

Année universitaire 2012-2013

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

THIBAUT Noémie

ne le 11 juillet 1986 à Dinan (22)

soutenue publiquement le 4 décembre 2012

**L'assistance médicale à la procréation chez la
femme : le rôle du pharmacien d'officine.**

JURY :

Président : M. Sébastien FAURE
Directeur : Mme Pascale MAY-PANLOUP
Membre : Mme Élise TRITSCH





ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée THIBAUT Noémie, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport.

Signature : Noémie Thibault

Liste des enseignants

Année Universitaire 2012-2013

PROFESSEURS

Disciplines

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
BOUET Gilles	Chimie Physique Générale et Minérale
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
FOUSSARD Françoise	Biochimie Générale et Clinique
JARDEL Alain	Physiologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie et Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
MAURAS Yves	Toxicologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFERENCES

ANNAIX Véronique
BASTIAT Guillaume
BAGLIN Isabelle
BATAILLE Nelly
BENOIT Jacqueline
CLÈRE Nicolas
CORVEZ Pol
DERBRE Séverine

Disciplines

Biochimie Générale et Clinique
Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
Pharmaco - Chimie
Biologie Cellulaire et Moléculaire
Pharmacologie et Pharmacocinétique
Pharmacologie
Sémiologie
Pharmacognosie

MAITRES DE CONFERENCES

DUBREUIL Véronique
ÉVEILLARD Matthieu
FAURE Sébastien
FLEURY Maxime
GALLAND Françoise
GIRAUD Sandrine
GUILLET David
HELESBEUX Jean-Jacques
JOLIVET Jean-Paul
KHAN Mustayeen
LAGARCE Frédéric
LANDREAU Anne
LARCHER Gérard
LE RAY Anne-Marie
LICZNAR Patricia
MALLET Marie-Sabine
MAROT Agnès
MILTGEN-LANCELOT Caroline

NAIL BILLAUD Sandrine
OGER Jean-Michel
PECH Brigitte
SCHINKOVITZ Andréas
TRICAUD Anne

A.H.U.

SPIESSER-ROBELET Laurence

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline
ROUX Martine

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

GENARD Nicole
LECOMTE Stéphane

Disciplines

Chimie Analytique
Bactériologie - Virologie
Pharmacologie Physiologie
Immunologie
Biophysique
Biologie moléculaire et cellulaire
Chimie Analytique
Chimie Organique
Biophysique
Chimie Générale et Minérale
Pharmacotechnie-Biopharmacie
Botanique
Biochimie Générale et Clinique
Valorisation des substances naturelles
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Parasitologie et Mycologie médicale
Management et gestion des organisations de santé
Immunologie
Chimie
Pharmacotechnie
Pharmacognosie
Biologie Cellulaire

Disciplines

Pharmacie clinique et Éducation
Thérapeutique

Disciplines

Economie – Gestion
Espagnol

Anglais
Anglais

Remerciements

À ma directrice de thèse, le Docteur Pascale May-Panloup, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour.

À Mme Tritsch Élise, qui m'a soutenue pendant les mois d'écritures de ce document ainsi qu'à Mr Tritsch avec qui j'ai appris beaucoup et à toute l'équipe de la pharmacie Rive Sud qui me manque.

À Mr Sébastien Faure, maître de conférence à l'UFR sciences pharmaceutiques d'Angers, d'avoir accepté d'être le président du jury de soutenance et pour vos cours et vos conseils pendant mes études.

Aux professeurs de la faculté de pharmacie d'Angers qui m'ont supporté pendant toutes ces années et qui m'ont beaucoup appris : Mlle Pech, Mme Mallet, Mlle Landreau...

À mes parents et à ma sœur qui m'ont suivi pendant mes années d'études et soutenu malgré les moments difficiles de la vie.

À mes amis, Mathieu, Léa, Lolo, Romain, Éléonora, Céline, merci d'être présents.

À Lucie, merci de m'avoir botté les fesses pendant l'écriture de la thèse et pour ton aide précieuse pour les corrections. Merci d'être présente.

À ma juju avec qui je ne pourrai pas partager ce moment et qui me manque.

À mes amis de fac, Caro, Didi, Bailleux, Zilou, Pedro, Saumon, Élise, Joubi, Eve-Anne et pleins d'autres : finalement j'aimerai revenir en arrière et retourner en cours à vos côtés.

Et pour finir, à Grégory, d'être arrivé dans ma vie : on va pouvoir en profiter.

Petit clin d'œil à Audrey, merci pour l'impression.

Table des matières

Introduction	14
1. Rappels physiologiques.....	15
1.1. L'appareil génital féminin	15
1.2. L'ovogénèse.....	16
1.3. La folliculogénèse.....	17
1.4. Le cycle ovarien.....	18
1.5. La fécondation	20
1.6. La segmentation.....	20
1.7. L'implantation	21
2. Infertilité : diagnostic et bilan.....	22
2.1. Épidémiologie et définitions.....	22
2.2. Étiologies	23
2.2.1. Les causes chez la femme	23
2.2.1.1. Les troubles de l'ovulation.....	23
2.2.1.1.1. L'insuffisance ovarienne.....	23
2.2.1.1.2. Les dystrophies ovariennes	23
2.2.1.1.3. L'hyperprolactinémie.....	24
2.2.1.1.4. Le LUF syndrome	24
2.2.1.1.5. Les dérèglements hypothalamo-hypophysaire.....	25
2.2.1.2. Les anomalies utérines	25
2.2.1.2.1. Les malformations	25
2.2.1.2.2. Les synéchies	25
2.2.1.2.3. Le fibrome.....	26
2.2.1.3. L'endométriose	26
2.2.1.4. Les anomalies des trompes	27
2.2.1.4.1. Les origines infectieuses	27
2.2.1.4.2. L'origine iatrogène.....	27
2.2.1.4.3. Les origines diverses.....	27
2.2.1.5. Les anomalies de la glaire cervicale	27
2.2.2. Les causes chez l'homme	28

2.3.2.1.	L'azoospermie [7] [26]	28
2.3.2.1.1.	L'azoospermie sécrétoire	28
2.3.2.1.2.	L'azoospermie excrétoire.....	28
2.3.2.2.	L'oligo-astheno-tératospermie	29
2.3.3.	Les causes mixtes	29
2.3.4.	Les facteurs influençant sur la fertilité	29
2.4.	Bilan d'infertilité	31
2.4.1.	Le bilan féminin	31
2.4.1.1	L'interrogatoire	31
2.4.1.2	Dosages hormonaux	31
2.4.1.3	Echographie avec Compte des Follicules Antraux (CFA).....	32
2.4.1.4	L'hystérosalpingographie (HSG).....	32
2.4.2.	Le bilan masculin	32
2.4.2.1	L'interrogatoire	32
2.4.2.2	Le spermogramme.....	33
2.4.2.3	Le spermocytogramme.....	33
2.4.2.4	La spermoculture.....	33
3.	Prise en charge des patientes sous assistance médicale à la procréation	34
3.1.	Stimulation monofolliculaire	34
3.1.1.	Principe général.....	34
3.1.2.	Les protocoles	35
3.1.2.1.	Le citrate de clomifène : Clomid®	35
3.1.2.2.	Les gonadotrophines	35
3.1.2.3.	La pompe à GnRH	36
3.1.3.	L'Insémination Intra-Utérine (IIU)	36
3.2.	Stimulation plurifolliculaire	37
3.2.1.	Principe général.....	37
3.2.2.	Les protocoles	38
3.2.2.1	Protocoles associant gonadotrophines et agonistes de la LH-RH.....	38
3.2.2.1.1	Protocole long	38
3.2.2.1.2	Protocole court	39
3.2.2.2	Protocoles associant gonadotrophines et antagonistes à la LH-RH.....	39
3.2.2.2.1	Protocole à dose unique	39
3.2.2.2.2	Protocole à doses multiples.....	39

3.2.3.	La Fécondation In Vitro [7] [8] [15]	40
3.2.3.1	La stimulation ovarienne.....	40
3.2.3.2	La ponction ovocytaire.....	40
3.2.3.3	Le recueil des spermatozoïdes	41
3.2.3.4	La culture embryonnaire	41
3.2.3.5	Le transfert des embryons	42
3.2.3.6	Résultat	43
3.2.4.	La fécondation in vitro avec micro-injection (ICSI)	44
3.3.	Les médicaments utilisés	45
3.3.1.	Les anti-œstrogènes.....	45
3.3.1.1.	Mécanisme d'action	45
3.3.1.3.	Contre-indications.....	46
3.3.1.4	Effets indésirables	46
3.3.1.5	Pharmacocinétique.....	46
3.3.1.6	Surveillance et prescription.....	46
3.3.2.	Les gonadotrophines	47
3.3.2.1	La FSH urinaire.....	47
3.3.2.1.1	Présentation de la spécialité.....	47
3.3.2.1.2	Mécanisme d'action.....	47
3.3.2.1.3	Indications	48
3.3.2.1.4	Contre-indications	48
3.3.2.1.5	Effets indésirables.....	48
3.3.2.1.6	Pharmacocinétique.....	49
3.3.2.1.7	Surveillance et prescription	49
3.3.2.2	Les FSH recombinantes [42] [45] [46]	49
3.3.2.2.1	Présentation des spécialités.....	49
3.3.2.2.2	Mécanisme d'action.....	50
3.3.2.2.3	Indications	51
3.3.2.2.4	Contre-indications	51
3.3.2.2.5	Effets indésirables.....	51
3.3.2.2.6	Pharmacocinétique.....	51
3.3.2.2.7	Surveillance et prescription	52
3.3.2.3	Quelles différences entre les deux types de FSH ?	52
3.3.2.4	L'association FSH/LH.....	52
3.3.2.4.1	Luveris®	52

3.3.2.4.2	Pergoveris®	53
3.3.2.4.3	Menopur®	54
3.3.3.	Les analogues de la LH-RH	55
3.3.3.1.	Les agonistes de la LH-RH	55
3.3.3.1.1	Decapeptyl® [42] [51] [52]	55
3.3.3.1.1.1	Présentation de la spécialité.....	55
3.3.3.1.1.2	Mécanisme d'action.....	55
3.3.3.1.1.3	Indications	56
3.3.3.1.1.4	Contre-indications	56
3.3.3.1.1.5	Effets indésirables.....	56
3.3.3.1.1.6	Pharmacocinétique.....	56
3.3.3.1.1.7	Surveillance et prescription	57
3.3.3.1.2	Synarel® [53].....	57
3.3.3.1.2.1	Présentation de la spécialité.....	57
3.3.3.1.2.2	Mécanisme d'action.....	57
3.3.3.1.2.3	Indications	57
3.3.3.1.2.4	Contre-indications	57
3.3.3.1.2.5	Effets indésirables.....	58
3.3.3.1.2.6	Pharmacocinétique.....	58
3.3.3.1.2.7	Recommandations	58
3.3.3.2.	Les antagonistes de la LH-RH	59
3.3.3.2.1	Cétrotide® et Orgalutran® [42] [54] [55].....	59
3.3.3.2.1.1	Présentation des spécialités.....	59
3.3.3.2.1.2	Mécanisme d'action.....	59
3.3.3.2.1.3	Indications	59
3.3.3.2.1.4	Contre-indications	60
3.3.3.2.1.5	Effets indésirables.....	60
3.3.3.2.1.6	Pharmacocinétique.....	60
3.3.3.2.1.7	Surveillance et prescription	60
3.3.4.	Les médicaments annexes	61
3.3.4.1	Le déclenchement de l'ovulation	61
3.3.4.1.1	Ovitrelle® [42] [56]	61
3.3.4.1.1.1	Présentation de la spécialité.....	61
3.3.4.1.1.2	Mécanisme d'action.....	61
3.3.4.1.1.3	Indication	61

3.3.4.1.1.4	Contre-indications	62
3.3.4.1.1.5	Effets indésirables.....	62
3.3.4.1.1.6	Pharmacocinétique.....	62
3.3.4.1.1.7	Surveillance et prescription	63
3.3.4.1.2	Gonadotrophine Chorionique Endo® [42]	63
3.3.4.1.2.1	Présentation de la spécialité.....	63
3.3.4.1.2.2	Mécanisme d'action.....	63
3.3.4.1.2.3	Indication	64
3.3.4.1.2.4	Contre-indications	64
3.3.4.1.2.5	Effets indésirables.....	64
3.3.4.1.2.6	Pharmacocinétique.....	64
3.3.4.1.2.7	Surveillance et prescription	65
3.3.4.2	La progestérone [42]	65
3.3.4.2.1	Présentation.....	65
3.3.4.2.2	Mécanisme d'action	65
3.3.4.2.3	Indications et posologie	65
3.3.4.2.4	Contre-indication	66
3.3.4.2.5	Effets indésirables	66
3.3.4.2.6	Pharmacocinétique	66
4.	Rôle du pharmacien d'officine.....	67
4.1	Avant la prise en charge	67
4.1.1	Diminuer les facteurs de risques	67
4.1.1.1	L'âge	67
4.1.1.2	Le stress	67
4.1.1.3	Le tabac	68
4.1.1.4	Le poids.....	68
4.1.2	Connaître son cycle menstruel	69
4.2	Pendant la prise en charge	69
4.2.1	La formation des équipes officinales.....	69
4.2.2	Une ordonnance de traitement d'AMP.....	70
4.2.3	Les conseils aux patientes	71
	Conclusion.....	74

Annexes	75
Annexe 1 : Médicaments induisant une hyperprolactinémie.....	75
Annexe 2 : L'Indice de Masse Corporelle.....	76
Annexe 3 : Bilan féminin du CHU d'Angers	77
Annexe 4 : Bilan masculin du CHU d'Angers	78
Annexe 5 : Classification de David modifiée	79
Annexe 6 : Tableau récapitulatif des médicaments de l'AMP	80
Annexe 7 : Exemple d'ordonnance du CHU d'Angers de stimulation plurifolliculaire.	81
Annexe 8 : Exemple d'ordonnance du CHU d'Angers de déclenchement de l'ovulation ...	82
Annexe 9 : Injection sous-cutanée.....	83
Bibliographie.....	84

Table des figures

Figure n°1 : Schéma de l'appareil génital féminin.....	14
Figure n°2 : Schéma général de l'ovogénèse.....	15
Figure n°3 : Schéma de la folliculogénèse.....	17
Figure n°4: Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.....	18
Figure n°5 : Schéma des différents évènements du cycle ovarien.....	20
Figure n°6 : Schéma de segmentation et nidation de l'œuf.....	21
Figure n°7 : Schéma d'insémination.....	37
Figure n°8 : Ponction transvaginale.....	41
Figure n°9 : Schéma des étapes de la FIV.....	43
Figure n°10 : Photo du conditionnement Fostimon [®] , en 2012.....	47
Figure n°11 : Photo d'un des conditionnements de Gonal-f [®] en 2012.....	50
Figure n°12 : Conditionnement du Puregon [®] en 2012.....	50
Figure n°13 : Conditionnement de Luveris [®] en 2012.....	53
Figure n°14 : Conditionnement de Menopur [®] en 2012.....	54
Figure n°15 : Conditionnement d'un des conditionnement du Décapeptyl [®] en 2012.....	55
Figure n°16 : Conditionnement d'Orgalutran [®] en 2012.....	59
Figure n°17 : Conditionnement Gonadotrophine Chorionique Endo [®] en 2012.....	63

Introduction

L'Assistance Médicale à la Procréation permet d'aider les couples ne pouvant pas avoir d'enfants naturellement.

L'insémination, première technique à avoir été utilisée est apparue au 18^{ème} siècle en Ecosse puis est arrivée en France au 19^{ème} siècle.

En 1982 a eu lieu en France la naissance du premier bébé après Fécondation In Vitro et les techniques se sont progressivement modernisées et complexifiées grâce à de nouveaux médicaments. De la stimulation monofolliculaire avec le Clomid[®] à la stimulation plurifolliculaire par les gonadotrophines et les analogues de la GnRH, de nombreuses années se sont écoulées.

Ces médicaments étant dispensés à l'officine, le pharmacien d'officine fait parti du parcours d'un couple infertile et y joue un rôle indispensable.

Ce présent document fait le bilan des pratiques généralement utilisées en France et plus précisément au CHU d'Angers. De plus, ce document met en exergue le rôle fondamental du pharmacien d'officine dans la dispensation des traitements pour lutter contre l'infertilité.

Dans la première partie, les rappels physiologiques permettront de comprendre la physiologie du corps d'une femme, le rôle des hormones sécrétées ainsi que le déroulement de la fécondation. Les causes, les facteurs de risque de l'infertilité ainsi que le bilan nécessaire au diagnostic seront traités dans la seconde partie. Ensuite, les différentes techniques de l'assistance médicale à la procréation seront décrites ainsi que les différents protocoles et les divers médicaments utilisés. La dernière partie expliquera ce que le pharmacien d'officine peut apporter aux femmes désirant un enfant avant la mise en place d'un traitement puis le rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance du traitement contre l'infertilité avec les conseils associés qu'il doit donner.

1. Rappels physiologiques

La première partie permet de rappeler la constitution de l'appareil génital féminin, la production des gamètes, le déroulement du cycle menstruel ainsi que les étapes de la fécondation.

1.1. L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est constitué de différentes parties : une interne et une externe (Figure n°1).

Au sein de la partie interne, on trouve les ovaires, les trompes, l'utérus et le vagin. Les ovaires sont des organes pairs situés dans la cavité pelvienne et sont reliés de chaque côté par les trompes de Fallope à l'utérus. L'utérus, formé d'une partie musculaire, le myomètre, et tapissé par une muqueuse, l'endomètre, est divisé en deux parties : le corps (destiné à accueillir l'ovule fécondé) et le col de l'utérus qui s'ouvre sur le vagin.

Les organes génitaux externes comprennent le mont du pubis, les grandes lèvres, les petites lèvres, le clitoris, le vestibule du vagin, les bulbes du vestibule, les glandes vestibulaires majeures (les glandes de Bartholin) et les glandes vestibulaires mineures [1] [2].

