

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

**STERILITE FEMININE ET SON TRAITEMENT
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS LE PARCOURS DE SOINS DE LA PATIENTE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 19 juin 2015

par

Elsa NOUHAUD

née le 26 avril 1987, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. Jacques Buxeraud, Professeur en Chimie Organique et Thérapeutique*Président du jury et Directeur de thèse*

M. David Léger, Maître de conférence en Biochimie *Juge*

M. Olivier Daron, Pharmacien d'Officine *Juge*

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

STERILITE FEMININE ET SON TRAITEMENT ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOINS DE LA PATIENTE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 19 juin 2015

par

Elsa NOUHAUD

née le 26 avril 1987, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. Jacques Buxeraud, Professeur en Chimie Organique et Thérapeutique*Président du jury et Directeur de thèse*

M. David Léger, Maître de conférence en Biochimie *Juge*

M. Olivier Daron, Pharmacien d'Officine. *Juge*



**LISTE DES PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES POUR L'ANNEE
2014-2015**

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur Jean-Luc **DUROUX**, Professeur

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – ÉMÉRITES :

DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNÈRE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LÉGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MERCIER Aurélien

PARASITOLOGIE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia

PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATERIAUX
CÉRAMIQUES

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

SIMON Alain

CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

TROUILLAS Patrick
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET

VIGNOLES Philippe
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET

PROFESSEUR DE LYCÉE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

PARENT Marianne	PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE GALÉNIQUE
VEDRENNE Nicolas	CHIMIE ANALYTIQUE
MTAKIDI Jean-Pierre	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET TOXICOLOGIE

DÉTACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans

MARION-THORE Sandrine THÉRAPEUTIQUE	CHIMIE ORGANIQUE ET
-----------------------------------------------	---------------------

Remerciements

A Monsieur Jacques Buxeraud, Professeur de chimie thérapeutique,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être le directeur de ce travail ainsi que le président de ce jury de thèse. Vous m'avez transmis vos connaissances durant les années passées sur les bancs de la Faculté de Pharmacie de Limoges, avec une grande pédagogie et un réel plaisir de communiquer votre savoir.

A Monsieur David Léger, Maître de conférence en Biochimie,

Je vous remercie chaleureusement de vous être si gentiment rendu disponible afin de faire partie de mon jury de thèse, ainsi que pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Vous me faites un grand honneur et je vous en suis infiniment reconnaissante.

A Monsieur Olivier Daron, Pharmacien d'officine,

Je souhaite vous remercier d'être présent aujourd'hui dans ce jury pour juger mon travail de thèse. Vous m'avez donné la possibilité d'apprendre mon métier à vos côtés au sein de votre officine et je vous en suis profondément reconnaissante. Votre implication et votre professionnalisme resteront sources d'inspiration et de respect ce qui m'a permis d'aller de l'avant. Je vous remercie également pour le soutien que vous avez pu m'apporter au cours de ces trois années passées au sein de l'équipe mais également lors de la rédaction de ce travail. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur Pierre-Marie Preux, Professeur d'Epidémiologie, économie de la santé et prévention,

Vous m'avez accueillie avec beaucoup de disponibilités et vous m'avez apporté une aide précieuse dans l'élaboration et le traitement des données de cette enquête qui n'aurait pas pu être réalisée sans vous. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame Chantal Moreau, Gynécologue,

Merci infiniment pour l'amitié témoignée dans l'aide et les précieux conseils apportés à la lecture de ce travail.

A Monsieur Yves Tarnaud, Président du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens et Pharmacien d'officine,

Vous m'avez très gentiment permis de diffuser mon enquête auprès des pharmaciens du Limousin, je vous en remercie chaleureusement.

A Madame Françoise Daron, Pharmacien d'officine,

Je vous remercie vivement d'avoir été mon maître de stage durant mes études. Vous m'avez donné envie de poursuivre cette formation au sein de votre équipe durant trois ans. J'ai trouvé auprès de vous un soutien bienveillant et attentif et vous exprime ici toute ma reconnaissance.

A ma formidable famille : Merci pour votre soutien indéfectible et tout l'amour que vous me portez. Je vous suis très reconnaissante, vous êtes une vraie richesse :

A mes parents tout d'abord, merci de m'avoir transmis le goût des autres et du partage. Vos valeurs d'honnêteté, de sincérité et de respect sont désormais miennes et font de moi celle que je suis aujourd'hui. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir donné toutes les chances pour réussir et je sais que quoi qu'il arrive je pourrai compter sur votre soutien et vos encouragements. Soyez assurés de tout mon amour. « *Les mots manquent aux émotions* » (Victor Hugo) je terminerai donc en vous dédiant ce travail car sans vous rien n'aurait été possible.

A mon frère François-Xavier et ma belle-sœur Emmanuelle, merci d'être là pour moi, de m'avoir accueillie à Rouen et fait une place dans votre quotidien. Merci également pour votre confiance, votre générosité et pour le plus beau rôle que vous m'avez donné : celui d'être tante.

A mon neveu Baptiste, mon petit Loulou je suis fière d'être à la fois ta marraine et ta Tata'Za. Notre complicité m'est très précieuse et je savoure chaque moment passé avec toi. Je ne doute pas que tu accompliras de belles choses, mais ne grandis pas trop vite pour autant.

A ma nièce Agathe, quelle joie de pouvoir te voir grandir et changer chaque jour un peu plus ! Chacun de tes sourires est un vrai bonheur et je suis fière d'être ta tante. Toi aussi tu accompliras de grandes choses à n'en pas douter et j'ai hâte d'assister à tout ça.

A mes grands parents, Gaby, Jeannot, Colette, Jojo : Je suis très fière d'être votre petite-fille et d'avoir eu la chance de grandir à vos côtés. Je n'aurai pas pu rêver d'une enfance plus choyée que celle que vous m'avez offerte. Vous êtes une source d'inspiration et je vous en remercie.

A ma Perrina, merci d'être là et pour tes si précieux conseils ! Je te suis très reconnaissante et tu pourras toujours compter sur moi.

A ma Sophie, qui même à l'autre bout du monde m'a soutenue par Skype ! Merci d'être toujours là pour moi et pour ton amitié qui m'est très chère.

A ma Popo, merci pour ta patience et ton écoute. Il y aura encore de longues heures de bavardage au téléphone ou chez Paul autour d'un jus d'orange!

A mes amies des bancs de la fac : Anne, Ariane, Astrid, Audrey, Betty, Charlotte, Claire, Emmanuelle, Evelyne, Florence et Marion. Merci pour votre présence et tous ces moments partagés. Qu'il y en ait encore de nombreux autres ! Ces années sont passées tellement vite... Ca n'aurait pas été pareil sans vous !

A mes amis et anciens collègues de la pharmacie Daron : Annie, Atik, Aurélie, Blandine 1 et Blandine 2, Céline, Christine, Coralie, Florence, Karine, Lyes, Natalia, Nico, Odile, Sabine, Sabrina. Je n'ai pas encore trouvé des collègues aussi géniaux que vous ! Merci de votre soutien et pour m'avoir aidée à me former. Je reviendrai de temps en temps pour faire quelques Elsiades. Je sais que vous adorez ça !

« La lanterne de l'expérience n'éclaire que celui qui la porte »

Confucius

Table des matières

Liste des abréviations.....p16

Introduction.....p18

1^{ère} partie : Anatomie et physiologie

1. L'appareil génital féminin.....p19

1.1. Les ovaires.....p19

1.2. Les trompes utérines.....p20

1.3. L'utérus.....p21

1.4. Le vagin.....p23

2. Physiologie du cycle menstruel de la femme.....p24

2.1. Fonction exocrine des ovaires.....p24

2.1.1.Ovogénèse.....p24

2.1.2.Folliculogénèse.....p27

2.1.3.Ovulation.....p29

2.1.4.Phase lutéale.....p30

2.2. Régulation hormonale du cycle menstruel.....p30

2.2.1.Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO)p30

2.2.1.1. Hypothalamus et neurones à GnRH.....p32

2.2.1.2. Gonades et follicules ovariens.....p33

2^{ème} partie : Stérilité féminine

1. Définition.....p38

1.1. Fertilité.....p38

1.2. Infertilité ou Stérilité.....p38

2. Etiologies.....p38

2.1. Troubles de l'ovulation.....p39

2.1.1.Dérèglements hypothalamo-hypophysaires.....p39

2.1.2.Pathologies ovariennes.....p40

2.1.2.1.	Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	p40
2.1.2.2.	L'insuffisance ovarienne.....	p42
2.1.2.3.	Le LUF (Luteinized Unruptured Follicle) Syndrome ou LUF-S.....	p43
2.1.3.	Hyperprolactinémies.....	p43
2.2.	Pathologies tubaires.....	p46
2.2.1.	Salpingites.....	p46
2.2.2.	Stérilités iatrogènes.....	p47
2.2.3.	GEU.....	p47
2.3.	Endométriose.....	p48
2.4.	Anomalies utérines.....	p49
2.4.1.	Malformations.....	p49
2.4.1.1.	Classification de Musset / Classification de l'AFS.....	p49
2.4.1.2.	Syndrome Distilbène® ou DES Syndrome.....	p51
2.4.2.	Fibromes et polypes.....	p51
2.4.3.	Adénomyose.....	p52
2.4.4.	Synéchies.....	p52
2.5.	Stérilité cervicale.....	p52
2.6.	Autres étiologies.....	p53
2.6.1.	Anomalies chromosomiques.....	p53
2.6.2.	Stérilités idiopathiques.....	p54
2.6.3.	Facteurs influençant la fertilité.....	p54
2.6.3.1.	L'âge maternel.....	p54
2.6.3.2.	Le déséquilibre pondéral.....	p55
2.6.3.3.	Autres causes.....	p56
3.	Bilan d'infertilité et exploration.....	p56
3.1.	Première consultation.....	p56
3.2.	Courbe ménothermique.....	p58
3.3.	Deuxième consultation.....	p59
3.4.	Test post-coïtal de Hünher.....	p61
3.5.	Hystérosalpingographie.....	p62
3.6.	Coelioscopie.....	p62
3.7.	Bilan hormonal.....	p63

3^{ème} partie : Traitements de l'Assistance Médicale à la Procréation

1. Traitements disponibles.....	p64
1.1. Anti-estrogènes.....	p65
1.2. Gonadoréline : Lutrelef®.....	p66
1.3. Gonadotrophines.....	p67
1.3.1.FSH urinaire : Urofollitropine - Fostimon®.....	p68
1.3.2.FSH recombinantes.....	p68
1.3.2.1. Follitropine alfa - Gonal-f®.....	p69
1.3.2.2. Follitropine bêta - Puregon®.....	p69
1.3.3.LH recombinante : Lutropine alfa - Luveris®.....	p69
1.3.4.Association FSH/LH.....	p70
1.3.4.1. Ménotropine - Menopur®.....	p70
1.3.4.2. Follitropine alfa/lutropine alfa - Pergoveris®.....	p70
1.3.5.FSH recombinante à longue durée d'action : Corifollitropine alfa - Elonva®.....	p71
1.4. Analogues de la GnRH.....	p72
1.4.1.Agonistes de la GnRH.....	p72
1.4.1.1. Triptoréline - Decapeptyl®.....	p72
1.4.1.2. Nafaréline - Synarel®.....	p73
1.4.1.3. Buséreléline - Supréfact®.....	p74
1.4.2.Antagonistes de la GnRH.....	p75
1.4.2.1. Cétrorelis - Cétrotide®.....	p76
1.4.2.2. Ganirelix - Orgalutran®.....	p76
1.5. Autres médicaments.....	p77
1.5.1.Metformine.....	p77
1.5.2.Inhibiteurs de l'aromatase.....	p79
1.5.2.1. Létrozole - Fémar®.....	p79
1.5.2.2. Anastrozole - Arimidex®.....	p79
1.5.3.Déclencheurs de l'ovulation.....	p79
1.5.3.1. Choriogonadotrophine alfa - Ovitrelle®.....	p80
1.5.3.2. Gonadotrophine Chorionique endo®.....	p80
1.5.4.Progestérone - Utrogestan®.....	p81
2. Stimulation ovarienne.....	p81
2.1. Protocoles de stimulation douce.....	p82
2.1.1.Protocoles progressifs.....	p82
2.1.1.1. Protocole progressif conventionnel : step up standard.....	p83
2.1.1.2. Protocole progressif à faibles doses : step up low dose.....	p84

2.1.1.3.	Protocole progressif lent à faibles doses : step up chronic low dose.....	p85
2.1.2.	Le protocole dégressif : step down.....	p85
2.1.3.	Le protocole séquentiel : step up and step down.....	p87
2.2.	Femme ovulatoire.....	p87
2.2.1.	Stimulation monofolliculaire.....	p88
2.2.2.	Stimulation bifolliculaire.....	p88
2.2.3.	Stimulation paucifolliculaire.....	p89
2.3.	Femme anovulatoire.....	p89
2.3.1.	Hypogonadotrope.....	p89
2.3.2.	Normogonadotrope.....	p90
2.3.2.1.	Ovaires normofolliculaires.....	p90
2.3.2.2.	Ovaires multifolliculaires.....	p90
2.4.	Stimulation multifolliculaire ou stimulation forte.....	p91
2.4.1.	Protocoles agonistes.....	p91
2.4.1.1.	Protocoles agonistes longs.....	p91
2.4.1.2.	Protocoles agonistes courts.....	p93
2.4.2.	Protocoles antagonistes.....	p93
3.	Complications de la stimulation ovarienne.....	p100
3.1.	Syndrome d'hyperstimulation.....	p100
3.1.1.	Physiopathologie.....	p100
3.1.2.	Prévention de l'HSO.....	p102
3.1.3.	Traitement de l'HSO.....	p102
3.2.	Les grossesses multiples.....	p103
3.3.	Réponse ovarienne insuffisante.....	p103
3.4.	Risque cancéreux.....	p104
3.5.	Maladies thromboemboliques.....	p104
3.6.	Répercussions psychiques.....	p105

4^{ème} partie : Rôle du pharmacien d'officine

1.	Rôle du pharmacien.....	p106
1.1.	Le pharmacien face aux interrogations du couple.....	p106
1.1.1.	Conseils hygiéno-diététiques.....	p107
1.1.1.1.	Tabac.....	p107
1.1.1.2.	Poids.....	p111

1.1.1.3.	Stress.....	p112
1.1.1.4.	Compléments alimentaires.....	p113
1.1.2.	Connaissances physiologiques.....	p114
1.1.2.1.	Aider la femme à comprendre son cycle.....	p114
1.1.2.2.	Courbe ménothermique.....	p114
1.1.2.3.	Tests d'ovulation.....	p116
1.1.2.4.	Vigilance vis à vis des informations disponibles sur internet.....	p116
1.1.3.	Traitements homéopathiques.....	p117
1.2.	Le pharmacien face aux traitements.....	p118
1.2.1.	Formation des équipes officinales.....	p118
1.2.1.1.	FMC.....	p119
1.2.1.2.	Revue.....	p119
1.2.2.	Stock à l'officine.....	p120
1.2.3.	Impact psychologique sur les couples.....	p121
1.2.4.	Une ouverture : La NaProtechnology™.....	p122
1.2.5.	Dispensation de l'ordonnance.....	p125
1.2.6.	Outils d'éducation thérapeutique.....	p127
2.	Enquête auprès des pharmaciens d'officine.....	p131
2.1.	Objectifs de l'enquête.....	p131
2.2.	Matériel et méthode.....	p131
2.3.	Résultats.....	p137
2.4.	Discussion.....	p141
	Conclusion.....	p146
	Références bibliographiques.....	p148
	Table des illustrations.....	p153
	Table des tableaux.....	p155
	Serment de Galien.....	p156

Abréviations

Ac : Anticorps

AFS : American Fertility Society

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CC : Citrate de Clomiphène

Cf : Confère

CNGOF : Collège National des Gynécologues et obstétriciens de France

Cp : Comprimé

CrMS : Creighton Model System TM

CSP : Code de Santé Publique

DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux

DES : Diéthylstilbestrol

DIU : Dispositif Intra-Utérin

DPC : Développement Professionnel Continu

E2 : Taux plasmatique d'Oestradiol

FD : Follicule Dominant

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicul Stimulating Hormone

GEU : Grossesse Extra Utérine

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

Hab : Habitants

HH : Hypothalamo-hypophysaire

HHO : Hypothalamo-hypophyso-ovarien

HTA : Hypertension Artérielle

IGFs : Insulin-like Growth Factors

IAC : Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint

IU : Insémination Intra Utérine

IM : Intramusculaire
IMC : Indice de masse corporelle
IO : Insuffisance ovarienne
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
J : Jour
LH : Luteinizing Hormone
LUF : Luteinized Unruptured Follicle
LUF-S : LUF Syndrome
Min : Minutes
ml : Millilitre
MST : Maladie sexuellement transmissible
ng : Nanogramme
NPT : NaProtechnology™
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
p : Page
PMA : Procréation Médicalement Assistée
Pop : Population
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
SC : Sous-Cutané
SHO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques
TPC : Test Post-Coïtal
TSN : Traitements par des Substituts Nicotiniques
UI : Unité du système International
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
/ : Par

Introduction

L'obtention d'une grossesse et son bon déroulement relèvent de processus complexes mais néanmoins physiologiques qui dans la majorité des cas aboutissent à la naissance sans l'intervention du corps médical.

L'évolution des techniques et protocoles d'Assistance Médicale à la Procréation ces trente dernières années a cependant permis la prise en charge des couples infertiles permettant ainsi de corriger, traiter ou palier à certaines stérilités. D'après le dernier rapport publié par l'Agence de Biomédecine en 2013, l'AMP représentait cette année là 2,8% des naissances avec 23 127 enfants conçus grâce à la PMA.(1)

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé joue un rôle à part entière dans le parcours de soins des patients. L'augmentation du recours aux protocoles de PMA le conduit à être confronté à des ordonnances délivrant ce type de traitements. Ceux-ci sont généralement complexes tant dans l'administration et les modalités de prise que dans le mode de conservation.

Ce travail va donc étudier les différents aspects du rôle du pharmacien d'officine dans ce parcours de soins ainsi que les besoins en formation que peuvent ressentir ces professionnels sur ce sujet.

Nous ferons tout d'abord, dans la première partie, quelques rappels d'anatomo-physiologie de l'appareil génital féminin. Dans la deuxième partie nous détaillerons les différentes étiologies de la stérilité féminine. La troisième partie, quant à elle, évoquera les traitements disponibles à l'heure actuelle en France ainsi que leurs protocoles d'administration.

Enfin, dans la quatrième et dernière partie nous préciserons, dans un premier temps, le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins des patientes. Puis, nous présenterons une enquête effectuée durant le mois d'avril 2015 auprès des pharmaciens d'officine du Limousin afin d'évaluer leurs connaissances sur la stérilité, ses traitements et leur dispensation. Enfin nous analyserons les résultats obtenus afin de cibler les améliorations pouvant être apportées dans la prise en charge de l'infertilité à l'officine.

Première partie : Anatomie et physiologie

1. L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin joue deux rôles primordiaux dans la reproduction : il assure la production des gamètes d'une part et permet le développement d'un embryon durant 9 mois d'autre part. Voici un bref rappel des différents éléments qui le composent.

1.1. Les ovaires

Les ovaires sont les organes pairs ovoïdes situés de part et d'autre de l'utérus dans la cavité péritonéale où ils sont maintenus par plusieurs ligaments.

On trouve ainsi le **ligament propre de l'ovaire** permettant la fixation de l'ovaire à l'utérus et le **ligament suspenseur de l'ovaire** le fixant à la paroi du bassin. Le **ligament large de l'utérus** qui est un repli du péritoine recouvrant l'utérus et permettant le soutien des trompes, de l'utérus et du vagin, va contenir quant à lui le **mesovarium** qui suspend l'ovaire entre l'utérus et la paroi du bassin et assure le passage des vaisseaux sanguins et des nerfs jusqu'à l'ovaire.

La vascularisation se fait grâce aux artères ovariennes qui sont des branches de l'aorte abdominale ainsi que par une branche des artères utérines et un important plexus veineux.

La face externe des ovaires est irrégulière de part les cicatrices post-ovulatoires et la présence des follicules sous-jacents. Elle est constituée d'une albuginée fibreuse et recouvre la totalité de l'ovaire qui se compose de 2 parties: une zone périphérique appelée **cortex** et une zone centrale appelée **medulla**.

Le **cortex** va contenir les follicules à différents stades de maturation voire de dégénérescence: primordiaux, primaires, secondaires, tertiaires ou follicule de De Graaf contenant l'ovocyte prêt à être expulsé, corps jaune, corpus albicans.

La **medulla** est une région plus profonde constituée de tissu conjonctif fibreux contenant les nerfs, les vaisseaux sanguins ainsi que les vaisseaux lymphatiques.

