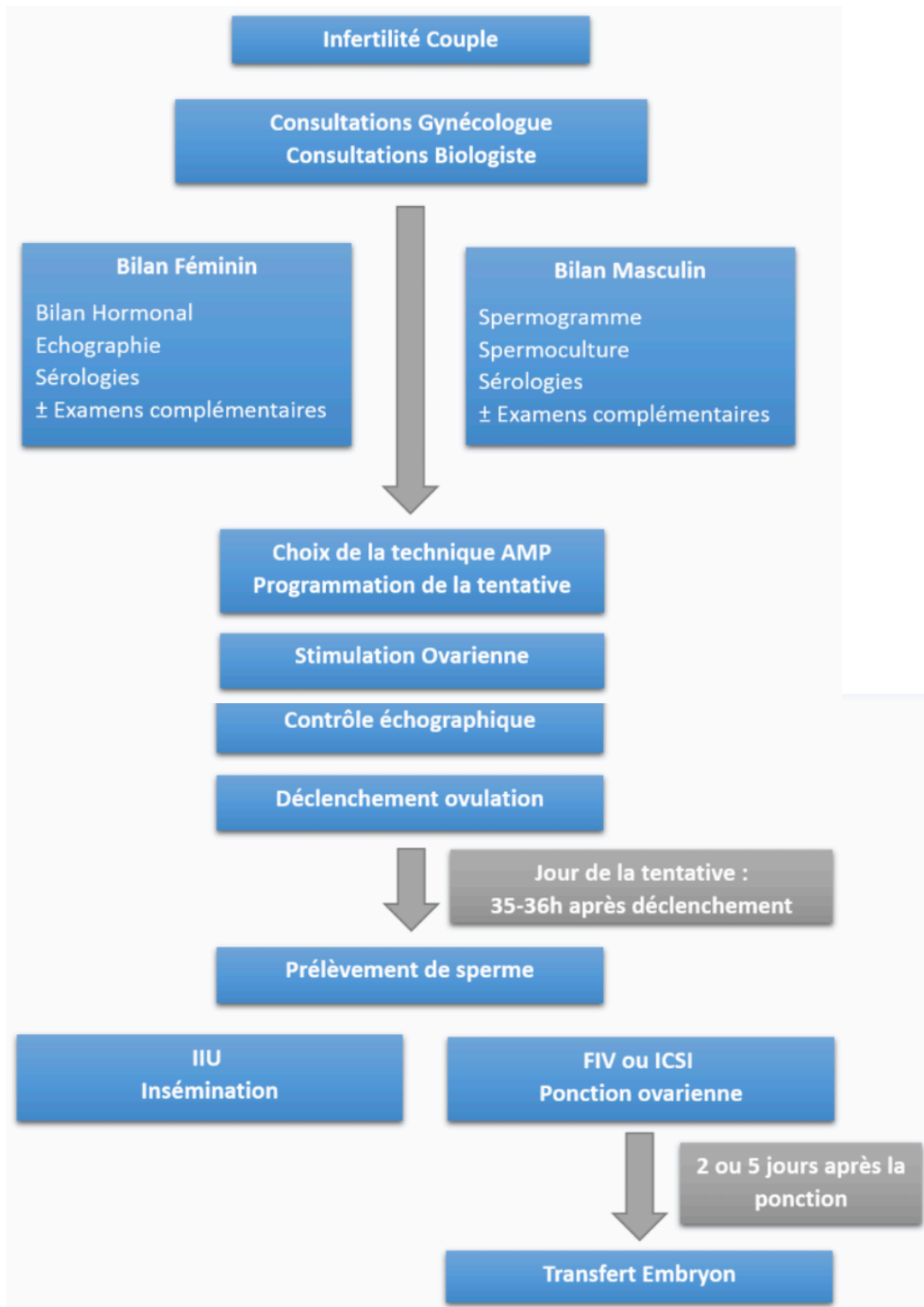


Figure 36 : Déroulement d'une AMP (84)

## PARTIE IV : Conseils du pharmacien d'officine

## I. Conseils pour réaliser une injection sous cutanée

### A. Les injections sous cutanées en AMP

Les protocoles de stimulation ovarienne utilisent des spécialités pharmaceutiques sous forme injectable. Le **pharmacien d'officine joue un rôle primordial** lors de la délivrance de ces spécialités. Certaines sont des stylos pré remplis prêts à l'emploi, d'autres nécessitent des étapes antérieures avant de pouvoir administrer la solution. C'est pourquoi la formation du pharmacien d'officine à la délivrance de ces spécialités est nécessaire. Les patientes reçoivent des explications via les médecins et les infirmiers des centres de PMA mais ces explications peuvent se noyer sous les autres informations dispensées lors des rendez-vous. Le pharmacien doit s'assurer de la **compréhension de la patiente** et pour cela **expliquer en détail chaque étape du protocole** en identifiant clairement à quel moment chaque spécialité est à utiliser et comment le faire (85). La plupart des injections doit se faire au même moment de la journée, principalement **entre 20h et 22h et tous les jours**. L'injection **d'Ovitrelle®** a une particularité. Elle s'effectue à un **horaire précis** communiqué par le centre de PMA quelques jours avant l'injection.

Les injections se réalisent **au domicile de la patiente**. Il est possible de faire les premières injections sous cutanées à l'aide d'infirmier à domicile. Si la patiente le demande, elle peut réaliser les prochaines injections elle-même sans l'aide d'un infirmier. Dans ce cas-là le rôle du pharmacien est nécessaire afin de l'aider dans cette démarche et de répondre à toutes ses interrogations. La majorité des injections sont des injections sous cutanées mais certains produits comme le Décapeptyl LP® s'injectent en injection intra musculaire donc dans le muscle. Ce type d'injection est un acte infirmier.

**Certains centres de PMA de France ont développé des sites internet qui procurent des conseils sur les différents protocoles d'AMP, sur les techniques d'injection et sur d'autres sujets variés en lien avec l'AMP (86), (87).**

## B. Déroulement d'une injection sous cutanée

Il existe des **règles de bonne pratique** communes pour réaliser correctement une injection sous cutanée ou une injection intra musculaire.

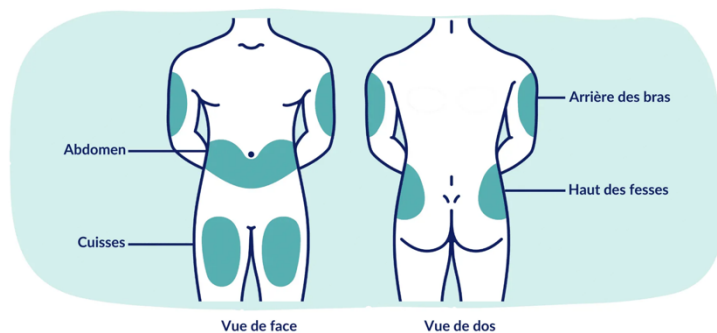
Tout d'abord avant de réaliser l'injection en tant que tel, il est nécessaire d'effectuer en amont **des étapes de préparation** :

- Sortir les spécialités qui se conservent au réfrigérateur 30 min avant l'injection.
- Préparer deux compresses imbibées d'alcool, l'une pour désinfecter la zone, l'autre pour comprimer la zone après l'injection.
- Se mettre dans un endroit calme et confortable.
- Prévoir une poubelle DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux) à proximité.
- Se laver les mains à l'eau et au savon.



Figure 37 : Illustration d'une poubelle DASRI (88)

Il est important d'indiquer à la patiente les zones du corps sur lesquelles elle peut procéder aux injections c'est-à-dire le **haut des cuisses et le ventre principalement** même si d'autres zones existent comme le haut des fesses ou le coté des bras (89). De plus, il est important de lui dire de **changer de zone d'injection tous les jours**. Chaque aiguille utilisée est à usage unique et doit être jetée dans une poubelle prévue à cet effet, une poubelle DASRI (déchets d'activité de soin à risque infectieux). Cette poubelle est fournie par le pharmacien et est à rapporter dans un point de collecte. **Une spécialité ne doit pas être injectée si elle présente des particules ou si elle est trouble**. Elle ne doit pas être réchauffée au micro-ondes.



**Figure 38** : Zones d'injection sous cutanée (90)

1. Mode d'emploi des spécialités à reconstituer

Les Spécialités à reconstituer sont sous la forme de **flacon de poudre dans lequel est injecté un solvant**. Ce solvant est ensuite prélevé pour être injecté chez la patiente.

1.a. Spécialités sous forme de flacon poudre et de seringue de solvant

Les spécialités sous la forme de flacon de poudre et de seringue de solvant préremplie sont : **Cetrotide®**, **Gonal-F®**, **Menopur®**, **Fostimonkit®**, **Fertistartkit®**.

Déroulé d'une injection sous cutanée à l'aide d'un flacon de poudre et d'une seringue de solvant préremplie :

- Désinfecter l'opercule du flacon poudre pour insérer l'aiguille.
- Monter l'aiguille la plus grosse sur la seringue préremplie.
- Planter la seringue dans le caoutchouc du flacon et injecter le solvant doucement.
- Retourner le flacon sans retirer l'aiguille et procéder à des petites secousses pour mélanger la poudre et le solvant.
- Vérifier que la solution est limpide puis aspirer tout le contenu du flacon.
- Retirer l'aiguille, la démonter et la jeter dans la poubelle DASRI.
- Monter la seconde aiguille qui est plus fine.
- Tapoter la seringue pour enlever les bulles d'air et faire le vide de la seringue.
- Nettoyer la zone d'injection à l'aide d'un coton d'alcool.

- Pincer la zone d'injection et piquer.
- Injecter lentement le contenu de la seringue et retirer immédiatement après.
- Comprimer à l'aide d'un coton d'alcool.
- Retirer l'aiguille et la jeter dans la poubelle DASRI.

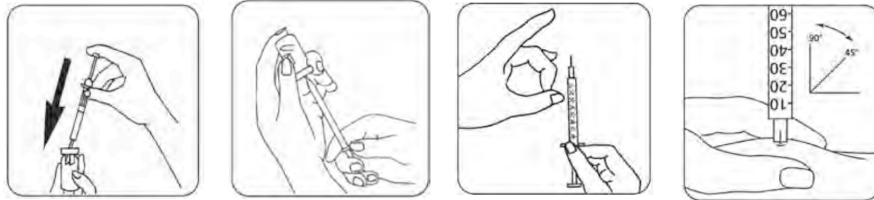


Figure 39 : Illustration d'une solution injectable avec flacon poudre et solvant (91)

#### 1.b. Spécialités sous forme de flacon poudre et de solvant en ampoule

Il existe des spécialités pour injection cutanée sous la **forme de flacon poudre et de solvant en ampoule**.

Pour une injection sous cutanée à l'aide d'ampoule de solvant, il suffit de casser le haut de l'ampoule et d'aspirer le solvant avec la seringue puis le déroulé est identique à celui détaillé précédemment.

Il existe deux spécialités sous la forme de poudre à reconstituer à l'aide d'une ampoule de solvant : **Décapeptyl®** et **Décapeptyl LP®**.

Délivrance de Décapeptyl® :

**Décapeptyl®** s'administre par une injection sous cutanée. **Les aiguilles et les seringues pour injection ne sont pas fournies.**

Le pharmacien doit délivrer du matériel supplémentaire :

- Aiguille pour la reconstitution du produit : code couleur rose (18G) aiguille pour trocart
- Aiguille pour l'injection sous cutanée : code couleur orange (25G) aiguille pour SC
- Seringue de 1 ml ou 2,5 ml

→ Délivrer le nombre d'aiguilles et de seringues correspondant au nombre d'injections.

→ Délivrer une seringue de 2,5 ml si injection de deux doses de Décapeptyl®.

Délivrance de Décapeptyl LP® :

**Décapeptyl LP®** est une **injection intramusculaire** à faire dans le haut de la fesse.

L'aiguille et la seringue sont fournies.



Figure 40 : Illustration d'une solution injectable intra musculaire avec flacon poudre et solvant en ampoule (92)

2. Mode d'emploi des spécialités en seringue ou stylo prérempli

- Les spécialités sous la forme de seringue préremplie sont **Fyremadel®** et **Orgalutran®**.

Déroulé d'une injection en sous cutanée à l'aide d'une seringue préremplie :

- Monter l'aiguille fournie sur la seringue préremplie.
- Vérifier que la solution est limpide.
- Tapoter la seringue pour enlever les bulles d'air et faire le vide de la seringue.
- Nettoyer la zone d'injection à l'aide d'un coton d'alcool.
- Pincer la zone d'injection et piquer.
- Injecter lentement le contenu de la seringue et retirer immédiatement après.
- Comprimer à l'aide d'un coton d'alcool.
- Retirer l'aiguille et la jeter dans la poubelle DASRI.

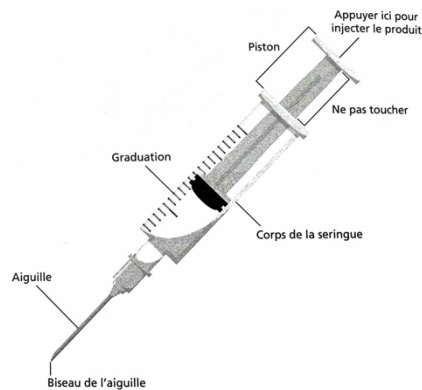


Figure 41 : Illustration d'une seringue préremplie (24)

- Les spécialités sous la forme de stylo préremplie sont : **Ovitrelle®**, **Pergoveris®**, **Bemfola®**, **Gonal-F®**, **Menopur®**.