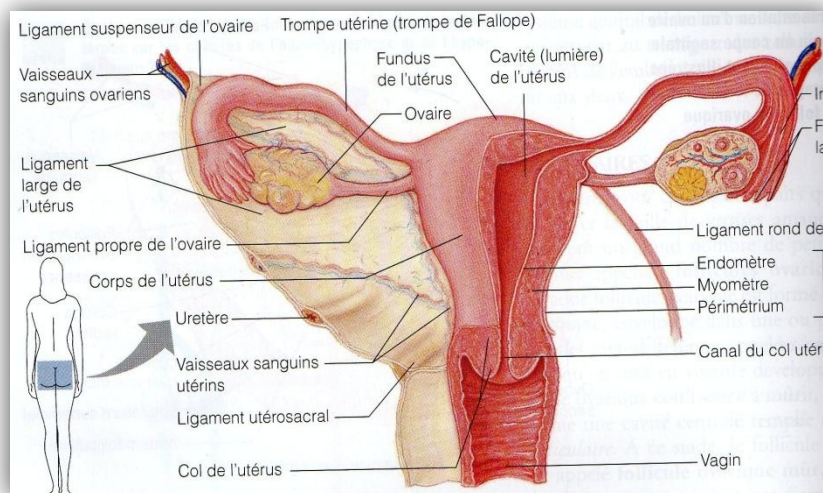


Figure n°1 : Schéma de l'appareil génital féminin [2]

1.2. L'ovogénèse

L'ovogénèse se déroule dans les ovaires et correspond à l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à la formation des ovocytes : les gamètes femelles (Figure n°2). Cette gamétogénèse débute précocement avec constitution d'un stock d'ovogonies qui ne se renouvelle pas ensuite.

Ces ovogonies se différencient d'abord en ovocytes I dit de premier ordre, puis en prophase I de méiose et restent bloquées au stade diplotène.

À chaque cycle, après le pic de LH, la méiose reprend pour l'ovocyte, contenu dans le follicule ayant été sélectionné. Cette évolution aboutit à un ovocyte dit de second ordre et d'un premier globule polaire. Puis l'ovocyte débute la seconde division de méiose et reste bloqué au stade métaphase.

Cette division ne s'achève qu'en cas de fécondation. Dans le cas contraire, l'ovocyte dégénère après l'ovulation [3] [4] [5].

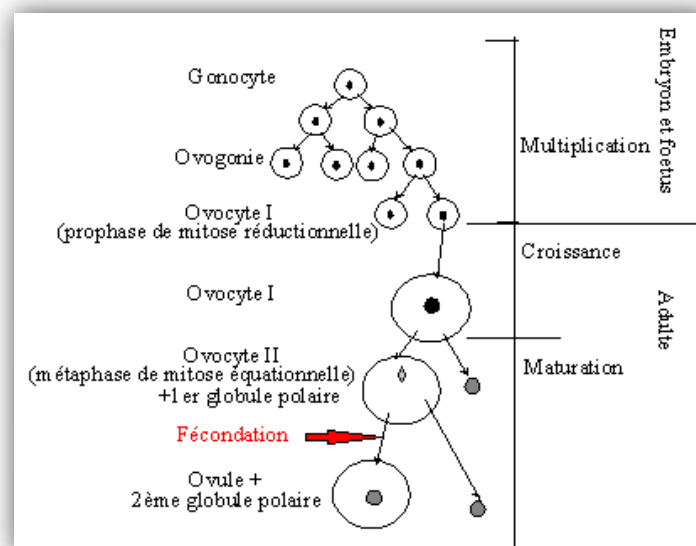


Figure n°2 : Schéma général de l'ovogénèse [6]

1.3. La folliculogénèse

Les ovocytes dits de premier ordre s'entourent de cellules épithéliales et forment un ensemble appelé follicules primordiaux. À la naissance, le stock contient environ 700 000 follicules primordiaux. Puis 2 cas d'évolution sont possibles:

- Une grande partie de ces follicules involuent par apoptose : c'est l'atrésie ;
- À la puberté, ces follicules primordiaux rentrent en croissance : c'est la folliculogénèse.

Au cours de la folliculogénèse, les cellules qui entourent l'ovocyte deviennent cubiques et forment une seule assise cellulaire : c'est le follicule primaire. Ces cellules se multiplient ensuite et forment le follicule secondaire.

Au stade follicule secondaire apparaît la zone pellucide et commence la différenciation des thèques. L'apparition de l'antrum signe le passage au follicule tertiaire puis lorsqu'il arrive à maturité, il se nomme follicule de De Graaf (Figure n°3). Les récepteurs à FSH (Hormone Folliculo-Stimulante) et à LH (Hormone Lutéinisante) apparaissent lors de l'évolution du follicule le rendant sensible aux gonadotrophines [3] [4] [5] [7].

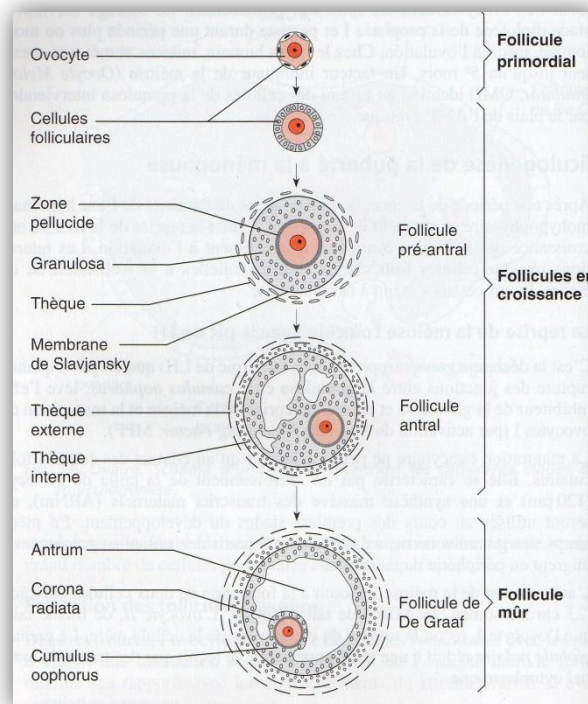


Figure n°3 : Schéma de la folliculogénèse [3]

1.4. Le cycle ovarien

Aussi nommé cycle menstruel, le cycle ovarien se répète tous les mois de la puberté à la ménopause. Sa durée est en moyenne de 28 jours et débute le premier jour des menstruations.

Ce cycle se divise en deux phases séparées par la période d'ovulation :

- La phase folliculaire aussi appelée phase oestrogénique ou pré-ovulatoire ;
- La phase lutéale aussi appelée phase progestative ou post-ovulatoire.

Le cycle ovarien est sous contrôle endocrinien (Figure n°4) et les hormones qui interagissent sont d'origines hypothalamiques (Gonadotrophin Releasing Hormone ou GnRH), hypophysaire (FSH et LH) et gonadique (œstrogènes et progestérone).

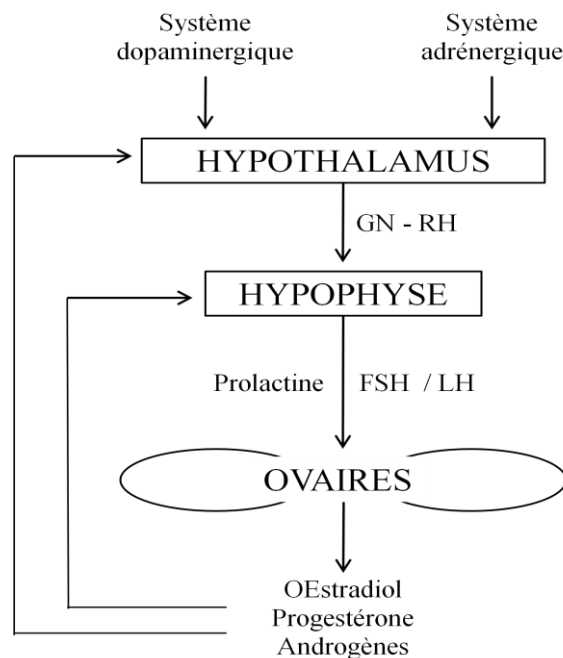


Figure n°4: Axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien [8]

La phase folliculaire commence le premier jour des règles et se termine avant le pic de LH.

En début de cycle, la GnRH stimule la sécrétion de FSH et LH. La FSH permet le recrutement d'un groupe de follicules tertiaires qui entrent en croissance. De part la baisse du taux de

FSH, un seul de ces follicules est sélectionné et arrive à maturité. Les autres sont voués à l'atrésie : c'est le phénomène de dominance.

La sécrétion d'œstrogènes par les cellules de la granulosa augmente et atteint un maximum avant le pic pré-ovulatoire de LH.

Ce taux d'œstrogènes permet l'épaississement de l'endomètre afin que celui-ci soit prêt à accueillir l'œuf lors de l'implantation.

L'ovulation est précédée par une décharge de gonadotrophines FSH et LH. Ce pic entraîne une dissociation des cellules du cumulus et une rétraction des projections transzonales des cellules folliculaires vers l'ovocyte, qui a pour conséquence un passage de l'ovocyte en métaphase II (reprise de la méiose). La rupture du follicule ovarien se fait en un point précis et l'ovocyte, entouré du cumulus oophorus, est expulsé à la surface de l'ovaire et aspiré par la trompe de Fallope.

La phase lutéale se caractérise par la production de progestérone. Suite à l'ovulation, le follicule déhiscent se transforme en corps jaune : c'est la lutéinisation. Les cellules lutéales provenant de la granulosa produisent la progestérone et les cellules ayant pour origine la thèque continuent à sécréter les œstrogènes. Ces hormones stéroïdes permettent de préparer l'endomètre à la nidation. En absence de fécondation, le corps jaune involue et se transforme en corpus albicans. La chute du taux d'hormones ovariennes entraîne la desquamation de la partie superficielle de l'endomètre sous forme de menstruations : un nouveau cycle ovarien commence (Figure n°5) [3] [4] [5] [9].

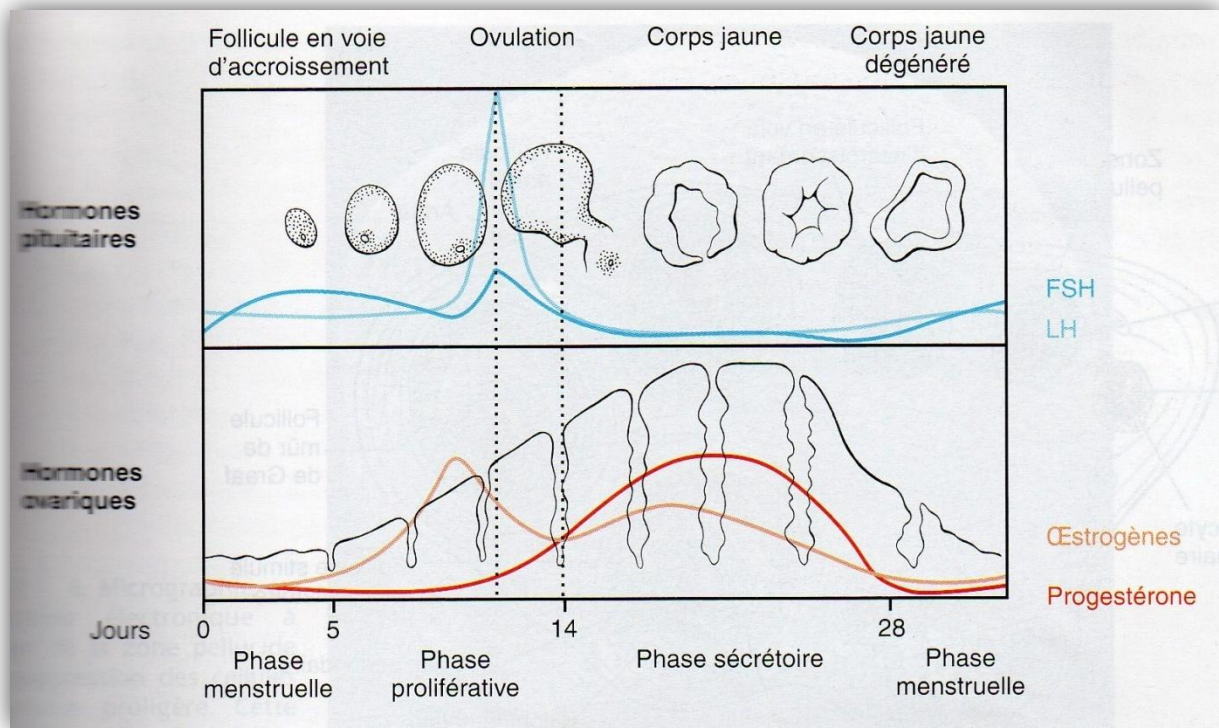


Figure n°5 : Schéma des différents évènements du cycle ovarien. [4]

1.5. La fécondation

La fécondation est l'ensemble des évènements qui aboutit à la fusion des gamètes mâle et femelle donnant une cellule unique diploïde : le zygote. Ce phénomène se déroule dans l'ampoule tubaire.

Cette fécondation nécessite le déroulement d'étapes préalables. En effet, les spermatozoïdes doivent subir des processus de maturation dans les voies génitales féminines qui correspondent notamment à leur capacitation.

Le zygote se clive pour former environ une vingtaine d'heures après la fécondation, l'embryon [3] [7] [5].

1.6. La segmentation

L'œuf fécondé se divise par mitoses successives en blastomères. Ces divisions ont lieu en même temps que la migration vers l'utérus. Environ 4 jours après la fécondation, le stade morula est atteint avec plus de seize blastomères.

La formation du blastocyste (stade ultime avant l'implantation) se fait par compaction des blastomères. Le blastocyste se compose d'une cavité appelée blastocèle entourée du trophoblaste et d'un bouton embryonnaire à un pôle [7] [8] [10].

1.7. L'implantation

L'implantation a lieu le 6^{ème} jour après l'ovulation. Avant de rentrer en contact avec l'endomètre, l'embryon sort de la zone pellucide. Le trophoblaste évolue et permet la nidation totale dans l'endomètre vers le 12^{ème} jour (Figure n°6) [7] [8] [10].

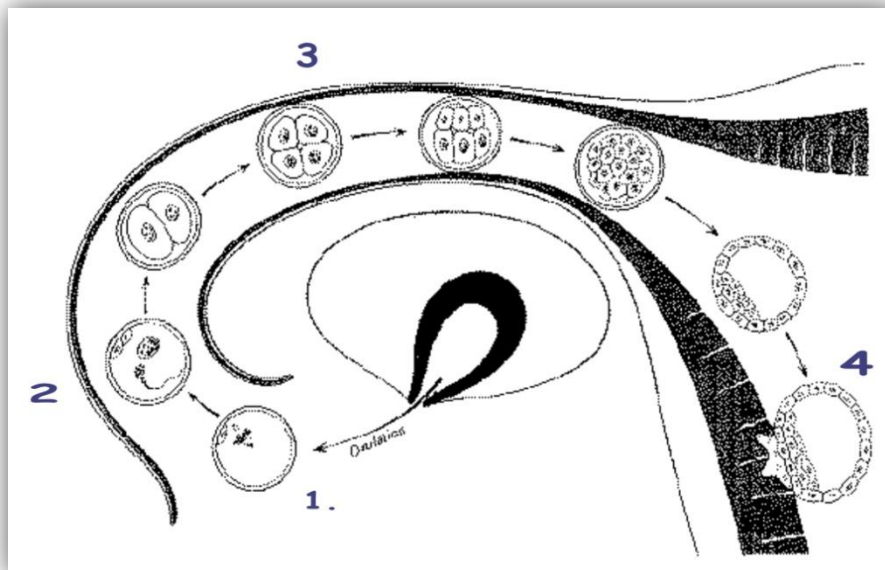


Figure n°6 : Schéma de segmentation et nidation de l'œuf [11]

(http://citescol-jean-prevost.ac-grenoble.fr/public//svt_lycee/ES/ch3procreationES.html)

2. Infertilité : diagnostic et bilan

2.1. Épidémiologie et définitions

En France, 10% des couples consultent pour des difficultés à procréer. Parmi ces couples infertiles, certains sont dits stériles (qui se définit comme l'impossibilité totale de concevoir).

Selon l'OMS, l'infertilité est diagnostiquée lorsqu'un couple désireux d'avoir un enfant ne parvient pas à obtenir une grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés.

Selon deux études réalisées par l'INSERM, 18 à 24% des couples ne parviennent pas à avoir d'enfant après 12 mois sans contraception [12].

Ce chiffre augmentera probablement dans les années à venir puisque l'âge moyen de maternité était en moyenne de 30 ans en 2009 alors que l'âge de nos mères était de moins de 27 ans.

Un autre terme semble intéressant : la fécondabilité qui est la probabilité de concevoir à chaque cycle menstruel. Elle est en moyenne de 25% par cycle et diminue avec l'âge des femmes jusqu'à atteindre après 45 ans une fécondabilité quasi nulle.

De plus, les causes d'infertilités sont partagées : en moyenne une cause féminine est retrouvée dans 30 % des cas, une cause masculine impliquée dans 20 % des cas et une origine mixte explique 40 % des difficultés à concevoir.

Au cours de l'année 2009, le nombre de tentatives d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est estimé à 131 716 selon l'Agence de Biomédecine. Ce chiffre regroupe toutes les techniques confondues et est en légère augmentation par rapport aux années précédentes [13] [14] [8] [15] [16].

2.2. Étiologies

2.2.1. Les causes chez la femme

Chez la femme, les causes d'infertilité sont diverses : troubles de l'ovulation, anomalies utérines, endométriose, anomalies des trompes et de la glaire cervicale.

2.2.1.1. Les troubles de l'ovulation

Les troubles de l'ovulation peuvent s'expliquer par diverses étiologies : l'insuffisance ovarienne, les dystrophies ovariennes, l'hyperprolactinémie, le LUF syndrome (Luteinized Unruptured Follicle syndrome) et parfois par des dérèglements hypothalamiques.