On distingue deux rôles fondamentaux : une **fonction gamétogène** avec croissance, maturation puis émission du gamète femelle : l'ovocyte ; et une **fonction endocrinienne** avec la synthèse des hormones stéroïdes : estrogènes (notamment l'estradiol) et progestérone nécessaires à la reproduction.

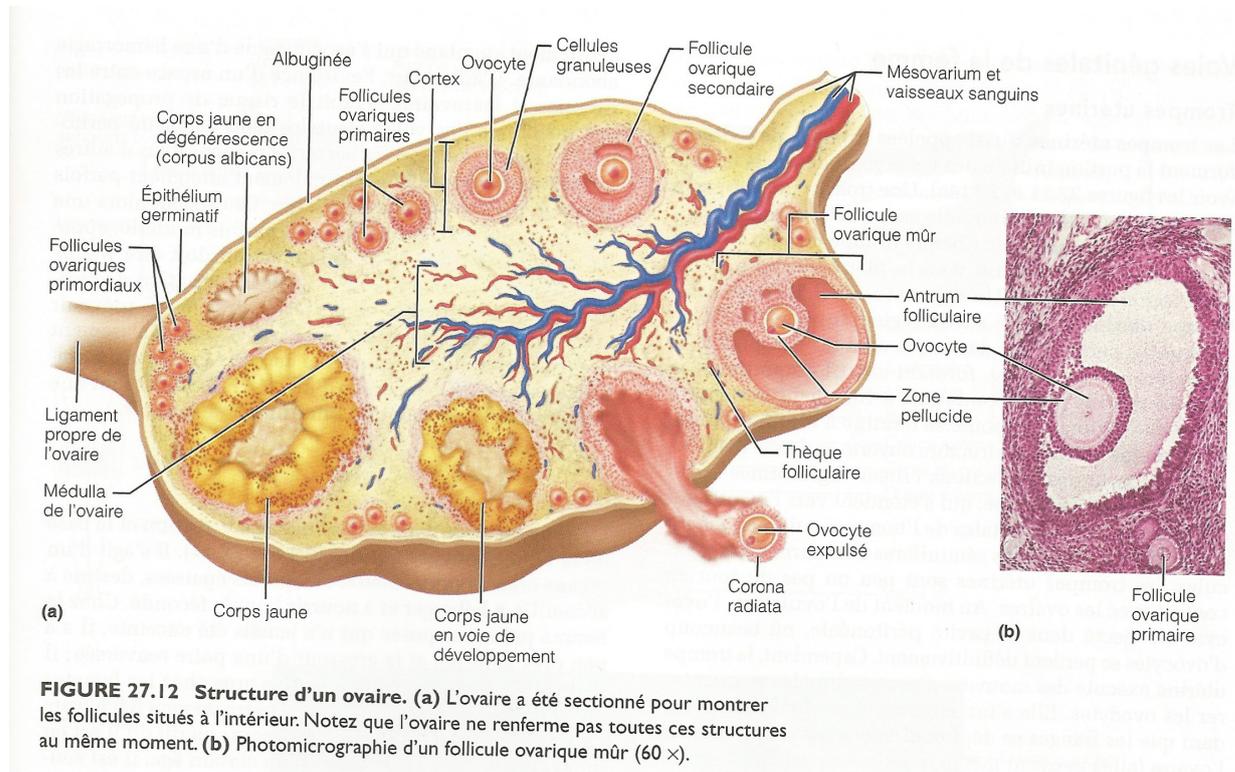


Figure 1 : Structure d'un ovaire (2)

1.2. Les Trompes utérines

Ces formations tubulaires sont au nombre de deux et appelées généralement Trompes de Fallope ou « oviductes ». Elles sont généralement le siège de la fécondation et le point de départ de la migration du zygote. Mesurant une dizaine de centimètres elles relient chacune un ovaire à l'utérus.

On distingue quatre parties (cf figure 2):

- La **portion interstitielle** très courte et peu visible qui se trouve dans la continuité de la corne utérine,
- **L'isthme** qui est une portion rétrécie

- **L'ampoule**, partie distale de chaque trompe qui se trouve élargie et où a généralement lieu la fécondation
- Elle se termine par l'**infundibulum** ou **pavillon**. Cette dernière portion est mobile et présente des digitations ciliées appelées franges qui vont permettre de capter l'ovocyte au moment de l'ovulation en venant enserrer l'ovaire.

Après captation la migration du zygote (ou de l'ovocyte s'il n'y a pas eu de fécondation) va s'effectuer au sein des trompes jusqu'à l'utérus grâce à la synergie d'action du péristaltisme et des battements rythmiques des cils. Tout cela étant rendu possible par la présence de couches musculaires lisses et d'un épithélium prismatique simple présentant des cellules ciliées.

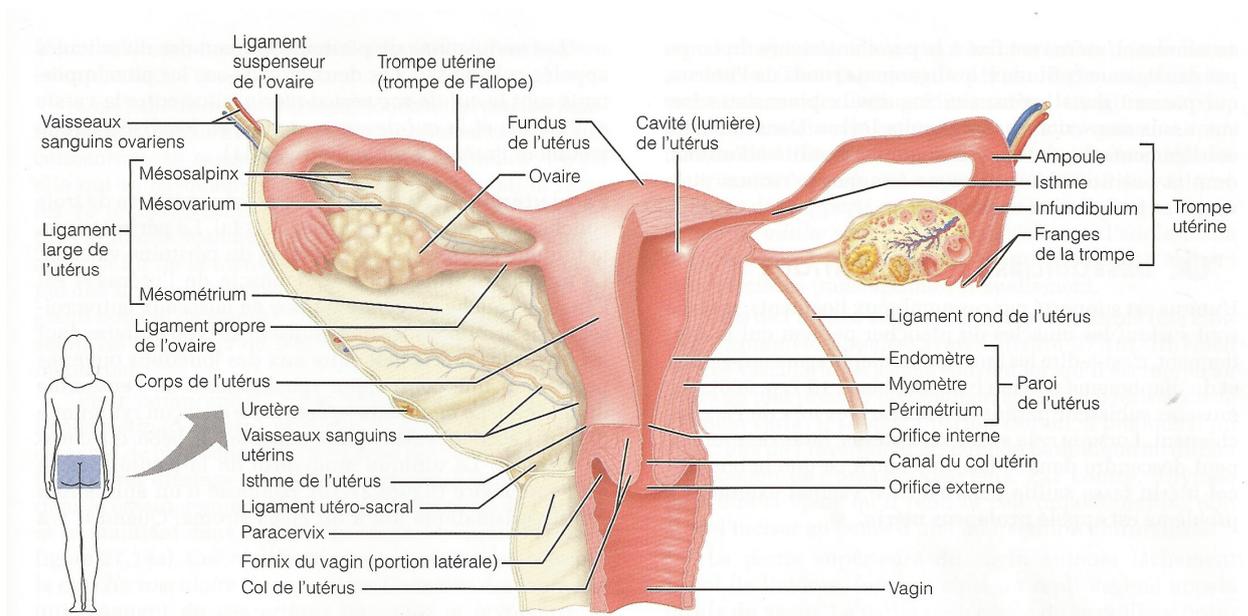


Figure 2 : Vue postérieure des organes génitaux internes de la femme (3)

1.3. L'Utérus

Il s'agit d'un petit organe creux et musculeux situé dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum.

Il va jouer différents rôles primordiaux dans la reproduction avec notamment la progression, la sélection et la capacitation des spermatozoïdes, la croissance de l'endomètre permettant l'implantation de l'embryon et, par la suite, le développement de ce dernier puis du fœtus pendant 9 mois de gestation.

On distingue 3 zones différentes avec tout d'abord le **fundus de l'utérus** qui est une partie rétrécie faisant le lien entre les trompes et le **corps utérin**, portion la plus volumineuse faisant saillie dans le vagin par le **col de l'utérus**.

Ce dernier présente une cavité appelée le canal cervical contenant la glaire cervicale qui va jouer un rôle primordial de protection de l'utérus contre les bactéries mais également de maturation des spermatozoïdes lors de la fécondation.

On distingue 3 différentes tuniques constituant la paroi de l'utérus.

- Une séreuse, le **périmétrium** qui est une portion du péritoine (tissu conjonctif).
- Une musculuse épaisse présentant 3 plans de fibres musculaires lisses se contractant de façon synchronisée et rythmique lors de l'accouchement : le **myomètre**.
- Et enfin la muqueuse utérine appelée **endomètre**, constituée d'un épithélium de surface dont la morphologie varie au cours du cycle passant de simple et cubique en phase folliculaire à pseudostratifié et cylindrique en phase lutéale.

On va trouver 3 types de cellules : les cellules sécrétantes de glycogène, les cellules ciliées et les cellules basales. Sous l'endomètre va également se trouver le **chorion** ou **Lamina propria**, un tissu conjonctif riche en cellules, pauvre en fibres et très vascularisé permettant de nourrir l'épithélium. C'est le point d'ancrage des glandes utérines qui subissent elles aussi des modifications au cours du cycle menstruel : tout d'abord tubulaires et droites en phase folliculaire elles deviennent spiralées en phase lutéale.

Sous l'influence des hormones ovariennes l'endomètre va subir de nombreuses variations cycliques. On peut alors distinguer au sein de la muqueuse deux zones ne répondant pas de façon identique à cette imprégnation hormonale :

- La **couche fonctionnelle** qui subit d'importantes modifications au cours du cycle en réponse aux concentrations sanguines d'hormones ovariennes et qui va desquamer au cours de la menstruation. Son épaisseur varie beaucoup au cours du cycle et elle présente deux phases principales qui sont la prolifération et la sécrétion.

- La **couche basale** ou **résiduelle**, plus mince et en liaison avec le myomètre, persiste en phase de menstruation et subit peu de modifications cycliques car elle n'est pas influencée par les hormones ovariennes.

La vascularisation utérine, qui joue un rôle majeur dans les modifications cycliques de l'endomètre, provient des **artères utérines** (qui elles-mêmes naissent des artères iliaques internes dans le bassin). Elles se ramifient dans la paroi du corps utérin formant alors la **couche vasculaire** du myomètre.

Parmi ces ramifications, certaines vont irriguer le myomètre et d'autres l'endomètre : les **artères droites** irriguant la couche basale et les **artères spiralées** la couche fonctionnelle. Ces dernières dégénèrent et se régénèrent périodiquement provoquant la desquamation de la couche fonctionnelle au cours de la menstruation par leurs spasmes.

1.4. Le vagin

Il s'étend du col utérin où son insertion est nommée « **fornix du vagin** » jusqu'à l'extérieur du corps au niveau de la **vulve** sous la forme d'un conduit musculo-membraneux de 8 à 10 cm de long dont la lumière est virtuelle.

Le vagin présente une paroi très extensible permettant le passage du fœtus et de ses annexes lors de l'accouchement ainsi que l'écoulement du flux menstruel. C'est également l'organe de la copulation. Avant le premier rapport sexuel il est partiellement obturé par une petite membrane appelée **l'hymen** qui permet cependant l'évacuation des menstrues.

On distingue comme pour l'utérus trois tuniques qui se superposent : *l'adventice* qui est une couche fibroélastique externe, la *musculaire* formée de muscles lisses et la *muqueuse* composée d'un épithélium stratifié squameux non kératinisé.

Le vagin ne présente pas de glandes sécrétrices, en revanche sa vascularisation très abondante est à l'origine d'un **transsudat aqueux** s'associant à la glaire cervicale pour constituer les sécrétions vaginales. Ces dernières sont riches en glycogène produit par les cellules épithéliales qui va être transformé en acide lactique par la flore saprophyte (essentiellement des lactobacilles) résidente du vagin. Ce phénomène est à l'origine du pH acide vaginal protecteur contre les infections.

2. Physiologie du cycle menstruel de la femme

2.1. Fonction exocrine des ovaires

Les ovaires possèdent deux fonctions essentielles :

- une fonction endocrinienne avec la sécrétion des hormones stéroïdiennes qui vont jouer un rôle dans la régulation hormonale du cycle menstruel que nous développerons par la suite,
- une fonction exocrine appelée également cycle ovarien qui présente deux phases principales que sont la folliculogénèse et la phase lutéale ayant pour but la formation d'ovocytes matures.

Cependant avant d'étudier le cycle ovarien, nous allons faire un bref rappel sur l'ovogénèse

2.1.1. Ovogénèse

Littéralement « génération d'un œuf », l'ovogénèse est le processus qui par la méiose va permettre de produire les cellules sexuelles femelles.

Contrairement à l'homme chez qui la production de gamètes ne commence qu'à la puberté mais se poursuit jusqu'à la mort, l'ovogénèse débute dès la période fœtale et s'achève à la ménopause.

En effet, à la naissance tous les ovocytes d'une femme sont déjà formés et ce processus s'enclenche dès le deuxième trimestre de la grossesse : les cellules germinatives du fœtus appelées **ovogonies** se multiplient très activement par mitose jusqu'au 7^{ème} mois de grossesse, tout en emmagasinant de nombreux nutriments. Le fœtus féminin possède déjà, à ce stade, un stock de sept millions d'ovogonies environ.

Après cette phase de croissance, ces dernières présentent une couche de cellules folliculaires et engagent la première division méiotique : on parle alors d'ovocytes de premier ordre ou **ovocytes I**. Ces derniers n'achèvent pas la première division qui se bloque au stade de la prophase I jusqu'à la puberté ou seuls quelques uns seront alors « sélectionnés » chaque mois pour poursuivre cette maturation.

Cependant un seul ovocyte par cycle de 28 jours terminera la première division méiotique passant du stade d'ovocyte I à celui d'ovocyte de deuxième ordre ou

ovocyte II, bloqué de nouveau en métaphase de la deuxième division. Il n'achèvera la méiose que s'il y a fécondation par un spermatozoïde.

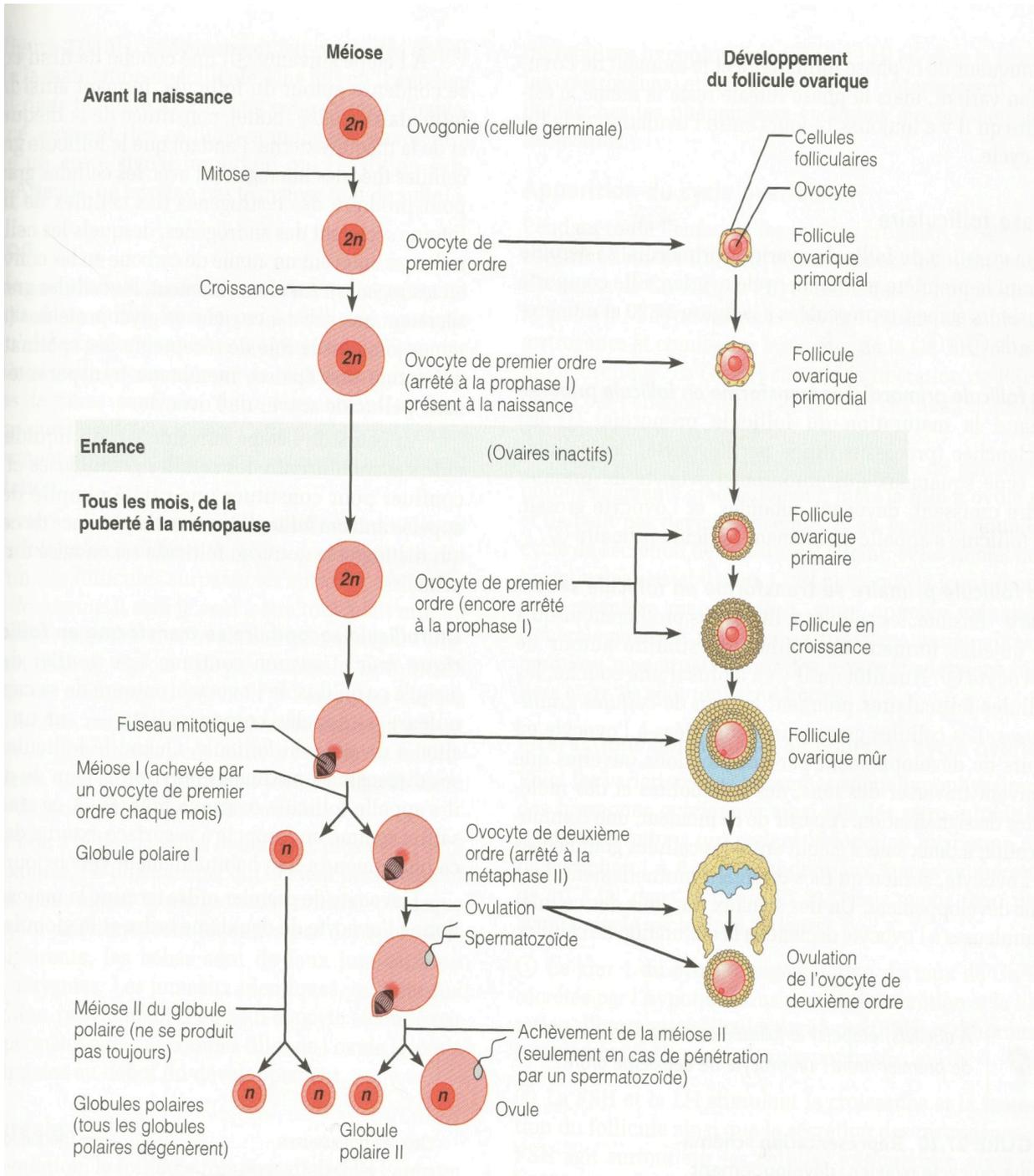


Figure 3 : Ovogénèse. A gauche, schéma de la méiose. A droite, corrélation avec le développement du follicule ovarique et l'ovulation. (4)

2.1.2. Folliculogénèse

Il s'agit de la période de croissance du follicule qui dure en moyenne 14 jours. Au 7^{ème} mois de grossesse, le fœtus féminin possède 7 millions d'ovocytes I mais la majorité est condamnée à dégénérer. On considère qu'à la naissance il n'y en a que 1 million et à la puberté il n'en reste déjà plus que 400 000.

On va alors distinguer

- les follicules évolutifs ou gamétogènes : ils vont être « sélectionnés » pour continuer leur maturation. Un seul achèvera complètement la méiose et donnera un ovule, les autres disparaîtront
- Les follicules involutifs qui ne dépasseront jamais le stade d'ovocyte I et vont dégénérer par atresie.

Les divisions sont très inégales, l'ovocyte conservant tous les nutriments il va expulser une petite cellule ne contenant que le matériel génétique : on parle de **globule polaire**. Cf figure 3.

On distingue différents stades folliculaires :

- Les **follicules primordiaux** constitués d'un ovocyte I et d'une seule couche de cellules folliculaires aplaties. Ils sont formés avant la naissance et restent en « dormance » jusqu'à la puberté où, selon un processus dirigé par les ovocytes qu'ils contiennent, un certain nombre d'entre eux reprendront leur maturation à chaque cycle.
- L'ovocyte I grossit et les cellules l'entourant croissent et deviennent cubiques tout en maintenant une seule et unique couche squameuse: On parle alors de **follicules primaires**.
- Il y a alors prolifération des cellules folliculaires qui dès lors que l'on peut distinguer 2 couches prennent le nom de cellules granuleuses formant la **granulosa**. Au même moment, l'ovocyte s'entoure d'une épaisse membrane glycoprotéique : la zone pellucide. A ce stade on parle de **follicule secondaire**.

- Le **follicule tertiaire** se caractérise par l'apparition de petites cavités : les corps de Call et Exner. Autour du follicule va se condenser une couche de tissu conjonctif formant la **thèque** folliculaire dont la différenciation va définir les **follicules pré-antraux** : En effet, elle comprend la thèque externe et la thèque interne, cette dernière sécrétant des androgènes convertis ensuite en oestrogènes par la granulosa. A partir de ce stade les follicules présentent des récepteurs à la FSH (*Follicle Stimulating Hormon* : Gonadotrophine sécrétée par l'hypophyse). En période péri-menstruelle, lors de la première élévation du taux de FSH, les follicules pré-antraux présents vont déclencher leur maturation. Elle dure environ 3 cycles.
- Les corps de Call et Exner vont alors converger en une seule et même cavité appelée **antrum** remplie de liquide, qui va croître au fur et à mesure de la maturation. Nous sommes au stade des **follicules antraux**. L'ovocyte I est complètement repoussé par l'antrum, entouré d'une fine couche de cellules granuleuses : la *corona radiata*.
- C'est le taux de FSH qui va faire la sélection finale du **follicule de De Graaf ou follicule ovarique mûr**. En effet à ce stade du cycle (entre J6 et J10), le taux de FSH va commencer à diminuer et seuls les follicules les plus réceptifs, donc contenant le plus de récepteurs à la FSH, vont pouvoir continuer leur maturation. Un follicule va finir par se distinguer de la cohorte : le follicule dominant, les autres seront éliminés par atresie.
Entre J11 et J14 le follicule de De Graaf va atteindre sa taille maximum de 20 à 25 mm de diamètre et il sécrète la quasi totalité des oestrogènes. L'ovocyte I qu'il contient va achever la méiose I aboutissant à l'ovocyte II bloqué en métaphase II et l'expulsion du globule polaire I. Tout est alors prêt pour l'ovulation, le follicule faisant alors saillie à la surface de l'ovaire.