Ces spécialités sont toutes prêtes à l'emploi, il suffit de monter une aiguille et de choisir la dose à injecter.

Déroulé d'une injection en sous cutanée à l'aide d'un stylo prérempli :

- Monter l'aiguille fournie sur le stylo prérempli.
- Vérifier que la solution est limpide.
- Tapoter le stylo pour enlever les bulles d'air.
- Purger le stylo en sélectionnant une faible dose d'UI, des gouttelettes doivent sortir.
- Sélectionner la dose à injecter.
- Nettoyer la zone d'injection à l'aide d'un coton d'alcool.
- Pincer la zone d'injection et piquer.
- Injecter lentement le contenu de la seringue et retirer immédiatement après.
- Comprimer à l'aide d'un coton d'alcool.
- Retirer l'aiguille et la jeter dans la poubelle DASRI.



- Les spécialités sous forme de stylo préremplie avec cartouche sont **Ovaleap®** et **Puregon®**.

Les spécialités à cartouche et stylo injecteur suivent le même principe que précédemment avec une étape supplémentaire. La patiente doit armer le stylo en insérant la cartouche contenant la spécialité. De plus ces deux spécialités **nécessitent la délivrance supplémentaire des stylos injecteurs Ovaleap PEN et Puregon PEN.**



Figure 42 : Image de différentes spécialités injectables (87)

### C. Les effets indésirables d'une injection sous cutanée

Les effets indésirables d'une injection sous cutanée se manifestent au point d'injection et peuvent être **un gonflement, une rougeur, une douleur, un hématome ou une lipodystrophie**. Une lipodystrophie est une déformation du tissu cutané sous adipeux (93), (89). Pour éviter ces réactions au site d'injection, il est possible de masser quelques instants l'endroit d'injection après celle-ci.

## II. Conseils pour réaliser un test de grossesse

Chaque année, plus de 3 millions de test de grossesse sont vendus en France (94). Les femmes réalisent ce test pour des raisons propres à chacune d'entre elles mais dans toutes les situations, cela s'accompagne nécessairement d'une **appréhension du résultat**. Le résultat de cet autotest urinaire entraîne de **vives émotions variées et complexes** qui sont uniques pour chaque femme. La réalisation de ce test apparaît simple au premier abord mais le résultat qui en découle peut changer la perspective de la vie d'une femme et de son entourage. Par exemple, si un test est positif, une femme peut se sentir heureuse, soulagée voir excitée mais elle peut aussi se sentir abattue, désemparée et perdue. Ces émotions peuvent être similaires en cas de résultat de test négatif. La **délivrance de ce dispositif médical n'est donc pas anodine**. Le pharmacien doit s'assurer de la **compréhension du fonctionnement** et prodiguer les conseils nécessaires pour réaliser le test dans les meilleures conditions possibles. Pour cela, il peut questionner la patiente pour savoir si le test est pour elle ainsi que la date de ses dernières règles afin d'adapter le conseil à sa situation. Lors d'un parcours de PMA, la réalisation d'un test de grossesse est particulièrement riche en émotion car le résultat va déterminer si le protocole a fonctionné ou si c'est un échec. Les échecs dans les cas de parcours d'AMP sont particulièrement douloureux et décourageants. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité. C'est pourquoi son soutien, sa bienveillance, son écoute et sa compréhension peuvent s'avérer précieux pour les personnes subissant des échecs de parcours de PMA.

### A. Recherche lors d'un test de grossesse

L'hormone recherchée lors d'un test urinaire de grossesse est l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Elle est l'hormone caractéristique d'une grossesse. Elle est uniquement présente lors d'une fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde. Sa synthèse débute 6 jours après la fécondation. Elle est détectable dans le sang maternel 10 jours après la fécondation et 14 jours après dans les urines (95), (96). La plupart des tests de grossesse disponibles en pharmacie ont un seuil de détection de

l'hormone hCG entre 20 à 25 UI/mL. Il existe des tests à détection ultra précoce qui détecte un seuil minimum de 10 UI/mL (96), (97).

Le taux d'hCG augmente au fur et à mesure que la grossesse avance. Les variations d'augmentation du taux de cette hormone permettent de donner des indications sur le type de grossesse : grossesse simple, grossesse gémellaire, grossesse extra utérine... (96)

Une **précaution particulière est associée à la délivrance d'un test de grossesse chez une patiente en cours d'AMP**. En effet, si la patiente a eu recours à **une injection d'Ovitrelle® dans les 9 jours précédents un test, le résultat peut être un faux positif**. L'hormone hCG est présente dans l'urine grâce à l'injection d'Ovitrelle® et non grâce à un début de grossesse. Le pharmacien d'officine doit conseiller à la patiente de ne pas réaliser un test dans les 10 jours qui suivent une injection d'Ovitrelle® afin de permettre au corps d'éliminer l'hormone hCG apportée par la spécialité.

#### B. Fonctionnement d'un test

Le fonctionnement d'un test de grossesse est identique pour tous les types de tests existants. La patiente doit uriner sur un support absorbant prévu en respectant un délai suffisant pour bien imprégner le support. Il est conseillé à la patiente de réaliser le test avec les **urines du matin** car elles sont plus concentrées (95)

Après avoir uriné, la patiente doit poser le test à plat, sans le secouer et attendre 3 à 5 min avant de procéder à sa lecture. Il existe deux types de test de grossesse qui diffèrent selon leur méthode d'interprétation du résultat. Les tests de grossesse urinaire « simple » dont le résultat se manifeste par l'apparition d'une bande analytique qui se colore en cas de test positif. Puis, les tests à affichage digital qui affichent le résultat (enceinte/ pas enceinte) sur un écran sans interprétation ainsi que parfois le nombre de semaines de grossesse (95).



Figure 43 : Test de grossesse simple par lecture de bande analytique(95)



Figure 44 : Test de grossesse par lecture digital (98)

### III. Les compléments alimentaires et la fertilité

Certains paramètres comme l'âge et l'hérédité influencent la fertilité et ne peuvent pas être modifiés. En revanche **les habitudes alimentaires et de vie peuvent être modifiées et adaptées afin apporter un soutien dans un projet de grossesse** (99). Le principal conseil pour une femme qui désire concevoir un enfant est l'arrêt de la consommation d'alcool et de tabac. Pour cela, il existe de nombreuses structures et personnels qualifiés qui peuvent l'accompagner dans ses démarches (100).

Une femme avec un désir de grossesse doit prêter attention à son alimentation car les carences en minéraux ou en vitamines peuvent influencer sur la fertilité et cela malgré un régime alimentaire varié et adapté (100). Les **déséquilibres en micronutriments chez la femme et chez l'homme peuvent diminuer les chances de conception** (101). La nutrition affecte les étapes de la fertilité comme la fabrication des gamètes, la maturation des ovocytes, la quantité et la qualité des spermatozoïdes. Elle influence également les premiers stades du développement embryonnaire : conception, placentation, embryogenèse et foetogenèse.

Il existe de nombreux compléments alimentaires pour la fertilité. Leur but est de soutenir la fertilité en apportant à la patiente toutes les vitamines et les minéraux dont elle pourrait manquer en cas de désir d'enfant. **Le rôle du pharmacien est de conseiller les patientes qui souhaitent un accompagnement nutritionnel.** Il doit émettre un jugement pertinent sur ceux-ci au regard de la situation de la patiente. Ce soutien n'est pas obligatoire et est uniquement sur le bon vouloir de la patiente. Néanmoins, certaines vitamines et minéraux sont importants et fortement conseillés pour garantir un début de grossesse sans difficulté et dans les meilleures conditions. Les compléments alimentaires restent des spécialités réglementées et encadrées qui nécessitent un avis médical avant toute prise lors d'un projet de grossesse à l'aide d'une AMP.

Les **compléments alimentaires sont principalement destinés aux femmes mais il existe des compléments alimentaires destinés aux hommes.** Les compléments alimentaires destinés aux femmes contiennent principalement du zinc, du sélénium, de la vitamine E, de la vitamine C et de l'acide folique. Les compléments alimentaires destinés aux hommes contiennent plutôt de la vitamine C, de l'acide folique, du zinc et de la L-carnitine (100).

#### A. Vitamine B9- Acide folique

7% des femmes en âge de procréer présentent une carence en acide folique (102). La supplémentation en acide folique est fortement recommandée et prescrite par les médecins. Cette carence en début de grossesse peut entraîner des complications de développement chez le fœtus.

Une supplémentation en acide folique doit débuter **4 semaines avant la conception et continuer les 8 premières semaines de grossesse. La posologie est de 1 comprimé de 0,4mg par jour.** Cette supplémentation permet de prévenir les risques d'anomalie de fermeture du tube neural ce qui peut amener des spina bifida (100), (103). Certaines études ont démontré que la prise concomitante d'acide folique lors d'un traitement de FIV améliorerait la qualité des ovocytes (99).

## B. Vitamine B12

Les carences en vitamines B12 peuvent être associées à un risque accru de fausse couche précoce (104). Si la patiente a des antécédents de fausse couche ainsi que de carence en vitamine B12, une supplémentation en préconception peut diminuer ce risque de fausse couche. L'apport recommandé est **4µg par jour et de 4,5 µg si grossesse** (104), (105).

## C. Vitamine D

La vitamine D joue un rôle important dans la **qualité du sperme** en influençant les caractéristiques des spermatozoïdes : mobilité, nombre et morphologie (99). Chez les femmes présentant des troubles de la fertilité, la vitamine D est un facteur important dans le **développement de l'enfant** (104).

## D. Vitamine E et C

Les vitamines C et E sont des antioxydants qui ont un effet protecteur contre les dommages causés par les radicaux libres car elles permettent de briser leurs chaînes (106). Les radicaux libres sont des molécules produites par des facteurs extérieurs délétères qui entraînent un stress oxydatif et par conséquent une agression ainsi qu'une oxydation des cellules du corps (107), (108).

Une supplémentation de **2 mois de ces deux vitamines permettrait d'améliorer le taux de réussite de l'ICSI** chez les hommes qui présentent des troubles de la fertilité par une altération de l'ADN des spermatozoïdes (106).

## E. Vitamine B6

Une carence en vitamine B6 diminuerait les chances d'implantation de l'embryon transféré (101).

## F. Les oligoéléments : Fer, cuivre, zinc et sélénium

**Le fer, le cuivre, le zinc et le sélénium sont des oligoéléments qui participe à la défense contre les radicaux libres (101).**

Une carence en fer pendant la période péri conceptionnelle peut engendrer des problèmes lors de la grossesse se traduisant par un risque d'accouchement prématuré plus important.

Le zinc joue un rôle dans le bon fonctionnement du cycle menstruel et de l'ovulation (106). Une supplémentation orale en zinc apporterait un effet protecteur sur les spermatozoïdes par un effet positif sur la mobilité, la morphologie et le nombre de spermatozoïdes (99).

Une carence ou un excès en sélénium peut entraîner des anomalies spermatiques engendrant des troubles de la fertilité. Le sélénium augmente la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes (99), (109).

## IV. Conseils de délivrance d'ordonnance

Le pharmacien d'officine est amené à délivrer de nombreuses ordonnances tout au long de la vie d'une femme. Certaines sont plus facilement compréhensibles que d'autres mais toutes doivent s'accompagner de conseils associés. Les conseils pharmaceutiques dispensés portent sur les intérêts dans la pathologie, l'utilisation de chaque spécialité, ainsi que les effets indésirables et les contre-indications.

Les **ordonnances de protocoles de PMA sont particulièrement compliquées**. A la fois part le nombre de molécules présentent sur l'ordonnance et leur forme d'administration mais également par le programme mis en place pour rythmer les injections. Il arrive que les couples n'aient pas compris l'exactitude de l'ordonnance du fait des nombreuses informations que les médecins et infirmiers leur ont donné. Le **pharmacien doit s'assurer lors de la délivrance, de**

**la connaissance de ce programme et du bon fonctionnement de chaque spécialité prescrite.**

Il doit également utiliser un vocabulaire adapté et veiller à ses propos pour ne pas heurter ou blesser le couple en parcours. Les émotions peuvent être vives tout au long d'un parcours de PMA.

#### A. Prise en charge des traitements

Pour les actes médicaux, **l'Assurance Maladie prend en charge à 100% 6 inséminations intra utérines et 4 FIV ou FIV-ICSI.** Toute grossesse menée à bien et à terme remet les compteurs de tentatives à zéro. Les actes à domicile comme la formation des patientes à l'auto-injection par des infirmiers libéraux est également prise en charge à 100% (12).

**Les traitements médicamenteux délivrés à l'officine sont pris en charge à 100% avec exonération du ticket modérateur avec tiers payant.**

Pour bénéficier d'une prise en charge à 100% les patientes doivent préalablement faire des démarches administratives (12), (110).

Un couple qui se lance dans un parcours de PMA doit tout d'abord obtenir **l'accord du médecin sous la forme d'une demande d'entente préalable (DEP).** Elle ne sera accordée que par le médecin AMP-CECOS lors de la consultation pour faire le choix définitif de la technique de procréation assistée envisagée pour le couple (110). Sans cette décision médicale, le couple ne pourra pas bénéficier d'un parcours d'AMP. Lorsque la DEP est obtenue, le couple la transmet à son organisme de protection sociale afin qu'il procède à la validation de la prise en charge de la procédure. **La caisse d'Assurance Maladie a 15 jours pour répondre** à cette demande. Plusieurs situations sont à envisager :

- En cas de validation de la DEP, la patiente recevra une attestation de prise en charge à 100%.
- En cas de non-réponse de l'assurance maladie au-delà de ce délai, la DEP est considérée comme validé.
- En cas de refus, l'assurance maladie doit justifier celui-ci par des raisons médicales.