2.2.1.1.1. L'insuffisance ovarienne

L'insuffisance ovarienne se caractérise par une diminution prématurée de la réserve ovarienne (stock folliculaire) se traduisant par une aménorrhée secondaire survenant avant 40 ans. Cela touche 2 à 3 % des femmes.

Les causes sont nombreuses : iatrogènes (chimiothérapie, chirurgie...), génétiques (anomalie du chromosome X, mutations sur différents gènes...), maladies auto-immunes...

Les signes cliniques évocateurs d'une insuffisance ovarienne sont : les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale due à une carence en œstrogènes, une incontinence urinaire et une ostéopénie précoce [8] [17].

2.2.1.1.2. Les dystrophies ovariennes

La dystrophie ovarienne micro-polykystique se définit grâce à de nombreux critères et est la cause la plus fréquente d'hyperandrogénie.

Au niveau clinique, on peut retrouver : anovulation, aménorrhée, obésité, hirsutisme, acné, gros ovaires et stérilité.

Biologiquement, le taux de LH est augmenté sans pic ovulatoire avec un taux d'œstrogènes élevé entraînant une diminution de la FSH ainsi que de ses récepteurs. La diminution de l'activité des récepteurs est due à l'excès de testostérone et d'androstènedione.

À l'échographie, une augmentation du volume de l'ovaire est observée, un nombre anormalement élevé (entre 10 et 15) de microkystes autour de l'ovaire ainsi qu'une hypertrophie du stroma sont retrouvés [7] [8] [18].

Cette pathologie constitue l'une des plus fréquentes causes d'anovulation mais 20 à 30% des jeunes femmes sans problèmes particuliers auraient des ovaires avec un aspect polykystique à l'échographie. De plus 73% des stérilités dues à un trouble de l'ovulation seraient causées par un syndrome des ovaires polykystiques [8] [19].

La dystrophie ovarienne peut aussi être macropolykystique. Elle a une étiologie différente que celle micropolykystique caractérisée par des irrégularités menstruelles, des douleurs pelviennes et un ovaire volumineux et douloureux. Les kystes de taille d'environ 15mm sont dus à un développement anormal des follicules sur un ou deux ovaires [8] [18].

2.2.1.1.3. L'hyperprolactinémie

La prolactine est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. La prolactine est inhibée par la dopamine et a pour fonction de préparer le sein à la lactation. Son taux plasmatique normal est inférieur à 25 ng/mL.

L'hyperprolactinémie se caractérise par une augmentation de la prolactine circulante entraînant une diminution pulsatile de la sécrétion de GnRH.

Les symptômes retrouvés sont la galactorrhée, l'anovulation/dysovulation, l'aménorrhée et l'insuffisance lutéale. L'hyperprolactinémie explique 30% des cas de troubles de l'ovulation et 20% des aménorrhées.

Les étiologies les plus fréquemment retrouvées sont d'origines iatrogène et tumorale. De nombreux médicaments sont retrouvés dans les causes d'hyperprolactinémie comme par exemple certains neuroleptiques, antidépresseurs, antiémétiques, anti-hypertenseurs [Annexe 1]...

L'hyperprolactinémie tumorale est fortement envisagée lors d'un taux plasmatique de prolactine supérieur à 150 ng/mL [8] [20].

2.2.1.1.4. Le LUF syndrome

Le LUF-syndrome se définit par l'absence de rupture folliculaire après le pic de LH provoquant l'absence d'ovulation. La maturation du follicule est normale. Seule une répétition de ce phénomène peut conduire à une infertilité [8] [18].

2.3.1.1.5. Les dérèglements hypothalamo-hypophysaire

Le dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire est très souvent suspecté lors d'entretien avec des femmes qui ont subi un choc psychologique ou des femmes qui sont pondéralement déséquilibrées (anorexie, obésité) ou qui exerce un sport de manière intensive. Ces origines sont appelées troubles fonctionnels. Des étiologies organiques peuvent être aussi retrouvées (tumeur hypophysaire, irradiation...) [7] [8].

2.2.1.2. Les anomalies utérines

Les anomalies utérines regroupent les malformations, les synéchies et le fibrome.

2.2.1.2.1. Les malformations

Ces malformations sont dues à une anomalie de la fusion de canaux de Müller au cours de l'embryogénèse.

Selon la classification établie par Musset, les malformations utérines peuvent être :

- Des aplasies bilatérales ou unilatérales ;
- Utérus bicornes unicervicaux ou bicervicaux ;
- Utérus cloisonnés ;
- Utérus communicants.

Les malformations seraient responsables d'infertilité chez 3% des femmes consultant pour des difficultés à concevoir et sont le plus souvent associées à d'autres pathologies malformatives ou non [8] [21].

2.3.1.2.2. Les synéchies

Les synéchies sont des adhérences des deux parois utérines. Elles peuvent se situer tout le long de la paroi utérine ou seulement à des endroits localisés. Celles-ci peuvent être d'origine post-traumatique (IVG, accouchement) ou d'origine tuberculeuse.

Les synéchies peuvent empêcher la migration des spermatozoïdes ou empêcher l'implantation de l'embryon ce qui peut expliquer l'origine de l'infertilité [8] [22].

2.3.1.2.3. Le fibrome

Le fibrome est l'une des anomalies utérines les plus fréquemment retrouvées dans l'infertilité. Il se définit comme une tumeur bénigne. Les fibromes peuvent être interstitiels, sous-muqueux, pédiculés ou sous-séreux ; seuls les deux premiers sont symptomatiques (ménométrorragie) [8] [22].

2.2.1.3. L'endométriose

L'endométriose est définie comme la présence de tissu endométrial comportant à la fois des glandes et du stroma en dehors de la cavité utérine. Il existe trois formes d'endométriose dite externe :

- L'endométriose péritonéale superficielle ;
- Le kyste endométriosique ;
- L'endométriose péritonéale profonde.

Cette pathologie est retrouvée chez plus de 40% de femmes consultant pour stérilité et elle affecte entre 5 et 10% des femmes en âge de procréer.

Les douleurs pelviennes (ou péritonéales selon la localisation) cycliques et les hémorragies sont des symptômes d'endométriose mais non spécifique à cette pathologie. Pour confirmer le diagnostic sont réalisées : l'examen clinique, l'échographie, la radiographie et la cœlioscopie. Par contre l'utilisation du dosage plasmatique de CA 125 (antigène de surface produit par les cellules de l'épithélium cœlomique) n'est plus recommandée.

Le rôle de l'endométriose dans la stérilité est un sujet très controversé. Malgré cela, certains facteurs sont évoqués : anomalies de la phase lutéale, surface indisponible pour l'ovulation, LUF-syndrome, endomètre non réceptif [8] [23] [24]...

Une autre forme d'endométriose nommée adénomyose est décrite. Elle se définit par la présence de tissus endométriaux dans le myomètre à des profondeurs variables. Cette pathologie est le plus souvent symptomatique : ménométrorragie, dysménorrhée et dyspareunie. Elle survient surtout chez la femme de plus de 40 ans et multipares.

Les mécanismes de l'infertilité dus à cette pathologie sont encore peu décrits [8] [25].

2.2.1.4. Les anomalies des trompes

Les infections, les origines iatrogènes sont à l'origine de l'infertilité féminine au niveau des trompes.

2.2.1.4.1. Les origines infectieuses

L'infection est la cause principale de stérilité tubaire. Ces infections sont dues à différents germes : Chlamydia trachomatis, Gonocoque (responsables de MST), Colibacilles, Entérocoques, Proteus... Ces infections provoquent des lésions au niveau des trompes limitant la migration des gamètes et de l'embryon [8].

2.3.1.4.2. L'origine iatrogène

La stérilisation féminine est une forme d'infertilité. En effet, il est fréquent de voir des couples revenir sur leurs décisions et avoir de nouveau un désir d'enfant. La déligature des trompes est la solution.

Les chirurgies pelviennes peuvent altérer la fertilité par formation d'adhérences.

2.3.1.4.3 Les origines diverses

D'autres causes d'infertilité tubaires sont à retenir : sarcoïdose, maladie de Crohn, des polypes et des malformations tubaires [8].

2.2.1.5. Les anomalies de la glaire cervicale

La glaire cervicale est un mucus permettant de protéger la partie haute de l'appareil génital féminin des infections vaginales et la survie des spermatozoïdes.

La qualité de la glaire cervicale est optimale autour de la période ovulatoire permettant le passage des spermatozoïdes jusqu'à la cavité utérine. L'insuffisance de sécrétion peut être due à une altération des glandes sécrétrices ou à une mauvaise imprégnation hormonale [8].

La glaire peut être anormalement visqueuse, infectée ou acide. Ces trois défauts de glaire empêchent la mobilité et l'ascendance des spermatozoïdes [8].

2.3.2. Les causes chez l'homme

Les principales causes d'infertilité retrouvées chez l'homme sont l'azoospermie et l'oligo-asthéo-téatospermie.

2.3.2.1. L'azoospermie [7] [26]

L'azoospermie se définit par l'absence de spermatozoïdes dans le sperme. Elle peut être d'origine sécrétoire ou excrétoire.

2.3.2.1.1. L'azoospermie sécrétoire

Ce type d'azoospermie correspond à une anomalie de production des spermatozoïdes par les testicules. Il faut distinguer les anomalies congénitales dues par exemple à une anomalie chromosomique (syndrome de Klinefelter, délétion du chromosome Y...) et les anomalies acquises. Celles-ci sont la conséquence d'infection virale des testicules (ex : virus des oreillons), d'un cryptorchidie (défaut de descente des testicules dans les bourses), de facteurs toxiques (ex : irradiation par radiothérapie), d'un varicocèle, de traumatismes ou d'un antécédent de chirurgie.

Cependant, un grand nombre d'azoospermies sécrétoires reste inexpliqué.

2.3.2.1.2. L'azoospermie excrétoire

Les gamètes mâles sont produits par les testicules et sont émis lors de l'éjaculation à travers les voies excrétrices (épididymes, canaux déférents et canal éjaculateur).

L'azoospermie excrétoire résulte d'une anomalie sur ces voies excrétrices :

- Absence des canaux déférents ou des vésicules séminales par anomalie congénitale ;
- Obstruction des épидидymes ;
- Vasectomie.

2.3.2.2. L'oligo-astheno-tératospermie

L'oligo-astheno-tératospermie est l'association de trois anomalies des paramètres spermatiques. L'oligospermie correspond à une diminution du nombre de spermatozoïdes, l'asthénospermie est un défaut de mobilité et la tératospermie définit une augmentation des formes atypiques des spermatozoïdes.

Dans certains cas, cette pathologie est due à des antécédents d'infections ou de chirurgies. Mais le plus souvent, aucune cause n'est retrouvée [27].

Outre les anomalies des spermatozoïdes, des anticorps anti-spermatozoïdes peuvent être présent dans le spermogramme. Ces anticorps sont produits lorsque le système immunitaire rentre en contact avec les spermatozoïdes qui sont antigéniques. Les anticorps se fixent sur les spermatozoïdes ce qui les immobilisent et diminuent leur pouvoir fécondant. Cette infertilité auto-immune peut être due à des traumatismes des testicules (rupture de la barrière hémato-testiculaire) mais ne s'explique pas chez la plupart des hommes infertiles. Ces anticorps anti-spermatozoïdes sont parfois présents chez la femme au niveau de la glaire cervicale [28].

2.3.3. Les causes mixtes

L'infertilité mixte représente 40% des infertilités. L'homme et la femme sont impliqués et seront traités tous les deux.

2.3.4. Les facteurs influençant sur la fertilité

En dehors des causes pathologiques, certains facteurs influent sur la fertilité à la fois féminine et masculine.

Tout d'abord, l'augmentation de l'âge maternel diminue les chances de concevoir. En effet, la fertilité est maximale à l'âge de 25 ans et sera quasi nulle à 45 ans. La réserve ovarienne s'amenuise avec l'âge et donc les chances de grossesse diminuent. Par ailleurs, le nombre de fausses couches augmente surtout au-delà de 40 ans [29].

L'influence de l'âge sur la fertilité de l'homme est aussi à prendre en compte. Avec l'âge, la production des spermatozoïdes diminue ce qui augmente le délai de conception.

Il n'y a pas de limite d'âge pour la procréation chez l'homme mais des altérations du sperme sont observées à partir de 55 ans [15].

Ensuite, l'obésité (définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30) [Annexe 2], augmente les difficultés à concevoir. Il est montré que les femmes présentant des troubles de l'ovulation et une aménorrhée étaient obèses dans 45% des cas alors qu'elles ne sont que 10% parmi les femmes ayant un poids dans la normalité [29] [30].

L'importance d'une bonne hygiène de vie est primordiale pour augmenter la fécondité. En effet, la caféine à des doses quotidiennes élevées, le tabac, l'alcool, l'activité physique excessive, un régime alimentaire riche en graisses et sucres augmentent le risque d'infertilité chez la femme [31].

Enfin en ce qui concerne l'homme, l'exposition à des toxiques physique (chaleur) ou chimiques (pesticides) peut entraîner des altérations marquées du spermogramme (ces résultats ont été évalués lors de nombreuses études) [31].

Evidemment, pour augmenter les chances de conception, le couple doit avoir une activité sexuelle régulière et d'autant plus durant la fenêtre de fertilité les 6 jours précédant l'ovulation, avec un maximum de chances de concevoir les 2 précédents jours et 24h après l'ovulation (durée de vie de l'ovocyte) [15] [31].

2.4. Bilan d'infertilité

Afin de décrire les bilans effectués avant toute mise en place de traitement, je prendrai l'exemple des pratiques du service d'assistance médicale à la procréation du CHU d'Angers avec l'aide du Dr Morinière [Annexe 3 et 4].

Un bilan d'infertilité est mis en place lorsque le délai de conception est supérieur à 1 ou 2 ans ou que l'âge de la patiente est supérieure à 37 ans avec un délai d'infertilité d'au moins 6 mois ou qu'il y a des antécédents avec risque avéré d'atteinte de la fertilité.

Le bilan d'infertilité prend en compte la femme et l'homme.

2.4.1. Le bilan féminin

Le bilan chez la femme comprend plusieurs étapes dont l'interrogatoire, un bilan hormonal, une échographie des ovaires et une étude des trompes.

2.4.1.1 L'interrogatoire

L'interrogatoire est la première étape du bilan féminin. Il permet de connaître différents éléments de la vie de la femme : âge, antécédents (infectieux, chirurgicaux, médicaux, familiaux, gynécologiques...) et la vie sexuelle du couple. Les antécédents gynécologiques permettent de connaître la durée des cycles, les caractéristiques des cycles, la contraception... Un examen gynécologique est nécessaire à cette étape du bilan.

2.4.1.2 Dosages hormonaux

Afin de bien interpréter les résultats, les dosages de FSH, LH et œstradiol doivent être effectués au même moment en début de cycle entre J2 et J3.

Le taux de FSH normal est inférieur à 12 UI/L et des taux élevés orientent vers une insuffisance ovarienne.

Le dosage d'œstradiol doit toujours être comparé à celui de la FSH car un taux d'œstradiol élevé abaisse le taux de FSH. Le taux d'œstradiol normal est inférieur à 60 pg/mL ; il est aussi le témoin de la réserve ovarienne. Enfin, le taux de LH normal est inférieur à 15 UI/L et un taux élevé évoque une dystrophie ovarienne [7] [8].

L'AMH est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules en croissance. Le taux d'AMH est un reflet de la réserve ovarienne et varie peu pendant le cycle (Norme : supérieur à 2 ng/L). Elle est en lien avec le Compte des Follicules Antraux (CFA) et permet d'anticiper la réponse à la stimulation [8] [32].

2.4.1.3 Echographie avec Compte des Follicules Antraux (CFA)

L'échographie est faite dans la première semaine du cycle au moment des règles (J1-J6). Les follicules antraux ont une taille comprise entre 2mm et 9mm : ils correspondent au pool de follicules pouvant être recruté lors de la phase folliculaire. Le CFA est un reflet quantitatif de la réserve ovarienne : un CFA faible signifie que la réponse à la stimulation ovarienne sera insuffisante et inversement un CFA élevé fait craindre à une hyperstimulation ovarienne [32].

2.4.1.4 L'hystérosalpingographie (HSG)

Cet examen permet d'explorer l'utérus et les trompes afin de diagnostiquer une éventuelle anomalie.

En cas de doute, des examens complémentaires peuvent être demandés : IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), Cœlioscopie, biopsie de l'endomètre, test de Hühner, courbe de température...

2.4.2. Le bilan masculin

Le bilan d'infertilité masculin prend en compte l'interrogatoire, un spermogramme, un spermocytogramme et une spermoculture.

2.4.2.1 L'interrogatoire

Comme pour le bilan féminin, le bilan est débuté par un interrogatoire et un examen clinique. Ainsi, cela permettra de connaître les antécédents médicaux, chirurgicaux, familiaux de l'homme. L'examen de l'appareil génital externe complètera ce bilan.

2.4.2.2 Le spermogramme

Le spermogramme est l'examen de base du bilan masculin. Il est réalisé au laboratoire après 2 à 7 jours d'abstinence sexuelle. Il consiste à évaluer le volume de l'éjaculat, le pH, le nombre de spermatozoïdes par millilitre, la mobilité des spermatozoïdes, la vitalité, la présence de leucocytes ou d'agglutinats entre les spermatozoïdes. Un spermogramme est dit normal lorsque le nombre de spermatozoïdes est supérieur à 15 millions/mL avec 32% de spermatozoïdes mobiles progressifs (a+b) (normes de l'Organisation Mondiale de la Santé) [8] [33].