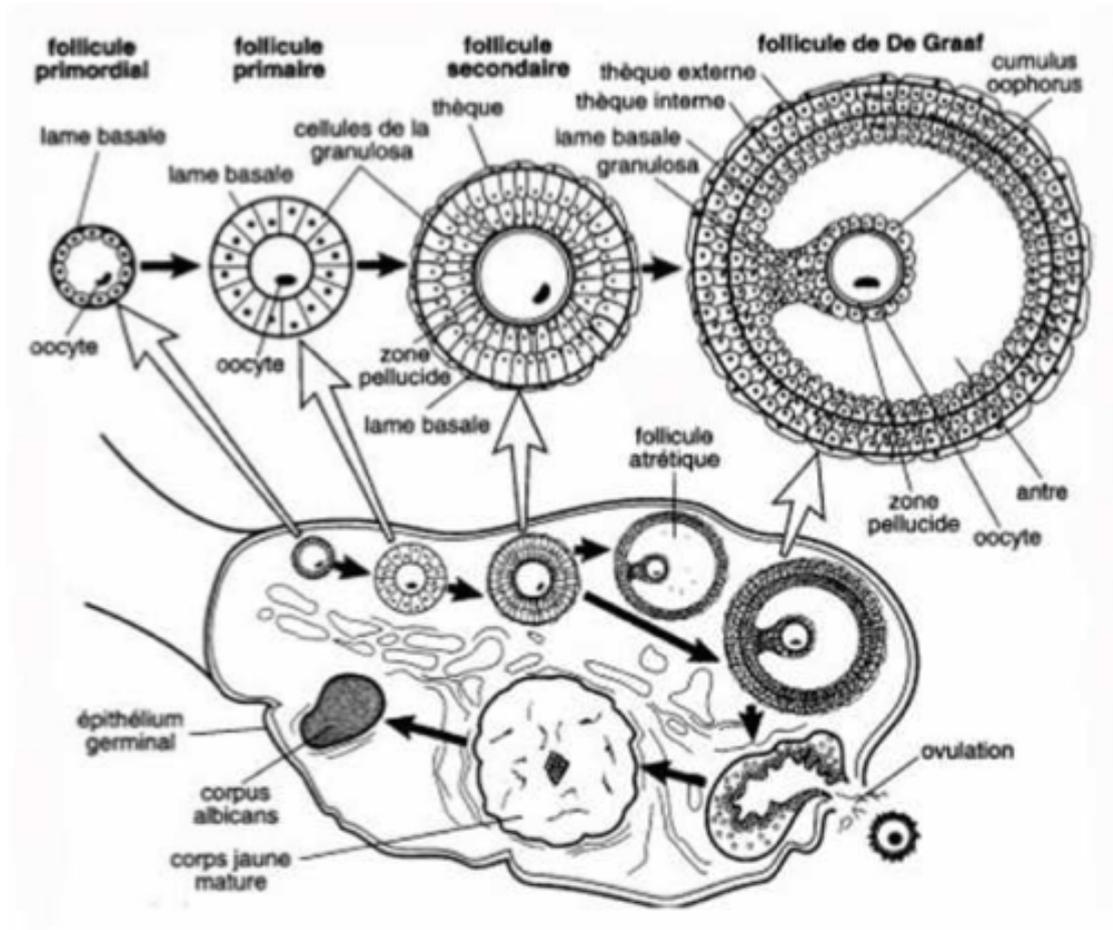


Figure 4 : Différents stades de la folliculogénèse

2.1.3. Ovulation

Dans les heures suivant le pic ovulatoire de FSH et LH (Hormone Lutéinisante), la pression du liquide folliculaire augmente et de concert avec une vasoconstriction localisée cela entraîne une ischémie puis une nécrose tissulaire aboutissant à la rupture de la paroi du follicule et de l'ovaire. L'ovocyte II est alors expulsé dans la cavité péritonéale entouré de sa corona radiata et entraîné par le liquide folliculaire. Il sera happé par les franges de la trompe de Fallope et entraîné dans la lumière de celle-ci. Le follicule rompu et vidé de son contenu va s'affaisser : c'est le **follicule déhiscent**. Il évoluera en corps jaune dans la deuxième partie du cycle : la phase lutéale.

2.1.4. Phase lutéale

Le corps jaune est l'évolution du follicule déhiscent. Les nombreux capillaires des thèques vont pénétrer dans la granulosa, remplissant la cavité de l'antrum d'un caillot sérofibrineux : le *coagulum central* qui va ensuite se résorber. On observe alors le **phénomène de lutéinisation** : la LH va venir se fixer sur les récepteurs présents sur la granulosa et les cellules folliculaires évoluent en grandes cellules lutéales. Elles augmentent de volume, deviennent riches en lipides et sécrètent un pigment jaune le lipochrome. Ce sont également elles qui vont synthétiser la progestérone en deuxième partie de cycle.

Les cellules de la thèque interne, quant à elles, évoluent en petites cellules lutéales et vont sécréter les oestrogènes en phase lutéale.

S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune va dégénérer rapidement et cesser de produire des hormones se transformant en corps fibreux ou **corpus albicans**.

Si au contraire il y a eu fécondation, on parle alors de **corps jaune gestatif** qui va persister tout le premier trimestre de la grossesse jusqu'à ce que le placenta puisse assurer la production d'hormones nécessaires au maintien de la grossesse.

2.2. Régulation hormonale du cycle menstruel

2.2.1. Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HHO)

Le cycle menstruel de la femme est régi par différents échanges hormonaux permettant grâce à des effets de **rétrocontrôles négatifs** (ou *feedback*) un contrôle endocrinien des variations anatomiques et physiologiques de l'appareil génital féminin.

On distingue des hormones d'origine :

- Hypothalamique avec la **GnRH** ou *Gonadotropin Releasing Hormone*,
- D'origine hypophysaire avec la **FSH** et la **LH** et enfin
- D'origine ovarienne avec les stéroïdes sexuels que sont **estrogènes** et **progestérone**.

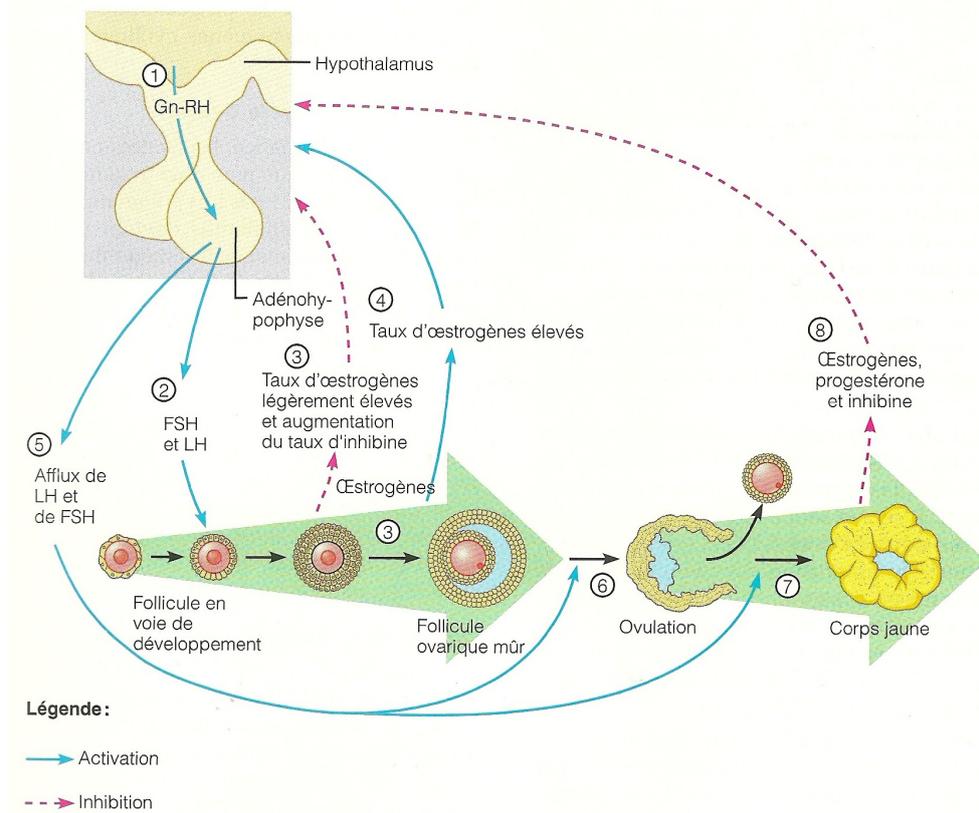


Figure 5 : Mécanismes de rétroactions modulant la fonction ovarienne (5)

2.2.1.1. Hypothalamus et neurones à GnRH

Les neurones sécrétant la GnRH sont regroupés en majorité au niveau du **noyau arqué** de l'hypothalamus mais ils peuvent également être retrouvés au niveau des noyaux de l'hypothalamus antérieur. Leur fonction endocrine en fait leur particularité car en effet contrairement aux neurones classiques qui vont libérer des neurotransmetteurs au niveau synaptique, ceux-ci vont sécréter de manière **autonome** et **pulsatile** (discontinue et rythmique) de la GnRH, neurohormone constituée de 10 acides aminés.

Les terminaisons axonales de ces neurones à GnRH sont au contact des capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire ce qui permet (après exocytose dans la circulation sanguine) à la GnRH d'arriver jusqu'à ses **récepteurs anté-hypophysaires** au niveau des cellules **gonadotropes** sans dilution, malgré une très courte demi-vie.

La pulsatilité des neurones à GnRH est modulable de façon directe ou indirecte soit par des hormones soit par des neurotransmetteurs.

Facteurs stimulants la sécrétion de GnRH	Facteurs inhibants la sécrétion de GnRH
Kisspeptines * Adrénaline-Noradrénaline Estrogènes à un taux élevé	Progestérone Estrogènes Endorphine Prolactine ** Dopamine Sérotonine

Tableau 1 : Facteurs modulant la sécrétion de GnRH (6)

* Les Kisspeptines sont des neuropeptides sécrétés par des neurones se trouvant également dans le noyau arqué hypothalamique. Leur récepteur le GPR54 est localisé au niveau des terminaisons axonales des neurones à GnRH. On parle de « couple Kisspeptine/GPR54 » et il semblerait qu'il soit le lien permettant aux neurones à GnRH d'intégrer les messages stéroïdiens aboutissant aux mécanismes de feedback.(6)(7)

** Par un mécanisme inconnu la prolactine va freiner la sécrétion de GnRH. C'est une cause fréquente d'hypofertilité, sujet traité dans la deuxième partie de ce travail : Etiologies de la stérilité féminine, troubles de l'ovulation liés à une hyperprolactinémie (II-2.1.3 p43).

2.2.1.2. Hypophyse et cellules gonadotropes

Le lobe antérieur de l'hypophyse possède des cellules gonadotropes portant à leurs surfaces des récepteurs à la GnRH. Cette dernière vient ainsi s'y fixer après passage dans le système porte hypothalamo-hypophysaire entraînant la sécrétion par ces mêmes cellules gonadotropes de deux hormones appelées **Gonadotrophines** : la LH et la FSH.

La pulsatilité de la sécrétion de GnRH est primordiale car elle permet de stimuler à la fois la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines ; En effet une administration continue de GnRH bloque la sécrétion de FSH et LH.

Ces deux hormones sont des glycoprotéines possédant une sous-unité α commune et une sous-unité β qui leur est propre et leur confère leurs spécificités. La sécrétion est **pulsatile** et varie au cours du cycle en fonction du taux de GnRH et des rétrocontrôles positifs ou négatifs des stéroïdes sexuels.

Les cellules cibles des gonadotrophines se trouvent au niveau des gonades et plus exactement au niveau des follicules ovariens.

2.2.1.3. Gonades et follicules ovariens

Avant d'arriver jusqu'à l'ovulation, le follicule dominant (FD) doit être sélectionné. Pour cela, il faut remonter trois mois en amont au milieu du pool des follicules primordiaux.

Un certain nombre d'entre eux va commencer à croître sous l'action de facteurs paracrines atteignant alors le **stade pré-antral**. L'ensemble de ces développements est contrôlé et régulé par l'hormone **antimullérienne** (AMH) (8). A ce stade, les follicules acquièrent des récepteurs à la FSH devenant donc hormono-sensibles et constituant le pool folliculaire. Il va y avoir alors une étroite collaboration entre les cellules de la granulosa d'une part et de la thèque interne d'autre part respectivement sous le contrôle de la FSH et de la LH permettant la stéroïdogénèse ovarienne et la sécrétion d'inhibines.

- **Le système des Insulin-Like-Growth factors ou IGFs** : ce sont des peptides dont la structure est proche de celle de la proinsuline. Ils possèdent des récepteurs spécifiques, vont réguler les effets de la FSH sur les cellules de la granulosa et les effets de la LH sur les cellules de la thèque. Le système IGF possède 6 protéines de liaisons appelées IGF-BP, qui lorsque les liaisons sont actives entraîne une diminution de l'activité des IGFs. La production des IGF-BP est inhibée par la FSH. La FSH agit en synergie avec IGF I et IGF II pour augmenter la production d'estradiol.

- **Le système Inhibine:** Ce sont des peptides présentant des structures très proches. La sécrétion d'inhibine B par les cellules de la granulosa est FSH dépendante et va croître au cours de la phase folliculaire avec une diminution juste avant le pic de LH. Le taux reste bas pendant toute la phase lutéale où la sécrétion d'inhibine A par le corps jaune prend le relais. L'inhibine stimule la production des androgènes par les cellules thécales en présence de LH.
- La stéroïdogénèse ovarienne : Elle aboutit à la synthèse des oestrogènes.

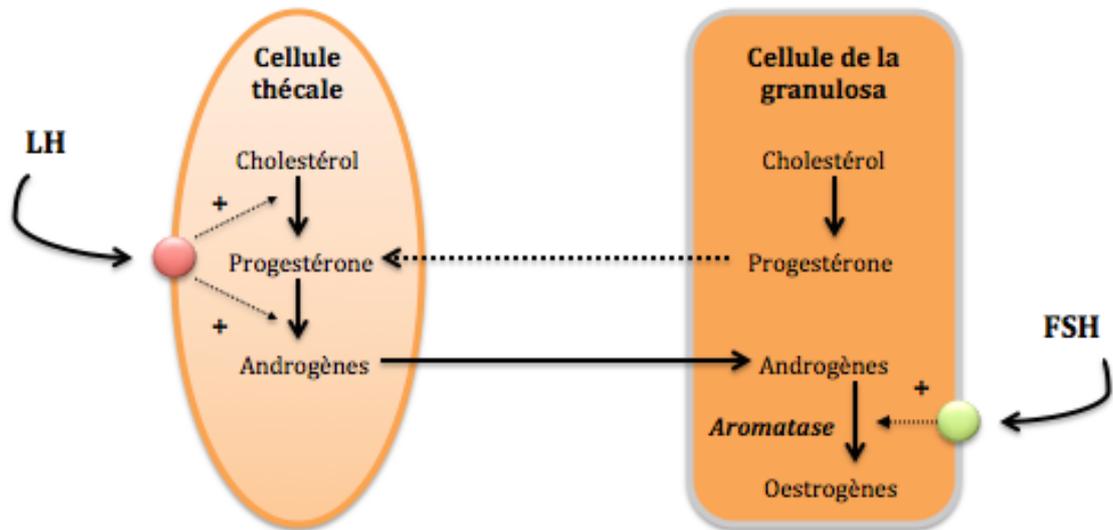


Figure 6 : Stéroïdogénèse ovarienne (6)

Le taux d'aromatase s'élève régulièrement avec l'augmentation de la taille des follicules sous l'effet de la FSH.

Au cours de la 1^{ère} phase du cycle : la phase folliculaire, la FSH va stimuler la croissance folliculaire. Cependant, les follicules présentant chacun une sensibilité différente à l'hormone gonadotrophique leur croissance va être asynchrone. En effet le follicule présentant la plus grande sensibilité à la FSH commencera sa croissance avant les autres. Une fois qu'il aura atteint un certain degré de maturité, il va se mettre à sécréter de l'inhibine B et des estrogènes, entraînant par feedback la diminution du taux de FSH en phase folliculaire « moyenne ». Cela aura pour conséquence l'atrésie progressive des autres follicules de la cohorte. On parle de **processus de dominance** et de **fenêtre de FSH** (élévation transitoire du taux de

FSH initiant le nouveau cycle ovarien et permettant d'achever la croissance folliculaire)

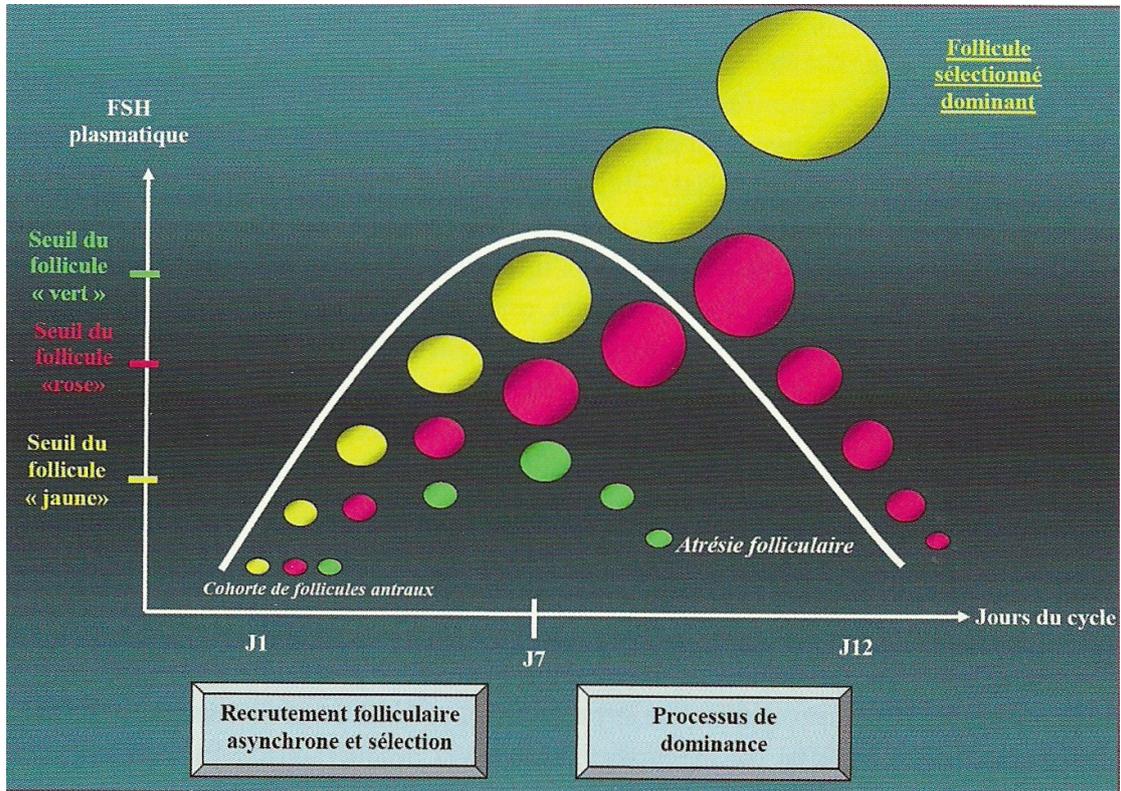


Figure 7 : Fenêtre de FSH et recrutement folliculaire cyclique asynchrone (9)

Cette sensibilité à la FSH entraîne l'acquisition par le FD de récepteurs à la LH au niveau des cellules de la granulosa.

A ce moment, l'action conjointe de deux gonadotrophines stimule la **stéroïdogénèse ovarienne**.

Le taux d'estrogènes va alors augmenter de plus en plus rapidement exerçant un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de GnRH.

L'action conjointe d'un taux élevé d'estrogène et d'une sécrétion importante de GnRH, va être à l'origine de deux pics hormonaux :

- Une libération massive de LH stocké jusqu'alors dans l'antéhypophyse
- Dans le même temps un pic moindre de FSH

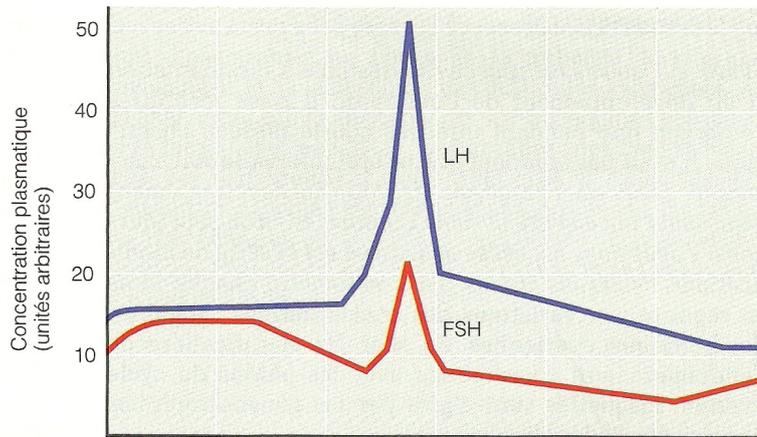
Cette décharge hormonale entraîne des événements en cascade aboutissant à l'ovulation (environ 36 à 40h après le pic gonadotrophique)

- Reprise de la première division de méiose au stade de prophase I, jusqu'au stade de métaphase II.