L'attestation de prise en charge informe les professionnels de santé de la prise en charge à 100% des actes médicaux et des traitements ainsi que la durée de ces droits en indiquant la fin de cette prise en charge. Il est possible de faire une demande de prolongation de ces droits en contactant 2 mois avant la fin de ces droits le secrétariat du centre d'AMP (110).

**La patiente doit présenter cette attestation à chaque passage à l'hôpital et à la pharmacie.**

Remarque : Les consommables (aiguilles et seringues) lors de la délivrance de Décapeptyl® ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie.

#### B. Conseils d'ordonnance

Devant la pénurie croissante des médicaments il est conseillé à la patiente de ne pas commencer son traitement tant qu'elle n'a pas toutes les spécialités pharmaceutiques en sa possession. De plus, le pharmacien doit **délivrer la totalité du programme de stimulation en même temps afin de ne pas perturber les modifications imprévisibles du programme.**

Certains médicaments sur les ordonnances de stimulation ovarienne nécessitent des précautions supplémentaires de délivrance. Il s'agit des médicaments biosimilaires Gonal-F®, Ovaleap®, Bemfola® (111). Seul le médecin est autorisé à prescrire les biosimilaires, le pharmacien ne peut pas les substituer sans son accord en cas de rupture.

Le pharmacien peut informer la patiente de l'existence de l'application WiStim. Il s'agit d'une plateforme dédiée aux patientes en protocole d'AMP ainsi qu'aux professionnels de santé spécialisés dans la fertilité. Cette application permet de suivre le cycle menstruel ainsi que les cycles de stimulation ovarienne. Elle est utilisée dans les centres d'AMP car elle est reliée à un réseau de professionnels de santé spécialisés dans la fertilité. Cela permet un suivi en temps réel du protocole de la patiente ainsi les échanges avec les équipes médicales sont

améliorés et plus efficaces. Grâce à cette application, la patiente a à sa disposition son traitement quotidien, des tutoriels d'administration, son dossier médical ainsi des informations diverses et variées pour l'accompagner dans son parcours comme des témoignages de patientes ou des documents administratifs (112).

### C. Exemples d'ordonnances

A)

ORDONNANCE	
•	<b>CLOMIFENE 50 mg cp (Clomid®)</b> 1cp/j du 2ème au 6ème jour du cycle
•	<b>OVITRELLE (CHORIOGONADOTROPINE ALFA 250 µg/0,5 ml sol inj stylo prérempli)</b> / 250UI en injection sous cutanée. 1 stylo
•	.
•	QSP 3 mois

**→ Protocole de stimulation ovarienne pour fécondation par rapport sexuel ou IUI de sperme**

#### **Spécialités pharmaceutiques prescrites :**

- Antioestrogène : Clomid®
- Analogue de l'hCG : Ovitrelle®

B)

### Ordonnance de stimulation

Le 25/03/2024

*Traitement remboursé à 100% par la sécurité sociale.*

*Vous devez prévenir le service en notifiant la date de vos règles (DDR) sur l'application Wistim le 1er jour de vos règles. La suite des consignes vous sera alors communiquée via l'application sous 72h.*

*Injections à faire par IDE à domicile (après 20 heures pour l'ovitrelle) y compris dimanche et jours fériés - cependant ces injections peuvent être faites par les patientes elles-mêmes, sauf le Decapeptyl qui doit être fait par une IDE*

**1ère Partie :**

**Decapeptyl 3 mg** : une injection IM à faire le 1<sup>er</sup> jour du cycle de Mars.

**2ème Partie :**

**Puregon**: Injection de 225 UI par jour pendant 12 jours à faire entre 15 et 20 heures.

**Ovitrelle 250 mg, 1 ampoule** : Une injection à faire en une fois pour le déclenchement après 23 heures. La date et l'heure précise d'injection vous seront indiquées pendant la surveillance.

### **→ Protocole de stimulation ovarienne pour une FIV**

**Type de protocole de stimulation ovarienne** : Protocole agoniste de la GnRH par injection unique en IM

### **Spécialités pharmaceutiques prescrites :**

- Agoniste de la GnRH : Décapeptyl LP®
- Gonadotrophine : Puregon® (+ Stylo à fournir)
- Analogue de l'hCG : Ovitrelle®

C)

**A faire pratiquer par IDE à domicile (dimanches, fériés et heures de nuit inclus):**

- Spéciafoldine 0,4 mg : 1 cp par jour, à débiter le premier jour des règles et à poursuivre durant tout le traitement, à renouveler trois mois si grossesse (QS pour 1 mois puis 3 mois si grossesse).
- Décapeptyl 0,1 mg : Prendre 1 ampoule(s) en sous cutanée, à partir de J1 puis tous les soirs et à poursuivre jusqu'au déclenchement de l'ovulation. (QS pour 14 jours) + **si auto-injection**: seringues et aiguilles 18 G et 25 G pour injection en SC.
- FERTISTARTKIT 150/5 : 300 UI par jour en sous cutanée, **tous les soirs** à la même heure, du troisième jour des règles jusqu'au déclenchement de l'ovulation. La dose sera adaptée en fonction des résultats de l'échographie et de la prise de sang du monitoring. (QS pour 15 jours à renouveler si besoin)
- Ovitrelle 0,5 ml (stylo pré rempli) : 1 injection en sous cutanée pour déclencher l'ovulation (dose entière jusqu'à 250 UI). Le jour et l'heure de l'injection vous seront précisés par téléphone. **PRODUIT A CONSERVER AU REFRIGERATEUR.**
- BETADINE SCRUB : Douche et shampoing le matin de la ponction (1 petit flacon)

**→ Protocole de stimulation ovarienne pour une FIV**

Type de protocole de stimulation ovarienne : Protocole agoniste court de la GnRH

Spécialités pharmaceutiques prescrites :

- Agoniste de la GnRH : Décapeptyl®
- Gonadotrophine : Fertistartkit®
- Analogue de l'hCG : Ovitrelle®

Fournir à la patiente :

- Aiguille 18G (rose)
  - Aiguille 25G (orange)
  - Seringue de 1ml
- Pour ce protocole 14 unités de chaque consommable

## Ordonnance de stimulation

D)

Le 13/03/2024

**Traitement remboursé à 100% par la sécurité sociale.**

***Vous devrez prévenir le service en notifiant la date de vos règles (DDR) sur l'application Wistim le 1er jour de vos règles. La suite des consignes vous sera alors communiquée via l'application sous 72h.***

### **1ère Partie :**

**Provames 2mg : 2 comprimés/jour**, à commencer le 20<sup>ème</sup> jour du cycle du mois de Septembre pour une durée de 10 à 15 jours. La durée exacte vous sera précisée ultérieurement (Prévoir 1 boîte).

***Vos règles doivent revenir sous provames. Si ce n'est pas le cas merci de renvoyer un mail avant la première échographie.***

***La 2ème partie du traitement ne sera à débiter qu'après la 1ère échographie en suivant les consignes précisées sur votre application.***

### **2ème Partie :**

***Injections à faire par IDE (après 20 heures pour l'Ovitrelle) y compris dimanches et jours fériés - cependant ces traitements peuvent être réalisés par vos soins.***

**Gonal F** : Une injection de 300 UI par jour du 1<sup>er</sup> au 12<sup>ème</sup> jour du cycle entre 15h et 20h.

**FYREMADEL Gé** : Une injection SC par jour à faire par IDE à domicile à des dates qui seront précisées pendant la surveillance. (prévoir 5 ampoules à renouveler 1 fois si nécessaire)

**Ovitrelle 250 mg, 1 ampoule** : Injection à faire en une fois entre 23 heures et 2 heures du matin. La date et l'heure précises d'injection vous seront indiquées par les infirmières de la FIV le moment venu.

## **→ Protocole de stimulation ovarienne avec un pré-traitement pour une FIV**

**Type de protocole de stimulation ovarienne :** Protocole antagoniste de la GnRH

**Pré-traitement :** Provames®

**Spécialités pharmaceutiques prescrites :**

- Antagoniste de la GnRH : Fyremadel®
- Gonadotrophine : Gonal-F®
- Analogue de l'hCG : Ovitrelle®

E) A faire pratiquer par IDE à domicile (dimanches, fériés et heures de nuit inclus):

- Spéciafoldine 0,4 mg : 1 cp par jour, à débiter le premier jour des règles et à poursuivre durant tout le traitement, à renouveler trois mois si grossesse (QS pour 1 mois puis 3 mois si grossesse).
- BEMFOLA 225 usage unique : 225 UI par jour en sous cutanée, **tous les soirs à la même heure**, à partir du premier jour des règles jusqu'au déclenchement de l'ovulation. La dose sera adaptée en fonction des résultats de l'échographie et de la prise de sang du monitoring. (QS pour 12 jours à renouveler si besoin)
- MENOPUR STYLO 600 UI : 75 UI **tous les soirs** à la même heure en sous cutanée, du premier jour des règles jusqu'au déclenchement de l'ovulation. (QS pour 15 jours à renouveler si besoin)
- Orgalutran 0,25 : 1 injection tous les soirs à partir du S6 de stimulation (BEMFOLA, FOSTIMON, GONAL F, MENOPUR, OVALEAP, PUREGON, FERTISTART, PERGOVERIS) et à poursuivre tous les jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation. (1 boîte de 5 flacons à renouveler 2 fois)
- Ovitrelle (seringue pré remplie) : 1 ampoule(s) en sous cutanée pour déclencher l'ovulation (36 heures avant la ponction). Le jour et l'heure de l'injection vous seront précisés par téléphone. **PRODUIT A CONSERVER AU REFRIGERATEUR.**
- Décapeptyl 0,1 mg : Prendre 2 ampoule(s) en sous cutanée, 1 seule fois pour déclencher l'ovulation . le jour et l'heure vous seront précisés par téléphone + **si auto-injection**: seringues et aiguilles 18 G et 25 G pour injection en SC.
- BETADINE SCRUB : Douche et shampooing le matin de la ponction (1 petit flacon)

→ Protocole de stimulation ovarienne avec deux spécialités de déclenchement de l'ovulation pour une ponction ovocytaire puis une FIV

**Type de protocole de stimulation :** Protocole antagoniste de la GnRH

**Spécialités pharmaceutiques prescrites :**

- Antagoniste de la GnRH : Orgalutran®
- Gonadotrophine : Bemfola® et Ménopur®
- Analogue de l'hCG : Ovitrelle®
- Agoniste de la GnRH : Décapeptyl®

**Double déclenchement de l'ovulation par l'association de Ovitrelle® et Décapeptyl® 0,1mg**

**Supplémentation en acide folique**

Fournir à la patiente :

- Aiguille 18G (rose) + Aiguille 25G (orange) + seringue de 2,5 ml
- Pour ce protocole 1 unité de chaque consommable

F)

### ORDONNANCE

Madame \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_



#### En cas de douleurs :

- Spasfon-Lyoc: 1 boîte: 2 comprimés si douleur à renouveler si besoin
- DAFALGAN 1 gr: 1 boîte: 1 comprimé trois fois par jour si douleur.

#### A partir du soir de la ponction:

- DUPHASTON: 1 comprimé matin, midi et soir durant 15 jours, à poursuivre 3 mois si grossesse
- PROGESTAN 200 : 2 ovules le soir pendant 15 jours et à poursuivre 3 mois si grossesse

#### Le jour du transfert:

- 1 comprimé de Spasfon-Lyoc 30 minutes avant le transfert puis 1 comprimé de Spasfon-Lyoc 30 minutes après afin d'éviter les micro-contractions utérines.

Docteur \_\_\_\_\_

### → Protocole de soutien de la phase lutéale après un transfert d'embryon frais

Spécialité pharmaceutique prescrite : progestérone : Duphaston®

G)

### **Ordonnance de stimulation**

Le 13/03/2024

**Traitement remboursé à 100% par la sécurité sociale.**

**Vous devrez prévenir le service en notifiant la date de vos règles (DDR) sur l'application Wistim le 1er jour de vos règles. La suite des consignes vous sera alors communiquée via l'application sous 72h.**

**1ère partie :**

**Oromone 2 mg : 2 comprimés par jour** du 2ème au 7ème jour du cycle (soit 1 cp matin et soir) puis 3cp/jour à partir du 8ème jour (soit 1 cp matin, midi et soir) pendant 3 semaines.

**La 2ème partie du traitement sera à débiter à partir d'une date qui vous sera donnée pendant le traitement après l'échographie.**

**Progestan 200mg** : 1 capsule en intravaginale matin midi soir et coucher pendant 15 jours.

*Ordonnance à renouveler 2 mois si grossesse.*

### → Protocole de soutien de la phase lutéale pour une préparation à un transfert d'embryon congelé

Spécialités pharmaceutiques prescrites :

- Œstrogène : Oromone®
- Progestérone : Progestan®

## V. Soutien psychologique tout au long d'un parcours

### A. Les aléas émotionnels de l'AMP

Un parcours de PMA est long et émotionnellement difficile pour un couple et cela sans garantie de réussite malgré les tentatives. Chaque étape du parcours est chargée en émotion diverses et variées qui diffèrent en fonction de chaque personne et qui sont plus ou moins faciles à gérer. La dimension psychologique lors d'un parcours de PMA n'est pas à négliger car elle peut influencer le déroulé d'un projet de grossesse en PMA. Un **accompagnement psycho émotionnel** avec des médecins et des psychologues est de plus en plus proposé en début de parcours (113), (114). Certaines étapes sont particulièrement compliquées pour les couples comme l'annonce de l'infertilité ou l'attente après une IIU, un transfert d'embryon ou un rapport sexuel.