2.4.2.3 Le spermocytogramme

Le spermocytogramme évalue la morphologie des spermatozoïdes. En effet, ils peuvent présenter des anomalies à différents niveaux (tête, pièce intermédiaire ou flagelle). Un spermocytogramme est dit normal si plus de 30% de spermatozoïdes ont une forme typique. La classification dite de David modifiée recense toutes les anomalies pouvant atteindre un spermatozoïde [Annexe 5].

2.4.2.4 La spermoculture

La spermoculture, étude bactériologie du sperme, sert à diagnostiquer une éventuelle infection potentiellement responsable de l'altération de la qualité du sperme.

En cas d'anomalie, le spermogramme doit être recontrôlé 3 mois après assorti d'un Test de Migration de Survie (TMS). Les résultats du TMS permettent notamment d'orienter vers une prise en charge adaptée [7].

Des examens complémentaires peuvent être envisagés : l'échographie, bilan hormonal, tests de fécondance, dosage biochimique...

3. Prise en charge des patientes sous assistance médicale à la procréation

Chaque traitement mis en place sera spécifique à chaque femme consultant pour infertilité et le bilan d'infertilité permettra d'adapter le protocole.

3.1. Stimulation monofolliculaire

3.1.1. Principe général

L'induction appelée mono-ovulation ou pauci-ovulation permet d'assurer la croissance et la maturation d'un ou de deux (tout au plus) follicules. Elle tente de mimer un cycle physiologique grâce à l'action de la FSH, hormone majeure de la croissance et de la maturation folliculaire terminale.

Lors d'une stimulation seule, les médicaments utilisés sont les anti-œstrogènes (citrate de clomifène), les gonadotrophines et la pompe à la LH-RH.

Le citrate de clomifène est indiqué en première intention lorsque l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien fonctionne dans son intégralité et en cas de troubles de l'ovulation (Syndrome des ovaires polykystiques, dysovulation, anovulation...).

Les gonadotrophines (FSH et/ou LH) sont préférées en première intention lors d'insuffisance hypophysaire. Puis elles sont utilisées en cas d'échec ou de contre-indication au citrate de clomifène et en cas d'échec de la pompe à la LH-RH. L'ovulation est déclenchée par des gonadotrophines chorioniques. Plusieurs critères permettent de connaître le moment du déclenchement de l'ovulation : le taux d'oestradiol (augmentation plusieurs jours de suite), le diamètre du follicule ($\geq 18\text{mm}$).

Suite à la période de stimulation de l'ovulation, il est évident que des rapports sexuels fréquents sont primordiaux afin d'aboutir à une grossesse.

La stimulation ovarienne est surveillée par des échographies, des dosages hormonaux à adapter selon la méthode de stimulation utilisée : c'est le monitoring.

Les principales complications de l'induction de l'ovulation sont le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et la grossesse multiple [7] [8].

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est défini par une augmentation anormale du volume ovarien suite au recrutement massif de follicules conduisant à de nombreux corps jaunes. Cela aboutira à un excès de sécrétion hormonale et de substances vasoactives entraînant une augmentation de la perméabilité des capillaires donnant lieu à la formation « d'un troisième secteur ». Selon l'OMS, cette complication se classe en trois catégories : légère, modérée ou sévère. Les complications seront proportionnelles au degré de gravité : augmentation du volume ovarien ; douleurs abdominales avec nausées, vomissements, diarrhées ; troubles respiratoires ; accidents thromboemboliques ; insuffisance rénale aiguë ; cytolyse et insuffisance hépatique ; très rarement le décès. Le traitement est fonction des complications [8] [34] [35].

3.1.2. Les protocoles

Les protocoles ci-dessous sont des protocoles généraux ainsi que des protocoles spécifiques du CHU d'Angers.

3.1.2.1. Le citrate de clomifène : Clomid®

Le citrate de clomifène est débuté entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle par un comprimé (50mg) pendant 5 jours. La dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 3 comprimés les cycles suivants. S'il n'y a pas d'ovulation, ce traitement sera arrêté au bout de 6 cycles.

3.1.2.2. Les gonadotrophines

Pour les patients normo-répondeuses (sans risque d'hyperstimulation), la dose de FSH est débutée de 50 à 75 UI entre J2 et J7 du cycle. Les doses sont augmentées tous les 3 à 5 jours s'il n'y a pas de croissance folliculaire. C'est le protocole « step-up conventionnel ».

Pour les patientes anovulatoires ou avec un syndrome des ovaires polykystiques, le protocole « step-up chronic low dose » est préconisée. La stimulation est débutée indifféremment entre J2 et J7 du cycle avec des doses de 50 à 75 UI pendant 14 jours puis augmentée de 50% de la dose tous les 7 jours en l'absence de réponse. L'échographie permet de voir si un follicule croît.

Pour les patientes anorexiques, une association de FSH et LH est administrée afin d'optimiser les chances de grossesses.

Le déclenchement de l'ovulation par les gonadotrophines chorioniques se fait lorsque le follicule a un diamètre $\geq 18\text{mm}$ et le taux d'œstradiol augmente depuis plusieurs jours.

3.1.2.3. La pompe à GnRH

Cette technique est utilisée pour les femmes anorexiques pour qui, les gonadotrophines n'ont pas déclenché de croissance folliculaire ou pour les femmes ayant une aménorrhée hypothalamique.

Cette pompe permet d'administrer de la GnRH toutes les 60 à 90 min par pulse afin de mimer la sécrétion endogène de GnRH. La dose administrée est de 10 à 80 μg en sous-cutanée ou de 2,5 à 20 μg en intra-veineuse. À noter que la voie intra-veineuse s'avère être la plus efficace. Le monitoring se fait au bout de 10 jours par échographie et par dosage du taux d'œstradiol. Une activité sexuelle active est nécessaire pendant le traitement par la GnRH.

3.1.3. L'Insémination Intra-Utérine (IIU)

Cette technique est la plus utilisée et la plus répandue des inséminations. C'est pourquoi les inséminations intra-cervicales et intra-tubaires ainsi que le transfert intra-tubaire des gamètes ne seront pas traités dans ce présent document.

L'insémination intra-utérine consiste à introduire les spermatozoïdes directement dans l'utérus. L'IIU est indiquée dans les causes d'infertilité féminine (stérilité cervicale, endométriose et altération tubaire) et masculine (troubles de l'éjaculation, anomalies modérées du sperme et présence d'anticorps anti-spermatozoïdes).

Cette technique comporte plusieurs étapes.

Dans un premier temps, la stimulation ovarienne est induite par les gonadotrophines ou la pompe à LH-RH puis le déclenchement de l'ovulation est spontané ou provoqué par l'Hormone Gonado-Chorionique (HCG).

Dans un second temps, le choix de la technique de préparation du sperme dépend de sa qualité. En effet, il existe plusieurs méthodes : le lavage simple avec migration et la centrifugation sur gradient discontinu de densité. Aujourd'hui, la centrifugation est la technique la plus utilisée. Après centrifugation, les spermatozoïdes sont récupérés dans la

phase la plus dense. Afin d'optimiser les chances de réussite de l'insémination, un minimum de un million de spermatozoïdes mobiles sera inséminé. Le sperme sera recueilli au laboratoire par masturbation après trois à cinq jours d'abstinence sexuelle.

Enfin, les spermatozoïdes capacités (dépourvus d'enveloppe protectrice) sont introduits dans le corps utérin à l'aide d'un fin cathéter, 36h après le déclenchement de l'ovulation (Figure n°7).

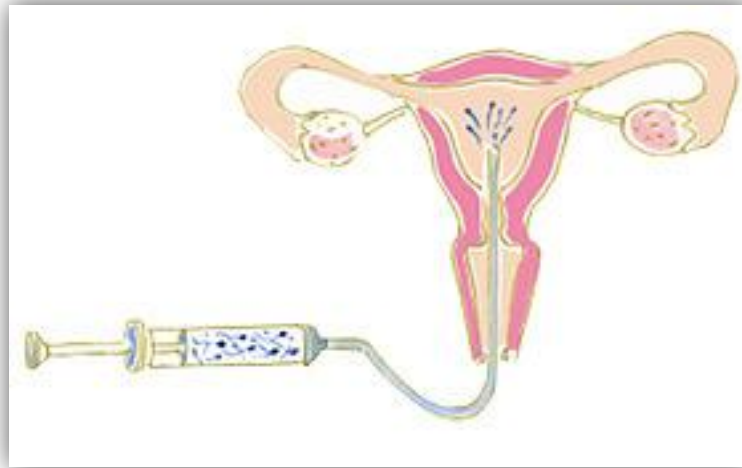


Figure n°7 : Schéma d'insémination [36]

En 2009, parmi toutes les techniques d'AMP pratiquées, 43% étaient des inséminations intra-utérines. De plus, en 2009, 52861 cycles avec insémination ont été réalisés donnant 6296 grossesses. Ces chiffres ont augmentés en 2010 puisque le nombre de cycles était de 55873 aboutissant à 7016 grossesses [13] [37].

Le taux de grossesse après IIU est aux alentours de 8% [7] [8] [15].

3.2. Stimulation plurifolliculaire

3.2.1. Principe général

La polyovulation n'est indiquée que pour la Fécondation In Vitro (FIV) afin de limiter les grossesses multiples. Elle permet la croissance de plusieurs follicules afin d'optimiser les chances de grossesse.

Plusieurs techniques de stimulations peuvent être utilisées selon le profil hormonal de la femme traitée.

Les gonadotrophines sont associées, dans la plupart des protocoles de FIV aux agonistes ou aux antagonistes de la LH-RH. Ceux-ci permettent de désensibiliser l'hypophyse afin de bloquer les pics de LH inappropriés [7] [8] [15].

3.2.2. Les protocoles

3.2.2.1 Protocoles associant gonadotrophines et agonistes de la LH-RH

L'administration d'un agoniste donne lieu dans un premier temps à la libération de FSH et LH puis à une phase de désensibilisation correspondant à un blocage de l'hypophyse. L'agoniste de la LH-RH utilisé dans la stimulation plurifolliculaire est le Décapeptyl[®] (triptoréline). La FSH est ensuite associée, voire la LH dans les cas d'hypogonadisme avec carence marquée de LH.

3.2.2.1.1 Protocole long

Le blocage de l'hypophyse doit être complet avant la stimulation.

Dans un premier temps, l'injection de l'agoniste a lieu en début ou en fin de cycle. Une injection unique de Décapeptyl[®] 3mg sous forme à libération prolongée (LP) ou une injection quotidienne de Décapeptyl[®] 0,1mg est administré pour atteindre la désensibilisation. Ce blocage se fait pendant une quinzaine de jours et est considéré comme complet lorsque le taux d'oestradiol est inférieur à 50pg/mL.

La stimulation peut débuter avec la FSH (urinaire ou recombinante) à une dose comprise entre 150 et 400 UI par jour. Le monitoring a lieu au bout de six jours en moyenne (mais ceci peut être différent selon les patientes) afin de réajuster les doses et de contrôler le développement des follicules.

Le déclenchement par l'HCG s'effectue lorsqu'au moins 2 follicules ont un diamètre supérieur à 18mm et le rapport (taux d'oestradiol sur le nombre de follicules avec un diamètre supérieur à 15mm) est supérieur à 200 pg/mL.

De plus, la phase lutéale doit être soutenue par l'administration de progestérone 400mg par voie vaginale [7] [8].

Pour les patientes atteintes d'endométriose très sévère, l'agoniste à la LH-RH est administré seul au minimum pendant deux mois afin de bloquer la FSH. En effet la FSH stimule l'endométriose. La FSH est administrée lorsque le clinicien est sûr de la désensibilisation avec l'agoniste, dont la dose est diminuée au quart jusqu'au déclenchement.

3.2.2.1.2 Protocole court

L'administration de l'agoniste et des gonadotrophines débutent en même temps. Les injections commencent en début de cycle. La dose de gonadotrophines est plus faible (150 à 225 UI) que dans le protocole long étant donné que l'administration de l'agoniste libère des gonadotrophines endogènes : c'est l'effet « flare-up ». Cette dose est réévaluée au bout de 4 jours et ajustée si besoin.

Le déclenchement et le monitoring sont identiques au protocole long.

3.2.2.2 Protocoles associant gonadotrophines et antagonistes à la LH-RH

Les antagonistes à la LH-RH permettent l'effondrement du taux de LH et de FSH. Les spécialités utilisées sont Orgalutran® (Ganirelix) et Cétrotide® (Cetrorelix).

3.2.2.2.1 Protocole à dose unique

La FSH associée ou non à la LH, est administrée à partir du 2^{ème} jour du cycle puis l'antagoniste, Cétrotide® 3 mg est ajouté en dose unique aux alentours du 8^{ème} jour du cycle (fin de la phase folliculaire). Cette dose est renouvelée quatre jours plus tard si le monitoring n'est pas favorable au déclenchement [7] [8].

3.2.2.2.2 Protocole à doses multiples.

La FSH est administrée en début de cycle et l'antagoniste, à faible dose (0,25 mg) est ajoutée du 6^{ème} jour de la stimulation (soit au 8^{ème} jour du cycle) au jour du déclenchement.

Lorsque la réponse au traitement est importante, le déclenchement peut se faire par un agoniste (2 ampoules de Décapeptyl® 0,1mg) au lieu de Ovitrelle® (choriogonadotropine) afin

d'éviter le risque d'hyperstimulation lié au pic de LH. La phase lutéale est soutenue par de la progestérone et parfois par des doses de HCG afin de stimuler les corps jaunes.

Pour les femmes n'ayant pas de risque d'hyperstimulation, le déclenchement se fait par Ovitrelle® [7] [8].

3.2.3. La Fécondation In Vitro [7] [8] [15]

La fécondation in vitro consiste à réaliser la fécondation et le développement de l'ovocyte fécondé dans une boîte de culture.

La FIV est indiquée en cas d'infertilité féminine (stérilité tubaire, endométriose, troubles de l'ovulation, anomalies de la glaire cervicale) et/ou d'infertilité masculine (insuffisance spermatique et stérilité immunologique...). La FIV peut aussi être utilisée afin d'éviter la transmission à l'enfant ou au conjoint d'une maladie d'une particulière gravité. De plus, cette technique d'AMP est préconisée lorsque les stimulations monofolliculaires n'ont pas donné de résultats positifs.

3.2.3.1 La stimulation ovarienne

Cette étape est expliquée dans la partie « protocoles » ci-dessus.

3.2.3.2 La ponction ovocytaire

Cette étape a lieu environ 35h après le déclenchement de l'ovulation par l'injection d'HCG. La ponction est effectuée dans un bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale. À l'aide d'une sonde vaginale, l'aiguille est guidée dans le tractus génital par contrôle échographique. Cette aiguille permet d'aspirer le liquide folliculaire contenant les ovocytes de chaque ovaire à travers la paroi vaginale (Figure n°8).

Le liquide folliculaire est ensuite transporté au laboratoire de biologie. Celui-ci est observé avec une loupe binoculaire afin d'y récupérer les ovocytes prélevés.

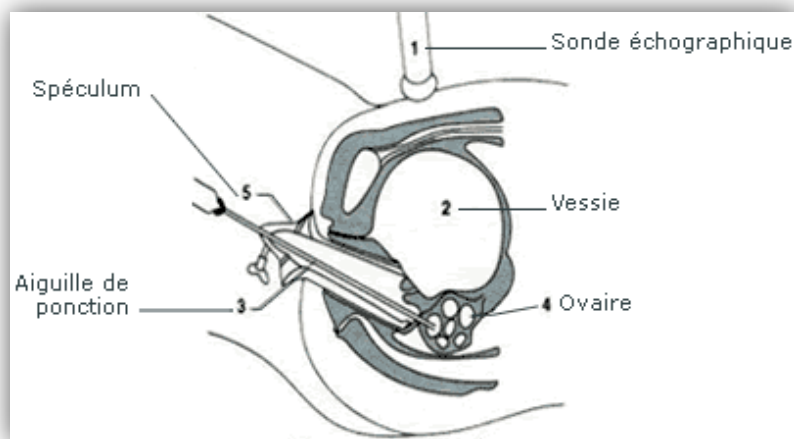


Figure n°8 : Ponction transvaginale [38]

3.2.3.3 Le recueil des spermatozoïdes

Ce recueil doit se faire le même jour que la ponction ovocytaire. Les techniques utilisées lors de la préparation du sperme sont les mêmes que celles effectuées lors d'une Insémination Intra-Utérine. Ainsi les spermatozoïdes sont récupérés par la méthode de gradient de densité. Le nombre de spermatozoïdes mobiles directionnels disponible après préparation doit être d'au moins 500 000.

3.2.3.4 La culture embryonnaire

Après la ponction, les complexes cumulo-ovocytaires sont placés dans des milieux de culture, à l'étuve à 37°C sous CO₂.

Différentes formes de culture existent :

- La culture en puits : les boîtes de culture sont constituées de quatre puits et chacun sert à une étape de la FIV;
- La culture en microgouttes : les ovocytes sont inséminés puis observés dans des gouttes de milieu de culture recouvertes d'huile.

La rencontre des gamètes a lieu dans la boîte de culture. Avec la technique de culture en puits, il faut environ 50 000 spermatozoïdes mobiles par ovocytes tandis que pour la culture en microgouttes 3000 à 5000 spermatozoïdes sont nécessaires.

Les boîtes de culture sont mises en étuve. La fécondation est objectivée par la présence de deux pronoyaux environ 18h après la mise en fécondation.

L'ovocyte fécondé est donc nommé zygote et le processus de mitose est déclenché.

Les embryons (clivés en 4 cellules) sont observés 48h après la ponction et le biologiste doit alors en informer les patients.

3.2.3.5 Le transfert des embryons

Le ou les embryons sont transférés dans l'utérus maternel 48h à 72h après l'insémination. Ceux-ci sont généralement formés de quatre blastomères plus ou moins réguliers. Des critères à la fois cinétiques et morphologiques permettent de choisir les embryons qui ont un plus grand potentiel d'implantation. Les embryons sont transférés dans l'utérus à l'aide d'un cathéter relié à une seringue. Une simple pression sur le piston de la seringue permet de libérer les embryons (Figure n°9).