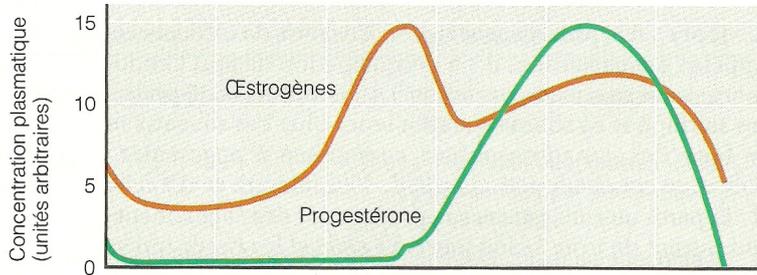
- Dissociation des cellules du cumulus permettant ainsi au follicule de « flotter » dans le liquide folliculaire (ce qui favorisera l'expulsion au moment de l'ovulation).
- Rupture simultanée de l'apex ovarien et de la paroi folliculaire.
- Lutéinisation des cellules de la granulosa en corps jaune.
- Stimulation de la production de progestérone (et dans une moindre mesure d'estrogènes) par le corps jaune nouvellement formé.

Survient alors la phase lutéale durant laquelle on observe une diminution significative de la sécrétion pulsatile de GnRH permettant tout de même le maintien d'une sécrétion pulsatile de LH. Sous l'influence de cette dernière le corps jaune va sécréter de la progestérone, des estrogènes et de l'inhibine A. Au bout de 14 jours le corps jaune dégénère entraînant une chute des hormones précédemment citées.

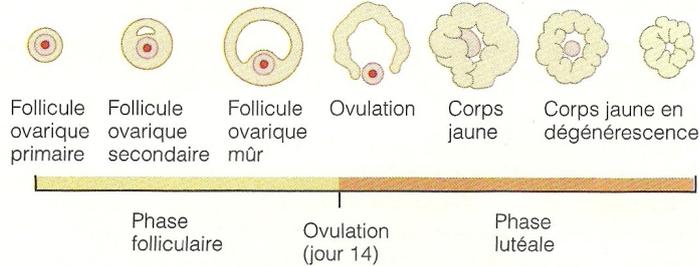
Il y a alors, d'une part, la chute du taux de progestérone qui entraîne les menstruations et, d'autre part, une levée du phénomène d'inhibition permettant l'ouverture de la nouvelle fenêtre de FSH et donc le début d'un nouveau cycle.



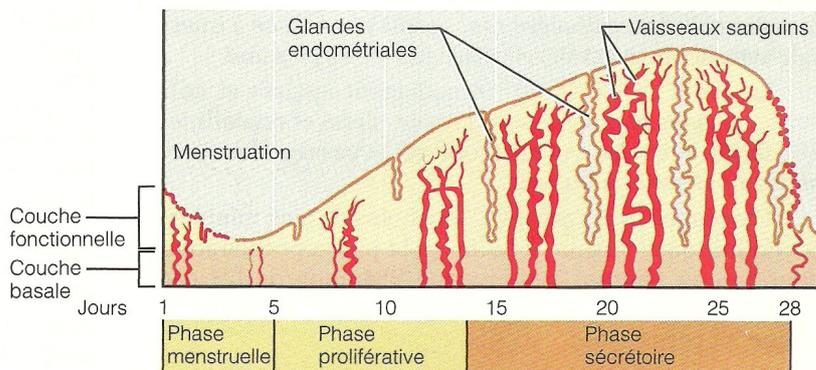
(a) Fluctuations des taux de gonadotrophines



(b) Fluctuations des taux d'hormones ovariennes



(c) Cycle ovarien



(d) Cycle menstruel

Figure 8 : Corrélation entre les fluctuations hormonales et les modifications structurales de l'appareil génital féminin. (5)

Deuxième partie : Stérilité féminine

1. Définitions

1.1. Fertilité

La fertilité est la capacité à concevoir. On peut rapprocher cette notion de la notion de fécondabilité qui exprime le degré de fertilité c'est à dire le pourcentage de chance de procréer à chaque cycle menstruel. Chez un couple en âge d'avoir des enfants on considère que la probabilité d'une grossesse à chaque cycle est de 25%, cependant ces chiffres peuvent varier en fonction de différents facteurs tels que l'âge ou le poids maternel, l'exposition à certaines substances toxiques (tabac, perturbateurs endocriniens), allant ainsi de 0 à 65% d'un couple à l'autre.(10)

Lorsque le délai de conception est allongé on parle alors d'hypofertilité, qui est beaucoup plus fréquente que la stérilité et représente la majorité des 15 à 20% de couples amenés à consulter. (11)

1.2. Infertilité ou stérilité

Selon la définition de l'OMS, « on parle d'infertilité lorsqu'un couple désireux d'avoir un enfant ne parvient pas à obtenir une grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés. » Cela concernerait 2 à 5% des couples français. (12)

On considère que dans 30% des cas la cause est uniquement féminine, dans 20% elle serait uniquement masculine, 40% seraient liés aux deux partenaires et 10% resteraient inexplicables.

2. Etiologies

D'après l'enquête de P. Thonneau en 1989 (13), les 2 principales causes de l'infertilité féminine sont : les troubles de l'ovulation et les anomalies tubaires. Cette enquête a par ailleurs permis d'en répertorier les principales étiologies rassemblées dans le schéma ci-dessous:

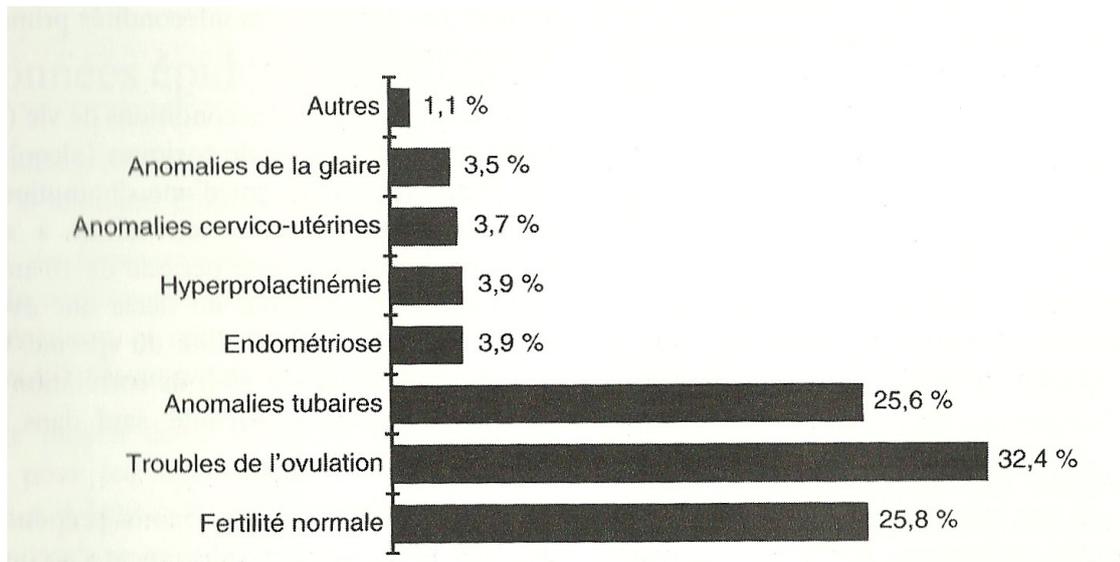


Figure 9 : Principales étiologies d'infertilité féminine (10)

2.1. Troubles de l'ovulation

Il s'agit des causes les plus fréquentes d'infertilité, concernant 30% à 35% des stérilités féminines. Ces troubles regroupent à la fois les anovulations (absence totale d'ovulation) et les dysovulations (ovulation de manière anarchique) pouvant s'accompagner éventuellement de troubles des règles :

Spanioménorrhées (règles très espacées environ 4 à 5 fois par an), oligoménorrhées (cycles irréguliers en prolongés de 35 jours à plusieurs mois), aménorrhée (absence totale de règles pendant plus de 2 mois).(12)

On distingue plusieurs étiologies :

2.1.1. Dérèglements hypothalamo-hypophysaires (HH)

Le plus souvent il va s'agir de **troubles fonctionnels**. Comme cela a été précédemment évoqué, les neurones sécréteurs de GnRH sont sensibles aux stéroïdes sexuels mais également à de nombreux neurotransmetteurs. Toutes ces informations peuvent avoir un impact sur la sécrétion de GnRH.

On retrouve :

- En premier lieu les troubles psychiques, qu'il s'agisse d'un choc psychologique, de stress, d'une psychose ou encore d'un trouble du comportement alimentaire.
- Les déséquilibres pondéraux (déséquilibre énergétique voire obésité ou amaigrissement)
- La pratique d'une activité sportive de manière intensive qui peut entraîner un blocage de l'axe HHO et il n'est pas rare de constater une aménorrhée chez les jeunes athlètes.
- Certaines pathologies qui vont pouvoir entraîner des dérèglements HH, c'est le cas notamment des troubles thyroïdiens, surrénaliens ou encore de l'hypertension artérielle (HTA) ou du diabète.

Dans certains cas il peut s'agir de **troubles organiques** mais ils sont beaucoup plus rares. C'est le cas des tumeurs hypophysaires ou d'antécédents d'irradiation.

Enfin on peut évoquer les facteurs environnementaux pouvant être délétères pour l'axe HHO, comme la consommation de tabac, de drogues (héroïne, cannabis) ou encore l'exposition à certains produits chimiques ou à des produits dopants.

2.1.2. Pathologies ovariennes

2.1.2.1. *Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)*

Considéré comme l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréer avec une prévalence aux alentours de 6% (14) et comme la principale cause d'anovulation, le SOPK a été décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal.

Les patientes vont généralement souffrir d'irrégularité des cycles voire d'aménorrhée, d'anovulation, d'ovaires macroscopiquement et histologiquement polykystiques, d'obésité et d'hirsutisme.

Sur le plan biologique on retrouve un taux anormalement élevé de LH et un taux de FSH normal ou légèrement diminué. Cet excès de LH entraîne une hyperplasie du stroma et de la thèque interne aboutissant à une hyperandrogénie. En effet on observe une baisse de l'activité des aromatasés contenues dans les cellules de la granulosa. Ces enzymes ont pour rôle de convertir les androgènes en estrogènes.

Une diminution de l'activité des aromatasés a donc pour conséquences une hyperandrogénie.

Les androgènes une fois passés dans la circulation vont être convertis en oestrogènes dans les tissus adipeux exerçant alors un feedback positif sur l'hypophyse d'où le taux élevé de LH.

On observe également que cette hyperoestrogénie entraîne une hyperplasie endométriale.

Le faible taux de FSH ou du moins son absence d'élévation en début de phase folliculaire explique le défaut de maturation folliculaire : ces derniers restent au stade pré-antral en l'absence de fenêtre de FSH.

Cela apparaît nettement à l'échographie, où l'on peut observer des ovaires globuleux avec une augmentation des follicules <5 mm regroupés en périphérie de l'ovaire (appelé « le signe du collier ») ainsi qu'une hypertrophie du stroma.

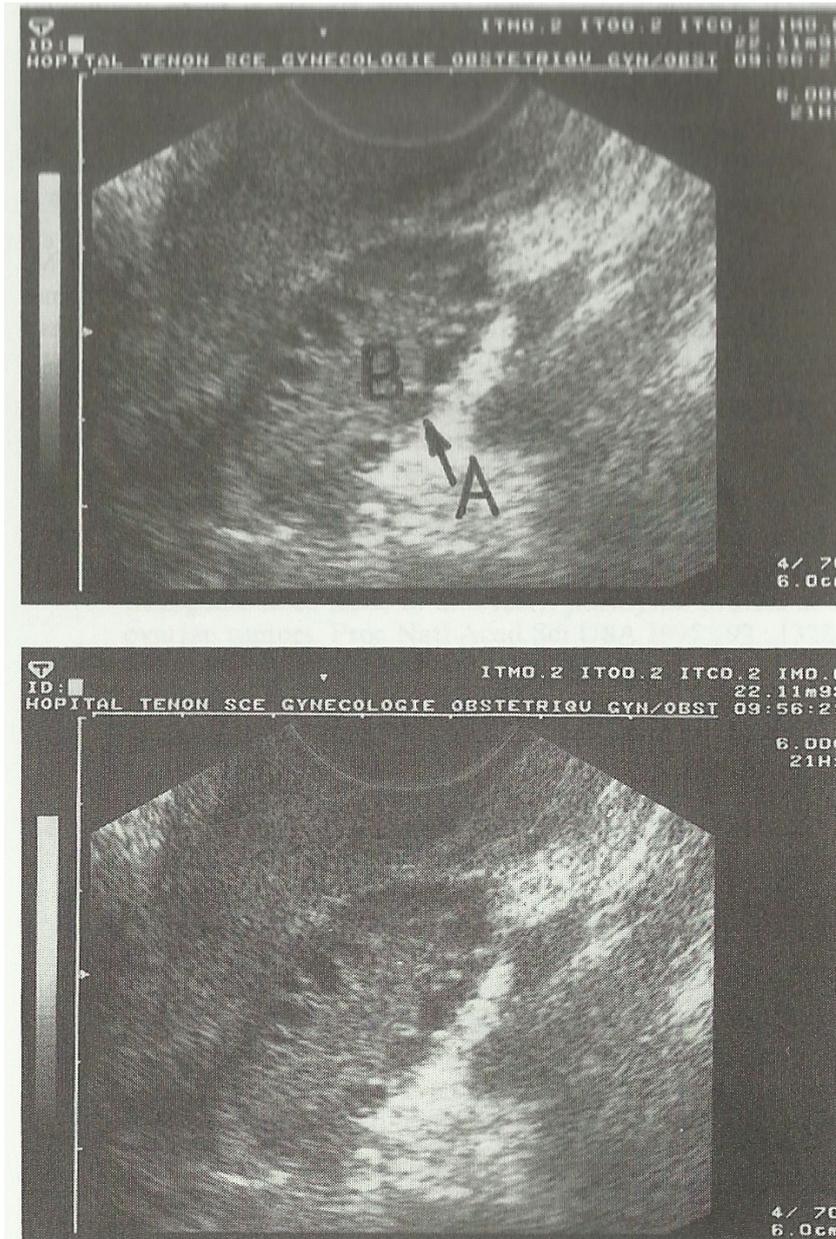


Figure 10 : Aspect échographique de l'ovaire dans le cadre du SOPK à J12 du cycle(14)

2.1.2.2. L'insuffisance ovarienne

Si l'insuffisance ovarienne physiologique plus communément appelée « ménopause » survient en général aux alentours de 51 ans, elle peut cependant survenir avant 40 ans chez 2% des femmes.(14) On parle alors d'insuffisance ovarienne prématurée ou « ménopause précoce », se définissant comme une

aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines sur aux moins 2 prélèvements distincts faits à quelques semaines d'intervalle. (15)(16) Cela se traduit par une disparition totale ou partielle du capital folliculaire et une résistance des ovaires aux gonadotrophines.

Les étiologies sont nombreuses et la cause reste indéterminée dans plus de 90% des cas. On peut cependant distinguer des causes iatrogènes/toxiques (chimiothérapies, radiothérapies, ovariectomie bilatérale...), auto-immunes (lupus ou troubles thyroïdiens par exemple), génétiques (Syndrome de Turner, Triple X) ou encore virales (ovarites secondaires aux oreillons)

2.1.2.3. Le LUF (Luteinized Unruptured Follicle) Syndrome (LUF-S)

Il s'agit de l'absence de rupture du follicule après le pic de LH autrement appelé Lutéinisation in situ qui rend l'ovulation impossible.

Le LUF-S peut-être retrouvé ponctuellement chez la femme fertile, c'est le phénomène de répétition qui peut entraîner la stérilité par anovulation.

2.1.3. Hyperprolactinémies

La prolactine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Elle joue essentiellement un rôle dans la lactation (sécrétion lactée et développement mammaire) et sa sécrétion est sous le contrôle inhibiteur de la Dopamine. Cependant, 20% des anovulations d'origine hypothalamo-hypophysaire seraient liées à une hyperprolactinémie ce qui représente environ 4% des étiologies d'infécondité féminine.(17)

Dans le sang il est possible de trouver différentes formes de prolactine expliquant ainsi les différences entre le taux de prolactine circulant et les manifestations cliniques de l'hyperprolactinémie.

Il existerait une certaine hétérogénéité des formes de prolactine avec des ratios prolactine immunoactive/prolactine active biologiquement variables.

Ceci permettrait d'expliquer que certaines femmes présentant une hyperprolactinémie ne souffrent pas par ailleurs de troubles de l'ovulation.(14)

L'hyperprolactinémie est définie comme étant un taux circulant de prolactine **>25ng/ml** entraînant une diminution de la sécrétion pulsatile de GnRH.

On distingue 3 grandes causes d'hyperprolactinémie :

- **Hyperprolactinémies tumorales**

L'adénome à prolactine est une tumeur bénigne hypophysaire pouvant être mise en évidence par IRM ou scanner.

On peut également citer les prolactinomes qui sont des tumeurs sécrétantes entraînant une hyperprolactinémie directe.

On envisage dans ces cas là un traitement chirurgical voire radiothérapeutique.

- **Hyperprolactinémies accompagnant d'autres facteurs**

Certaines situations physiologiques peuvent influencer la prolactinémie telles que le stress, mais également la grossesse au cours de laquelle le taux peut atteindre 250ng/ml.

Il en est de même pour certaines pathologies : l'hypothyroïdie, la dystrophie polykystique des ovaires ou encore l'insuffisance rénale chronique.

- **Hyperprolactinémies iatrogènes**

De nombreux médicaments (Neuroleptiques, antidépresseurs, antiémétiques, antihistaminiques ou encore antihypertenseurs) peuvent induire une hyperprolactinémie, notamment ceux bloquant les récepteurs dopaminergiques.

Classe	Famille ou DCI	Spécialité et/ou DCI
Neuroleptiques	Phénothiazines	Largactil®, Nozinan®, Tercian®, Moditen®, Piportil®, Modecate®
	Butyrophénones	Haldol®, Dipipéron®,
	Thioxanthènes	Fluanxol®, Clopixol®
	Benzamides	Amisulpiride Solian® Sulpiride Dogmatil®, Tiapride Tiapridal® Rispéridone Risperdal® Loxapine Loxapac® Clozapine Leponex® Aripiprazole Abilify® Olanzapine Zyprexa® Pimozide Orap®
	Antipsychotique atypique	Quétiapine Xeroquel®
Antidépresseurs	Tricycliques	Clomipramine Anafranil® Amitriptyline Laroxyl®
	Inhibiteur sélectif de la mono-oxydase A	Pargyline Moclamine®
Anti-émétiques	Benzamides	Alizapride Plitican® Métoclopramide/Primperan® Dompéridone Motilium®
	Dérivés des phénothiazines	Métopimazine Vogalène®
Anti-histaminiques H2	Cimétidine	Tagamet®
	Ranitidine	Azantac®
Antihypertenseurs	Vérapamil	Isoptine®
	Méthyl-dopa	Aldomet®
Opiacés	Méthadone chlorhydrate	Méthadone®

Tableau 2 : Liste (non exhaustive) des médicaments pouvant induire une hyperprolactinémie

2.2. Pathologies tubaires

Les atteintes tubaires représentent environ 1/3 des causes de stérilité chez les couples et leurs origines sont diverses : infectieuses en majorité mais également chirurgicales ou liées à une grossesse extra-utérine (GEU)

2.2.1. Salpingites

Ces infections d'origine bactérienne sont potentiellement graves car dans 60 à 70% des cas asymptomatiques (14). Cependant une guérison complète n'est pas assurée et il existe un risque non négligeable de séquelles. Elles peuvent toutefois se manifester par :

- Des douleurs pelviennes pouvant être accentuées en fin de journée,
- Des leucorrhées et métrorragies
- Des douleurs à la partie basse lors de la palpation abdominale en examen clinique.

On retrouve rarement de la fièvre. Généralement la paroi des trompes apparaît rouge, oedémateuse, inflammatoire et épaissie. Dans certain cas on peut observer un exsudat séro-purulent voire même la présence d'un abcès pelvien.