**L'annonce de l'infertilité est considérée comme l'une des étapes les plus compliquées** en PMA (24). Elle confirme au couple que leur désir d'enfant est compromis. Cette annonce s'accompagne souvent de désillusion, de déception et de tristesse. Tous les projets d'avenir avec un enfant semblent désormais inaccessibles pour eux. Le couple est mis à rude épreuve tout au long du processus et particulièrement lors de l'annonce de l'infertilité (24). Il est fréquent que la cause d'infertilité, s'il y en a eu une, puisse entraîner chez l'un, et parfois chez les deux partenaires, un **sentiment de culpabilité**. Cette frustration de ne pas réussir à concevoir un enfant avec l'être aimé. L'**accompagnement psycho émotionnel** prend toute son utilité lors de cette étape car il permet d'évaluer les conséquences de l'annonce d'une infertilité et l'impact du pronostic. Il permet également d'estimer les capacités du couple et de chaque membre individuellement à faire face à cette annonce (114).

Après l'annonce de l'infertilité, les solutions pour faire face sont expliquées au couple. L'explication de ces procédures ainsi que des chances de réussites redonne de l'espoir au couple. C'est pourquoi de **nombreux couples débutent les protocoles avec une certaine euphorie, excitation et précipitation** (24).



Au fur et à mesure de l'avancée de la procédure, des protocoles et des résultats, le couple peut se fatiguer aussi bien physiquement que mentalement. Cela peut avoir des conséquences sur leur vie de couple, leur vie sociale et leur vie professionnelle. Il est important de leur rappeler qu'ils ne sont pas seuls, qu'ils peuvent faire appel à des **professionnels de santé comme des médecins et des psychologues ainsi qu'à des associations ou des médecines alternatives pour les épauler dans cette dure aventure** (115).

La seconde étape la plus éprouvante pour un couple hétérosexuel mais également pour un couple lesbien ou une femme seule est **l'attente après une fécondation**. Qu'elle ait été faite grâce à un rapport sexuel, une insémination intra utérine ou un transfert d'embryon, l'attente est la même pour toutes les femmes. Les deux semaines d'attente entre la fécondation et le test de grossesse ou la prise de sang sont synonymes de stress, de crainte, d'euphorie et de peur (113). Chaque sensation, chaque symptôme est perçu comme un début de grossesse et leur absence comme un échec (113). L'annonce des résultats, par un test négatif, l'arrivée des règles ou l'annonce par téléphone de l'échec de l'implantation plongent le couple dans un profond désespoir mêlé à la tristesse de voir leur chance d'avoir un enfant balayé (113). Il est possible que cette annonce soit exprimée par les membres de l'équipe médicale par téléphone, rendant cette annonce dénuée d'empathie. Cela pourrait être perçu comme une banalisation des échecs. Pourtant, les appels téléphoniques permettent aux équipes médicales d'éviter d'être trop impliquées émotionnellement et de se mettre à distance de la souffrance engendrée par les échecs (113).

Après une tentative infructueuse, les couples ont tendance à vouloir immédiatement réessayer. Il est conseillé de les soutenir psychologiquement à ce moment-là, pour qu'ils puissent passer au-dessus de l'échec et retrouver le courage de retenter ou malheureusement de renoncer aux procédures. Une pause entre chaque tentative est recommandée afin que le couple soit prêt pour subir de nouveau les aléas émotionnels du parcours de PMA. Cette pause permet également au couple d'avoir une vision d'ensemble des épreuves endurées et leur donner le courage de renoncer à devenir parent de cette manière et se tourner vers d'autre possibilité de parentalité.

## B. Place du pharmacien dans le soutien des couples et des patientes

Tout au long de ce parcours, au travers des délivrances d'ordonnances et des achats, le pharmacien d'officine est amené à rencontrer fréquemment ces couples (114). Il n'est jamais facile d'aborder ou d'engager la conversation sur ce sujet particulièrement sensible et intime. De plus chaque patiente est unique et réagit individuellement à toutes les épreuves de la PMA. Le pharmacien doit, dans tous les cas veiller à adopter une attitude bienveillante, avenante et compréhensive. C'est à lui de percevoir si couple ou la patiente souhaite dialoguer et s'ils le souhaitent, avec un membre particulier de l'équipe (114).

Chaque patiente est unique et gère ses émotions comme elle le désire. Cependant, différents profils sont retrouvés à l'officine. Ils permettent au pharmacien d'adopter la meilleure attitude.

Il est possible d'avoir trois profils classiques de patientes au comptoir :

- La **patiente qui ne souhaite pas s'exprimer sur ce sujet**. Elle peut être silencieuse, sur la défensive voir hostile à la discussion. Face à ce profil de patiente, le pharmacien ne doit pas insister pour la discussion. Néanmoins, il veille à lui prodiguer les conseils associés pour la raison de sa venue à l'officine. Il pourra terminer la discussion en indiquant sa disponibilité et son écoute pour toutes questions.
- La **patiente qui ne souhaite pas nécessairement discuter mais qui n'est pas fermée à la discussion pour autant**. Cette patiente peut être gênée, honteuse, ou timide mais également ne pas se sentir assez en confiance ou à l'aise à l'officine pour discuter de ce sujet intime. Face à ce profil de patient, il est recommandé au pharmacien d'instaurer un climat de confiance en prenant du temps pour l'écouter sans la brusquer ou la presser par le temps. Il peut également l'inviter à en discuter une prochaine fois dans l'espace de confidentialité pour qu'elle se livre en toute intimité, quand elle se sentira prête et si elle le souhaite.

- La **patiente qui n'hésite pas à discuter du sujet**, au comptoir, en dévoilant ses états d'âme qui peuvent être excessifs ou déconcertants pour les personnes aux alentours. Il est recommandé au pharmacien d'inviter la patiente à le suivre dans l'espace de confidentialité. Cela lui permettra d'être totalement à l'écoute de la patiente sans distraction et en toute confidentialité (114).

L'une des qualités du métier de pharmacien d'officine est sa **proximité avec les patients**. Elle lui permet d'exercer un rôle d'écoute et de compréhension et cela quel que soit le patient. Face à ces couples et ces femmes seules qui se lancent ou se sont lancés dans un parcours de PMA, le pharmacien se doit d'adopter une attitude avenante, souriante et empreinte de considération. La mise à disposition d'un espace de confidentialité lui permet de s'entretenir avec les patients en créant un climat discret et intime propice aux confessions.

---

# Conclusion

---

Les parcours d'assistance médicale à la procréation entrepris par les couples, les femmes homosexuelles et seules sont des longs chemins qui laissent des traces à vie. Chaque parcours est unique avec son lot d'espoir, de déception et de désillusion mais aussi de joie, d'accomplissement et de fierté. Quel que soit le résultat du parcours, cela demande un courage et une détermination très forte pour se lancer dans ce projet de grossesse. Chaque technique développée témoigne des progrès scientifiques dans le domaine de la procréation. Cependant les échecs qui demeurent, malgré toutes ces avancées, mettent en lumière des facteurs encore inconnus dans la conception d'un enfant.

Malgré toutes les tentatives et la bonne volonté des couples, il arrive que les échecs se succèdent sans jamais aboutir à la naissance d'un enfant biologique et cela jusqu'à épuisement des tentatives et des pratiques médicales possibles. Ces couples peuvent renoncer à leur désir de parentalité ou avoir recours à d'autres solutions pour combler leur envie d'enfant. En France il existe, l'accueil d'embryon, l'adoption ou encore le fait de devenir famille d'accueil. Il est possible de faire de nouvelle tentative à l'étranger ou d'avoir recours à une mère porteuse, ce qui n'est pas encore autorisé en France.

Les parcours de PMA sont des montagnes russes émotionnelles entre espoir et désespoir, joie et résignation, le pharmacien d'officine apporte un soutien psychologique, pharmaceutique et empathique vis-à-vis de ces patients. Le sujet reste compliqué à aborder au comptoir mais la persévérance du pharmacien d'officine dans l'accompagnement durant toutes les étapes est un soutien de proximité non négligeable et apprécié par les patients.

Madame le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Christiane FORESTIER

Président du Jury,  
Marie-Ange CIVIALE

---

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Ameli. [En ligne]. 2023. Recours à l'AMP en cas d'infertilité [cité le 11 févr 2024]. Disponible: <https://www.ameli.fr/puy-de-dome/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/procreation-medicalement-assistee-pma-infertilite>
2. Ombelet W, Van Robays J. Artificial insemination history: hurdles and milestones. *Facts Views Vis ObGyn*. 2015;7(2):137-43.
3. Jouannet P. Évolution des techniques de l'assistance médicale à la procréation (AMP). *Bull Académie Natl Médecine*. 2009;193(3):573-82. DOI: 10.1016/S0001-4079(19)32553-1
4. [En ligne]. Accès pour toutes à la procréation médicalement assistée : point d'étape sur cette avancée sociétale majeure à l'occasion des deux ans de la promulgation de la loi de bioéthique - Ministère de la Santé et de la Prévention [cité le 15 nov 2023]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/acces-pour-toutes-a-la-procreation-medicalement-assistee-point-d-etape-sur#>
5. LOI n° 94-654 du 29 juillet 1994. *JORF* n°0175.
6. Dionisi-Peyrusse A. *Le droit de la famille en schémas*. Paris, France: Ellipses; 2022.
7. Académie des Sciences Morales et Politiques. [En ligne]. 2024. *Carrière-Oeuvres-Travaux académiques- Jean François Mattei* [cité le 15 mars 2024]. Disponible: <https://academiesciencesmoralesetpolitiques.fr/membres-titulaires/section-ii-morale-et-sociologie/jean-francois-mattei/>
8. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. *JORF* n°0182.
9. Article L2141-2. [En ligne]. Code de la santé publique (2021).
10. Articles L2141-1 à L2141-12. [En ligne]. Code de la santé publique (2011).
11. Article L1225-16. [En ligne]. Code du travail (2016).
12. Ameli. [En ligne]. 20 oct 2023. Prise en charge de l'assistance médicale à la procréation (AMP) [cité le 25 oct 2023]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/assistance-medicalement-assistee-la-procreation-amp/prise-en-charge-de-l-assistance-medicalement-assistee-la-procreation-amp>
13. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique. *JORF* n°0178.
14. OMS. [En ligne]. 4 avr 2023. Selon l'OMS, dans le monde, une personne sur six est touchée par l'infertilité [cité le 25 oct 2023]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
15. Inserm. [En ligne]. 19 sept 2019. Infertilité · Inserm, La science pour la santé [cité le 1 nov 2023]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
16. Hamamah S. Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. Dans: *Infertilité*. Elsevier; 2023. DOI: 10.1016/B978-2-294-78134-6.00049-8
17. Tavernier J-L, Lhommeau B, Pujol S, Saint-Orens A, Pivon L, Rols B. [En ligne]. janv 2024. Bilan démographique 2023 - Insee Première - 1978 [cité le 9 mars 2024]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004#titre-bloc-8>
18. Assistance médicale à la procréation. [En ligne]. 2023. Les causes d'infertilité masculine et féminine [cité le 9 mars 2024]. Disponible: <https://www.procreation-medicalement-assistee.fr/causes-infertilite/>
19. Ameli. [En ligne]. 7 mars 2024. Baisse de la fertilité et de la fécondité : pourquoi ? [cité le 9 mars 2024]. Disponible: <https://www.ameli.fr/puy-de-dome/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/baisse-de-la-fertilite-et-de-la-fecondite-pourquoi>
20. Agence de la biomédecine. [En ligne]. 2023. Journée internationale des droits des

femmes : L'Agence de la biomédecine présente les dernières évolutions de la mise en place de la loi ouvrant l'accès à la PMA pour toutes [cité le 15 nov 2023]. Disponible: <https://presse.agence-biomedecine.fr/journee-internationale-des-droits-des-femmes-lagence-de-la-biomedecine-presente-les-dernieres-evolutions-de-la-mise-en-place-de-la-loi-ouvrant-lacces-a-la-pma-pour-toutes/>