Le biologiste vérifie ensuite la vacuité du cathéter. Dans la plupart des cas, seulement un ou deux embryons sont transférés. Il peut arriver que trois embryons soient placés mais sous certaines conditions (âge avancé de la patiente ou embryons de qualité médiocre).

Les embryons surnuméraires de bonne qualité peuvent être congelés. Ils sont décongelés et replacés en cas d'échec de la tentative ou en cas de souhait d'une nouvelle grossesse.

La phase lutéale est soutenue par la prise de progestérone (400 mg par jour).

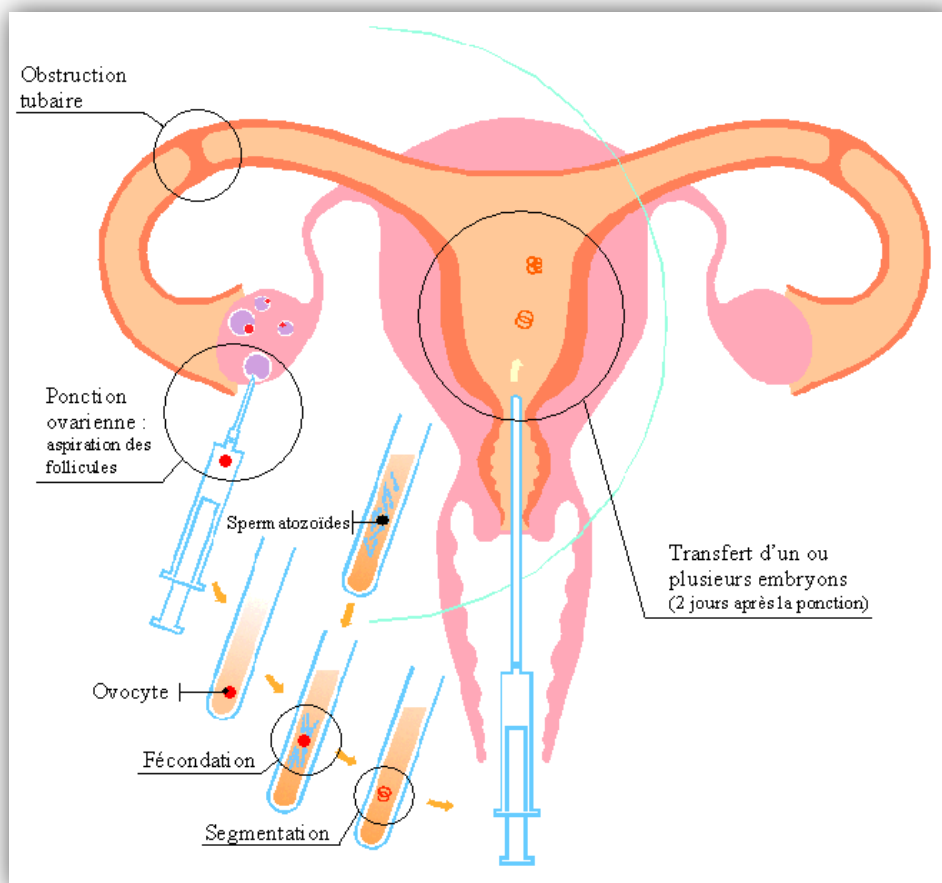


Figure n°9 : Schéma des étapes de la FIV [39]

3.2.3.6 Résultat

Un test de grossesse est effectué environ 12 jours après le transfert embryonnaire. S'il est positif, il est renouvelé 48h après. Le taux plasmatique de β -HCG doit doubler toutes les 48h et atteindre une valeur d'au moins 1 000 UI pour établir le diagnostic de grossesse. [7] [8] [15] [40]

En 2010, parmi les 109 centres d'AMP pratiquant les FIV, 21 391 FIV ont été réalisées avec les spermatozoïdes du conjoint. Parmi ces tentatives, seulement 4457 enfants sont nés vivants, soit environ 21% [37].

3.2.4. La fécondation in vitro avec micro-injection (ICSI)

La fécondation in vitro avec micro-injection ou ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) est une FIV ne nécessitant qu'un seul spermatozoïde par ovocyte.

L'ICSI est surtout indiquée dans les stérilités masculines :

- Un résultat médiocre au TMS ;
- L'oligo-asthéo-tératospermie ;
- Azoospermies excrétoires et sécrétoires ;
- Auto-anticorps.

Cette technique de fécondation peut aussi être utilisée lors des échecs de fécondation en FIV classique. L'ICSI comporte les mêmes étapes que la FIV ; seule l'étape de fécondation est différente.

Les complexes cumulo-ovocytaires obtenus à la ponction sont dissociés par élimination des cellules folliculaires. Les ovocytes injectés sont les ovocytes matures au stade de la métaphase 2 (avec présence du 1^{er} globule polaire).

Les spermatozoïdes du conjoint sont immobilisés un par un et déposés à l'aide d'une micropipette de verre dans le cytoplasme ovocyttaire de chacun des ovocytes sélectionnés de la conjointe.

Cette manipulation se fait sous microscope à l'aide d'un micromanipulateur. Les ovocytes injectés sont ensuite placés à l'étuve et suivis de façon identique que pour une FIV classique [7] [8].

En 2010, 36700 embryons ont été transférés après micro-injection donnant 9356 grossesses après échographie, soit environ 26% [37].

3.3. Les médicaments utilisés

Cette partie détaille les médicaments permettant de traiter l'infertilité afin d'aboutir à une grossesse. Un tableau comparatif et récapitulatif de ces médicaments se trouve en Annexe 6.

3.3.1. Les anti-œstrogènes

L'anti-œstrogène ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché en France est le Clomid[®] (citrate de clomifène). Cet inducteur de l'ovulation s'administre par voie orale sous forme de comprimés de 50mg de citrate de clomifène.

3.3.1.1. Mécanisme d'action

Le citrate de clomifène agit comme inhibiteur compétitif sur les récepteurs à l'œstradiol. Le rétrocontrôle négatif des œstrogènes est donc inhibé. Cela entraîne une élévation du taux de FSH et LH provoquant ainsi une maturation folliculaire. Cette maturation donne lieu à une augmentation de l'œstradiol et entraîne « le pic de LH » : c'est l'ovulation [8] [41] [42].

3.3.1.2. Indications

Le Clomid[®] permet de traiter les femmes ayant des problèmes d'ovulation (anovulation ou dysovulation) ainsi que le syndrome des ovaires polykystiques. Néanmoins, l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien doit être parfaitement fonctionnel.

Le citrate de clomifène est aussi utilisé à visée diagnostique dans certaines formes d'aménorrhée [43].

3.3.1.3. Contre-indications

Cet anti-œstrogène est contre-indiqué lors de :

- Grossesse ; (même si aucune étude n'a démontré un effet délétère sur le fœtus humain, les études sur les animaux ont montré des effets tératogènes.) Ainsi, avant le début de traitement un examen gynécologique et clinique est pratiqué.
- Affection hépatique ;
- Tumeur homonodépendante ou saignements anormaux utérins ;
- Kystes ovariens ;
- Hypersensibilité au citrate de clomifène ou à l'un des excipients.

3.3.1.4 Effets indésirables

Les effets indésirables du citrate de clomifène sont peu fréquents mais ils se manifestent par des :

- Troubles visuels (vision brouillée, tâches ou éblouissements) ;
- Syndrome d'Hyperstimulation ovarien (apparaît quelques jours après l'arrêt du traitement) ;
- Bouffées de chaleur ;
- Grossesse multiple ;
- Insuffisance de glaire cervicale.

3.3.1.5 Pharmacocinétique

Lors de l'administration orale, le médicament est parfaitement absorbé au niveau intestinal et s'élimine principalement dans les fèces. L'alimentation n'interagit pas lors de l'absorption, le comprimé peut-être ainsi pris au moment des repas.

3.3.1.6 Surveillance et prescription

Durant l'induction de l'ovulation par le Clomid[®], les femmes doivent être suivies par un gynécologue. En effet, certains médecins généralistes prescrivent parfois ce médicament en le pensant anodin. Les patientes doivent avoir recours à une échographie vers le 12^{ème} jour du cycle ovarien lors du 1^{er} essai et des dosages hormonaux peuvent être associés typiquement celui de l'œstradiol. Une surveillance de la courbe de température peut ensuite suffire.

3.3.2. Les gonadotrophines

Dans cette partie, différentes gonadotrophines sont traitées : la FSH urinaire, la FSH recombinante, la LH et les spécialités regroupant les deux, FSH et LH.

3.3.2.1 La FSH urinaire

Parmi les FSH disponibles sur le marché, une spécialité est obtenue à partir d'urine de femmes ménopausées, Fostimon[®] des Laboratoires Genévrier (Figure n°10).



Figure n°10 : Photo du conditionnement Fostimon[®], en 2012.

3.3.2.1.1 Présentation de la spécialité

Fostimon[®] se présente sous forme de poudre et de solvant (composé d'eau et de sérum physiologique) afin de préparer une solution injectable en sous cutanée. La spécialité est présente sous deux dosages : 75 UI et 150 UI. La substance active est l'urofollitropine, FSH hautement purifiée à partir d'urines de femmes ménopausées [42] [44].

3.3.2.1.2 Mécanisme d'action

Fostimon[®] permet l'administration directe de FSH afin de stimuler la croissance folliculaire.

3.3.2.1.3 Indications

Ce traitement de stimulation ovarienne est prescrit pour les femmes anovulatoires, pour le syndrome des ovaires polykystiques avec échec au traitement par Clomid[®], pour les femmes ne répondant pas au citrate de Clomifène et lors des FIV.

3.3.2.1.4 Contre-indications

L'urofollitropine est contre-indiquée lors de :

- Hypersensibilité à la FSH ;
- Ovaires hypertrophiés ;
- Saignements gynécologiques non expliqués ;
- Carcinomes ovariens, utérins ou mammaires ;
- Tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires ;
- Insuffisance ovarienne primaire ;
- Malformations et fibromes utérins incompatibles avec une grossesse.

3.3.2.1.5 Effets indésirables

Les effets indésirables du Fostimon[®] seront semblables pour toutes les FSH :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne ;
- Douleur et rougeur au point d'injection ;
- Grossesses multiples ;
- Constipation, distension abdominale ;
- Céphalées.

Des effets indésirables classés comme peu fréquents peuvent survenir :

- Humeur labile ;
- Vertige ;
- Dyspnée ;
- Nausées, douleurs abdominales ;
- Érythème, prurit ;
- Accident thromboembolique ;

-Douleur mammaire, bouffées de chaleur.

3.3.2.1.6 Pharmacocinétique

Lors de l'administration sous cutanée de Fostimon[®], la biodisponibilité est de 70%. Cela signifie que 30% de la FSH administrée est inactivée ou détruite après l'injection. La demi-vie de l'urofollitropine est comprise entre 30h et 40h.

3.3.2.1.7 Surveillance et prescription

Fostimon[®] est un médicament nécessitant une surveillance particulière, par conséquent sa prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie. La surveillance durant le traitement se fait par des échographies et des prises de sang (monitorage).

On estime que le risque infectieux pour la FSH urinaire est presque nul étant donné les procédés de purification et d'élimination mis en place.

3.3.2.2 Les FSH recombinantes [42] [45] [46]

3.3.2.2.1 Présentation des spécialités

Deux spécialités sont présentes sur le marché en France : Gonal-f[®] par Merck Serono et Puregon[®] par MSD France. Ces deux médicaments sont obtenus par génie génétique à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois transfectées par les gènes codant pour les sous-unités de la FSH humaine. La séquence primaire des acides aminés est identique à celle de la FSH humaine naturelle, par contre la structure de la chaîne glucidique est différente.

Le Gonal-f[®] contient de la follitropine alfa et se présente sous différentes formes : seringue ou stylo pré-rempli (Figure n°11). Plusieurs dosages sont également à la disposition du praticien prescripteur : les dosages 300, 450 et 900 UI sont présents sous forme de stylo et les dosages 75, 450 et 1050 sous la forme seringue. La forme dite seringue est une solution à reconstituer à partir d'une poudre et l'administration se fait à l'aide d'une seringue par voie sous-cutanée.

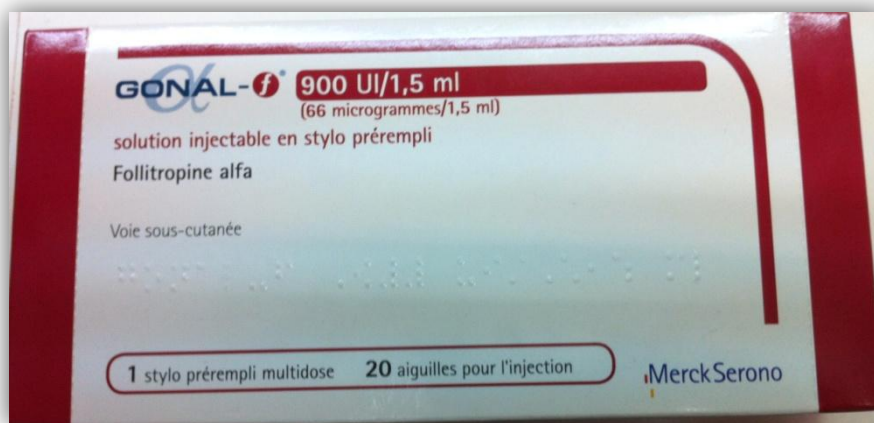


Figure n°11 : Photo d'un des conditionnements de Gonal-f® en 2012.

Le Puregon® contient de la follitropine bêta et se présente sous forme de cartouche ou de solution injectable. La forme cartouche s'adapte à un stylo fourni séparément. Les dosages de Puregon® disponibles sous forme cartouche sont 300, 600 (Figure n°12) et 900 UI et les dosages 50, 75 et 150 UI sont disponibles sous forme de solution injectable.

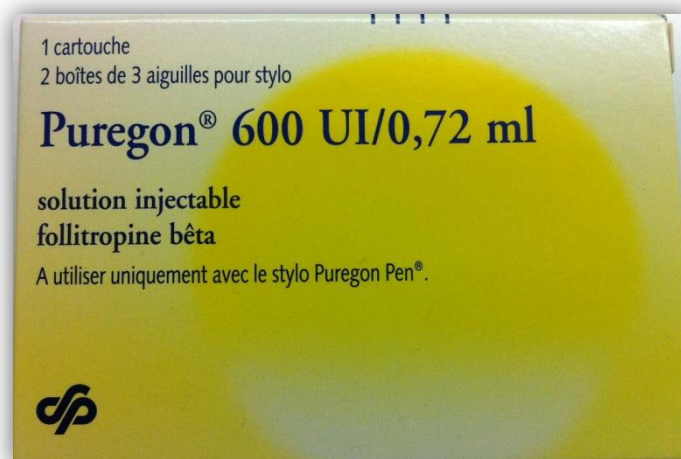


Figure n°12 : Conditionnement du Puregon® en 2012.

3.3.2.2.2 Mécanisme d'action

Le principe est similaire à celui de la FSH urinaire. Les FSH recombinantes permettent l'administration directe de FSH afin de stimuler la croissance folliculaire.

3.3.2.2.3 Indications

Ce traitement est prescrit aux femmes infertiles en cas de :

- Anovulation (incluant le syndrome des ovaires polykystiques) ;
- Non réponse au citrate de clomifène ;
- FIV ;
- Déficit en FSH.

3.3.2.2.4 Contre-indications

Les gonadotrophines sont contre-indiquées lors de :

- Hypersensibilité aux FSH recombinantes ou à l'un des excipients ;
- Hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien ;
- Saignements gynécologiques ;
- Carcinome ovarien, utérin ou mammaire ;
- Insuffisance ovarienne primaire ;
- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse ;
- Fibrome utérin incompatible avec une grossesse.

3.3.2.2.5 Effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés pour les FSH recombinantes sont :

- Céphalées ;
- Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées ;
- Kystes ovariens ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne ;
- Réaction au site d'injection ;
- Grossesses multiples.

3.3.2.2.6 Pharmacocinétique

Selon les FSH, la pharmacocinétique est légèrement différente. Concernant Gonal-f[®], sa demi-vie est d'environ 24h et la biodisponibilité est d'environ 70%.

Concernant Puregon[®], la demi-vie est en moyenne de 40h et la biodisponibilité est de 77%.

3.3.2.2.7 Surveillance et prescription

Le Gonal-f[®] et le Puregon[®] sont soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. De plus, leur prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie/obstétrique, endocrinologue et métabolisme.

3.3.2.3 Quelles différences entre les deux types de FSH ?

Il n'existe pas de différence significative entre les FSH urinaires et les FSH recombinantes. Selon les recommandations de l'ancienne Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2007, les traitements et les résultats sont identiques selon la gonadotrophine utilisée [47].

3.3.2.4 L'association FSH/LH

À l'occasion de certains traitements, la FSH peut être associée à la LH soit en spécialité seule comme le Luveris[®], soit préalablement associée comme le Pergoveris[®] ou le Menopur[®].

3.3.2.4.1 Luveris[®]

Cette spécialité de Merck Serono contient de la LH recombinante, la lutropine alfa, obtenue à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (Figure n°13). Elle se présente sous forme de poudre à reconstituer avec le solvant fourni. L'injection se fait en sous-cutané.

La LH est indiquée pour les femmes qui ont un déficit sévère en LH endogène (taux inférieur à 1,2 UI/L). Le traitement est initié à n'importe quel moment du cycle en même temps que la FSH. La dose quotidienne administrée est de 75 UI et cela jusqu'au déclenchement de l'ovulation.

La LH a les mêmes contre-indications que la FSH. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont :

- Maux de tête ;
- Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées ;
- Réaction au site d'injection ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère à modérée ;
- Kystes ovariens, douleurs mammaires, douleurs pelviennes.

La LH recombinante a une demi-vie terminale d'environ 10h avec une biodisponibilité de 60%.