Le développement à bas bruit de ces infections entraîne une évolution silencieuse vers la salpingite chronique souvent découverte trop tard lorsque la stérilité est déjà installée.

Les deux principaux agents pathogènes décrits sont ***Chlamydia trachomatis*** (70 à 80% des stérilités tubaires lui seraient imputables (18)) et ***Neisseria gonorrhoeae*** (ou Gonocoque, représentant à lui seul 65% des salpingites (14)). Les deux provoquent des maladies sexuellement transmissibles (MST) c'est à dire des affections consécutives à des rapports sexuels non protégés.

Une femme ayant un ou plusieurs antécédent(s) de salpingite n'est pas immunisée et peut donc contracter de nouvelles infections (aux conséquences néfastes pour sa fertilité). Un changement fréquent de partenaires sexuels augmente le risque d'exposition aux agents pathogènes.

2.2.2. Stérilités iatrogènes

La stérilisation tubaire, les chirurgies pelviennes et les manoeuvres endo-utérines représentent les trois principales causes de stérilité iatrogène des trompes utérines.

- La stérilisation tubaire

Selon la loi du 4 juillet 2001 relative à l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG), Art. L. 2123-1 du Code de Santé Publique (CSP) :

« La ligature des trompes ou des canaux déférents à visée contraceptive ne peut être pratiquée [...] que si la personne majeure intéressée a exprimé une volonté **libre, motivée et délibérée** en considération d'une information claire et complète sur ses conséquences. [...] Il ne peut être procédé à l'intervention qu'à l'issue d'un délai de réflexion de 4 mois après la première consultation médicale et après une confirmation écrite par la personne concernée de sa volonté de subir une intervention » (19)

Malheureusement malgré ces précautions, il n'est pas rare de voir les couples revenir sur leur décision et faire la demande d'une déligature des trompes aboutissant pour 1 cas sur 2 à un acte chirurgical.

- Les chirurgies pelviennes

Les coelioscopie ou encore les gestes invasifs endo-utérins tels que biopsie du col ou de l'endomètre, pose/retrait de stérilet, IVG, hystérosalpingographie exposent quant à eux à un risque infectieux utéro-tubaire et donc potentiellement à une stérilité secondaire.

2.2.3. GEU

La GEU est une implantation ectopique de la grossesse avec une localisation majoritairement tubaire (96% des cas) (14)

Elle peut être consécutive à une salpingite, une chirurgie ou une stérilisation tubaire voire liée à la présence d'un dispositif intra-utérin (DIU). Cependant elle est parfois observée en l'absence de toute pathologie tubaire sous-jacente et peut alors devenir un facteur de stérilité secondaire.

Le taux de récurrence est non négligeable et se situe aux alentours de 10,5% (20)(21) avec des risques de lésions majeures pouvant aboutir à la salpingectomie c'est-à-dire l'ablation d'une ou même des deux trompes.

2.3. Endométriose

L'endométriose est une pathologie chronique relativement fréquente puisqu'elle toucherait 10% de la population. Elle se définit par la présence de tissu endométrial contenant des glandes et du stroma en dehors de l'utérus.

Les femmes souffrant d'endométriose présentent très fréquemment les symptômes suivants :

- Douleurs pelviennes pouvant irradier à la fois au niveau lombaire, ombilical voire dans les jambes. On peut également noter des dysménorrhées ainsi que des dyspareunies.
- Métrorragies, rectorragies, hématurie, spotting ou encore hémorragies menstruelles.
- Troubles digestifs
- Infertilité

On distingue 3 types de localisations (22)(23) :

- **L'endométriose péritonéale** dite superficielle : le mésothélium est en partie remplacé par du tissu endométrial.
- **L'endométriose ovarienne** : les ovaires vont présenter des adhérences ainsi que des endométriomes (kystes pratiquement extraovariens).
- **L'endométriose recto-vaginale**, pelvienne ou encore sous péritonéale, dite profonde : On est alors en présence de lésions infiltrantes de plus de 5 mm de profondeur.

L'intensité de la douleur peut être corrélée à la profondeur des lésions. (22)

La patiente est généralement amenée à consulter pour des douleurs pelviennes et/ou une infertilité, le diagnostic est alors fait soit grâce à l'échographie, à une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou encore par coelioscopie.

L'endométriose n'est reconnue responsable de la stérilité chez une femme que lorsque les lésions causées forment un **obstacle mécanique bilatéral** empêchant à la fois la rencontre entre les gamètes et la migration de l'œuf.

En dehors de ce cas bien précis, la responsabilité de l'endométriose dans l'infertilité est très discutée et les mécanismes par lesquels cette pathologie entraînerait une hypofertilité ou même une stérilité restent encore très flous.

2.4. Anomalies utérines

2.4.1. Malformations

On va distinguer deux types de malformations : celles regroupées selon les classifications de Musset et de l'American Fertility Society (AFS) et le cas particulier des malformations génitales iatrogènes liées à l'exposition in utéro au *Diéthylstilbestrol* (DES).

2.4.1.1. Classification de Musset/ Classification de l'AFS

Ces malformations proviennent d'anomalies lors de la fusion des canaux de Müller (défaut de développement, résorption ou fusion) au stade embryonnaire.

R. Musset, gynécologue français a pour l'Europe établie en 1964 une classification de ces différentes malformations en trois grandes familles, reposant sur des constatations hystérogaphiques, coelioscopiques et urographiques (24). Pour les Etats-Unis, l'AFS a établie une classification en 1988 en sept grandes familles. Ci-après, la comparaison des deux classification :

Mécanisme embryologique	Classification de Musset (1964)	Classification de l'AFS (American Fertility Society) (1988)
Aplasies des canaux de Müller	Aplasia müllérienne bilatérale • Syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	Type I Hypoplasie, agénésie
	Aplasia müllérienne unilatérale • Utérus unicorne • Utérus pseudo-unicorne	Type II Utérus unicorne
Troubles de la fusion des canaux de Müller	Utérus didelphe (bicorne bicervical)	Type III Utérus didelphe
	Utérus bicorne • Unicervical total • Unicervical corporeál • Unicervical fundique	Type IV Utérus bicorne
Troubles de résorption des canaux de Müller	Utérus cloisonné • Total • Subtotal • Corporeál • Fundique	Type V Utérus cloisonné • Type Va Partiel • Type Vb Total
	Utérus à fond arqué	Type VI Utérus à fond arqué
	Hypoplasie utérine	Type VII Utérus DES (Diéthylstilbestrol)

Tableau 3 : Tableau comparatif des classifications des malformations utérines (25)

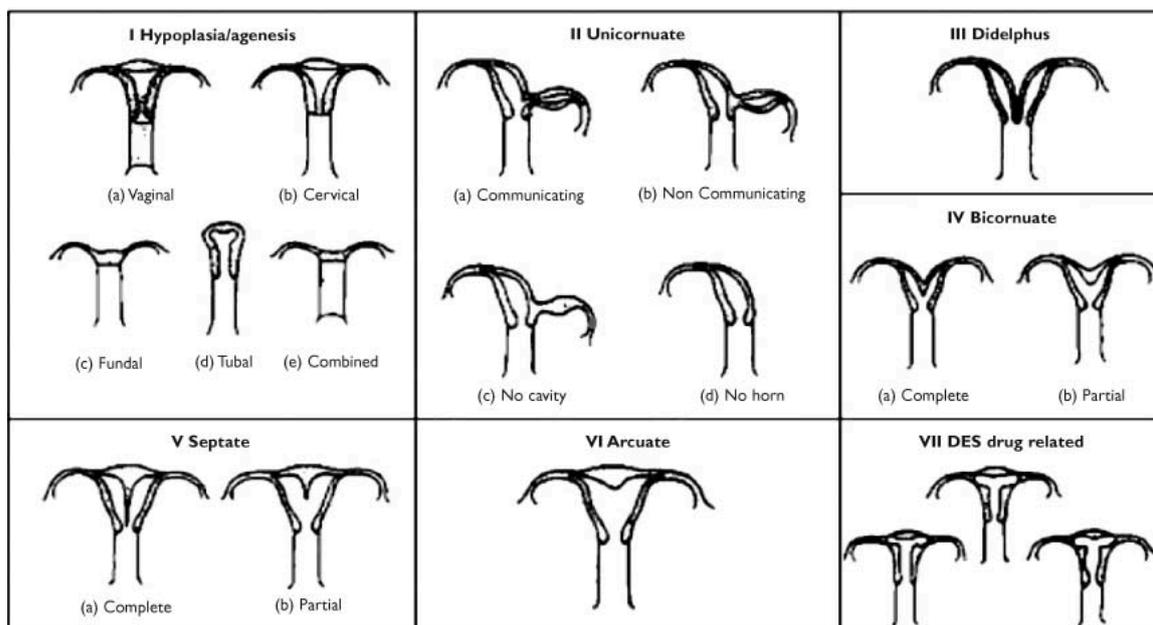


Figure 11 : Illustrations de la classification de l'AFS (25)

2.4.1.2. *Syndrome Distilbène ou DES Syndrome*

Le Distilbène® ou *Diéthylstilbestrol* est un estrogène qui était prescrit chez les femmes enceintes au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse entre 1947 et 1971 en prévention des fausses couches potentiellement induites par une carence en progestérone.(26)

On estime à 200 000 le nombre de fœtus exposés in utéro en France soit environ 80 000 femmes.(27)

Ces « filles DES » (ou DES-Daughter) vont présenter de nombreuses atteintes de l'appareil génital avec un impact certain sur la fertilité : Atteintes utérines, de la glaire cervicale, atteintes tubaires ou encore fonctionnelles. Mais ces filles DES présentent également un risque plus élevé de cancer et notamment d'adénocarcinome à cellules claires du vagin.(26)

2.4.2. Fibromes et polypes

Les fibromes sont des tumeurs bénignes de tissu conjonctif et musculaire lisse pouvant être localisées à différents sites utérins. Bien que l'on retrouve un ou plusieurs fibrome(s) chez 25% des femmes, certaines semblent présenter une prédisposition génétique.

Chez les femmes présentant un fibrome, même si l'implication dans l'infertilité reste discutée, les facteurs avancés en faveur d'un impact sur la fécondité sont (14) :

- Un terrain hormonal hyperoestrogénique.
- Anomalie de la muqueuse endométriale avec lésions du chorion ainsi qu'une altération de la vascularisation gênant ou empêchant la nidation.
- Modification de la contractilité et de la taille de la cavité utérine gênant la progression des spermatozoïdes
- Lésions tubaires (isthmiques notamment) pouvant générer un obstacle mécanique

Les polypes quant à eux sont des excroissances de la paroi utérine regroupant du stroma et des glandes autour d'un axe vasculaire. Généralement liés à une hyperoestrogénie, ils ne peuvent pas être considérés comme directement responsables d'une stérilité et sont plutôt le marqueur d'un déséquilibre hormonal.

2.4.3. Adénomyose

L'adénomyose est la présence de tissu endométrial au sein du myomètre à des profondeurs variables et souvent à la suite d'une invagination de la cavité utérine. Généralement symptomatique, cette pathologie se caractérise par des ménométrorragies, dyspareunies et dysménorrhées.

Des études ont montré que les femmes ayant subi un avortement spontané ou volontaire avec curetage de la paroi utérine ont un risque plus élevé de développer une adénomyose.

Cette pathologie va souvent être associée à d'autres notamment les fibromes, l'endométriose externe ou encore une pathologie tubaire ou ovarienne.(14)

2.4.4. Synéchies

Les synéchies sont en général consécutives à un traumatisme de la paroi entraînant des adhérences intra-utérines au moment de la cicatrisation pouvant causer une stérilité primaire ou secondaire ainsi que des avortements à répétition.

Les facteurs favorisant les synéchies sont :

- Les grossesses avec curetage du post-partum
- Les avortements
- Les infections
- Certaines prédispositions

2.5. Stérilité cervicale

La glaire cervicale est un mucus sécrété par les glandes endocervicales et dont les caractéristiques varient au cours du cycle menstruel sous l'influence des hormones ovariennes.

Tout d'abord épaisse et constituée d'un réseau de petites mailles en phase folliculaire, elle va devenir plus abondante et filante parallèlement à l'augmentation de l'oestradiol. En pré-ovulatoire, la glaire présente une ultrastructure en canaux

organisés selon l'axe cervical facilitant ainsi le passage des spermatozoïdes. Macroscopiquement elle apparaît filante, transparente et abondante au maximum. En phase lutéale le maillage réapparaît, la sécrétion diminue et sa consistance devient plus figée.

Une atteinte de la glaire cervicale représentant un milieu hostile pour le passage des spermatozoïdes, peut entraîner une hypofertilité. On distingue différentes étiologies :

- **Insuffisance de sécrétion de la glaire** : pouvant être liée à des déséquilibres hormonaux ou à une altération des glandes sécrétrices.
- **Qualité moindre de la glaire** : liée à des malformations ou des causes iatrogènes, des déséquilibres du pH, une pathologie infectieuse ou encore la consommation de tabac.
- **Immunsation anti-spermatozoïdes** : La patiente sécrète des anticorps (Ac) anti-spermatozoïdes responsables des anomalies de mobilité et de pénétration des spermatozoïdes dans la glaire.(14)

2.6. Autres étiologies

2.6.1. Anomalies chromosomiques

Si la fécondabilité pour un couple en âge de procréer est de 25%, il n'en reste pas moins que la principale cause d'échec se situe lors de l'implantation et non au moment de la fécondation.

En effet après Fécondation *in vitro* (FIV) le taux d'implantation par embryon transféré n'est que de 15 à 20%.

Il s'avère que dans 30 à 50% des cas cet échec est lié à une anomalie chromosomique.(14)

On va distinguer 3 types d'infertilités liées à des anomalies chromosomiques :

- **Infertilités obligées** : la grossesse n'est pas envisagée car il n'y a pas de production de gamètes. Dans le syndrome de Turner par exemple.
- **Infertilités précoces** : concerne les femmes atteintes du syndrome de Turner en mosaïque (ménopause précoce par épuisement rapide du pool folliculaire)

- **Infertilités facultatives** : Mise en évidence d'anomalies chromosomiques équilibrées chez l'un des deux partenaires après un caryotype pour les couples ayant subi des fausses couches précoces.

2.6.2. Stérilités idiopathiques

Chez 10% des couples consultant pour une infertilité, aucune cause n'est mise en évidence, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Les examens et investigations chez chacun des partenaires n'ont fait apparaître aucune anomalie et il n'existe pas de cause valable pour justifier l'infertilité.

2.6.3. Facteurs influençant la fertilité

2.6.3.1. *L'âge maternel*

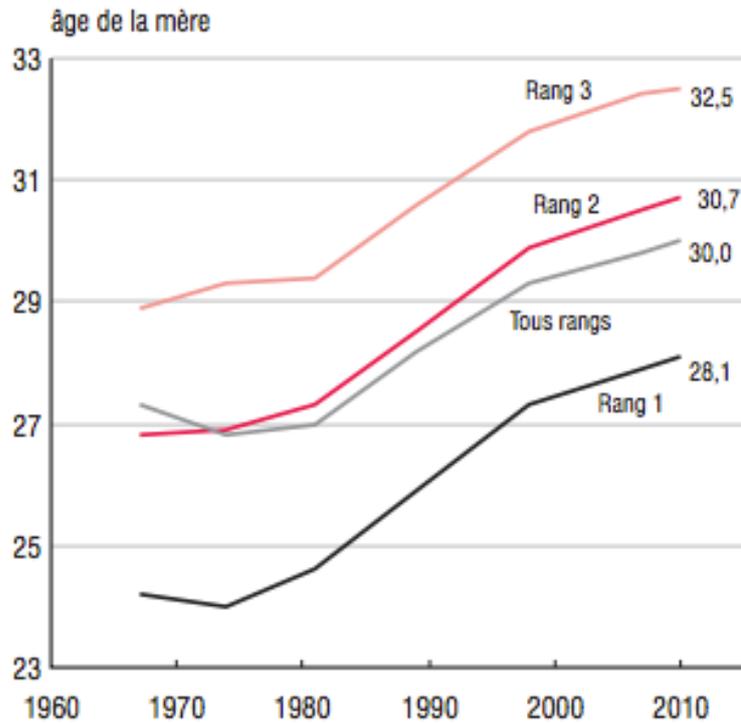
Selon un sondage BVA Opinion proposé au grand public, « **les idées sur la fertilité sont loin de la réalité** » (28)

L'âge le plus favorable pour une grossesse chez la femme est 20 ans. Seuls 18% des participants à l'enquête ont donné cette réponse, avec une majorité (37%) qui situe l'âge propice à 25 ans.

On constate également une large surestimation de la fécondabilité. En moyenne les personnes interrogées ont répondu : 66% à 25 ans, 55% à 30 ans et 30% à 40 ans.

Or les chiffres exacts sont respectivement de 25%, 12% et 6% !

L'âge maternel est un facteur important car la fécondabilité diminue avec le temps. Une étude de l'Insee de 2010 (29), a mis en évidence l'augmentation de l'âge moyen des femmes à l'accouchement, ainsi les femmes françaises ont en moyenne leur premier enfant à 28 ans soit 4 ans plus tard qu'en 1960 avec un âge moyen à l'accouchement (tous rangs confondus) de 30 ans. Ce phénomène s'explique notamment par l'allongement de la durée des études et la volonté des femmes de s'accomplir sur le plan professionnel.



Champ : France métropolitaine.

Source : Insee, statistiques d'état civil et estimations de population.

Rangs de naissance redressés à partir des recensements 1968 à 2008 et de l'enquête annuelle de recensement 2011.

Figure 12 : Evolution de l'âge moyen à l'accouchement par rang de naissance de l'enfant (29)

2.6.3.2. Le déséquilibre pondéral

Comme nous l'avons vu précédemment, l'obésité (Indice de Masse Corporelle ou IMC* > 24kg/m²) et à l'inverse l'anorexie (IMC < 16kg/m²) sont des pathologies pouvant entraîner un SOPK ou encore un blocage du système HHO causant des troubles de l'ovulation et par voie de conséquence une hypofertilité ou une infertilité. Ces troubles sont généralement corrigés en améliorant les comportements alimentaires : perte ou gain de poids.

Cependant une patiente avec un IMC normal compris entre 16 et 24kg/m² peut présenter des déséquilibres alimentaires ; c'est le cas notamment des régimes répétitifs alternant prise et perte de poids (phénomène du « yoyo »).

*Calcul de l'IMC : [Poids (kg)] / [Taille (m) au carré]

2.6.3.3. *Autres causes*

Il est possible de citer notamment le stress, les chocs psychologiques, la consommation de tabac, cannabis ou alcool ainsi que la pratique intensive du sport.

3. Bilan d'infertilité et explorations

3.1. *Première consultation*

Le bilan d'infertilité s'effectue avec le couple sur plusieurs consultations. Le médecin commence par un interrogatoire et un examen clinique permettant de dresser un rapide bilan de la situation qu'il convient d'approfondir par la suite.

Le déroulement de la 1^{ère} consultation a été schématisé page suivante (14). (Il s'agit d'un schéma global pouvant différer d'un établissement et d'un praticien à l'autre.)