21. Agence de la biomédecine. [En ligne]. 14 févr 2024. Autorisation des centres - [cité le 9 mars 2024]. Disponible: <https://www.agence-biomedecine.fr/Autorisation-des-centres>
22. CHU clermont-ferrand. [En ligne]. 2023. Résultats - AMP CECOS [cité le 3 mars 2024]. Disponible: <https://www.chu-clermontferrand.fr/liste-services/amp-cecos/resultats>
23. Chumduri C, Turco MY. Organoids of the female reproductive tract. *J Mol Med.* 2021;99(4):531-53. DOI: 10.1007/s00109-020-02028-0
24. Alexandre M, Barbeault M, Vaumas R de, Poitevin K. PMA: procréation médicalement assistée. 1ere éd. Paris, France: Vuibert; 2023.
25. Merviel P, Bouée S, Rincé C, Jacq C, Martelot MTL, Chabaud JJ, et al. Cycle menstruel. EMC - Gynécologie. Elsevier Masson; 2020;35(1):34-51. DOI: 10.1016/S0246-1064(19)42534-6
26. Ardaens Y. L'ovaire: folliculogenèse et troubles de l'ovulation. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* Elsevier Masson; 2008;36(HS2):31-6.
27. Frydman R, Poulain M, Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Descamps P, Goffinet F, Raccah-Tebeka B, directeurs. Infertilité: prise en charge globale et thérapeutique. Paris, France: Elsevier Masson; 2023.
28. Gougeon A. Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire. EMC Endocrinol-Nutr. Elsevier Masson; 2008;10(26):10-28. DOI: 10.1016/S1155-1941(08)46572-1
29. Bazot M, Dechoux-Vodovar S, Morel A, Jarboui L, Thomassin-Naggara I. Ovaires: variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. EMC - Radiol Imag Médicale. Elsevier Masson; 2014;9(4):1-15. DOI: 10.1016/S1879-8543(14)58176-1
30. Aquaportail. [En ligne]. 2024. Ovogenèse: définition et explications [cité le 14 déc 2023]. Disponible: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/2841/ovogenese>
31. Bergeron C. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. EMC - Gynécologie. Elsevier Masson; 2021;37(2):1-8. DOI: 10.1016/S0246-1064(21)42535-1
32. Espace soignant. [En ligne]. 2019. Anatomie et physiologie du complexe hypothalamo-hypophysaire [cité le 22 nov 2023]. Disponible: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-physiologie-du-complexe-hypothalamo-hypophysaire>
33. Benhamza K. [En ligne]. 31 mai 2020. Régulation de l'appareil reproducteur féminin [cité le 10 avr 2024]. Disponible: <https://biobenhamza.home.blog/category/biobio-en-1ere-stl/reproduction/>
34. Dupont C, Lévy R. Infertilité masculine. EMC Endocrinol-Nutr. Elsevier Masson; 2019;16(2):1-16. DOI: 10.1016/S1155-1941(19)83582-5
35. Espace soignant. [En ligne]. 2019. Anatomie et physiologie des testicules [cité le 20 déc 2023]. Disponible: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-physiologie-des-testicules>
36. Jones RE, Lopez KH. Human Reproductive Biology. 4e éd. Academic Press; 2013.
37. Hubert J, Cormier L, Pascal V, Gérard H. Exploration clinique et paraclinique du testicule. EMC - Urol. Elsevier Masson; 2008;18:1-10.
38. Moore A, Krummen LA, Mather JP. Inhibins, activins, their binding proteins and receptors: Interactions underlying paracrine activity in the testis. *Mol Cell Endocrinol.* 1994;100(1):81-6. DOI: 10.1016/0303-7207(94)90283-6

39. Coussieu C. Inhibines, aspects physiopathologiques. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2003;18(6):308-19. DOI: 10.1016/j.immbio.2003.09.005
40. Le livre scolaire. [En ligne]. 2017. Où a lieu de la fécondation ? [cité le 10 déc 2023]. Disponible: <https://www.livrescolaire.fr/page/16121095>
41. Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. *EMC - Gynécologie.* Elsevier Masson; 2012;7(3):41-9. DOI: 10.1016/S0246-1064(12)54741-9
42. Bentefouet TL, Thiam I, Senghor F, Kebe CT, Gaye M, Ahoudi MJD, et al. Aspects épidémiologique et anatomopathologique des endométrioses à Dakar : étude rétrospective sur une période de 20 ans. *Ann Pathol.* 2024;44(1):57-64. DOI: 10.1016/j.annpat.2023.10.003
43. Gavaille A. *Gynécologie, obstétrique: programme R2C.* Milon-La-Chapelle, France: S-Editions; 2022.
44. Brzakowski M, Lourdel E, Cabry R, Oliéric M-F, Claeys C, Devaux A, et al. Épidémiologie du couple infertile. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2009;38:F3-7. DOI: 10.1016/S0368-2315(09)70226-1
45. Deruelle P, Graesslin O, Bonneau C, Huissoud C, Robin G, Fauvet R. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Collège des enseignants de gynécologie-obstétrique, directeurs. *Gynécologie, obstétrique.* Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2021.
46. CHU-ANGERS. [En ligne]. 2024. Bilan initial - Assitance médicale à la procréation [cité le 11 mars 2024]. Disponible: <https://www.chu-angers.fr/deroulement-de-la-prise-en-charge-en-amp/bilan-initial/bilan-initial-135708.kjsp?RH=1678891089568>
47. Bydlowski M. Facteurs psychologiques dans l'infertilité féminine. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* Elsevier Masson; 2002;31(3):246-51. DOI: 10.1016/S1297-9589(03)00038-9
48. Centre amp reims. [En ligne]. 2023. Je vais passer une échographie endovaginale | [cité le 21 janv 2024]. Disponible: <https://www.amp-reims-bezannes.com/votre-guide-medical/bilan-gynecologique/je-vais-passer-une-echographie-endovaginale/>
49. Neuf mois. [En ligne]. 2015. Schéma d'une échographie endovaginale [cité le 20 janv 2024]. Disponible: <https://www.neufmois.fr/le-dictionnaire-de-la-grossesse/echographie-intra-vaginale>
50. Association EndoFrance. [En ligne]. 27 mars 2020. L'hystérogaphie dans le cadre d'un bilan de fertilité [cité le 22 janv 2024]. Disponible: <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/experiences-temoignages-patientes/lhystero-graphie-pour-le-diagnostic-de-lendometriose/>
51. OMS. [En ligne]. 2021. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [cité le 16 avr 2024]. Disponible: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030787>
52. Prasivoravong J, Marcelli F, Keller L, Ducrocq B, Rigot J-M. L'AMP pour les urologues en 2014. *Prog En Urol - FMC.* 2014;24(3):F68-72. DOI: 10.1016/j.fpurol.2014.03.001
53. Barrand L. Laboratoires d'analyse médicale Barrand [En ligne]. 2022. Test post-coïtal de Hühner - Intérêts et limites [cité le 28 janv 2024]. Disponible: <https://www.laboratoire-barrand.fr/articles-de-sante/test-huhner-9>
54. Goffinet F, Anselem O, Barrois M, Girault A, Grangé G, Lepercq J, et al. *Protocoles cliniques de Port-Royal en obstétrique.* Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2023.
55. Bigouroux V, Roussel H, Souche A, Bourrel R, Sciortino V. Utilisation du citrate de clomifène en médecine de ville dans la région Midi-Pyrénées : qualité du bilan explorant la stérilité, de la prescription et de la surveillance du traitement. *Gynécologie Obstétrique Fertil.*

2004;32(11):954-60. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2004.09.006

56. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz PP, Vital Durand DP. Guide pratique des médicaments. Paris, France: Maloine; 2022.
57. Coudert P, Daulhac-Terrail L. Thérapeutiques associées à la prise en charge de l'infertilité. *Actual Pharm.* 2017;56(570):23-8. DOI: 10.1016/j.actpha.2017.09.006
58. Merviel P, Bouée S, Ménard M, Le Martelot M-T, Roche S, Lelièvre C, et al. Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2017;45(11):623-31. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.10.001
59. Brochet M-S. Guide en infertilité. Montréal, Canada: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2018.
60. ANSM. [En ligne]. 27 juin 2023. Information de sécurité - Clomid 50 mg, comprimé : risque de tr [cité le 3 févr 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/clomid-50-mg-comprime-risque-de-troubles-visuels-graves-cecite>
61. VIDAL. [En ligne]. 27 juill 2021. CLOMID 50 mg cp [cité le 27 févr 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/clomid-50-mg-cp-4095.html>
62. Orvieto R. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: the role of step-up, ultra-low-dose gonadotrophin regimen. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(5):601-2. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.013
63. Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT, Lauritsen MP, la Cour Freiesleben N. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(6):563-83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.03.006
64. Haas J, Bassil R, Samara N, Zilberberg E, Mehta C, Orvieto R, et al. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2020;35(7):1648-54. DOI: 10.1093/humrep/deaa107
65. Ip PNP, Mak JSM, Law TSM, Ng K, Chung JPW. A reappraisal of ovarian stimulation strategies used in assisted reproductive technology. *Hum Fertil Camb Engl.* 2023;26(4):824-44. DOI: 10.1080/14647273.2023.2261627
66. Palinska-Rudzka K, Mathur R. Principles of controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2023;33(4):91-6. DOI: 10.1016/j.ogrm.2023.01.006
67. Assistance médicale à la procréation (AMP). [En ligne]. 2023. La technique de l'insémination artificielle en France (IA) - [cité le 19 févr 2024]. Disponible: <https://www.procreation-medicale.fr/insemination-artificielle-ia/>
68. CECOS. [En ligne]. 2023. Faire un don de spermatozoïdes [cité le 19 févr 2024]. Disponible: <https://www.cecos.org/faire-un-don/>
69. Barberet J, Boucret L, Fauque P, May-Panloup P. Assistance médicale à la procréation : techniques actuelles et nouveaux horizons. *Rev Francoph Lab.* 2018;2018(504):43-51. DOI: 10.1016/S1773-035X(18)30212-0
70. Faure S. Médicaments inducteurs de l'ovulation. *Actual Pharm.* 2015;54(551):55-9. DOI: 10.1016/j.actpha.2015.10.014
71. Xu S, Wang X, Zhang Y, Han Y, Zhang C. Comparison the effects of progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) protocol and GnRH-a long protocol in patients with normal ovarian reserve function. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2023;39(1):2217263. DOI: 10.1080/09513590.2023.2217263
72. Agence de la biomédecine. [En ligne]. 11 déc 2023. Le guide de l'assistance médicale à la procréation [cité le 10 févr 2024]. Disponible: <https://www.agence->



biomedecine.fr/IMG/pdf/bd\_biomed23-11\_biomed\_broch\_patients\_amp\_a5\_40p\_v2.pdf

73. Assistance médicale à la procréation. [En ligne]. 2018. La technique de la fécondation in vitro (FIV) [cité le 8 mars 2024]. Disponible: <https://www.procreation-medicale.fr/fecondation-in-vitro-fiv/>
74. CHU clermont-ferrand. [En ligne]. 2023. AMP - FIV- ICSI [cité le 3 mars 2024]. Disponible: <https://www.chu-clermontferrand.fr/liste-services/amp-cecos/amp-fiv-icsi>
75. Genea BiomedX. [En ligne]. 20 déc 2022. Geri® [cité le 3 mars 2024]. Disponible: <https://www.geneabiomedx.com/products/embryology-laboratory/geri>
76. Gao Y-Q, Song J-Y, Sun Z-G. The optimal timing of frozen-thawed embryo transfer: delayed or not delayed? A systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2024;10:1335139. DOI: 10.3389/fmed.2023.1335139
77. Cedrin Durnerin I. La supplémentation lutéale en AMP : une clé du succès à reconsidérer avec plus d'attention. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2022;50(6):453-4. DOI: 10.1016/j.gofs.2022.04.007
78. Commissaire M, Cédric-Durnerin I, Peigné M. Progestérone et transfert d'embryon congelé préparé par traitement hormonal substitutif : état des lieux des pratiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2020;48(2):196-203. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.11.003
79. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertil Steril.* 2022;118(5):820-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.09.003
80. Cantalloube A, Ferraretto X, Lepage J, Gervais A, Llabador M-A, Epelboin S. Issues des transferts cumulés d'embryons frais et congelés en fécondation in vitro chez les femmes infectées par le virus de l'hépatite B. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2021;49(6):529-37. DOI: 10.1016/j.gofs.2021.01.004
81. Greenbaum S, Athavale A, Hershko Klement A, Bentov Y. Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfers. *Front Reprod Health.* 2022;4:919-48. DOI: 10.3389/frph.2022.919948
82. Hsueh Y-W, Huang C-C, Hung S-W, Chang C-W, Hsu H-C, Yang T-C, et al. Finding of the optimal preparation and timing of endometrium in frozen-thawed embryo transfer: a literature review of clinical evidence. *Front Endocrinol.* 2023;14:1250847. DOI: 10.3389/fendo.2023.1250847
83. Castravet I, Barry F, Gala A, Ferrières-Hoa A, Loup V, Mullet T, et al. Impact de la durée de cryoconservation ovocytaire dans le cadre du don d'ovocytes sur le taux de succès clinique. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2023;51(4):206-11. DOI: 10.1016/j.gofs.2023.01.009
84. CHU clermont-ferrand. [En ligne]. AMP - En pratique [cité le 3 mars 2024]. Disponible: <https://www.chu-clermontferrand.fr/liste-services/amp-cecos/amp-en-pratique>
85. Pommier I. Une analyse de prescription dans le cadre d'une fécondation in vitro. *Actual Pharm.* 2024;63(634, Supplement):14-7. DOI: 10.1016/j.actpha.2023.12.018
86. Coux DD. CHU de Nantes [En ligne]. 2021. Comment réaliser vos injections pendant la stimulation ovarienne? [cité le 16 mars 2024]. Disponible: <https://www.chu-nantes.fr/tutoriel-stylos-injecteurs-pour-la-stimulation-ovarienne>
87. Fertiloa-CH Saint Nazaire. [En ligne]. 2023. Comment faire les injections : tutoriels [cité le 16 mars 2024]. Disponible: <https://sterilite-pma-saint-nazaire.docvitae.fr/comment-faire-les-injections--tutoriels.html>
88. DASRI. [En ligne]. 2024. Les contenants disponibles pour les patients [cité le 14 mars 2024]. Disponible: <https://www.dastri.fr/espace-dedie-pharmacie/>
89. Molina C, Metz P, Barry B, Hache G. Développement des soins pharmaceutiques de