Ce traitement fait aussi l'objet d'une surveillance particulière et ne peut être prescrit que par des spécialistes en gynécologie et/ou obstétrique, en endocrinologie et métabolisme [48].

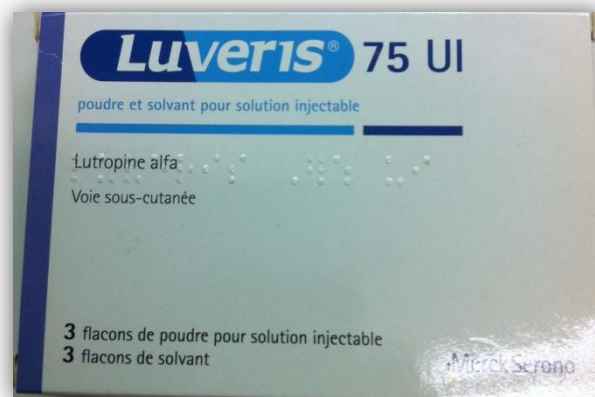


Figure n°13 : Conditionnement de Luveris® en 2012.

3.3.2.4.2 Pergoveris®

La spécialité Pergoveris® de MerckSerono est une association entre la follitropine alfa et la lutropine alfa, de la FSH et de la LH recombinante obtenue à partir de cellules ovariennes de hamster chinois. Pergoveris® contient 150 UI de FSH et 75 UI de LH sous forme d'une poudre à reconstituer avec le solvant fourni.

Pergoveris® est indiqué chez les femmes présentant un déficit sévère en FSH et LH afin de stimuler le développement folliculaire. Le traitement peut être initié à n'importe quel moment du cycle étant donné que les femmes traitées sont aménorrhéiques et est administré

quotidiennement jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Selon le monitoring, seule la dose de FSH peut être augmentée au bout de 7 ou 14 jours par palier de 25 à 100% de la dose initiale.

Les contre-indications et les effets secondaires sont identiques à ceux de la LH et de la FSH seules.

Les profils pharmacocinétiques de la FSH et de la LH sont comparables qu'elles soient associées ou non [49].

3.3.2.4.3 Menopur®

La spécialité Menopur® par Ferring contient des flacons de poudre de ménotropine ou gonadotrophine post-ménopausique humaine (hMG) (Figure n°14). La ménotropine correspond à un mélange de 75 UI de FSH et de 75 UI de LH. La poudre est à reconstituer avec le solvant fourni.

Le Menopur® est indiqué dans l'induction à l'ovulation dans le cadre de la FIV. La posologie initiale est de 1 ou 2 flacons soit 75 ou 150 UI de FSH et de LH. La posologie peut être augmentée jusqu'à 300 UI soit 4 flacons.

La ménotropine a les mêmes caractéristiques que la FSH ou LH urinaire administrée seule [50].



Figure n°14 : Conditionnement de Menopur® en 2012.

3.3.3. Les analogues de la LH-RH

3.3.3.1. Les agonistes de la LH-RH

3.3.3.1.1 Decapeptyl® [42] [51] [52]

3.3.3.1.1.1 Présentation de la spécialité

La spécialité Decapeptyl® par Ipsen contient de la triptoréline et existe sous plusieurs dosages soit en libération immédiate à 0,1 mg (Figure n°15) soit en libération prolongée à 3 mg. Les spécialités sont sous forme de poudre à reconstituer avec le solvant fourni. Le dosage à 0,1 mg s'administre par voie sous-cutanée alors que la forme LP à 3 mg s'injecte par voie intramusculaire.



Figure n°15 : Conditionnement d'un des conditionnement du Decapeptyl® en 2012.

3.3.3.1.1.2 Mécanisme d'action

La triptoréline provoque une inhibition de la sécrétion de FSH et LH ; supprimant le pic de LH endogène et permettant une folliculogénèse de meilleure qualité.

3.3.3.1.1.3 Indications

Les deux spécialités sont indiquées dans le cadre du traitement de l'infertilité en association aux gonadotrophines.

3.3.3.1.1.4 Contre-indications

Le Decapeptyl® présente des contre-indications :

- Hypersensibilité à la GnRH ;
- Hypersensibilité aux analogues de la GnRH ;
- Hypersensibilité aux excipients ;
- Grossesse et allaitement.

3.3.3.1.1.5 Effets indésirables

Les effets indésirables retenus de la triptoréline sont :

- Troubles du sommeil et de l'humeur ;
- Céphalées ;
- Nausées, douleurs abdominales ;
- Bouffées de chaleur ;
- Sécheresse vaginale ;
- Diminution de la libido ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne ;
- Poids augmenté ;
- Érythème, inflammation, douleur au point d'injection.

3.3.3.1.1.6 Pharmacocinétique

La triptoréline, dosée à 0,1 mg, a une demi-vie plasmatique (chez un sujet sain) d'environ 7,6h. Par contre, Decapeptyl® LP 3 mg a une première phase de libération après l'injection puis est libéré régulièrement pendant 28 jours.

3.3.3.1.1.7 Surveillance et prescription

Les agonistes à la LH-RH n'ont aucune contrainte de prescription et font l'objet d'une surveillance pendant le traitement avec les gonadotrophines lors du monitoring.

3.3.3.1.2 Synarel® [53]

3.3.3.1.2.1 Présentation de la spécialité

La spécialité Synarel® (Nafaréline) de Pfizer est une solution pour pulvérisation nasale, une forme pharmaceutique novatrice parmi les formes injectables. Une dose de Synarel® correspond à 0,2 mg de nafaréline.

3.3.3.1.2.2 Mécanisme d'action

La nafaréline est un agoniste de la LH-RH ; elle stimule la sécrétion des gonadotrophines FSH et LH puis entraîne un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

3.3.3.1.2.3 Indications

Synarel® est indiqué dans le traitement de l'endométriose ainsi qu'en traitement adjuvant des gonadotrophines lors d'un protocole de FIV.

Dans le cadre d'un traitement de FIV, la posologie est d'une 1^{ère} pulvérisation le matin dans une narine et une 2^{ème} pulvérisation le soir dans l'autre narine en protocole court.

En protocole long, la posologie peut être doublée si lors du cycle précédent la désensibilisation n'a pas eu lieu.

3.3.3.1.2.4 Contre-indications

La spécialité Synarel® est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants du produit ;
- Hémorragie génitale de cause indéterminée.

3.3.3.1.2.5 Effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent répertoriés sont :

- Bouffées de chaleur ;
- Céphalées ;
- Sécheresse vaginale ;
- Métrorragies ;
- Instabilité émotionnelle ;
- Modification de la densité osseuse ;
- Irritation de la muqueuse nasale.

3.3.3.1.2.6 Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la nafaréline est en moyenne de 2,8% ; la concentration plasmatique maximale est atteinte 30 minutes après l'administration. La demi-vie plasmatique est comprise entre 2h et 4h. L'élimination du produit se fait à 50% par voie rénale et à 50% par voie fécale sous forme de métabolites inactifs.

3.3.3.1.2.7 Recommandations

Avant la première utilisation, la pompe doit être amorcée : il suffit d'exercer plusieurs pressions rapides et fermes jusqu'à apparition d'une pulvérisation.

Avant chaque pulvérisation, le mouchage améliore l'absorption du produit. La pulvérisation se fait avec la tête penchée en avant et en bouchant la 2^{ème} narine. Puis, il est préférable de rester quelques minutes la tête penchée en arrière.

Le rhume n'est pas une contre-indication à l'administration de Synarel[®] par contre l'administration d'un décongestionnant nasale s'effectue 30 minutes après les pulvérisations de Synarel[®].

Un flacon contient 60 doses.

3.3.3.2. Les antagonistes de la LH-RH

3.3.3.2.1 Cétrotide® et Orgalutran® [42] [54] [55]

3.3.3.2.1.1 Présentation des spécialités

La spécialité Cétrotide® (Cérorélix) par Merck Serono se présente sous deux dosages : 0,25 mg et 3 mg. Elle est sous forme de poudre à reconstituer avec le solvant fourni et l'injection se fait en sous-cutanée.

Orgalutran® (ganirelix) par MSD France n'a qu'un seul dosage à 0,25 mg sur le marché (Figure n°16). La spécialité se présente sous la forme de seringues pré-remplies pour injection par voie sous-cutanée.

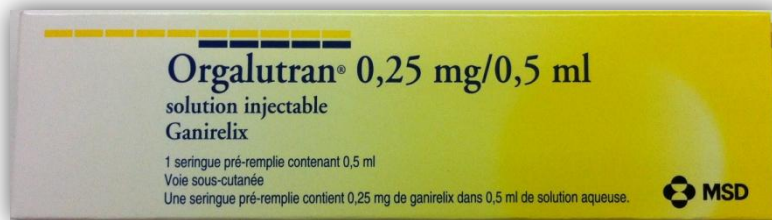


Figure n°16 : Conditionnement d'Orgalutran® en 2012.

3.3.3.2.1.2 Mécanisme d'action

Le cérorélix et le ganirelix sont des antagonistes du facteur de libération de la LH-RH : ils inhibent la sécrétion de FSH et LH en agissant sur l'hypophyse.

La forme à 0,25 mg est administrée toutes les 24h et celle à 3 mg tous les 4 jours en fonction du monitoring.

3.3.3.2.1.3 Indications

Cétrotide® et Orgalutran® sont indiqués pour prévenir la survenue précoce du pic de LH endogène et donc prévenir une ovulation prématurée.

3.3.3.2.1.4 Contre-indications

Les spécialités Cétrotide® et Orgalutran® sont contre-indiquées lors de :

- Hypersensibilité au cétrorélix et ganirelix ou à tout autre analogue de la GnRH ;
- Hypersensibilité aux excipients ;
- Grossesse et allaitement ;
- Femmes ménopausées ;
- Insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère.

3.3.3.2.1.5 Effets indésirables

Cétrotide® présentent des effets indésirables :

- réactions allergiques ;
- maux de tête ;
- nausées ;
- syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger à modéré ;
- réactions cutanées au site d'injection.

3.3.3.2.1.6 Pharmacocinétique

Suite à l'administration du cétrorélix, la biodisponibilité est de 85% et celle du ganirelix est environ de 91%.

Orgalutran® a une demi-vie de 13h et celle du Cétrotide® est de 12h.

3.3.3.2.1.7 Surveillance et prescription

Les deux spécialités pharmaceutiques doivent être prescrites par un spécialiste en gynécologie et/ou obstétrique, endocrinologie et métabolisme.

La première injection de Cétrotide® doit se faire en présence d'un médecin et la patiente restera sous surveillance pendant au moins 30 minutes après l'injection en raison du risque de choc anaphylactique. Ensuite, la patiente peut elle-même ou son conjoint faire les injections.

3.3.4. Les médicaments annexes

Cette partie comprend les médicaments permettant le déclenchement de l'ovulation ainsi que la progestérone qui soutient la phase lutéale.

3.3.4.1 Le déclenchement de l'ovulation

3.3.4.1.1 Ovitrelle® [42] [56]

3.3.4.1.1.1 Présentation de la spécialité

La spécialité Ovitrelle® par Merck Serono contient un stylo pré-rempli de solution injectable contenant de la choriogonadotropine alfa. Cette hormone est une gonadotrophine chorionique humaine recombinante obtenue à partir de cellules ovariennes de hamster chinois. La solution injectable est dosée à 250 µg correspondant à 6 500 UI d'HCG et l'injection s'effectue par voie sous-cutanée.

3.3.4.1.1.2 Mécanisme d'action

En se liant aux cellules de la thèque, la choriogonadotropine alfa permet la reprise de la méiose de l'ovocyte, la rupture folliculaire, la formation du corps jaune et la production de progestérone et d'oestradiol par le corps jaune. Elle mime l'action de la LH pour le déclenchement de l'ovulation.

3.3.4.1.1.3 Indication

Ovitrelle® est prescrit afin de déclencher l'ovulation chez des femmes ayant un traitement pour une FIV ou une stimulation monofolliculaire.

3.3.4.1.1.4 Contre-indications

Ovitrelle[®] est contre-indiqué chez certaines femmes dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la choriogonadotropine alfa ou à l'un des excipients ;
- Tumeur hypothalamique ou hypophysaire ;
- Hypertrophie ovarienne ou kyste ovarien ;
- Saignements gynécologiques ;
- Carcinomes de l'ovaire, de l'utérus ou des seins ;
- Accidents thromboemboliques ;
- Insuffisance ovarienne primaire ;
- Malformations des organes génitaux incompatibles avec une grossesse ;
- Fibromes utérins incompatibles avec une grossesse ;
- Femmes ménopausées.

3.3.4.1.1.5 Effets indésirables

La choriogonadotropine alfa peut présenter des effets secondaires lors de son administration :

- Dépression, irritabilité, nervosité ;
- Céphalées ;
- Vomissements, nausées, douleurs abdominales, diarrhées ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne ;
- Douleurs mammaires ;
- Fatigue ;
- Réaction au site d'injection.

3.3.4.1.1.6 Pharmacocinétique

Après administration par voie sous-cutanée, la choriogonadotropine alfa a une demi-vie de 30h et une biodisponibilité de 40%.

3.3.4.1.1.7 Surveillance et prescription

La prescription ne peut être établie que par un spécialiste en gynécologie et/ou obstétrique, endocrinologie et métabolisme.

3.3.4.1.2 Gonadotrophine Chorionique Endo[®] [42]

3.3.4.1.2.1 Présentation de la spécialité

Cette spécialité (Laboratoire MSD France) est sous forme de lyophilisat de gonadotrophine chorionique (HCG) extrait d'urine de femmes enceintes. Ce lyophilisat est à reconstituer avec le solvant fourni afin de pratiquer l'injection en intramusculaire. Il existe deux dosages sur le marché français : 5 000 UI et 1 500 UI. Le dosage à 5 000 UI permet le déclenchement de l'ovulation (Figure n°17) alors que celui à 1 500 UI permet le maintien de la phase lutéale.



Figure n°17 : Conditionnement Gonadotrophine Chorionique Endo[®] en 2012.

3.3.4.1.2.2 Mécanisme d'action

En mimant l'action de la LH, l'HCG déclenche l'ovulation, permet le développement du corps jaune et la production de progestérone.

3.3.4.1.2.3 Indication

L'HCG est indiquée, en association avec la FSH, dans le traitement des anovulations et des dysovulations ainsi que dans le déclenchement de l'ovulation afin de pratiquer une ponction ovocytaire.

3.3.4.1.2.4 Contre-indications

La Gonadotrophine Chorionique Endo[®] est contre-indiquée en présence de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Tumeur hypophysaire ;
- Tumeur ovarienne ;
- Dystrophie ovarienne ;
- Jeune fille de moins de 18 ans ;
- Cancer du sein.

3.3.4.1.2.5 Effets indésirables

Les effets secondaires peuvent être :

- Risque de transmission d'agent infectieux
- Céphalées ;
- Vomissements, nausées, douleurs abdominales, diarrhées ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne ;
- Douleurs mammaires ;
- Fatigue ;
- Réaction au site d'injection.

3.3.4.1.2.6 Pharmacocinétique

La durée d'action et le métabolisme de l'HCG ne sont pas précisés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

3.3.4.1.2.7 Surveillance et prescription

La prescription est établie par un spécialiste de la procréation médicale assistée : en gynécologie, gynécologie/obstétrique, endocrinologie et métabolisme.

3.3.4.2 La progestérone [42]

3.3.4.2.1 Présentation

La spécialité Utrogestan® contient de la progestérone naturelle micronisée dosée à 100 mg ou 200 mg. L'administration des capsules molles est orale ou vaginale et l'indication est différente selon le mode d'administration. Seule l'administration vaginale nous intéresse pour cette partie.

3.3.4.2.2 Mécanisme d'action

La stimulation altère la phase lutéale ce qui entraîne une diminution de sécrétion de progestérone par le corps jaune : l'administration de progestérone permet donc le soutien de la phase lutéale. Elle a une action gestagène c'est-à-dire que la progestérone permet la nidation de l'œuf, son maintien et son développement. Elle a aussi une action antiestrogène.

3.3.4.2.3 Indications et posologie

L'administration vaginale de progestérone est indiquée dans le cadre de :

- Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou des déficits complets des femmes ovarioprives ;
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de FIV ;
- Supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire ;
- En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse.

Afin de permettre le soutien de la phase lutéale, la posologie est de 400 mg par jour à partir du jour déclenchement jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse.

3.3.4.2.4 Contre-indication

Utrogestan[®] est contre-indiqué en cas d'altérations graves de la fonction hépatique.

3.3.4.2.5 Effets indésirables

Contrairement à la voie orale, aucun effet secondaire de type somnolence ou vertige n'a été répertorié. De plus, aucun effet local (brûlure, prurit, écoulement graisseux) n'est décrit.

3.3.4.2.6 Pharmacocinétique

L'absorption de la progestérone par voie vaginale est rapide. La concentration maximale est atteinte 2 à 6 heures après l'administration.

Après métabolisation, l'élimination s'effectue par voie urinaire.

4. Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien est un membre essentiel dans le parcours des patientes en attente d'une grossesse. En effet, les femmes inquiètes de leur fertilité viendront, demander conseil à leur pharmacien et selon sa réponse, elles prendront la décision de consulter un gynécologue.

4.1 Avant la prise en charge

La prise en compte des facteurs diminuant la fertilité permet aux couples de mettre toutes les chances de concevoir de leurs côtés : le pharmacien a donc un rôle d'apprentissage.

4.1.1 Diminuer les facteurs de risques

4.1.1.1 L'âge

L'âge est un facteur de risque difficile à résoudre. En effet, l'allongement de la durée des études puis, la carrière professionnelle font que les femmes ont un désir de grossesse plus tardif que les générations précédentes.

Comme expliqué précédemment dans la partie sur les facteurs de risques de l'infertilité, la fertilité diminue avec les années et est à son maximum à 25 ans. Au-delà de 43 ans, en France, une femme ne peut plus avoir recours à la procréation médicalement assistée.