Les objectifs de ce premier rendez-vous sont de dresser un bilan étiologique de l'infertilité et d'évaluer les facteurs pronostiques (âge des patients, durée et nature de l'infertilité)

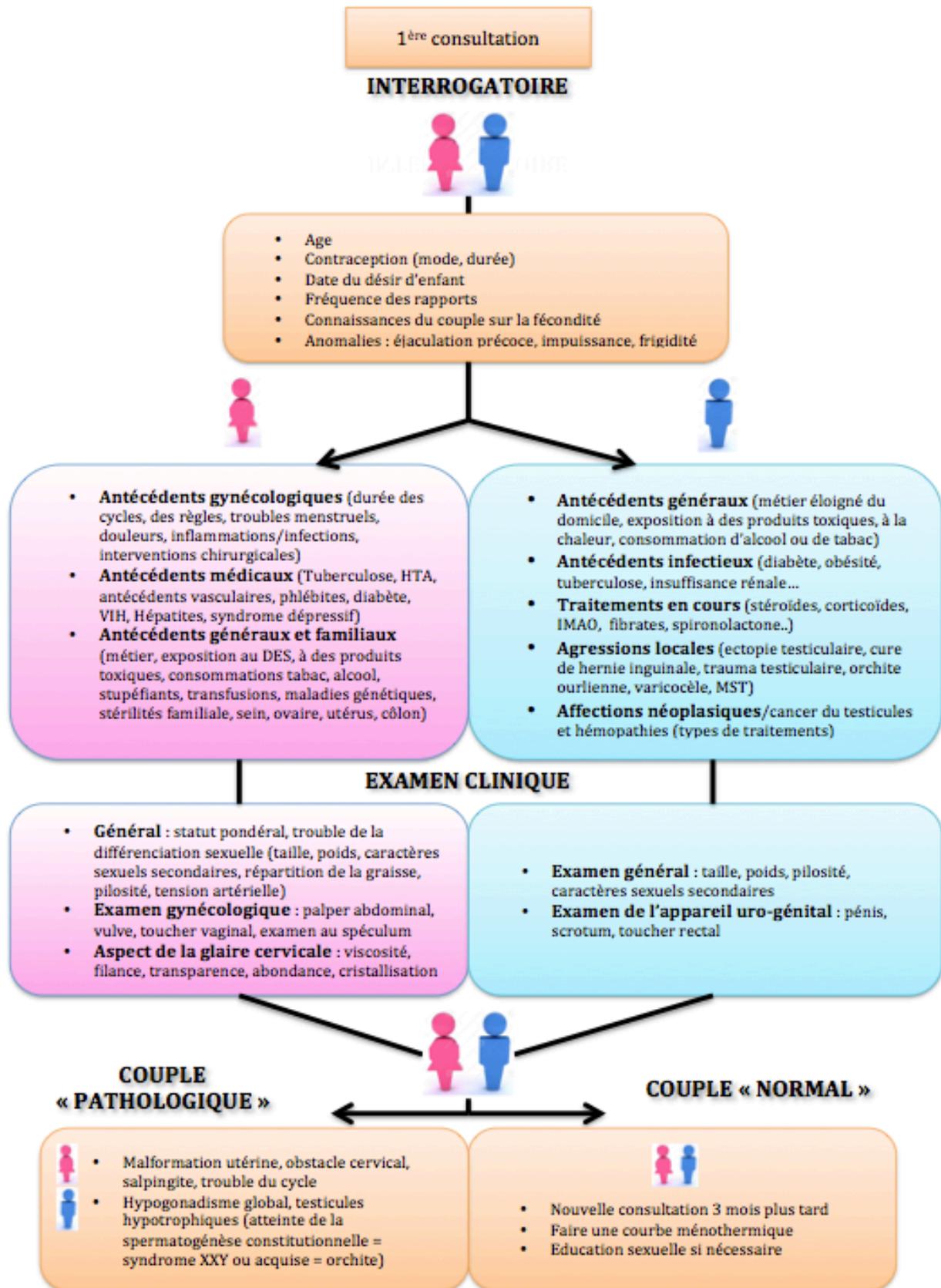


Figure 13 : Déroulement de la 1^{ère} consultation d'un bilan d'infertilité d'après « Stérilité » Bernard Blanc et Géraldine Porcu aux éditions Anette (14)

Lorsqu'il apparaît à l'issue de la première consultation que le couple est « normal », le médecin reverra les patients 3 mois plus tard en conseillant à la femme d'effectuer entre temps une courbe ménothermique.

3.2. Courbe ménothermique

L'intérêt est double :

- Elle permet au praticien de visualiser la régularité des cycles ainsi que de s'assurer de la présence d'une ovulation.
- Elle aide la femme à mieux comprendre son cycle et à repérer l'ovulation.

On observe classiquement 2 plateaux alternant avec 2 cassures thermiques :

- En phase folliculaire la température corporelle est maintenue légèrement en dessous de 37°C (cette valeur peut varier d'une femme à l'autre, chacune possédant une température basale qui lui est propre).
- Aux alentours de J14 survient la première cassure thermique : la température s'accroît brusquement de 3 à 5 dixième de degré. L'ovulation correspond alors au dernier point avant la cassure. La zone de fertilité se situant de J-1 à J+3 autour de l'ovulation.
- Après l'ovulation la température reste élevée pendant 10 à 12 jours c'est la deuxième phase de plateau et elle correspond à la phase lutéale.
- Survient alors la deuxième cassure thermique : la température reprend sa valeur basale la veille ou le premier jour des règles.

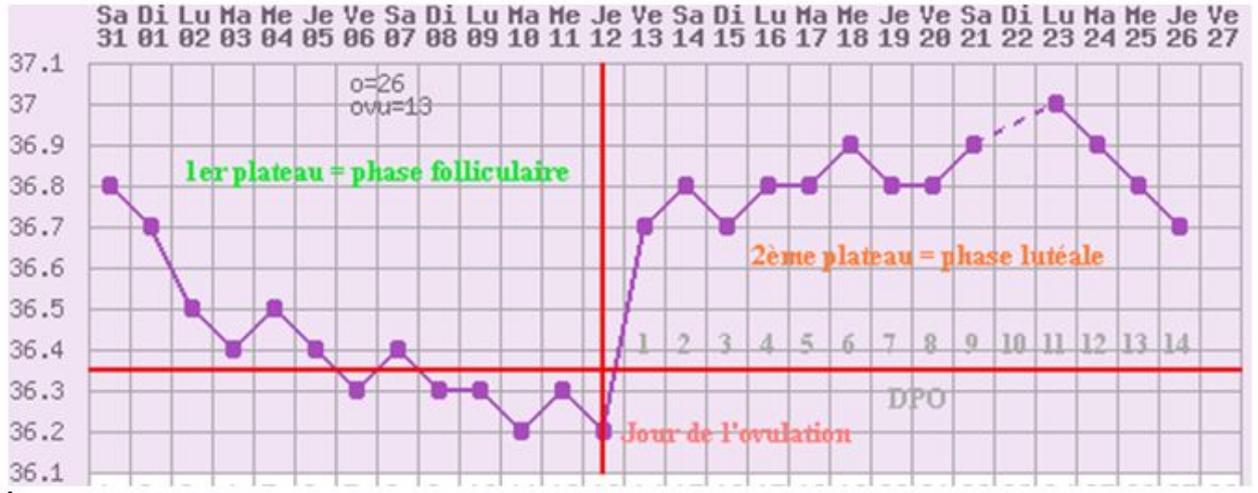
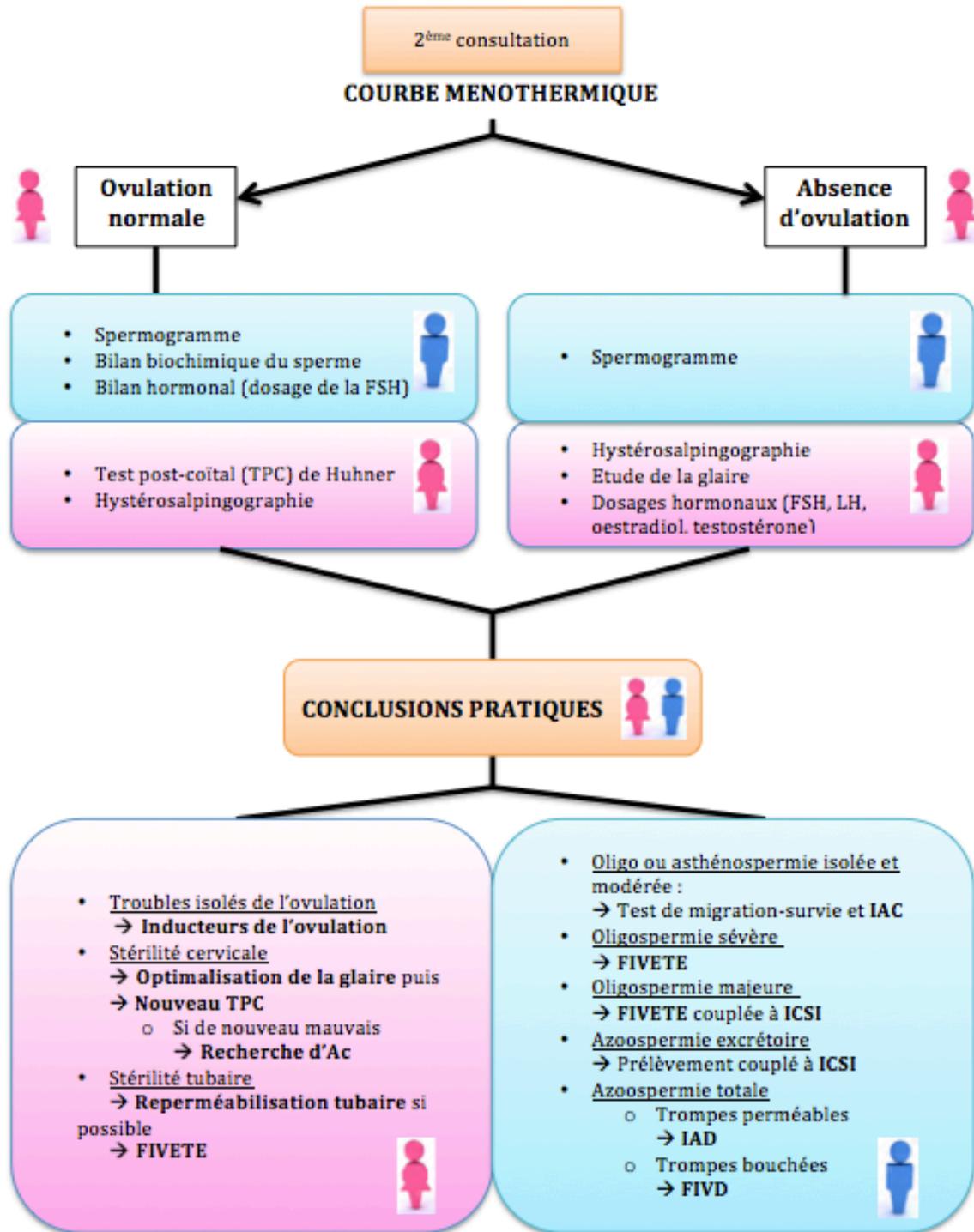


Figure 14 : Exemple d'une courbe ménothermique présentant un tracé normal (30)

3.3. Deuxième consultation

Pour anticiper les démarches et permettre l'interprétation de quelques résultats dès ce deuxième rendez-vous, le médecin peut avoir prescrit des analyses sanguines (notamment les dosages hormonaux) à apporter lors de cette consultation.

Cependant si pendant ces 3 mois, une grossesse survient spontanément : les investigations, analyses et autres courbes sont interrompu(e)s.



IAC : Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint
 FIVETE : Fécondation in vitro et Transfert des Embryons
 ICSI : IntraCytoplasmic Sperm Injection ou Injection Intra-Cytoplasmique du Sperme
 IAD : Insémination Artificielle avec sperme de Donneur
 FIVD : Fécondation in vitro avec sperme de Donneur

Figure 15 : Déroulement de la 2^{ème} consultation d'après « Stérilité » Bernard Blanc et Géraldine Porcu aux éditions Anette (10)(14)

3.4. Test post-coïtal de Hünher

Ce test étudie l'interaction entre la glaire cervicale et les spermatozoïdes. Il doit être réalisé environ 48h avant la date d'ovulation calculée, après 3 jours d'abstinence. Le recueil de la glaire a lieu entre 6 et 20h après un rapport sexuel. Dans un premier temps sans traitement ce qui permet d'évaluer la glaire cervicale de la patiente en réponse à une stimulation hormonale physiologique.

Si le test n'est pas concluant il est possible de le répéter après traitement inducteur de l'ovulation. (31)

Le TPC permet d'évaluer différents critères selon le score d'Insler:

- L'ouverture du col
- La filance
- La cristallisation
- L'abondance

La glaire est favorable à partir d'un score de 8.

SCORE	0	1	2	3
Ouverture du col	Fermé	Punctiforme	Ouvert	Béant
Filance	<1 cm	1 à 4 cm	5 à 8 cm	9 cm et plus
Cristallisation	Absence	Linéaire	Partielle	Complète
Abondance	Absente	Minime	En goutte	En cascade

Tableau 4 : Score de Insler (10)

Cependant, ce résultat est à manipuler avec précaution car il ne tient compte ni du pH, ni de la présence de cellules immunitaires pouvant être deux facteurs défavorables à l'ascension des spermatozoïdes.

Pour évaluer l'interaction glaire/spermatozoïdes une numérotation des spermatozoïdes est effectuée. Cela implique la lecture de 10 champs microscopiques avec évaluation de la mobilité (ramenée à un pourcentage) et comptage (ramené à une moyenne) des spermatozoïdes.

Le TPC est considéré :

- Négatif si aucun n'est retrouvé.
- Positif insuffisant entre 1 et 4 mobiles par champ
- Positif moyen entre 4 et 6
- Positif bon : Plus de 6
- Positif excellent : Plus de 20

3.5. Hystérosalpingographie

Il s'agit d'un examen non invasif évaluant la perméabilité tubaire mais également la forme utérine, la présence de malformations, synéchies ou polypes. (32)

Un produit de contraste iodé est injecté à la patiente dans la cavité utérine, puis 6 clichés sont réalisés permettant de visualiser la progression du produit jusqu'à la cavité péritonéale.

L'examen est toujours pratiqué en phase folliculaire juste après les règles pour éviter l'irradiation d'une grossesse débutante. Il est également nécessaire de s'assurer de l'absence d'infection qui risquerait sans cela de se propager à toute la cavité péritonéale.(10)

3.6. Coelioscopie

Il s'agit d'un examen chirurgical effectué sous anesthésie générale permettant de visualiser l'ensemble de la cavité abdominale. Outil diagnostique primordial mettant en évidence les lésions intra-pelviennes notamment en cas de suspicion d'endométriose. Le chirurgien peut dans le même temps opératoire effectuer une hystérocopie évaluant la cavité utérine, ainsi qu'une chirurgie : biopsie, cure d'endométriose ou reperméabilisation tubaire par exemple.

3.7. Bilan hormonal

Le bilan hormonal est effectué entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle, en phase folliculaire. Il comprend le dosage :

- FSH et oestradiol
- LH

FSH	LH	E2	Valeur sémiologique
↗	↗	↘	Insuffisance ovarienne primitive
↗	N	N	Réserve ovarienne diminuée
N	↗	N ou ↗	Dystrophie ovarienne micropolykystique
N ou ↘	N ou ↘	N	Aménorrhée hypothalamique ou hypophysaire normo-oestrogénique
↘	↘	↘	Aménorrhée hypothalamique ou hypophysaire profonde

Tableau 5 : Dosages hormonaux et valeurs sémiologiques (33)

- AMH
- Androgènes
- Prolactine
- TSH
- Complété éventuellement par un bilan lipidique et une glycémie à jeun chez les patientes ayant un IMC>30kg/m²

Troisième partie : Traitements de l'Assistance Médicale à la Procréation

1. Traitements disponibles

La stimulation ovarienne fait partie intégrante du parcours de soin des couples consultant pour un problème d'infertilité. Les premiers traitements inducteurs datent des années 50 et le plus couramment utilisé reste à ce jour le Citrate de Clomiphène. Cependant ces dernières années, de nombreuses autres thérapeutiques ont fait leur apparition sur le marché.

La stimulation ovarienne est à manipuler avec précaution car elle peut présenter quelques complications (telles que l'hyperstimulation ou encore les grossesses multiples), la prescription de ce type de traitement est donc en majorité faite par un spécialiste.

Après avoir fait les examens requis et lorsque cela s'impose le couple peut-être orienté vers une stimulation ovarienne afin de: soit restaurer ou corriger la fonction ovarienne soit maîtriser cette fonction dans le cadre d'une FIV. L'OMS a établi une classification des troubles de l'ovulation permettant selon l'étiologie de s'orienter vers le traitement le plus adapté.

Groupe	WHO I	WHO Iia	WHO IIb	WHO III
Origine	Centrale : Hypogonadisme Hypogonadotrope	Idiopathique	SOPK	Périphérique : Insuffisance ovarienne (IO)
FSH, LH	Basses	FSH > LH	LH > FSH	N ou élevés
Oestradiol	Bas	Normal	Normal ou élevé	Bas
Androgènes	Bas	Normaux	Elevés	Normaux
AMH	Normale (N)	Normaux	Elevée	Basse
Echographie ovarienne	Normale ou ovaire multifolliculaires	Normale	OPK (>12 foll/ovaire)	Paucifolliculaire (<5 foll/ovaire)
Stimulation	- Pompe à GnRH si origine hypothalamique - Gonadotrophines si origine hypophysaire	Citrate de clomiphène	- Citrate de clomiphène - Gonadotrophines ou drilling ovarien si échec	- Don d'ovocyte si IO installée - Gonadotrophines si IO débutante

Tableau 6 : Classification des troubles de l'ovulation selon l'OMS (ou WHO World Health Organisation) (9)

1.1. Anti-oestrogènes

Le citrate de clomifène (CC) dont la spécialité est le Clomid®, prescrit depuis 1962 est le plus ancien inducteur d'ovulation. Il fait partie de la famille des SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator) molécules ayant selon les tissus soit une activité antiestrogénique soit une activité proestrogénique.

Dans l'organisme, ayant une structure proche des oestrogènes endogènes, le CC va se lier aux récepteurs spécifiques de ces derniers jouant le rôle d'antagoniste compétitif. Ses cellules cibles sont majoritairement situées au niveau hypothalamique, entraînant une levée du rétrocontrôle négatif exercé par les oestrogènes sur la sécrétion pulsatile de GnRH. Cette augmentation provoque la sécrétion des gonadotrophines permettant le recrutement folliculaire.

Le CC est indiqué dans le traitement des troubles de l'ovulation de type I ou II selon l'OMS et se présente sous la forme de comprimés (cp) de 50mg à prendre par voie orale entre J2 et J6 du cycle. Cela a pour objectif de minimiser les effets anti-

oestrogènes pouvant impacter la qualité de la glaire et de l'endomètre en cas d'administration plus tardive.

La patiente initie le traitement avec la prise d'un comprimé à 50mg par jour pendant 5j pouvant être augmenté par palier de 50mg par cycle. La dose efficace dans 50% des cas est de 1 comprimé par jour pendant 5j, et de 2cp/jour pendant 5j pour 20% des cas, la dose maximale étant de 250mg/j.(9)

Les effets indésirables sont principalement l'hyperstimulation et les grossesses multiples. L'administration est donc contrôlée en parallèle par des dosages hormonaux ainsi qu'un suivi échographique.

Pouvant causer très rarement des troubles visuels, l'administration de CC sera contre-indiquée chez les patientes ayant présenté cet effet secondaire lors d'un premier traitement par cette molécule. D'autre part, la métabolisation étant hépatique, le CC est également contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique.(34)

1.2. Gonadoréline : Lutrelif®

La Gonadoréline, Gonadolibérine ou encore pompe à GnRH est un peptide recombinant de synthèse similaire à la GnRH. Il n'existe qu'une seule spécialité : Le **Lutrelif®** dont l'indication est « l'induction de l'ovulation pour le traitement de la stérilité dans les anovulations d'origine hypothalamique. Selon la classification des anovulations par l'OMS, seules la classe I et la classe IIa en cas d'échec de CC relèvent de l'administration de GRH ».(35)

L'administration s'effectue en sous-cutané grâce à un système appelé « pod » relié à une télécommande afin de recréer la pulsativité de la GnRH.

La pompe à GnRH étant programmable, l'objectif est de mimer au maximum l'activité hypothalamique. Comme nous l'avons vu précédemment, une libération continue de GnRH bloque la sécrétion des gonadotrophines, les pulses vont donc se calquer sur une libération physiologique de GnRH soit :

- 1 pulse toutes les 90minutes en phase folliculaire
- 1 pulse toutes les 60 min en fin de phase folliculaire
- 1 pulse toutes les 240 min en phase lutéale.

L'avantage d'une telle technique est de maîtriser la stimulation, ce qui permet d'éviter les grossesses multiples ou les hyperstimulations.

1.3. Gonadotrophines

Les gonadotrophines FSH et LH sont des hormones glycoprotéiques et hétérodimériques avec une sous unité α commune et une sous-unité β différente. Initialement purifiées à partir d'hypophyse humaine, les gonadotrophines ont été obtenues à partir d'urine de femmes ménopausées dans les années 60. Il faudra attendre les années 90 pour voir l'apparition des gonadotrophines recombinantes obtenues par génie génétique et présentant beaucoup moins d'impuretés. Ces dernières sont synthétisées à partir de cellules de hamster chinois et sont très proches de la FSH endogène.

Les gonadotrophines vont être à activité FSH ou FSH et LH cumulées, le choix thérapeutique dépend alors de la patiente et de sa pathologie.

Leurs principales indications sont l'anovulation chez une femme souffrant du SOPK et en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique. En cas d'anovulation de type II la FSH seule est utilisée puisque la patiente sécrète de la LH endogène. Les gonadotrophines sont également utilisées en cas d'échecs ou de contre-indication à l'utilisation du CC et de la pompe à GnRH.(10)(9)

Les gonadotrophines sont contre-indiquées en cas de :

- Sensibilité aux gonadotrophines
- Tumeurs hypothalamique ou hypophysaire
- Hypertrophie de l'ovaire ou kyste ovarien
- Saignement gynécologique d'origine inconnue
- Carcinome ovarien, utérin ou mammaire
- Insuffisance ovarienne primitive
- Malformation des organes génitaux ou fibrome utérin incompatibles avec une grossesse.