- l'infertilité féminine à l'officine : enquête sur la perception et les attentes des patientes. *Ann Pharm Fr.* 2023;81(5):893-9. DOI: 10.1016/j.pharma.2023.03.004
90. Sanchez É. [En ligne]. 8 avr 2023. Guide pratique des injections sous-cutanées [cité le 16 mars 2024]. Disponible: <https://reussistonifsi.fr/guide-pratique-injections-sous-cutanees/>
91. European Medicines Agency. [En ligne]. 9 oct 2023. GONAL-f | [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gonal-f>
92. ANSM. [En ligne]. 7 sept 2023. Notice patient - DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67699931&typedoc=N>
93. Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E. Injection sous-cutanée. Dans: Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E, directeurs. *Fiches de soins infirmiers (5ème édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2015. DOI: 10.1016/B978-2-294-74334-4.50052-6
94. Mercier E. Ipsos [En ligne]. 13 mars 2007. Test de grossesse et condition de la femme [cité le 18 mars 2024]. Disponible: <https://www.ipsos.com/fr-fr/test-de-grossesse-et-condition-de-la-femme#>
95. Billaud S, Coulot D, Faure S. Les tests de grossesse : quelle valeur ajoutée pour la dispensation officinale ? *Actual Pharm.* 2015;54(551, Supplement):13-20. DOI: 10.1016/j.actpha.2015.09.023
96. Blin A. Le test de grossesse. *Actual Pharm.* 2023;62(630):59-60. DOI: 10.1016/j.actpha.2023.09.015
97. Kennedy CE, Yeh PT, Gholbzouri K, Narasimhan M. Self-testing for pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12(2):e054120. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054120
98. Clearblue. [En ligne]. 8 avr 2019. Tests de grossesse : tests digitaux, bâtonnets et kits numériques [cité le 18 mars 2024]. Disponible: <https://fr.clearblue.com/tests-de-grossesse>
99. Erdoğan K, Sanlier NT, Sanlier N. Are epigenetic mechanisms and nutrition effective in male and female infertility? *J Nutr Sci.* 2023;12:e103. DOI: 10.1017/jns.2023.62
100. Pillon F, Allaert F-A. Fertilité et grossesse, quel rôle pour la complémentation ? *Actual Pharm.* 2014;53(533):47-8. DOI: 10.1016/j.actpha.2013.12.012
101. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):80-95. DOI: 10.1093/humupd/dmp025
102. Manus J-M. Carence en vitamine B9 des femmes enceintes et risque d'AFTN. *Rev Francoph Lab.* 2023;2023(557):10. DOI: 10.1016/S1773-035X(24)00011-X
103. Dhombres F, Guilbaud L, de Saint-Denis T, Jouannic J-M. La prévention des dysraphismes en France par fortification alimentaire en acide folique. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2024;52(1):60-2. DOI: 10.1016/j.gofs.2023.10.007
104. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, et al. Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014;43(10):812-41. DOI: 10.1016/j.jgyn.2014.09.014
105. Fougere É. On vous demande, sachez répondre. *Actual Pharm.* 2024;63(634):12-3. DOI: 10.1016/j.actpha.2023.12.026
106. Dimitriadis F, Borgmann H, Struck JP, Salem J, Kuru TH. Antioxidant Supplementation on Male Fertility-A Systematic Review. *Antioxid Basel Switz.* 2023;12(4):836. DOI: 10.3390/antiox12040836
107. Dahan S, Khallouf R, Salcedo N, Taieb C, Gassia V. Connaissance du rôle des radicaux libres et des antioxydants dans la population générale française. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC.* 2023;3(8, Supplement 1):259-60. DOI: 10.1016/j.fander.2023.09.471

108. Sebbar E-H, Naji I, El Mezgueldi I, Choukri M. Le stress oxydatif, une agression cellulaire. *Actual Pharm.* 2023;62(626):36-7. DOI: 10.1016/j.actpha.2023.03.016
109. Łakoma K, Kukharuk O, Śliż D. The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility. *Nutrients.* 2023;15(5):1180. DOI: 10.3390/nu15051180
110. CHU clermont-ferrand. [En ligne]. 2023. Documents utiles [cité le 20 mars 2024]. Disponible: <https://www.chu-clermontferrand.fr/liste-services/reproduction-amp-ccos/documents-utiles>
111. Assurance maladie. [En ligne]. 12 févr 2024. Règles de prescription et de délivrance [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ameli.fr/puy-de-dome/etablissement/exercice-professionnel/prescriptions/medicaments-biosimilaires/regles-de-prescription-et-de-delivrance>
112. Wistim. [En ligne]. 2024. L'Application de Fertilité N°1 Suivi de Cycle et PMA [cité le 16 avr 2024]. Disponible: <https://www.wistim.com/>
113. Koumba CV. De l'épreuve de deuil au désir d'enfant : quand le symptôme d'infertilité secondaire fait sens. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2022; DOI: 10.1016/j.amp.2022.07.008
114. Lancelin-Huin N. Vision du psychologue sur l'assistance médicale à la procréation. *Actual Pharm.* 2024;63(634, Supplement):18-20. DOI: 10.1016/j.actpha.2023.12.019
115. Centre AMP CERES- Chataigneraie. PMA Clermont-Ferrand [En ligne]. 2022. Votre accompagnement [cité le 19 mars 2024]. Disponible: <https://pma-clermont-ferrand.fr/votre-accompagnement/>
116. European Medicines Agency. [En ligne]. 2023. Ovitrelle [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ovitrelle>
117. ANSM. [En ligne]. 2023. Notice patient - CLOMID 50 mg, comprimé [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65338028&typedoc=N>
118. ANSM. [En ligne]. 2020. Notice patient - FYREMADEL 0,25 mg/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61462270&typedoc=N>
119. European Medicines Agency. [En ligne]. 2023. Orgalutran [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orgalutran>
120. European Medicines Agency. [En ligne]. 2023. Cetrotide | European Medicines Agency [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cetrotide>
121. ANSM. [En ligne]. 2022. Notice patient - SYNAREL 0,2 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63954950&typedoc=N>
122. ANSM. [En ligne]. 2024. Notice patient - DECAPEPTYL 0,1 mg, poudre et solvant pour solution injectable (S.C.) - [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62842966&typedoc=N>
123. European Medicines Agency. [En ligne]. 2023. Pergoveris [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pergoveris>
124. European Medicines Agency. [En ligne]. 2024. Bemfola | [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bemfola>
125. ANSM. [En ligne]. 2023. Notice patient - MENOPUR 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62538194&typedoc=N#Ann3bEmballage>
126. ANSM. [En ligne]. 2021. Notice patient - MENOPUR 600 UI solution injectable en stylo prérempli [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62538194&typedoc=N#Ann3bEmballage>

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68060865&typedoc=N

127. European Medicines Agency. [En ligne]. 2023. Ovaleap [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ovaleap>

128. European Medicines Agency. [En ligne]. 2023. Puregon [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/puregon>

129. ANSM. [En ligne]. 2024. Notice patient - FOSTIMONKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61166549&typedoc=N>

130. ANSM. [En ligne]. 2022. Notice patient - FERTISTARTKIT 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable - [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66610050&typedoc=N>

# ANNEXE I : Fiches conseils de spécialités pharmaceutiques

## **OVITRELLE®** Choriogonadotrophine alpha

Solution injectable en seringue pré remplie

Dosage 250 µg

### INDICATION

Déclenchement de l'ovulation

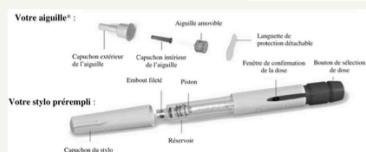
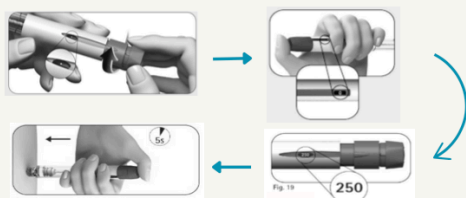
### CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C) 

Peut se conserver à température ambiante maximum 30 jours avant ouverture, à utiliser immédiatement après ouverture

### RÉALISATION DE L'INJECTION


- Retirer le capuchon, visser l'aiguille incluse, retirer le capuchon extérieur
- Retirer le capuchon intérieur de l'aiguille
- Purger le produit, tourner le bouton de dose jusqu'au "•"
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air, appuyer, vérifier que la dose est sur 0
- Sélectionner la dose 250 µg
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### EFFETS INDÉSIRABLES

- SHO, céphalée, douleur abdominale, nausée, vomissement
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### CONSEILS

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Sortir 5 à 10 min le stylo avant l'utilisation
- Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille après l'injection
- Prévoir une poubelle DASRI 

## **CLOMID®**

Citrate de clomifène

Comprimé sécable par voie orale

Dosage 50 mg

Boite de 5 à 10 comprimés

### INDICATION

Stimulation de la croissance des ovocytes

### CONSERVATION

À conserver à température ambiante

### CONSEILS

- Posologie : 1 à 2 comprimés par jour pendant 5 jours
- Avaler le comprimé avec un demi verre d'eau au même moment de la journée
- Si oubli de prise :
  - Ne pas prendre deux comprimés pour compenser le comprimé oublié
  - Prendre la dose suivante au moment habituel

### EFFETS INDÉSIRABLES

- Effet indésirable majoritaire : trouble visuel
  - flashes, névrite optique, diminution de l'acuité visuelle, douleur
  - Précaution particulière en cas de conduite
- Bouffée de chaleur, nausée, vomissement, céphalée, douleur musculaire, modification de l'humeur

(116), (117)

## **ORGALUTRAN<sup>®</sup>** Ganirélix (antagoniste GnRH)

Solution injectable en seringue pré remplie  
Dosage 0,25 mg

### INDICATION

Éviter l'ovulation spontanée

### CONSERVATION

Se conserve 3 ans à température ambiante avant  
ouverture

À utiliser immédiatement après ouverture

### RÉALISATION DE L'INJECTION

- Retirer le capuchon protecteur
- Purger la seringue en poussant sur le piston pour évacuer l'air
- Désinfecter la zone
- Pincer la zone (cuisse)
- Procéder à l'injection lentement selon un angle de 45°



### EFFETS INDÉSIRABLES

- SHO, céphalée, malaise, nausée
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### CONSEILS

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI
- Présence de latex
- Aiguilles et seringues fournies



## **FYREMADEL<sup>®</sup>** Acétate de ganirélix (antagoniste GnRH)

Solution injectable en seringue pré remplie  
Dosage 0,25 mg

### INDICATION

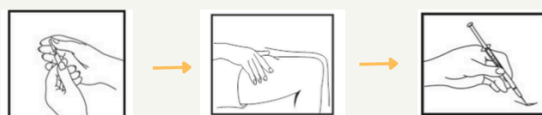
Éviter l'ovulation spontanée

### CONSERVATION

Ne nécessite pas de condition particulière de  
conservation

### RÉALISATION DE L'INJECTION

- Retirer le capuchon protecteur
- Purger la seringue en poussant sur le piston pour évacuer l'air
- Désinfecter la zone
- Pincer la zone (cuisse)
- Procéder à l'injection lentement selon un angle de 45°



### EFFETS INDÉSIRABLES

- SHO, céphalée
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### CONSEILS

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI
- Aiguilles et seringues fournies



**CETROTIDE**<sup>®</sup> Cétrotorélix  
(antagoniste GnRH)

Poudre et solvant pour solution injectable  
Dosage 0,25 mg

**INDICATION**

Éviter l'ovulation spontanée

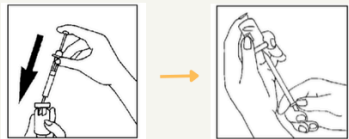
**CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C)

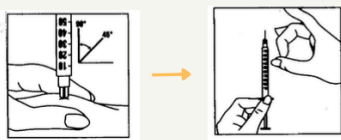
Peut se conserver à température ambiante maximum 3 mois avant ouverture, à utiliser immédiatement après ouverture

**RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Enfoncer l'aiguille jaune incluse la seringue à solvant
- Injecter le solvant dans le flacon, retourner pour diluer
- Aspirer la solution obtenue dans la seringue puis la retirer



- Remplacer l'aiguille de préparation par l'aiguille d'injection incluse (grise)
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



**EFFETS INDÉSIRABLES**

- SHO, céphalée
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

**CONSEILS**

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI
- Aiguilles et seringues fournies



**SYNAREL**<sup>®</sup> Acétate de nafaréline (agoniste GnRH)

Solution pour pulvérisation nasale  
Dosage 0,2 mg / dose (60 doses)

**INDICATION**

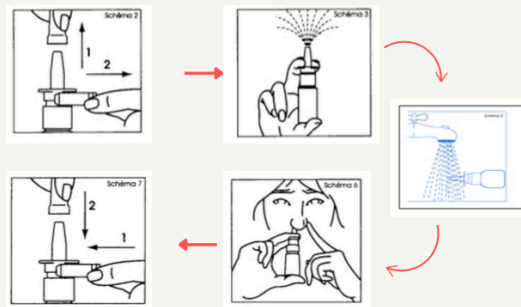
Éviter l'ovulation spontanée

**CONSERVATION**

À conserver à température ambiante

**RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Enlever le capuchon protecteur puis l'étirer de sécurité
- Amorcer le pulvérisateur, appuyer 7 à 10 fois
- Rincer le pulvérisateur, se moucher
- Placer l'embout du flacon dans une narine et boucher l'autre avec un doigt
- Garder le flacon vertical
- Appliquer une pression ferme en inspirant légèrement
- Retirer le pulvérisateur, renverser la tête quelques secondes
- Essuyer le pulvérisateur avec un mouchoir, replacer le capuchon et l'étrier de sécurité