Le pharmacien peut sensibiliser les jeunes femmes sur ce point, non pas en les culpabilisant mais en leur expliquant la cause de cette baisse de fertilité.

4.1.1.2 Le stress

Les femmes ayant un désir de grossesse depuis plusieurs mois, deviennent de plus en plus anxieuses. Ces femmes viennent facilement parler de ce problème de stress, de troubles du sommeil, au comptoir. La prise en charge de cette anxiété peut se faire de plusieurs manières. Il faut, dans un premier temps, évaluer le niveau d'anxiété afin de savoir quelle sera l'orientation du conseil. Puis selon les réponses aux questions, le pharmacien oriente la personne vers :

-L'homéopathie : Gelsemium ,Ignatia amara, Sédatif PC[®], L52[®]... ;

-La phytothérapie : la passiflore, la mélisse, la valériane, l'eschscholtzia ex : Euphytose[®], Vagostabyl[®]... ;

-L'aromathérapie : la lavande, la camomille romaine, le petit grain bigarade, la mandarine...
Une cure de magnésium à raison de 300 mg par jour peut être recommandée.

Le pharmacien peut aussi orienter la patiente vers des professionnels agréés de méthodes alternatives à la médecine : l'acupuncture, l'hypnose, la sophrologie... ou vers une aide psychologique.

Le pharmacien doit orienter la patiente vers son médecin si son état lui paraît inquiétant et si les solutions proposées précédemment n'ont pas apporté d'améliorations au bout de deux semaines.

4.1.1.3 Le tabac

Le tabac a un effet néfaste sur la fertilité. Il faut réussir à expliquer aux femmes l'importance de l'arrêt du tabac afin d'optimiser ses chances de concevoir. Plus le nombre de cigarettes quotidiennes est élevé plus le temps de conception s'allonge [57].

Le pharmacien peut leur rappeler que la sécurité sociale rembourse 50 euros par personne et par an de substituts nicotiques sur prescription médicale. De plus, si elles n'ont pas arrêté avant leur grossesse, le montant remboursé s'élève à 150 euros [58].

Les drogues sont elles aussi nocives. Prenons l'exemple du cannabis, celui-ci altère considérablement les paramètres du sperme. Il est difficile d'en parler à l'officine mais cela peut être abordé en même temps que le tabac.

4.1.1.4 Le poids

Le problème du surpoids est difficile à aborder à l'officine. Par contre, si la personne interroge le pharmacien à ce sujet et qu'elle évoque une probable infertilité, il sera possible de lui expliquer que le surpoids augmente les complications obstétricales lors d'une grossesse et l'obésité sévère [Annexe 2] divise par deux les chances de grossesse en comparaison aux femmes ayant un IMC normal.

Certains centres d'AMP ne pratiquent pas de FIV pour les femmes obèses. À Angers, le docteur Morinière explique, dans un premier temps les risques liés à un IMC élevé lors d'un désir de grossesse puis elle recommande une perte de poids de 5% avant de débiter tout traitement.

4.1.2 Connaître son cycle menstruel

Afin de connaître la période pendant laquelle une femme est la plus fertile, il est indispensable qu'elle connaisse la durée de son cycle menstruel ainsi que sa période d'ovulation.

Le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles. La durée du cycle est le nombre de jour entre le premier jour des règles et la veille des prochaines règles. Un cycle dure en moyenne 28 jours (entre 23 et 35 jours) et l'ovulation a lieu vers le 14^{ème} jour du cycle. Il faut préciser que les chances de concevoir sont maximales environ 48h avant l'ovulation et 24h après l'ovulation.

Certaines femmes ne connaissent pas la durée de leur cycle ou elles ont des cycles irréguliers. Il existe des méthodes permettant de savoir leur période d'ovulation :

-Le test d'ovulation : il détecte l'augmentation de la LH et permet d'estimer les 2 jours où la période de conception est la plus probable. Pour cela, il faut faire un test tous les jours autour de la période d'ovulation à des moments journaliers identiques.

-La prise de température corporelle : la température corporelle augmente de 0,2 à 0,4°C après l'ovulation. Il faut prendre la température corporelle tous les matins au même moment et construire une courbe qui permettra de refléter la période d'ovulation.

-La consistance de la glaire cervicale.

4.2 Pendant la prise en charge

Lors d'un traitement d'AMP, les femmes souhaitent être soutenue et écoutée. La pharmacie est le dernier maillon du parcours médical, c'est souvent à ce moment précis qu'elles ont le plus d'interrogations. Pour cela les équipes officinales doivent être formées sur l'AMP pour donner les conseils appropriés au comptoir.

4.2.1 La formation des équipes officinales

De nos jours, la plupart des pharmaciens en exercice n'ont pas eu de formation au sujet de l'AMP. Or, la formation continue est obligatoire et inscrite dans le code de déontologie des

pharmaciens. De nombreux organismes proposent des journées de formations et notamment au sujet de l'AMP.

Les professionnels de santé ont compris l'enjeu de former toute l'équipe médicale et pharmaceutique entourant les couples en traitement pour infertilité. C'est ainsi que le Docteur Thomas Fréour, Pharmacien biologiste au CHU de Nantes a organisé de sa propre initiative, des soirées de formation à l'intention des pharmaciens d'officine sur différents thèmes autour de l'AMP et notamment sur les médicaments. Le Docteur Morinière, Gynécologue spécialisé en AMP au CHU d'Angers a elle aussi participé à la formation de pharmaciens d'officine et d'infirmières libérales.

En parallèle de la formation, des aides peuvent être proposées aux titulaires pour aider à la dispensation des médicaments de l'AMP. Un tableau affiché, peut permettre de mieux aborder l'ordonnance et de connaître l'indication de chacun des médicaments [Annexe 6].

Des revues (Le moniteur des pharmacies, Actualités pharmaceutiques, Impact pharmacien...) destinées aux pharmaciens d'officine font aussi parties de la formation.

4.2.2 Une ordonnance de traitement d'AMP

Une ordonnance de traitement pour infertilité est prescrite par un gynécologue-obstétricien ou un endocrinologue. Une prescription par un médecin généraliste ou un autre spécialiste la rend irrecevable.

Une prise en charge à 100% par la sécurité sociale est demandée par le médecin. Elle permet la prise en charge d'une insémination par cycle et ce jusqu'à 6 inséminations ainsi que 4 tentatives de FIV [59]. Cette prise en charge à 100% est mentionnée sur l'ordonnance par l'article 322 3 12.

Si on prend l'exemple d'un traitement de FIV, l'ensemble du traitement est prescrit le plus souvent sur la même ordonnance : les médicaments de désensibilisation de l'hypophyse, de stimulation et de déclenchement de l'ovulation [Annexe 7 et Annexe 8]. Il faut donc voir avec la patiente si elle souhaite avoir tout le traitement en une seule fois ou si elle préfère revenir prendre le médicament pour le déclenchement lors du moment venu.

Un traitement de stimulation ovarienne dure en moyenne une dizaine de jours, cela permet au pharmacien de calculer la quantité qu'il doit délivrer.

Selon les médicaments, certains sont sous forme de stylos et d'autres sous forme de solution à reconstituer. En ce qui concerne les stylos, les aiguilles sont fournies donc cela ne pose pas de complications lors de la délivrance.

En revanche, il faut être vigilant lors de la délivrance des médicaments sous forme de poudre injectable à reconstituer car certains conditionnements ne comprennent pas le matériel nécessaire au mélange et à l'injection. Dans ce cas précis, il faut vérifier le contenu du conditionnement. Quelques fois, le prescripteur a établi une ordonnance avec les aiguilles et les seringues nécessaires aux injections. Il s'agit alors de demander à la patiente si l'infirmière a le matériel nécessaire.

Quand cela est nécessaire, il faut délivrer pour un traitement de stimulation : 10 seringues de 2 mL, 10 aiguilles type trocard (18G 1,8 X 40 mm), 10 aiguilles sous cutanées (26G 0,45 X 12 mm ou 30G 0,3 X 13mm), des compresses stériles et un flacon d'alcool à 70°.

Cette liste est valable pour les spécialités suivantes : Menopur[®], Luveris[®], Pergoveris[®], Puregon[®] (dosage 50, 75 et 150 UI) et Decapeptyl[®] 0,1 mg.

Le laboratoire Ferring met à la disposition des prescripteurs des pochettes contenant le matériel et un livret d'instructions nécessaires à l'injection : il peut être judicieux de demander ces packs au laboratoire pour les avoir à l'officine.

Récemment, les pharmacies d'officine ont connu des ruptures de certains des médicaments des traitements de l'AMP. Il faut savoir qu'en ce qui concerne les FSH recombinantes ainsi que les antagonistes de la GnRH, il est possible de les switcher entre eux si l'un manque. Il faut bien sûr en avertir le prescripteur.

4.2.3 Les conseils aux patientes

Lors de la délivrance des médicaments pour le traitement de l'infertilité, il est important que le pharmacien rappelle certains éléments à la patiente.

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

Après ce rappel, les possibles effets secondaires des médicaments de stimulation ovarienne doivent être expliqués : symptômes du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (douleurs abdominales avec nausées, vomissements, diarrhées, troubles respiratoires, bouffées de chaleur, changement d'humeur, nausées, fatigue...). Il est impératif de les rassurer en insistant sur les « possibles effets secondaires », sans toutefois les effrayer.

Après ces aspects théoriques, les aspects pratiques du traitement sont tout aussi importants.

La conservation de ces médicaments est importante. En effet, certains doivent se conserver au réfrigérateur : Gonal-f[®] (à l'exception du dosage à 75 UI), Puregon[®], Ovitrelle[®].

Concernant Gonal-f[®] et Puregon[®], après la première utilisation, la solution peut être conservée à température ambiante ne dépassant pas 25°C pendant 28 jours. Lors de la délivrance, le pharmacien peut mettre à la disposition de la patiente, une pochette isotherme pour le transport de ces médicaments nécessitant une conservation au réfrigérateur.

Il faut recommander aux patientes de pratiquer leur injection de stimulation ovarienne le soir car selon les monitorages, qui ont lieu le plus souvent le matin à l'hôpital, la dose peut être réévaluée le soir même selon les résultats et aucune injection n'a été oubliée le matin du monitoring.

Une injection de traitement pour stimulation ovarienne doit se faire à une heure indiquée au préalable par le prescripteur. En cas d'oubli, l'injection peut avoir au maximum une heure de décalage par rapport à l'heure initialement prévue.

Ceci est valable pour tous les médicaments excepté Ovitrelle[®] dont l'injection doit se faire au quart d'heure près. En effet, l'heure de la ponction est décidée en fonction de l'heure du déclenchement de l'ovulation.

Les patientes sont tout à fait en mesure de se faire les injections, mais si besoin le médecin donne toujours une ordonnance pour avoir recours à une infirmière. Si les patientes pensent y parvenir seules, le pharmacien peut simplement leur montrer et leur expliquer en quoi consiste une injection sous-cutanée [Annexe 9]. En complément de l'injection, la préparation de la solution à injecter est importante. Ainsi, il faut bien leur expliquer à quoi servent les aiguilles : la grande pour la préparation de la solution et la petite pour l'injection. La patiente doit désinfecter la zone d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool ainsi que le bouchon du flacon de poudre à reconstituer. Il est important de préciser que l'aiguille ne doit pas toucher la poudre lors de la reconstitution de la solution.

Quelques recommandations d'hygiène de vie s'imposent lors de la délivrance : se reposer, manger équilibré, ne pas fumer, éviter les activités sportives trop intenses et essayer de se détendre.

Il faut montrer que le pharmacien d'officine est disponible et accessible pour que les patientes n'hésitent pas à les appeler ou revenir à la pharmacie si elle a d'éventuelles interrogations.

Conclusion

Les traitements de l'Assistance Médicale à la Procréation semblent difficiles à comprendre par les patientes mais aussi parfois pour les pharmaciens d'officines de par la complexité des techniques et de par l'évolution rapide de ces dernières années. Pour cela, il est indispensable que les officinaux prennent conscience de l'importance de la formation continue afin d'améliorer leurs dispensations.

Un professionnel de santé, quel qu'il soit ne peut plus aujourd'hui exercer son métier seul sans avoir d'interactions avec les autres professionnels de santé qui interviennent dans le parcours du patient. Il serait judicieux de créer des réseaux hôpital-officine afin de mieux répondre aux besoins des patients. Dans le cas de l'AMP par exemple, cela permettrait d'un côté d'optimiser les prescriptions en termes de contenu, détails, posologie et d'un autre côté d'apporter de meilleurs conseils lors de la dispensation.

La création de réseaux entre les professionnels de santé est mentionnée dans la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) du 21 juillet 2009. Cette loi décrit de nouvelles missions attribuées aux pharmaciens d'officines, dont une qui est mise en exergue : la mission d'éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique des patientes pourrait être envisagée dans le cadre de l'Assistance Médicale à la Procréation. En effet, on pourrait facilement envisager d'établir en officine des entretiens individuels pour les patientes sous traitement pour infertilité. Cette démarche, réalisée bien sûr en collaboration étroite avec le prescripteur, pourrait permettre aux patientes de reposer ou poser plus de questions et de comprendre leurs traitements grâce à des outils pédagogiques.

Le pharmacien d'officine a donc, dans les années à venir, une carte à jouer et un rôle important à saisir afin de conserver sa place en tant que professionnel de santé.

Annexes

Annexe 1 : Médicaments induisant une hyperprolactinémie

Oestrogènes	
Neuroleptiques	<p style="text-align: center;">Les butyrophénones (halopéridol) Les phénothiazines (chlorpromazine) Les benzamides (sulpiride, métoclopramide...)</p>
Les antidépresseurs	<p style="text-align: center;">Tricyclique (imipramine) IMAO Lithium</p>
Les anxiolytiques	<p style="text-align: center;">Les benzodiazépines Le méprobamate</p>
Les analgésiques morphiniques	<p style="text-align: center;">La morphine et ses dérivés</p>
Les antituberculeux	<p style="text-align: center;">L'isoniazide</p>
Les antihypertenseurs	<p style="text-align: center;">La réserpine L'alfaméthyl dopa</p>
Autres substances	<p style="text-align: center;">L'alfaméthylparatyrosine La cimétidine Les anesthésiques généraux L'acétate de cyprotérone Le 5-hydroxytryptophane</p>

Annexe 2 : L'Indice de Masse Corporelle

Formule de calcul de l'IMC :

$$\text{IMC} = \text{Poids en Kg} / (\text{taille en cm})^2$$

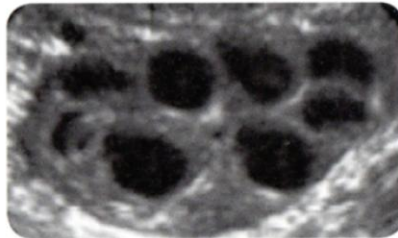
Interprétation de l'IMC :

Inférieur à 16	Anorexie ou dénutrition
Entre 16.5 et 18.5	Maigre
Entre 18.5 et 25	Corpulence normale
Entre 25 et 30	Surpoids
Entre 30 et 35	Obésité modérée (Classe 1)
Entre 35 et 40	Obésité élevée (Classe 2)
Supérieur à 40	Obésité morbide ou massive

Annexe 3 : Bilan féminin du CHU d'Angers

Bilan féminin

1. Age : décroissance de la fertilité après 35 ans
2. Durée des cycles :
si < 26 jours mauvais pronostic
3. FSH LH œstradiol à j2 ou j3 du cycle :
 - FSH normal < 12 ui/l
 - œstradiol normal < 60 pg/ml
 - LH normal < 15 ui/l
4. Echographie pelvienne avec compte des follicules antraux (CFA) entre 2 et 9 mm dans la première semaine de règles de j1 à j6 :
CFA normal > 10 follicules pour les deux ovaires



5. AMH (hormone anti mullérienne)
 - non remboursée par la sécurité sociale
 - AMH normal > 2 ng/ml
6. Hystérogaphie

Annexe 4 : Bilan masculin du CHU d'Angers

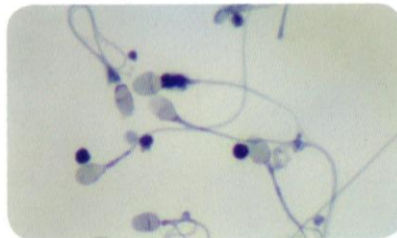
Bilan masculin

1. - Spermogramme

- Spermocytogramme
- Spermoculture
 - normal numération > 15 millions/ml
 - mobilité a+b > 32 %
 - spermocytogramme > 30 % de typique

2. Trois mois après si anomalie : spermogramme + test de migration de survie (TMS)

- TMS : nécessite une entente préalable
- normal > 1 million mobiles directionnels



Laboratoires agréés AMP pour les spermogrammes

Angers	CHU Angers	02 41 35 45 94
	Andébio	02 41 24 18 70
Laval	Biolaris	02 43 59 29 00
Cholet	Robin	02 41 62 61 45

Annexe 5 : Classification de David modifiée

7 anomalies de la tête :

- Têtes allongées ;
- Amincies ;
- Microcéphales ;
- Macrocéphales ;
- Multiples ;
- Présentant un acrosome anormal ou absent ;
- Présentant une base (région postacrosomique) anormale.

3 anomalies de la pièce intermédiaire (PI) :

- PI reste cytoplasmique ;
- PI grêle ;
- PI angulée.

5 anomalies de la pièce principale :

- Absente ;
- Écourtée ;
- De calibre irrégulier ;
- Enroulée ;
- Multiple.