Leurs effets indésirables sont principalement :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- Grossesses multiples
- Douleur et rougeur au point d'injection
- Constipation et céphalées.

Plus rarement sont rapportés :

- Humeur labile
- Vertiges
- Dyspnée
- Nausées, Douleurs abdominales
- Erythème, prurit
- Accidents thromboemboliques
- Douleurs mammaires, bouffées de chaleur

1.3.1. FSH urinaire : Urofollitropine - Fostimon®

Obtenu à partir de l'urine de femmes ménopausées. La spécialité existe en deux dosages de 75 et 150 Unités du Système International (UI) sous forme d'un flacon de poudre accompagné d'une seringue préremplie de solvant en vue d'une injection sous-cutanée (SC).

La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'administration qui doit s'effectuer lentement pour éviter les douleurs ainsi que les fuites au point d'injection. La patiente veillera à toujours varier le site d'injection. Le suivi du traitement se fait par échographie et dosages sanguins.

La prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie et/ou endocrinologie.(34)(36)

1.3.2. FSH recombinantes

Il en existe deux sur le marché en France obtenues par génie génétique. Elles sont très similaires à la FSH endogène mais l'une possède une chaîne α et l'autre une chaîne β .

Elles sont indiquées en cas d'anovulation (y compris le SOPK), de stimulation en vue d'une FIV, en cas d'échec du traitement par le CC ou encore si il y a une insuffisance en FSH.

1.3.2.1. Follitropine alfa - Gonal-F®

Existe aux dosages :

- 75, 450 et 1050UI pour les seringues préremplies
- 300, 450 et 900 UI pour les stylos injectables

L'administration est sous-cutanée avec une demi-vie de la molécule d'environ 24h et une biodisponibilité de 70%.

Les seringues préremplies devront être reconstituées selon le même principe que le Fostimon®. Par contre les stylos injectables sont à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Après ouverture ils se conservent à température ambiante pour une durée maximale de 3 mois.

La prescription est réservée aux spécialistes.(34)(37)

1.3.2.2. Follitropine bêta - Puregon®

Obtenu par génie génétique comme la précédente.

Cette gonadotrophine existe sous forme de solution injectable aux dosages 50, 75 et 150 UI ou sous forme de cartouche de 300, 600 ou 900 UI.

L'injection se fait en sous-cutané ou en intra-musculaire (IM), avec une biodisponibilité absolue de 77% environ pour une demi-vie de 40h. La conservation doit se faire au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

La prescription est réservée aux spécialistes.(34)(38)

1.3.3. LH recombinante : Lutropine alfa - Luveris ®

Obtenu elle aussi par génie génétique, la lutropine alfa existe au seul dosage de 75 UI sous forme de poudre à reconstituer à l'aide du solvant fourni.

Le traitement est indiqué en association à la FSH pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes présentant un déficit sévère en LH (<1,2UI/l).

L'administration se fera en même temps que la FSH, en sous-cutané.

La biodisponibilité du Luveris® est de 60% avec une demi-vie de 10-12h. Il n'y a pas de modalité particulière de conservation et la prescription est réservée aux spécialistes.(34)(39)

1.3.4. Association FSH/LH

Comme nous venons de le voir, la FSH peut être prescrite en association à la LH. La lutropine alfa (Luveris®) contient uniquement de la LH recombinante, mais il existe cependant des spécialités associant directement la FSH et la LH : c'est le cas de la Ménotropine (Menopur®) et de l'association Follitropine alfa/Lutropine alfa du Pergoveris®

1.3.4.1. *Ménotropine - Menopur®*

Appelée aussi gonadotrophine post-ménopausique humaine, cette spécialité existe sous forme de poudre accompagnée de son solvant devant être reconstituée pour une injection en SC ou en IM.

On trouve les dosages à 75 UI (en activité FSH et LH) et à 600 UI.

Le flacon de 75 UI est à usage unique et devrait être administré immédiatement après la reconstitution.

En ce qui concerne le flacon à 600 UI, il doit être conservé au réfrigérateur avant reconstitution et pendant une durée maximale de 28j à température ambiante après reconstitution.

La prescription est, là encore, réservée aux spécialistes.(34)(40)

1.3.4.2. *Follitropine alfa/Lutropine alfa - Pergoveris®*

C'est une association de FSH et LH recombinantes.

La spécialité existe en un seul dosage sous forme de poudre à reconstituer à l'aide du solvant fourni : 150 UI de FSH et 75 UI de LH à administrer en SC.

Si la dose administrée de FSH s'avère insuffisante, le complément sera apporté par une spécialité de FSH seule telle que la follitropine bêta (Puregon®) ou la follitropine alfa (Gonal-f®).

Il n'existe pas de précaution particulière de conservation, cependant l'administration doit avoir lieu immédiatement après la reconstitution. La prescription est réservée aux spécialistes.(34)(41)

1.3.5. FSH recombinante à longue durée d'action : Corifollitropine alfa - Elonva®

Glycoprotéine d'activité prolongée obtenue par la technique de l'ADN recombinant, la Corifollitropine alfa, proche de la FSH endogène est le premier stimulant folliculaire à longue durée d'action obtenu en insérant la partie C terminale de la sous-unité bêta de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) à la sous unité bêta de la FSH humaine.(9)

L'administration se fait le premier jour du cycle par une injection SC généralement abdominale. Elle permet de remplacer les 7 premiers jours d'injection quotidienne de FSH. Le traitement se poursuit en association avec un antagoniste de la GnRH à J5 et J6 puis à J8 il peut être complété par des injections de FSH recombinante jusqu'à ce que le critère de déclenchement de la maturation ovocytaire finale soit atteint.

Un étude comparative au traitement par follitropine bêta (Puregon®) a mis en évidence une augmentation du risque d'hyperstimulation. La spécialité Elonva® est donc prescrite en association à un antagoniste de la GnRH et sera contre-indiquée chez les femmes ayant des antécédents d'hyperstimulation ovarienne.

La spécialité existe en solution injectable SC en seringue préremplie aux dosages de 100 ou 150µg.(42) La conservation doit se faire au réfrigérateur et la prescription est réservée aux spécialistes.

1.4. Analogues de la GnRH

Les analogues de la GnRH ont été obtenus par modification de certains acides aminés de la GnRH endogène. On distingue les agonistes et les antagonistes se liant de la même façon aux récepteurs à GnRH sur les cellules gonadotropes hypophysaires.

1.4.1. Agonistes de la GnRH

Ces molécules apparues dans les années 80 possèdent initialement un effet de stimulation sur la sécrétion des gonadotrophines, appelé « flare-up » puis assez rapidement un effet inhibiteur par désensibilisation hypophysaire. C'est respectivement le premier effet qui sera recherché dans les protocoles courts et le deuxième dans les protocoles longs. Les agonistes de la GnRH sont utilisés pour prévenir l'ovulation prématurée au cours des protocoles de stimulation ovarienne par les gonadotrophines.

1.4.1.1. Triptoréline - Decapeptyl®

Bien qu'il existe plusieurs dosages, seules deux formes sont utilisées dans le traitement de l'infertilité féminine :

- La forme dosée à 0,1mg à libération immédiate administrée en SC
- La forme dosée à 3mg à libération prolongée administrée en IM.

(Il existe deux autres formes à libération prolongée dosées à 22,5 et 11,25mg qui sont indiquées dans le traitement du cancer de la prostate entre autres)

Le Decapeptyl® se présente sous forme d'une poudre à reconstituer à partir du solvant fourni.

L'administration se fait soit par injection quotidienne SC ou IM à partir du 2^{ème} jour du cycle en association avec les gonadotrophines jusqu'à la veille du jour fixé pour le déclenchement pour la forme d'action courte, soit par une injection dont la durée d'action est de 28 jours pour la forme à libération prolongée.

La triptoréline est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients ainsi qu'en cas de grossesse ou allaitement.

Les effets indésirables qui ont été le plus fréquemment rapportés sont :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- Dyspnée
- Douleurs pelviennes ou abdominales (surtout en début de traitement)
- Ménorragies et/ou métrorragies
- Troubles hypo-estrogéniques liés au blocage hypophysio-ovarien : Troubles de l'humeur, céphalées, sécheresse vaginale, diminution de la libido et dyspareunie.

La phase de distribution dure en moyenne 3 à 4h avec une demi-vie de 7,6h pour la forme à libération immédiate. La forme à libération prolongée quant à elle présente une première phase de libération immédiate après l'injection suivie d'une libération régulière pendant 28j.

Il n'y a pas de précaution particulière de conservation.(34)(43)

1.4.1.2. Nafaréline - Synarel®

Cette spécialité dosée à 0,2mg/dose en solution pour pulvérisation nasale est indiquée dans la désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une FIVETE. (Le Synarel® est également indiqué dans le traitement de l'endométriose).

Le traitement doit être instauré, soit à partir du 2^{ème} jour du cycle en phase folliculaire, soit en milieu de phase lutéale habituellement à J21. L'administration est biquotidienne ce qui diffère des formes injectables :

- En protocole court la posologie usuelle est de 1 pulvérisation le matin dans une narine et 1 pulvérisation le soir dans la narine controlatérale.
- En protocole long la posologie usuelle est de
 - 400µg à l'instauration (soit 1 pulvérisation le matin dans une narine et 1 pulvérisation le soir dans la narine controlatérale)

- Elle peut être augmentée à 800 µg/j soit 1 pulvérisation dans chaque narine matin et soir.

Il est important de préciser à la patiente quelques précautions d'utilisation :

- Le rhume n'est pas une contre-indication à l'utilisation du Synarel®, cependant si la patiente nécessite l'utilisation d'un décongestionnant nasal, il est impératif que ce dernier soit pulvérisé 30min après le Synarel® sous peine d'une diminution de l'absorption nasale.
- Il est impératif d'amorcer la pompe avant la première utilisation.
- Le mouchage facilite l'absorption du produit pulvérisé
- Introduire l'embout nasal dans la narine, la tête penchée en avant et le flacon bien droit.

Cette molécule est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants ainsi qu'en cas d'hémorragie génitale de cause indéterminée.

Les effets indésirables le plus fréquemment cités sont :

- Troubles hypo-estrogéniques liés au blocage hypophyso-ovarien : Troubles de l'humeur, céphalées, sécheresse vaginale, diminution de la libido et dyspareunie
- Bouffées de chaleur
- Métrorragies et/ou ménorragies
- Modification de la densité osseuse
- Irritation de la muqueuse nasale.

La biodisponibilité est de 2,8% avec une concentration maximale atteinte en 30 min et une demi-vie de 2 à 4h. Il n'y a pas de condition particulière de conservation et le Synarel® autrefois non remboursé est désormais pris en charge par la sécurité sociale à hauteur de 65% depuis le mois de mars 2011.(34)(44)

1.4.1.3. Buséreline - Supréfact®

Existe sous forme de solution injectable dosée à 1mg/ml.

L'administration se fait en SC matin et soir à partir du 2^{ème} jour du cycle en association avec l'administration des gonadotrophines jusqu'au déclenchement par hCG.

Le Supréfact® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- Troubles de l'humeur
- Hémorragies génitales doses-dépendantes accompagnées de sécheresse vaginale et douleurs pelviennes.
- Bouffées de chaleur.

La biodisponibilité de la Buséreline par voie SC est de 100% avec une première dégradation hépatique ainsi qu'au niveau des cellules cibles hypophysaires.

Il n'y a pas de conditions particulière de conservation.(34)(45)

1.4.2. Antagonistes de la GnRH

Ces molécules apparues dans les années 90 ne présentent pas l'effet flare-up que possèdent les agonistes à la GnRH. Elles agissent ainsi directement par un effet inhibiteur sur l'axe gonadotrope et sont utilisées dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours d'une stimulation par les gonadotrophines dans les protocoles de PMA.

Ces antagonistes présentent une plus grande affinité avec le récepteur, ont une demi-vie prolongée et n'ont aucune action sur les cellules gonadotropes. Il en existe à l'heure actuelle deux en commercialisés en France : Le cétrorelix (Cetrotide®) et le ganirelix (Orgalutran®).

1.4.2.1. Cétrorélix - Cetrotide®

Spécialité présentée sous forme d'une poudre pour solution injectable en SC à reconstituer à partir du solvant fourni et au dosage de 0,25mg/ml.

L'administration se fait une fois par jour soit le matin soit le soir en SC :

- Le 5^{ème} ou 6^{ème} jour de la stimulation par les gonadotrophines si l'injection a lieu le matin et jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation.
- Le 5^{ème} jour de la stimulation par les gonadotrophines si l'injection a lieu le soir et jusqu'au soir précédant le jour de l'induction de l'ovulation.

La première injection doit avoir lieu sous contrôle médical et la patiente devra rester au moins 30min en observation pour s'assurer qu'il n'y a pas de réaction allergique ou de choc anaphylactique. Les injections suivantes pourront être effectuées par la patiente elle-même.

Le traitement est contre indiqué en cas de :

- Hypersensibilité au Cétrorélix ou à un analogue de la GnRH
- Grossesse ou allaitement
- Chez la femme ménopausée
- Chez l'insuffisante rénale ou hépatique.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- Les réactions allergiques
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère à modérée
- Maux de tête
- Nausées

La biodisponibilité est environ de 85% avec une demi-vie de 30h. Il n'y a pas de précaution particulière de conservation. La prescription est réservée aux spécialistes.(34)(46)

1.4.2.2. Ganirelix - Orgalutran®

Cette spécialité se présente sous forme d'une solution injectable en seringue pré-remplie prête à l'emploi et dosée à 0,25mg.

L'administration se fait par injection SC une fois par jour à partir du 5^{ème} ou 6^{ème} jour de l'administration de FSH ou de corifollitropine alfa. C'est la réponse ovarienne qui détermine le jour d'initiation du traitement par l'Orgalutran®.

Les contre indications et les effets indésirables rapportés sont les mêmes que pour le Cetrotide®.

La biodisponibilité est de 91% avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 1 à 2h et une demi-vie d'élimination de 13h.(34)(47)

1.5. Autres médicaments

1.5.1. Metformine

Bien connue depuis les années 70 pour son utilisation dans le traitement du diabète de type 2, la Metformine qui est un antidiabétique par voie orale de la classe des biguanides est utilisée dans la cadre de l'infertilité depuis les années 90.

En effet, dans le SOPK on retrouve très fréquemment une insulino-résistance qui a amené à l'utilisation de molécules insulino-sensibilisantes pour favoriser l'induction de l'ovulation.

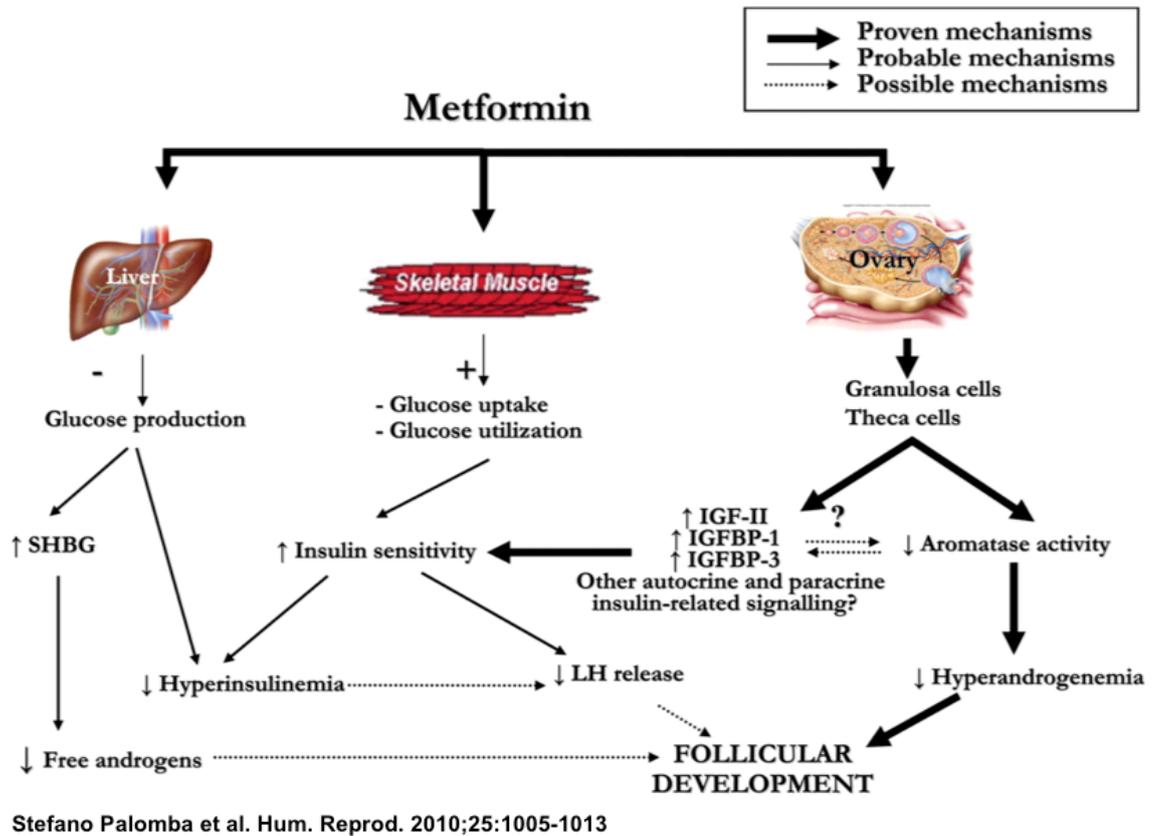


Figure 16 : Hypothèse des effets de la Metformine sur le follicule en développement (48)

*SHBG : Sex-Hormone binding globulin

L'utilisation d'une telle molécule présente quelques avantages : notamment un faible coût et peu d'effets indésirables.

En effet, les principaux sont d'ordre digestif et peuvent être atténués avec une prise médicamenteuse en fin de repas. Le risque d'une hyperstimulation est nul et le traitement ne nécessite pas de surveillance échographique.

Certaines études ont cependant montré une efficacité moindre en première intention par rapport au CC mais son faible coût et sa relative bonne tolérance en font la thérapeutique de première intention pour certaines équipes, notamment à cause de l'augmentation du taux d'ovulations et du nombre de grossesses débutantes par rapport au placebo.

Il semble que l'association du CC à la metformine dans l'induction de l'ovulation ne présente pas grand intérêt. (49)

1.5.2. Inhibiteurs de l'aromatase

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase se base sur leur action au niveau hypothalamique à l'instar du CC sans posséder son effet néfaste pour l'endomètre. Ces molécules ne possèdent cependant pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour cette indication.

1.5.2.1. Létrozole - Fémar®

Le Létrozole semble améliorer le taux de grossesses ainsi que le taux de naissances en comparaison au CC, cependant les preuves apportées sont faibles et à manipuler avec précaution. D'autres études sont encore en cours. (50)

Le Fémar® existe sous forme de comprimés à 2,5mg administrés par voie orale et dont l'indication de l'AMM est le traitement du cancer du sein. (34)

1.5.2.2. Anastrozole - Arimidex®

Des études ont montré que :

- 5 jours d'anastrozole à 1,5 ou 10mg/j (51) ou encore
- Une dose unique de 5, 10, 20 ou 30mg d'anastrozole (52)

serait moins efficace que 50mg/j de CC.

L'Arimidex® existe sous forme de comprimés à 1mg administrés par voie orale et dont l'indication de l'AMM est le traitement du cancer du sein. (34)

1.5.3. Déclenchement de l'ovulation

L'ovulation est déclenchée naturellement par le pic de LH endogène mais dans le cadre d'une stimulation ovarienne le praticien peut avoir recours à une thérapeutique pour provoquer l'ovulation. Soit parce que le pic de LH ne survient pas, soit pour maîtriser le moment exact de l'ovulation et ainsi programmer les rapports sexuels ou encore l'insémination.

Le déclenchement est réalisé par l'injection de 5000 UI d'hCG urinaire ou de 250µg d'hCG recombinante lorsque les critères sont réunis, c'est à dire :

- Un follicule dominant dont le diamètre est supérieur ou égal à 17mm

- Une estradiolémie d'au moins 150pg/ml par follicule mature.

Les effets indésirables ainsi que les contre-indications sont les mêmes que pour les Gonadotrophines.

1.5.3.1. Choriogonadotropine alfa - Ovitrelle®

C'est une gonadotrophine chorionique humaine recombinante existant sous forme de solution injectable en SC dosée à 250 µg par cartouche en stylo préremplie.

Sa structure est très proche de l'hCG urinaire, elle va donc se lier sur le récepteur transmembranaire de cette dernière qui est commun avec la LH et présent sur les cellules de la thèque et de la granulosa : le récepteur LH/hCG, ce qui entraîne une reprise de la méiose ovocytaire, la rupture du follicule puis la formation du corps jaune avec production de progestérone et d'estradiol.