**EFFETS INDÉSIRABLES**

- Bouffée de chaleur, acné, céphalée, douleur musculaire, modification de poids
- Réaction au site d'administration : irritation de la muqueuse nasale

(120), (121)

**DECAPEPTYL LP**<sup>®</sup> Triptoréline  
(agoniste GnRH)

Poudre et solvant (ampoule) pour suspension injectable  
Dosage 3 mg (IM)

**INDICATION**

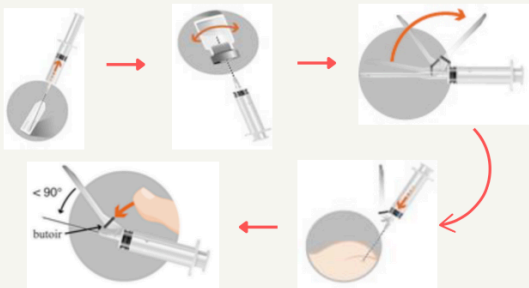
Éviter l'ovulation spontanée

**CONSERVATION**

À conserver à température ambiante  
À utiliser immédiatement après ouverture

**RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Monter l'aiguille incluse (longue sans système de sécurité) sur la seringue à solvant incluse
- Casser le haut de l'ampoule à solvant
- Prélever la totalité du solvant
- Injecter le solvant dans le flacon à poudre, retourner pour diluer
- Aspirer la solution obtenue dans la seringue puis retirer
- Remplacer l'aiguille de préparation par l'aiguille d'injection incluse (avec système de sécurité)
- Basculer le manchon de sécurité
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection
- Rebasculer le manchon de sécurité



**EFFETS INDÉSIRABLES**

- Céphalée, douleur abdominale, acné, prise de poids, nausée, malaise, bouffée de chaleur
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

**CONSEILS**

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI
- Aiguille et seringue fournies



**DECAPEPTYL**<sup>®</sup> Triptoréline  
(agoniste GnRH)

Poudre et solvant (ampoule) pour suspension injectable  
Dosage 0,1 mg (SC)

**INDICATION**

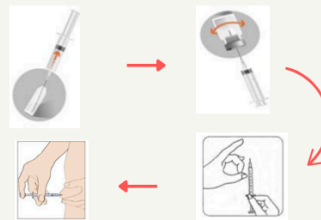
Éviter l'ovulation spontanée

**CONSERVATION**

À conserver à température ambiante  
À utiliser immédiatement après ouverture

**RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Monter l'aiguille rose (18G) non incluse sur la seringue non incluse (1mL ou 2,5 mL)
- Casser le haut de l'ampoule à solvant, prélever la totalité du solvant
- Injecter le solvant dans le flacon à poudre, retourner pour diluer
- Aspirer la solution obtenue dans la seringue puis retirer
- Remplacer l'aiguille de préparation par l'aiguille d'injection orange (25G) non incluse
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



**EFFETS INDÉSIRABLES**

- Céphalée, douleur abdominale, acné, prise de poids, nausée, malaise, bouffée de chaleur
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

**CONSEILS**

- Les aiguilles et seringue ne sont pas fournies : Aiguille 18G (rose) + 25G (orange) + seringue de 1ml ou 2,5mL (si double dose)
- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI





## **PERGOVERIS<sup>®</sup>** Follitrophine alpha (FSH)

Solution injectable en seringue pré remplie

Dosage 300 UI, 450 UI, 900 UI

### **INDICATION**

Stimulation de la croissance des ovocytes

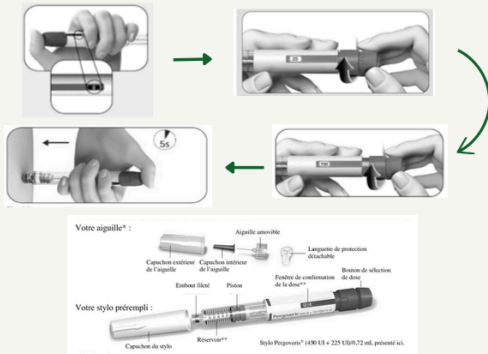
### **CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C)

Peut se conserver à température ambiante maximum 28 jours après ouverture

### **RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Retirer le capuchon, visser l'aiguille incluse, retirer le capuchon extérieur
- Retirer le capuchon intérieur de l'aiguille
- Vérifier que la dose est sur 0
- Purger le produit, tourner le bouton de dose jusqu'à la dose 25 UI
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air, appuyer, vérifier que la dose est sur 0
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### **EFFETS INDÉSIRABLES**

- SHO, céphalée, douleur abdominale, nausée, vomissement
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### **CONSEILS**

- Sortir 30 min le stylo avant l'utilisation
- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille après l'injection
- Prévoir une poubelle DASRI



## **BEMFOLA<sup>®</sup>** Follitrophine alpha (FSH)

Solution injectable en stylo pré rempli

Dosage 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI, 450 UI

### **INDICATION**

Stimulation de la croissance des ovocytes

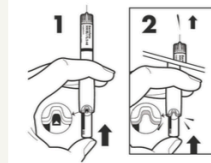
### **CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C)

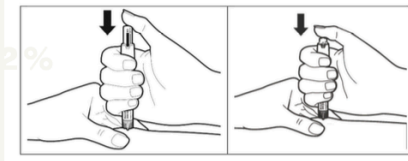
Peut se conserver à température ambiante maximum 3 mois avant ouverture, à utiliser immédiatement après ouverture

### **RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Préparer et visser une des aiguilles à usage unique incluses dans la boîte
- Amorcer le stylo en appuyant sur le bouton poussoir



- Sélectionner la dose à injecter en tournant le bouton poussoir
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### **EFFETS INDÉSIRABLES**

- SHO, céphalée, kyste ovarien, acné, prise de poids
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### **CONSEILS**

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Sortir 5 à 10 min le stylo avant l'utilisation
- Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille après l'injection
- Prévoir une poubelle DASRI



(123), (124)

## **GONAL-F<sup>®</sup>** Follitrophine alpha (FSH)

Poudre et solvant pour solution injectable  
Dosage 75 UI, 1050 UI

### **INDICATION**

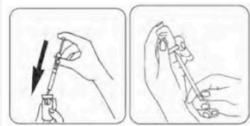
Stimulation de la croissance des ovocytes

### **CONSERVATION**

À conserver à température ambiante pendant 3 ans  
(dosage 75 UI), 2 ans (1050 UI)  
à utiliser immédiatement après ouverture (75 UI), 28 J (1050 UI)

### **RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Monter l'aiguille incluse pour la préparation sur la seringue à solvant
- Injecter le solvant dans le flacon, retourner pour diluer
- Aspirer la solution obtenue dans la seringue puis la retirer



- Remplacer l'aiguille de préparation par l'aiguille d'injection incluse (plus fine)
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### **EFFETS INDÉSIRABLES**

- SHO, céphalée, kyste ovarien, acné, prise de poids
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### **CONSEILS**

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI




## **GONAL-F<sup>®</sup>** Follitrophine alpha (FSH)

Solution injectable en stylo pré rempli  
Dosage 150 UI, 300 UI, 450 UI, 900 UI

### **INDICATION**

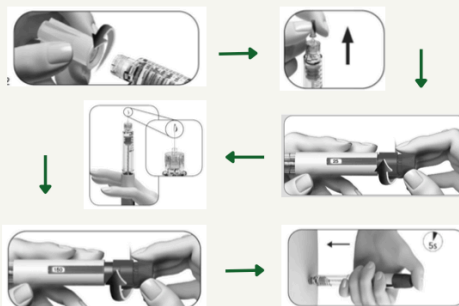
Stimulation de la croissance des ovocytes

### **CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C)   
Peut se conserver à température ambiante maximum 3 mois avant  
ouverture et 28 jours après ouverture

### **RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Vérifier que la fenêtre de confirmation est à 0
- Monter l'aiguille incluse, sur le stylo à l'aide du capuchon de protection et retirer l'embout vert
- Purger le stylo en sélectionnant la dose 25 UI
- Sélectionner la dose à injecter
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection
- Retirer l'aiguille à l'aide du capuchon de protection



### **EFFETS INDÉSIRABLES**

- SHO, céphalée, kyste ovarien, acné, prise de poids
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### **CONSEILS**

- Il est possible de revenir en arrière pour choisir la dose
- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Attendre 5 secondes avant de retirer l'aiguille
- Prévoir une poubelle DASRI



## MENOPUR<sup>®</sup> Follitrophine alpha (FSH)

Poudre et solvant pour solution injectable  
Dosage 75 UI, 600 UI

### INDICATION

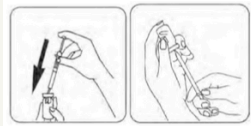
Stimulation de la croissance des ovocytes

### CONSERVATION

À conserver à température ambiante pendant 3 ans  
(dosage 75 UI), 2 ans (600 UI)  
à utiliser immédiatement après ouverture (75 UI), jusqu'à 28 jours  
au réfrigérateur (600 UI)

### RÉALISATION DE L'INJECTION

- Monter l'aiguille incluse pour la préparation sur la seringue à solvant
- Injecter le solvant dans le flacon, retourner pour diluer
- Aspirer la solution obtenue dans la seringue puis la retirer



- Remplacer l'aiguille de préparation par l'aiguille d'injection incluse (plus fine)
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### EFFETS INDÉSIRABLES

- SHO, céphalée, douleur abdominale, douleur pelvienne, nausée
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### CONSEILS

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI




## MENOPUR<sup>®</sup> Follitrophine alpha (FSH)

Solution injectable en stylo pré rempli  
Dosage 600 UI, 1200 UI

### INDICATION

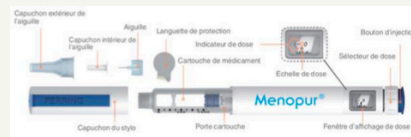
Stimulation de la croissance des ovocytes

### CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C)   
Peut se conserver à température ambiante maximum 3 mois avant  
ouverture et 28 jours après ouverture

### RÉALISATION DE L'INJECTION

- Retirer le capuchon, visser l'aiguille incluse, retirer le capuchon extérieur
- Retirer le capuchon intérieur de l'aiguille
- Purger le produit, tourner le bouton de dose jusqu'à la " "
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air, appuyer, vérifier que la dose est sur 0
- Sélectionner la dose à injecter
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### EFFETS INDÉSIRABLES

- SHO, céphalée, douleur abdominale, douleur pelvienne, nausée
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### CONSEILS

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Attendre 8 secondes avant de retirer l'aiguille
- Prévoir une poubelle DASRI



(125), (126)

## **OVALEAP<sup>®</sup>** Follitrophine alpha (FSH)

Cartouche pour solution injectable

Dosage 300 UI, 450 UI, 900 UI

### INDICATION

Stimulation de la croissance des ovocytes

### CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C) 

Peut se conserver à température ambiante maximum 3 mois avant ouverture et 28 jours après ouverture

### RÉALISATION DE L'INJECTION

- Dévisser le stylo
  - 300 UI , 450 UI : sortir le piston et appuyer la cartouche dessus
  - 900 UI : rentrer le piston, insérer la cartouche dans le corps transparent, visser
- Vérifier que le stylo est bien sur 0
- Visser l'aiguille incluse, purger le stylo avec une dose de 12,5 UI
- Sélectionner la dose à injecter
- Désinfecter la zone, procéder à l'injection via le bouton injecteur sur le stylo



### EFFETS INDÉSIRABLES

- SHO, céphalée, kyste ovarien, acné, prise de poids
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### CONSEILS

- Sortir 5 à 10 min le stylo/cartouche avant l'utilisation
- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Attendre 10 secondes avant de retirer l'aiguille après l'injection
- Prévoir une poubelle DASRI
- Prévoir un stylo Ovaleap pen



## **PUREGON<sup>®</sup>** Follitrophine alpha (FSH)

Cartouche pour solution injectable

Dosage 300 UI, 600 UI, 900 UI

### INDICATION

Stimulation de la croissance des ovocytes

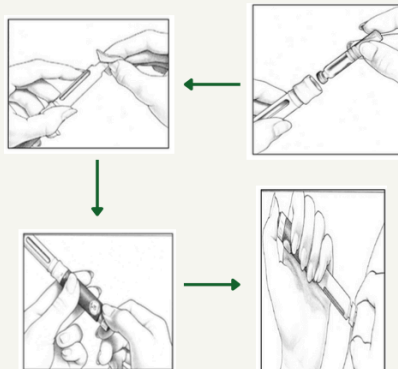
### CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C) 

Peut se conserver à température ambiante maximum 3 mois avant ouverture et 28 jours après ouverture

### RÉALISATION DE L'INJECTION

- Dévisser le stylo, insérer la cartouche
- Désinfecter le bout de la cartouche
- Visser l'aiguille incluse
- Purger le stylo avec une faible dose
- Sélectionner la dose à injecter
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### EFFETS INDÉSIRABLES

- SHO, céphalée, douleur abdominale, douleur pelvienne
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### CONSEILS