Annexe 6 : Tableau récapitulatif des médicaments de l'AMP

Indications		Médicaments	Posologies	Effets indésirables
Stimulation de l'ovulation	Anti-oestrogène	Clomid [®] (citrate de clomifène)	50 à 150 mg par jour du 2 ^{ème} au 6 ^{ème} jour du cycle	Troubles visuels, bouffées de chaleur
	FSH urinaire	Fostimon [®] (urofollitropine)	50 UI à 300 UI en moyenne	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne, grossesses multiples, vomissements, bouffées de chaleur...
	FSH recombinantes	Gonal-f [®] (follitropine alfa) Puregon [®] (follitropine bêta)		
	LH recombinante	Luveris [®] (lutropine alfa)	75 UI par jour	
	FSH et LH recombinantes	Pergoveris [®] (follitropine alfa/lutropine alfa)	75 UI de LH et 150 à 300 UI en moyenne de FSH	
	FSH et LH urinaires	Menopur [®] (menotropine)	75 à 300 UI de FSH et LH	
Blocage de l'hypophyse	Agoniste de la LH-RH	Decapeptyl [®] (triptoréline)	3 mg forme LP ou 0,1 mg par jour	
	Antagonistes de la LH-RH	Cetrotide [®] (cétrorelix) Orgalutran [®] (ganirelix)	0,25 mg par jour Ou 3 mg forme LP	Maux de tête, nausées, vomissements...
Déclenchement de l'ovulation		Ovitrelle [®] (choriogonadotropine alfa)	250µg	Vomissements, nausées, syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
		Gonadotrophine chorionique endo [®]	5000 à 10000 UI	

Annexe 8 : Exemple d'ordonnance du CHU d'Angers de déclenchement de l'ovulation

07/06/2012 13:34 02-41-35-52-11

SEC AMP

PAGE 03/03



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE D'ANGERS

POLE FEMME - MERE - ENFANT
Unité d'Assistance Médicale à la Procréation
Professeur Philippe Descamps, Chef de Pôle (gynécologue-obstétricien) (tel 02.41.35.48.99)
Professeur Guillaume Podevin, Chef de Pôle adjoint (chirurgien pédiatrique) (tel 02.41.35.42.85)

Praticien Hospitalier
Médecine de la
Reproduction
Dr C. MORINIERE

Praticiens Hospitaliers
temps partiel
Dr S. LEMERLE
Dr N. LUCAS

Assistants

Sages Femmes
F. VERICEL
N. KAROTSCH
L. CHENE

Psychologue
V. HAVET
02.41.35.42.13

Dététicienne
02.41.35.53.49

Tabacologie
Dr CL. GUILLAUMIN
02.41.35.58.45

Infirmière
B. AUNIS

Secrétaire Médicale
A. ASCENSIO

Angers, le

Madame

ART 322 3 12

OVITRELLE 250 microgrammes 1 ampoule

une injection sous cutanée (à domicile) à faire pratiquer par une
Infirmière Diplômée d'Etat :

Le :

A :

(la date et l'heure vous seront communiquées ultérieurement)



Annexe 9 : Injection sous-cutanée (Laboratoire Ferring)

3^{ème} étape :

INJECTION DE LA SOLUTION PRÉPARÉE

Administration de la solution
(exemple d'une injection sous-cutanée)

- ▶ Votre médecin ou votre infirmier vous a indiqué la zone d'injection (par exemple l'abdomen, la cuisse...)
Changez de site chaque jour (côté gauche puis côté droit, et inversement).
- ▶ Nettoyez la peau du site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.
Puis la laissez sécher avant de pratiquer l'injection.



Administration de la solution
(exemple d'une injection sous-cutanée)

PRATIQUE

- ▶ Pincez la peau entre le pouce et l'index, et introduire l'aiguille au niveau du pli cutané en respectant un angle de 45° à 90° par rapport à la surface de la peau. Injectez lentement la solution.
- ▶ Retirez l'aiguille d'un seul mouvement, et frottez le point d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.



Bibliographie

- [1] KINKEL K, CHALLIER E. Radioanatomie de l'appareil génital féminin, [en ligne] adresse URL : <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/RADIOANATOMIE/031.html>, consulté le 25 Janvier 2012.
- [2] Marieb Elaine N.- Biologie humaine : Principes d'anatomie et de physiologie- 8^{ème} édition- Paris : Pearson Education France, 2008.- 631 p.
- [3] Encha-Razavi F, Escudier E.- Embryologie humaine : De la molécule à la clinique- 4^{ème} édition- Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2008.- 359 p.
- [4] Larsen, Schoenwolf, Bleyl et al.-Embryologie humaine- 3^{ème} édition- Bruxelles : de boeck, 2011.- 694 p.
- [5] Sadler T.W, Langman J.- Embryologie médicale- 8^{ème} edition- Rueil-Malmaison: Groupe Liaisons, 2007.- 532 p.
- [6] Chu Toulouse. Formation des ovocytes et ovulation, [en ligne] adresse URL : <http://www.chu-toulouse.fr/formation-des-ovocytes-et>, consulté le 2 février 2012.
- [7] Olivennes F, Hazout A, Frydman R.- Assistance médicale à la procréation- 3^{ème} édition- Paris : Masson, 2006.- 222 p.
- [8] Zorn J.-R, Savale M.-Stérilité du couple- 2^{ème} édition- Paris : Masson, 2005.- 336p.
- [9] MSD. Endocrinologie de la reproduction, [en ligne] adresse URL : http://mm.msd-france.com/manuel_merck/18gyna2.html, consulté le 20 Février 2012.
- [10] MSD. Conception et développement prénatal, [en ligne] adresse URL : http://mm.msd-france.com/manuel_merck/18gyn70.html, consulté le 17 avril 2012.
- [11] Académie Grenoble. De la fécondation au début de la gestation, [en ligne] adresse URL :http://citescol-jean-prevost.ac-grenoble.fr/public//svt_lycee/ES/ch3procreationES.html, consulté le 17 avril 2012.
- [12] INSERM. Après un an d'essais, près d'un quart des couples infertiles, [en ligne] adresse URL : <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/apres-un-an-d-essais-pres-d-un-quart-des-couples-infertiles>, consulté le 29 mars 2012.

- [13] Agence de la biomédecine. Activité de l'assistance médicale à la procréation en 2009, [en ligne] adresse URL : <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>, consulté le 20 mars 2012.
- [14] Pison G. France 2009 : l'âge moyen à la maternité atteint 30 ans, [en ligne] adresse URL : http://www.ined.fr/fichier/t_publication/1502/publi_pdf1_465.pdf, consulté le 20 mars 2012.
- [15] Lansac J, Guérif F.-AMP : l'assistance médicale à la procréation en pratique- Paris : Masson, 2005.- 602p.
- [16] CHU-Toulouse. L'infertilité, [en ligne] adresse URL : <http://www.chu-toulouse.fr/-l-infertilite->, consulté le 21 mars 2012.
- [17] Braham R, Chrstin-Maitre S. Insuffisance ovarienne précoce, [en ligne] adresse URL : <http://www.em-premium.com.buadistant.univ-angers.fr/article/211300/resultatrecherche/4>, consulté le 17 avril 2012.
- [18] Robert Y. Pathologie fonctionnelle de l'ovaire et dystrophie ovarienne, [en ligne] adresse URL : <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/UG/UG22.html>, consulté le 30 mars 2012.
- [19] CNGOF. Aménorrhée, [en ligne] adresse URL : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2003_gm_129_young.pdf, consulté le 03 avril 2012.
- [20] CNGOF. L'hyperprolactinémie, [en ligne] adresse URL : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_129_lecomte.pdf, consulté le 16 avril 2012.
- [21] Porcu G, Heckenroth H. Malformations utérines et infertilité, [en ligne] adresse URL : <http://www.em-premium.com.buadistant.univ-angers.fr/article/30293/resultatrecherche/4>, consulté le 29 mai 2012.
- [22] CNGOF. Place de l'hystérocopie dans l'exploration de l'infertilité, [en ligne] adresse URL : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2008_GM_031_koskas.pdf, consulté le 29 mai 2012.
- [23] Wéry O, Thille A, et al. L'adénomyose : le point sur une pathologie méconnue, [en ligne] adresse URL : <http://www.em-premium.com.buadistant.univ-angers.fr/article/138413/resultatrecherche/1>, consulté le 29 mai 2012.
- [24] CNGOF. Prise en charge de l'endométriose, [en ligne] adresse URL : http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_endometriose.pdf, consulté le 5 juin 2012.

- [25] MSD. Endométriose, [en ligne] adresse URL : http://mm.msd-france.com/manuel_merck/18gyna18.html, consulté le 5 juin 12.
- [26] Robin G, Boitrelle F, et al. Bilan d'une azoospermie et évaluation histologique de la spermatogénèse, [en ligne] adresse URL : <http://www.em-premium.com/buadistant.univ-angers.fr/article/258002/resultatrecherche/1>, consulté le 7 juin 2012.
- [27] IMR Marseille. Anatomie de l'appareil génital masculin, [en ligne] adresse URL : http://www.imr-marseille.com/index.php?page=anatomie_masculine, consulté le 7 juin 2012.
- [28] CHU Clermont-Ferrand. Anticorps anti-spermatozoïdes, [en ligne] adresse URL: <http://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Sites/Reproduction/ExamenSperme/Th%C3%A9orie/Anticorps%20anti-spermatozo%C3%AFdes.aspx>, consulté le 7 juin 2012.
- [29] CNGOF. La prise en charge du couple infertile, [en ligne] adresse URL : http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_INFERTILITE_2010.pdf, consulté le 21 mars 2012.
- [30] Lecomte P, Gervaise N. Troubles de la fertilité d'origine endocrinienne, [en ligne] adresse URL : <http://www.em-premium.com/article/10487/resultatrecherche/14>, consulté le 30 mars 2012.
- [31] Oger P, Nicollet B, Wainer B, de Crécy M-A. Informations à donner au couple infécond, [en ligne] adresse URL : <http://www.em-premium.com/showarticlefile/277469/main.pdf>, consulté le 29 mars 2012.
- [32] CNGOF. Le mythe de la réserve ovarienne, [en ligne] adresse URL : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2008_GM_007_freour.pdf, consulté le 12 juin 2012.
- [33] IMR Marseille. Le spermogramme, [en ligne] adresse URL : <http://www.imr-marseille.com/spermogramme.php>, consulté le 12 juin 2012.
- [34] Morinière C, Lemerle S, May Panloup P, et al. Le Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO), [en ligne] adresse URL : http://www.med.univ-angers.fr/fr/formation-1/fmc/diu/gynecologie-obstetrique/_attachments/12%20%C3%A8me%20jour%C3%A9%20congr%C3%A8s%20gynecologie-obst%C3%A9trique/Session%203%20AMP/hyperstimulation.pdf?download=true, consulté le 7 juillet 2012.
- [35] Le Gouez A, Naudin B, Grinberg M, et al. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, [en ligne] adresse URL : <http://www.em-premium.com/article/286580/resultatrecherche/8>, consulté le 7 juillet 2012.

- [36] Merck Serono. Traitements de première intention, [en ligne] adresse URL : http://www.desirer-un-enfant.fr/fr/stage1/articles/article5/article5_2/article5_2.html, consulté le 10 juillet 2012.
- [37] Agence de la biomédecine. Activités d'Assistance Médicale à la Procréation 2010, [en ligne] adresse URL : <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>, consulté le 1er août 2012.
- [38] Centre d'AMP de l'hôpital américain de Paris. Les principales techniques d'AMP, [en ligne] adresse URL : <http://www.fecondationinvitro.com/pages/?rub=amp&sousrub=fiv>, consulté le 1^{er} août 2012.
- [39] Chu Besançon. Qu'est-ce que la FIV ? , [en ligne] adresse URL : http://amp-chu-besancon.univ-fcomte.fr/blefco/nouvelle_brochure_BLEFCO/Brochure1.html, consulté le 1^{er} Août 2012.
- [40] CHU Toulouse. La Fécondation In Vitro, [en ligne] adresse URL : <http://www.chu-toulouse.fr/-la-fecondation-in-vitro-fiv-#art764>, consulté le 1er août 2012.
- [41] Sanofi-aventis. Monographie de produit : Clomid®, [en ligne] adresse URL : <http://products.sanofi.ca/fr/clomid.pdf>, consulté le 25 juillet 2012.
- [42] Vidal 2011. Le dictionnaire.-85^{ème} éd.- Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2011.- 2666p.
- [43] HAS. Commission de la transparence : Clomid®, [en ligne] adresse URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/clomid_-_ct-5776.pdf, consulté le 25 juillet 2012.
- [44] Laboratoires Gévrier. Fostimon-urofollitropine (hormone folliculo-stimulante FSH), [en ligne] adresse URL : http://www.laboratoires-gevrier.com/fr/laboratoire/Nos-produits/Les-produits/FOSTIMON-urofollitropine-hormone-folliculo-stimulante-FSH-_146_634.html, consulté le 12 août 2012.
- [45] Merck Serono France. Gonal-f®, [en ligne] adresse URL : http://www.merckserono.fr/cm/mcgm.merckserono_fr/fr/images/GONAL-f_gamme_MLL_tcm847_85114.pdf?Version=, consulté le 16 août 2012.
- [46] MSD. Mentions obligatoires combinées complètes, PUREGON®. éd. 21 novembre 2011.
- [47] ANSM. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines, [en ligne] adresse URL : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/fa52d19095de16df7be47b08206fa9de.pdf, consulté le 16 août 2012.

- [48] Merck Serono France. Luveris[®], [en ligne] adresse URL : http://www.merckserono.fr/cm/mg.merckserono_fr/fr/images/LUVERIS_MLL_tcm847_85116.pdf?Version=, consulté le 17 septembre 2012.
- [49] Merck Serono France. Pergoveris[®], [en ligne] adresse URL : http://www.merckserono.fr/cm/mg.merckserono_fr/fr/images/PERGOVERIS_MLL_2012-06-25_tcm847_85117.pdf?Version=, consulté le 17 septembre 2012.
- [50] ANSM. Menopur[®], [en ligne] adresse URL : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62538194&typedoc=R&ref=R0118105.htm>, consulté le 9 octobre 2012.
- [51] ANSM. Decapeptyl[®] 0,1mg, [en ligne] adresse URL : <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62842966&typedoc=R&ref=R0210254.htm>, consulté le 17 septembre 2012.
- [52] ANSM. Decapeptyl[®] LP 3mg, [en ligne] adresse URL : <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67699931&typedoc=R&ref=R0210255.htm>, consulté le 17 septembre 2012.
- [53] ANSM. Synarel[®], [en ligne] adresse URL : <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0162388.htm>, consulté le 16 octobre 2012.
- [54] Merck Serono France. Cétrotide[®], [en ligne] adresse URL : http://www.merckserono.fr/cm/mg.merckserono_fr/fr/images/CETROTIDE_MLL__tcm847_85115.pdf?Version=, consulté le 18 septembre 2012.
- [55] MSD. Mentions obligatoires complètes, Orgalutran[®]. éd. 21 novembre 2011.
- [56] Merck Serono France. Ovitrelle[®], [en ligne] adresse URL : http://www.merckserono.fr/cm/mg.merckserono_fr/fr/images/OVITRELLEstylo_MLL_2012-01-26_tcm847_91136.pdf?Version=, consulté le 19 septembre 2012.
- [57] CNGOF. Tabac et reproduction : la part de l'homme et de la femme, [en ligne] adresse URL : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2004_Go_253_monnier.pdf, consulté le 25 septembre 2012.
- [58] Ameli. L'arrêt du tabac : une prise en charge des substituts nicotiques, [en ligne] adresse URL : http://www.ameli.fr/assures/offre-de-prevention/l-arret-du-tabac_paris.php, consulté le 25 septembre 2012.
- [59] Ameli. Stérilité, [en ligne] adresse URL : <http://www.ameli-sante.fr/sterilite/prise-en-charge-infertilite-assistance-medicale-a-la-procreation.html>, consulté le 20 octobre 2012.

Noémie Thibault

L'Assistance Médicale à la procréation chez la femme : le rôle du pharmacien d'officine.

L'Assistance médicale à la Procréation permet de traiter l'infertilité d'un couple. Pour comprendre cette aide à la procréation, il faut comprendre la physiologie féminine : appareil génital, ovogénèse, folliculogénèse, cycle menstruel, hormones mises en jeu.

Les causes d'infertilité sont multiples et peuvent parfois être résolues, simplement avant même la mise en place d'un traitement. Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle à ce niveau, en apportant les réponses qu'elles se posent sur la physiologie ovarienne et/ou l'infertilité.

L'infertilité est traitée soit par stimulation monofolliculaire soit par stimulation plurifolliculaire. Les gonadotrophines et les analogues à la GnRH permettent ces traitements. Ces médicaments sont délivrés en officine. Le pharmacien d'officine doit savoir ce qu'il délivre, pour cela la formation continue lui est proposée. De plus, la délivrance doit s'accompagner de conseils pour l'administration des produits et sur les règles hygiéno-diététiques à respecter. Le pharmacien d'officine doit comprendre que son métier est en plein essor grâce à ses connaissances et à ses conseils apportés aux patients.

Mots clés : infertilité, traitement, femmes, pharmacien, AMP, gonadotrophines, analogues de la GnRH, conseils.

The Medically Assisted Reproduction (MAR) in women: the role of the pharmacist.

The Medically Assisted Reproduction can treat infertility in women and men. First of all, to understand this assisted procreation, one need to understand how does the female reproductive system works: female genital, oogenesis, folliculogenesis, menstrual cycle and hormones.

There are several causes of infertility and sometimes some of them can be resolved without treatment. The pharmacist can be important at the stage if he brings answers to his patients about female genital and/or infertility.

Infertility is treated by ovarian stimulation (monofollicular or plurifollicular stimulation) with Gonadotropins and analogs of Gonatotropin-releasing hormone. These drugs are dispensed in pharmacies. The pharmacist must know what sort of treatments he gives to his patients that he needs to be prepared for that.

In addition, the delivery of drugs needs to be accompanied by advice about drugs' administration and life rules concerning patients' life.

The pharmacist must understand that its business will be booming thanks to his knowledge and advice provided to patients.

Keywords: infertility, treatment, women, pharmacist, MAR, gonadotropins, analogs of Gonatotropin-releasing hormone, pharmacist's advices.