- Sortir 30 min le stylo/cartouche avant l'utilisation
- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Attendre 10 secondes avant de retirer l'aiguille après l'injection
- Prévoir une poubelle DASRI
- Prévoir un stylo Puregon pen



## **FOSTIMONKIT**<sup>®</sup> Follitrophine alpha (FSH)

Poudre et solvant pour solution injectable

Dosage 75 UI, 150 UI

### **INDICATION**

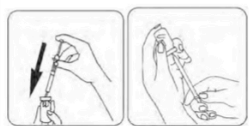
Stimulation de la croissance des ovocytes

### **CONSERVATION**

À conserver à température ambiante  
à utiliser immédiatement après ouverture

### **RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Monter l'aiguille incluse (longue) sur la seringue à solvant pré remplie
- Injecter le solvant dans le flacon, retourner pour diluer
- Aspirer la solution obtenue dans la seringue puis la retirer



- Remplacer l'aiguille de préparation par l'aiguille d'injection incluse (plus fine)
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### **EFFETS INDÉSIRABLES**

- SHO, céphalée, ballonnement, constipation,
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

### **CONSEILS**

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI



## **FERTISTARTKIT**<sup>®</sup> Follitrophine alpha (FSH)

Poudre et solvant pour solution injectable

Dosage 75 UI, 150 UI, 900 UI

### **INDICATION**

Stimulation de la croissance des ovocytes

### **CONSERVATION**

75 UI et 150 UI : À conserver à température ambiante

À utiliser immédiatement après ouverture

900 UI : À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C)

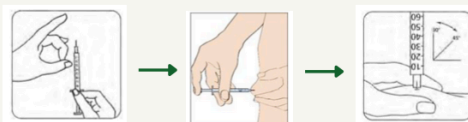
Se conserve à température ambiante 28 jours après ouverture

### **RÉALISATION DE L'INJECTION**

- Monter l'aiguille incluse pour la préparation sur la seringue à solvant pré remplie (longue)
- Injecter le solvant dans le flacon, retourner pour diluer
- Aspirer la solution obtenue dans la seringue puis la retirer



- Remplacer l'aiguille de préparation par l'aiguille d'injection incluse (plus courte et fine)
- Tapoter la seringue pour chasser les bulles d'air
- Désinfecter la zone et procéder à l'injection



### **EFFETS INDÉSIRABLES**

- SHO, céphalée, ballonnement, constipation, fatigue, nausée
- Réaction au site d'injection : douleur, rougeur, hématome, gonflement

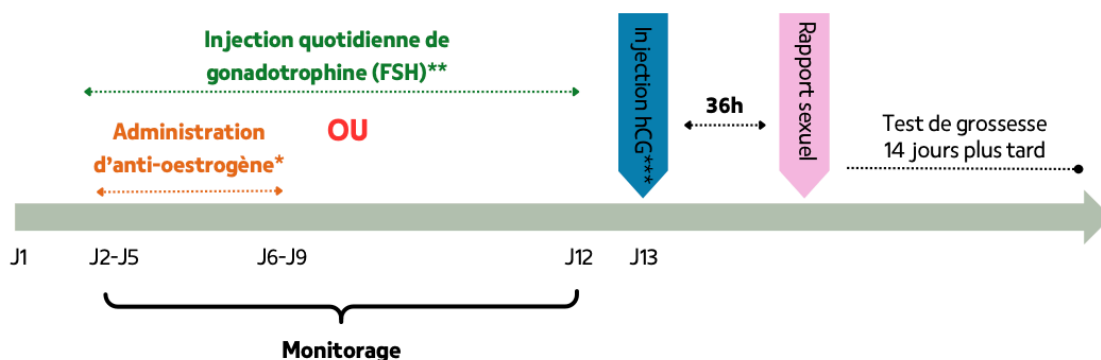
### **CONSEILS**

- Les tampons d'alcools ne sont pas fournis
- Retirer immédiatement après injection
- Prévoir une poubelle DASRI



# ANNEXE II : Les différents protocoles de stimulation

## Stimulation ovarienne simple



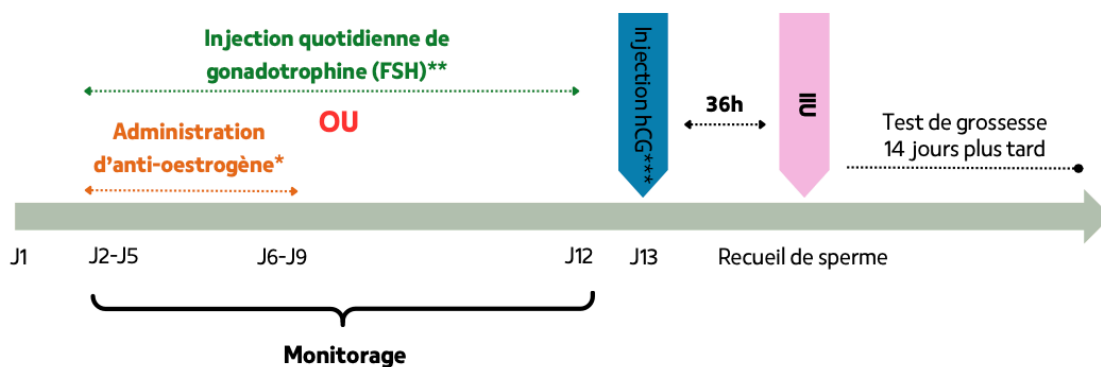
\*Clomid®

\*\*Bemfola®, Fostimon®, Gonal-F®, Menopur®, Ovaleap®, Puregon®, Fertistart®, Pergoveris®

\*\*\*Ovitrelle®

**Monitoring : suivi échographique et sanguin**

## Insémination intra-utérine (IIU)



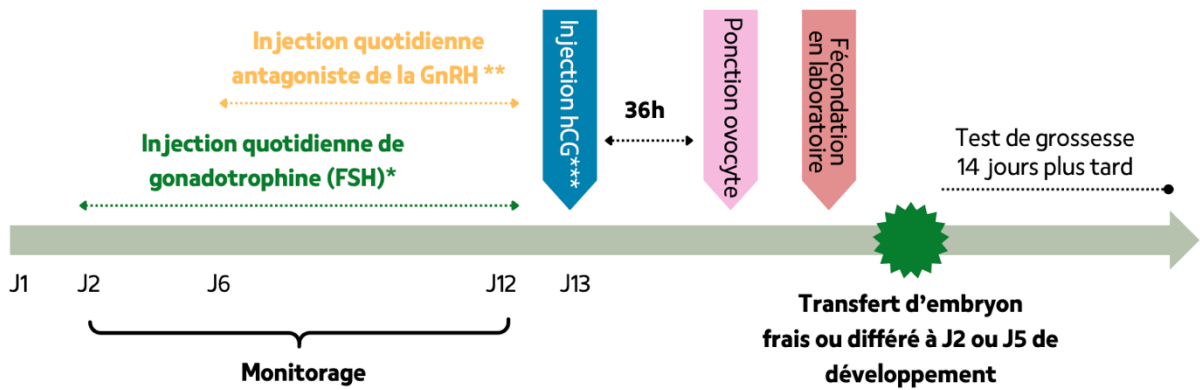
\*Clomid®

\*\*Bemfola®, Fostimon®, Gonal-F®, Menopur®, Ovaleap®, Puregon®, Fertistart®, Pergoveris®

\*\*\*Ovitrelle®

**Monitoring : suivi échographique et sanguin**

## Protocole antagoniste



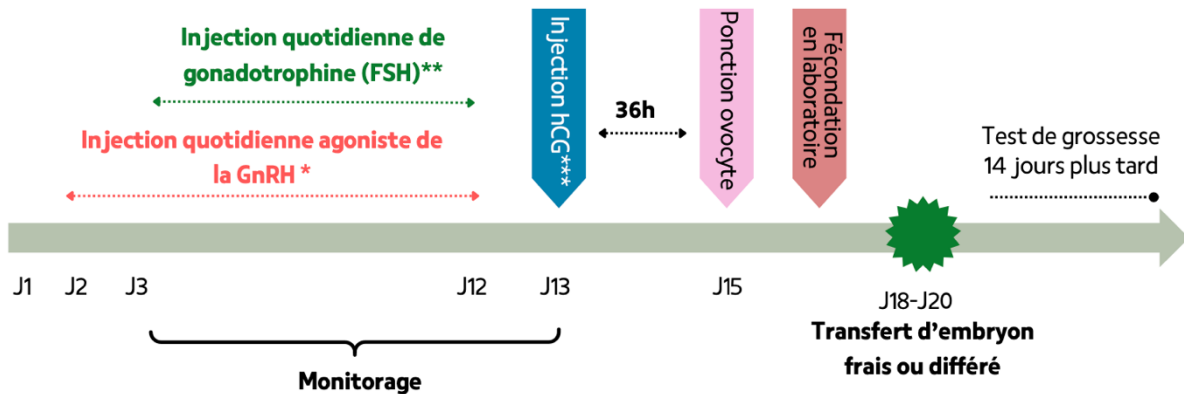
\*Bemfol® , Fostimon® , Gonal-F® , Menopur® , Ovaleap® , Puregon® , Fertistart® , Pergoveris®

\*\* Fyremadel® , Cetrotide® , Orgalutran®

\*\*\*Ovitrelle®

**Monitoring : suivi échographique et sanguin**

## Protocole agoniste court



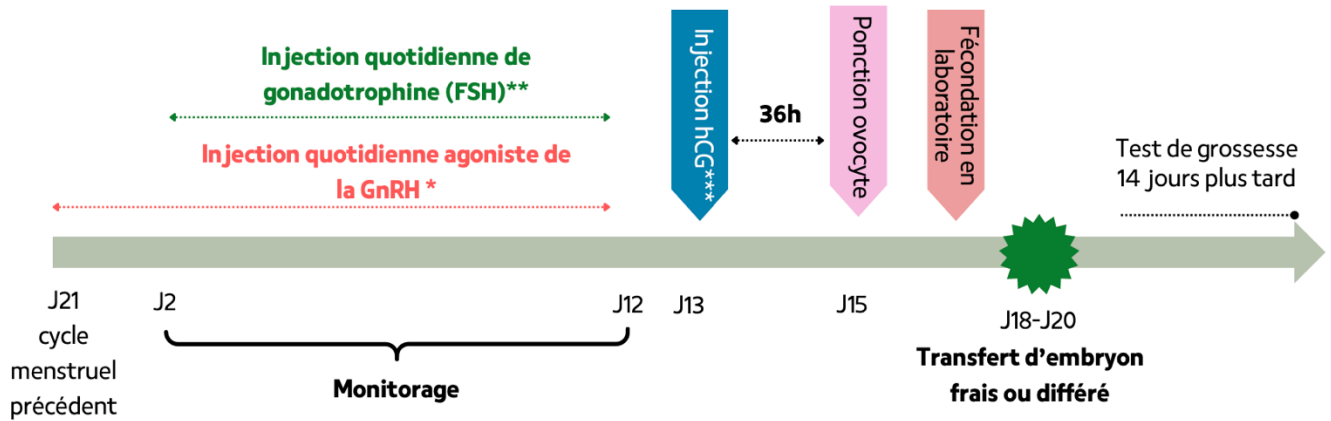
\*Synarel®, Décapeptyl®

\*\*Bemfol®, Fostimon®, Gonal-F®, Menopur®, Ovaleap®, Puregon®, Fertistart®, Pergoveris®

\*\*\*Ovitrelle®

**Monitoring : suivi échographique et sanguin**

## Protocole agoniste long.



\*Synarel®, Décapeptyl®

\*\*Bemfola®, Fostimon®, Gonal-F®, Menopur®, Ovaleap®, Puregon®, Fertistart®, Pergoveris®

\*\*\*Ovitrelle®

**Monitorage : suivi échographique et sanguin**



---

# SERMENT DE GALIEN

---

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés
- D'actualiser mes connaissances
- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé
- 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## **Résumé**

Cette thèse illustre l'accompagnement du pharmacien d'officine lors d'un parcours d'assistance médicale à la procréation. Elle retrace l'histoire de la procréation médicalement assistée et les avancées scientifiques au cours des dernières décennies accompagnée d'une parenthèse juridique compte tenu de l'évolution récente des lois et de l'accès à ces pratiques. Les chiffres de la fertilité sont abordés via des données épidémiologiques mondiales et françaises. Un point sur la physiologie de la reproduction ainsi que les causes d'infertilités est effectué. La première consultation d'un couple est détaillée au regard de l'accroissement des demandes d'entrée dans un parcours de PMA. Chaque technique pratiquée en France est développée : la stimulation ovarienne, l'insémination intra utérine, la fécondation in vitro, l'insémination intra cytoplasmique de spermatozoïdes, le transfert d'embryon frais et différé ainsi que toutes les modalités de suivis et de prise en charge. Enfin l'accompagnement du pharmacien d'officine est souligné grâce à ses nombreux conseils dans des domaines variés tels que l'explication de dispositifs médicaux (test de grossesse et auto-injection en sous cutanée), l'alimentation, l'accompagnement émotionnel tout au long du parcours ainsi que le cœur de son métier, la délivrance d'ordonnance typique et les conseils associés à chaque spécialité.

## **Mots-clés**

- Techniques de reproduction assistée
- Technique de reproduction
- Infertilité
- Induction d'ovulation
- Insémination artificielle
- Fécondation in vitro
- Insémination intra cytoplasmique de spermatozoïde
- Transfert d'embryon
- Pharmacien