La conservation doit se faire au réfrigérateur et la prescription est réservée aux spécialistes.(34)(53)

1.5.3.2. Gonadotrophine Chorionique Endo®

Il s'agit de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) obtenue à partir d'urine de femme enceinte existant sous forme de poudre pour solution injectable à reconstituer à partir du solvant fourni. Il existe 2 dosages à 1500 et 5000 UI et l'administration se fait en SC.

Les effets de l'hCG sont ceux de la LH avec déclenchement de l'ovulation, développement du corps jaune et sécrétion de progestérone.

Il n'y a pas de conditions particulières de conservation et la prescription est réservée aux spécialistes. (34)(54)

1.5.4. Progestérone - Utrogestan®

L'administration de progestérone permet le soutien de la phase lutéale qui se trouve altérée par la stimulation. L'Utrogestan® présente des propriétés similaires à la progestérone endogène c'est à dire gestagène (favorise la nidation, le maintien et le développement de l'œuf), antiestrogène et faiblement antiandrogène.

La spécialité existe sous forme de capsules molles dosées à 100 ou 200mg administrées par voie orale ou vaginale. Dans les indications qui nous intéressent (34):

- Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de FIV
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des 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,

la prise se fait par voie vaginale. La posologie usuelle est de 200 à 400mg/j en une ou deux prises.

L'Utrogestan® ne présente pas d'effet indésirable par voie vaginale et la seule contre-indication est l'insuffisance hépatique. Cette spécialité ne nécessite pas de précaution particulière de conservation. (55)

2. Stimulation ovarienne

L'objectif de la stimulation ovarienne est de corriger l'ovulation (en cas de dysovulation), la restaurer (anovulation) mais également améliorer la qualité de la glaire cervicale ou préparer une insémination intra-utérine (IIU).

Il y a trois étapes primordiales dans un cycle de stimulation ovarienne :

- Stimulation de la croissance folliculaire
- Déclenchement de l'ovulation avec rupture folliculaire et reprise partielle de la méiose garantissant un ovocyte fécondable
- Assurer le développement du corps jaune permettant l'implantation et le soutien du développement embryonnaire.

Les stratégies d'administration des gonadotrophines vont s'appuyer sur deux principes fondamentaux qui sont : le seuil de FSH et la fenêtre de FSH de manière à reproduire au plus près le cycle naturel ou à ne le modifier que très légèrement. En reproduisant le plus fidèlement possible un cycle physiologique, le risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est diminué.

Plus que la dose de FSH administrée, c'est le seuil de FSH qui va déterminer la réponse ovarienne. Or, ce seuil est très variable d'une femme à l'autre et le rapport [quantité de gonadotrophine injectée] / [taux plasmatique atteint] est multifactoriel et dépend de plusieurs variables dont:

- La sécrétion endogène de FSH
- L'importance du tissu graisseux au point d'injection
- Le volume de distribution (influencé là encore par l'IMC)
- Sensibilité ovarienne à la FSH propre à chaque femme (56)

Malgré plusieurs tentatives de prédiction de la bonne posologie initiale, il est établi qu'il conviendra d'en rester à une posologie de départ minimale : les conséquences d'une dose insuffisante étant plus faciles à gérer que celles d'une posologie excessive.

2.1. Les protocoles de stimulation douce

2.1.1. Protocoles progressifs

Les protocoles progressifs, même s'ils tentent de reproduire au plus près les cycles physiologiques en respectant le seuil de FSH (atteint plus ou moins progressivement), prévoient par la suite le maintien de la posologie d'administration des gonadotrophines pendant toute la durée de la stimulation. Or dans un cycle physiologique, le taux de FSH augmente au début de la phase folliculaire mais va progressivement baisser par la suite. En laissant « ouverte » la fenêtre de FSH, ce type de protocole poursuit le recrutement folliculaire avec un risque de réponse multifolliculaire.

2.1.1.1. Protocole progressif conventionnel : step up standard

C'est le protocole le plus largement utilisé notamment chez les femmes présentant des cycles relativement normaux.

La dose initiale administrée est de 50 à 75 UI avec un premier contrôle échohormonal à J5 ou J7.

- Si la réponse au traitement est bonne avec apparition d'un follicule de 10 mm de diamètre et une augmentation parallèle du taux d'estradiol plasmatique, le traitement est poursuivi au même dosage pendant toute la durée.
- S'il n'y a pas encore de réponse folliculaire, le seuil de FSH n'a donc pas encore été atteint, la dose de gonadotrophine injectée peut être augmentée soit d'autant, soit de la moitié en fonction du taux d'estradiol. Si cela n'est pas suffisant, la posologie pourra encore être augmentée deux fois. Au delà il vaut mieux abandonner la stimulation et reprendre au prochain cycle avec une dose initiale plus élevée.
- Si le seuil de FSH a été largement dépassé, ce qui se traduit à l'échographie par une réponse multifolliculaire, soit le praticien s'oriente vers un protocole dégressif, soit il abandonne la stimulation et reprendra le cycle prochain avec une dose initiale plus faible.

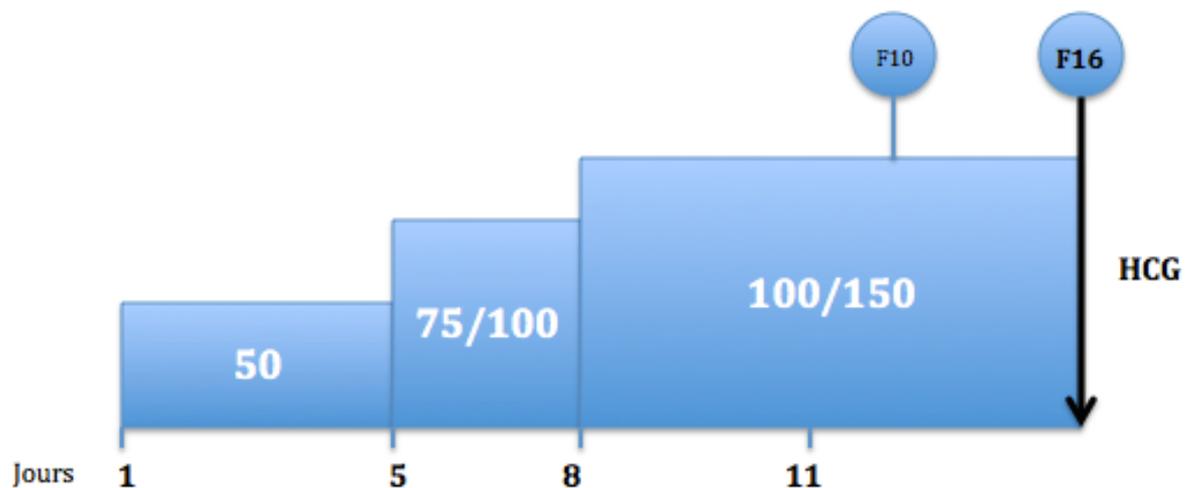


Figure 17 : Protocole progressif standard ou *step up standard* (56)

2.1.1.2. Protocole progressif à faibles doses (step up low dose)

Chez les patientes présentant un SOPK, le risque de développement multifolliculaire est encore présent avec le protocole step up standard. Ce qui conduit à une augmentation plus progressive des doses de FSH.

La dose initiale administrée est de 50 à 75 UI pendant sept jours comme dans le protocole précédent avec un contrôle écho-hormonal permettant de réajuster si besoin les posologies :

- Si la réponse ovarienne est suffisante (apparition d'un follicule de 10 mm de diamètre) la posologie est maintenue pendant toute la durée du traitement
- En l'absence de réponse au 7^{ème} jour de traitement, la posologie est augmentée d'une demi-dose initiale par paliers de 7 jours et jusqu'à l'obtention de la réponse folliculaire où la posologie est alors maintenue jusqu'au déclenchement.
- En cas de réponse multifolliculaire, le praticien pourra, soit basculer sur un protocole dégressif, soit repartir sur un nouveau cycle avec une dose initiale plus faible.

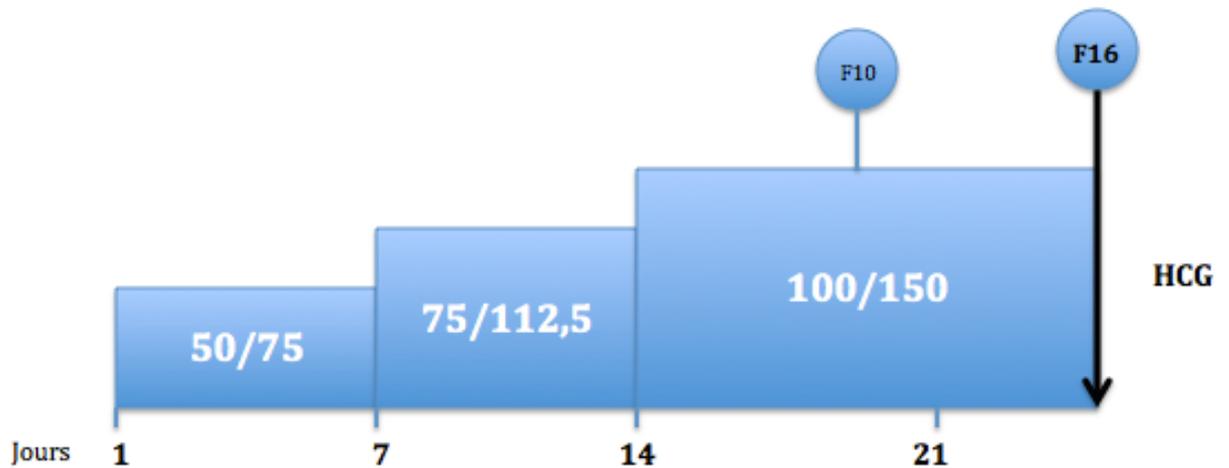


Figure 18 : Protocole progressif à faible dose ou *step up low dose* (56)

2.1.1.3. Protocole progressif lent à faibles doses (*step up chronic low dose*)

Ce protocole ressemble beaucoup au précédent, mais la phase de recrutement folliculaire peut se poursuivre jusqu'à J14. Ce protocole est un réel progrès chez certaines patientes souffrant de SOPK avec un taux élevé de cycles monofolliculaires et une réduction significative du risque d'HSO.

La dose initiale administrée est de 50 à 75 UI et en l'absence de réponse ovarienne à J7 elle est poursuivie pendant 7 jours supplémentaires.

- Au delà, en l'absence de réponse après 14 jours, la dose est augmentée de moitié par rapport à celle initiale, par paliers de 7 jours comme dans le protocole *step up low dose*.
- Cependant en l'absence de réponse après 35 jours de traitement, celui ci est abandonné et le cycle suivant est débuté avec une dose initiale à 150% de celle du cycle précédent.

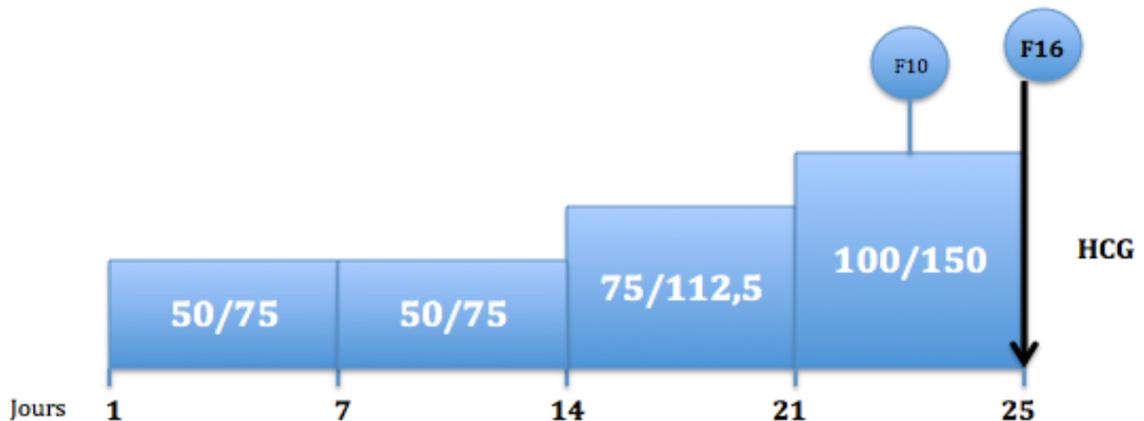


Figure 19 : Protocole progressif lent à faible dose ou *step up chronic low dose* (56)

2.1.2. Le protocole dégressif (*step down*)

L'observation des variations physiologiques du taux de FSH au cours d'un cycle normal a permis de mettre en évidence une augmentation en début de phase folliculaire (notions de seuil de FSH et de fenêtre de FSH), suivi d'une diminution de

ce taux en milieu de phase folliculaire. Cette observation est à la base du protocole dégressif, dont le principe est d'administrer une posologie initiale de FSH calculée pour dépasser le seuil de sensibilité, provoquant la croissance folliculaire. Une fois le follicule dominant recruté, la posologie de FSH est progressivement diminuée pour favoriser uniquement le développement de ce dernier, évitant ainsi les stimulations multifolliculaires.

La posologie initiale est de 150 UI pendant 5 jours puis:

- En cas de réponse ovarienne, la dose est réduite d'un quart tous les 3 jours jusqu'à la dose seuil de 75 UI qui sera maintenue jusqu'au déclenchement
- En cas de non réponse, la posologie est augmentée de 37,5 UI tous les 5 jours avec un maximum de 2 paliers. Si au 15^{ème} jour il n'y a toujours pas de réponse, la stimulation est abandonnée et la posologie initiale du cycle suivant sera augmentée de 37,5 UI (soit 187,5 UI).

Ce protocole est délicat à mettre en œuvre car le moment opportun pour diminuer la posologie de FSH est difficile à déterminer. (Trop tôt cela peut provoquer l'atrésie folliculaire, trop tard entraîner au contraire une stimulation plurifolliculaire). D'autre part la dose initiale de 150 UI ne tient pas compte des variations interindividuelles propres à chaque femme, pouvant donc entraîner une stimulation multifolliculaire difficile à gérer par la suite.



Figure 20 : Protocole dégressif ou *step down* (56)

2.1.3. Le protocole séquentiel (step up and step down)

Ce dernier protocole combine le protocole progressif à faible dose et le protocole dégressif. La concentration de FSH augmente progressivement jusqu'à atteindre le seuil de sensibilité ovarienne et recruter le follicule dominant, la posologie est alors maintenue quelques jours puis diminuée de façon à limiter le développement des follicules de 2^{ème} et 3^{ème} ordre.

La posologie initiale est de 50 ou 75 UI pendant 7 jours suivie d'une augmentation de 37,5 UI par paliers de 7 jours jusqu'à l'apparition du follicule dominant. La dose est alors maintenue jusqu'à ce que le diamètre du follicule atteigne 14 mm, puis diminuée de moitié jusqu'au déclenchement.

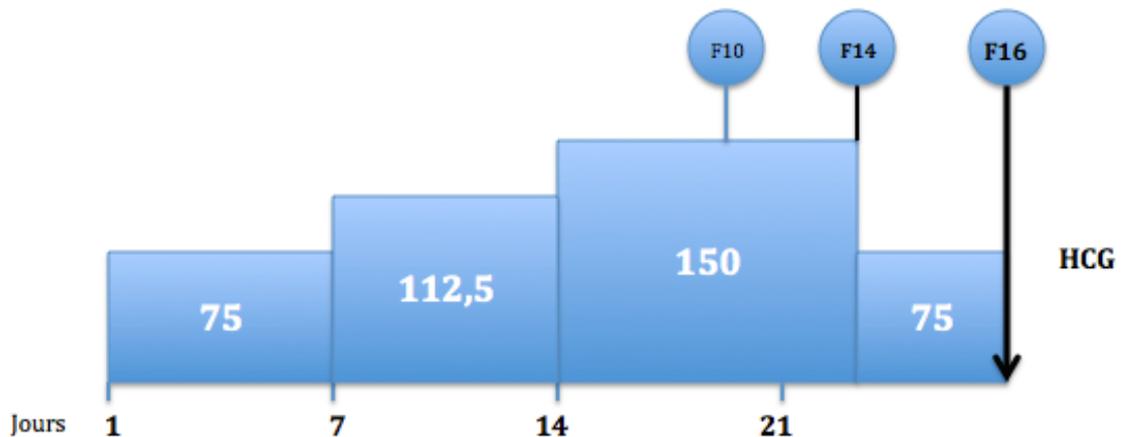


Figure 21 : Protocole séquentiel ou step up and step down (56)

Tout comme le protocole dégressif, la complexité du protocole séquentiel réside dans la difficulté à déterminer le moment opportun pour diminuer la posologie de FSH.

2.2. Femme ovulatoire

Les thérapeutiques utilisées dans le cadre d'une stimulation ovarienne douce chez une femme ovulatoire sont le Citrate de Clomiphène : Clomid®, la pompe à GnRH et les gonadotrophines.

Certaines études ont montré dans les années 90 une meilleure efficacité avec une stimulation par les gonadotrophines par rapport au CC. D'autre part, l'administration de CC ne permet pas d'ajustement du traitement pour moduler la réponse ovarienne. (9)

2.2.1. Stimulation monofolliculaire

Le but recherché est de stimuler la croissance et la maturation d'un seul et unique follicule.

Elle est indiquée chez les femmes dysovulantes, mais également normo-ovulantes : dans le cadre des rapports sexuels programmés et en préparation à une IIU.

La patiente ovulant déjà spontanément, son taux de LH endogène est suffisant et la stimulation peut être effectuée sous FSH seule. Cependant, l'addition de LH ne présente pas d'inconvénient (ni bénéfique d'ailleurs) et les spécialités contenant de la FSH seule ou une association FSH/LH commercialisées en France peuvent toutes être utilisées.

Dans ce cadre là le protocole le plus utilisé est le protocole progressif standard.(56)

2.2.2. Stimulation bifolliculaire

Le but est de stimuler la croissance de deux follicules ce qui fait encourir le risque d'une grossesse multiple ou d'une HSO. La décision d'une stimulation bifolliculaire n'est donc prise que pour palier certains handicaps tels que :

- Une réserve ovarienne altérée
- Un âge maternel avancé
- Une anomalie pelvienne
- Une infertilité inexplicée.

Généralement le protocole utilisé est celui de la stimulation monofolliculaire en modifiant la dose de FSH et la période du cycle où débiter la stimulation. Soit la stimulation est débutée avant le 6^{ème} jour du cycle, soit au 6^{ème} ou 7^{ème} jour mais avec une dose de FSH plus élevée.

Il est également possible d'utiliser une double dose tous les 2 jours en débutant précocement (150 UI à J4, J6 et J8, contrôle à J9) ou tardivement (150 UI à J7 et J8 contrôle à J9).

Enfin, une association au CC est possible selon le protocole suivant : 50 à 100mg de CC pendant 5 jours à partir de J3, et une seule dose de 75 ou 150 UI de FSH à J9 avec un contrôle à J11.

2.2.3. Stimulation paucifolliculaire

Elle a pour but de stimuler la croissance de 3 ou 4 follicules et ne pourra s'envisager que chez les patientes de plus de quarante ans chez lesquelles le risque de grossesse multiple est réduit et après plusieurs échecs de stimulations mono- ou bi-folliculaire.

Souvent le protocole utilisé est le *step up standard*. Il est possible de distinguer la stimulation paucifolliculaire subie qui survient lors d'une « perte de contrôle » d'une stimulation bifolliculaire de la stimulation paucifolliculaire délibérée.

2.3. **Femme anovulatoire**

Cette patiente présente soit une absence de sécrétion endogène de gonadotrophines soit une sécrétion insuffisante pour déclencher le développement folliculaire. Il va donc falloir corriger cela pour obtenir une ovulation.

2.3.1. Hypogonadotrope

Il n'y a pas de sécrétion de FSH et de LH, le traitement de première intention est donc la pompe à GnRH. Le CC n'a pas d'efficacité dans ce cadre là et les gonadotrophines seront envisagées en cas d'impossibilité d'utilisation de la Gonadoreline.

Le traitement associant l'administration de FSH et de LH, on choisira donc parmi :

- *Ménotropine* - Menopur®
- *Follitropine alfa/lutropine alfa* - Pergoveris®

- L'association de FSH seule à la lutropine alfa (Luveris®) (cela nécessite deux injections quotidiennes mais permet des variations plus fines du rapport FSH/LH)

Les protocoles suivis sont en général le protocole progressif standard ou le protocole progressif à faible dose.(56)

2.3.2. Normogonadotrope

Il s'agit de la situation la plus fréquente, où la patiente présente une sécrétion de gonadotrophines insuffisante pour déclencher la développement folliculaire.

2.3.2.1. Ovaires normofolliculaires

Pour ces femmes là, les taux hormonaux de gonadotrophines sont normaux ou bas. Elles sont à mi-chemin entre l'hypogonadisme hypogonadotrope et les femmes normo-ovulantes.

Le traitement de première intention va être le CC, suivi de la pompe à GnRH en cas d'échec du Clomid®.

Les gonadotrophines ne seront indiquées qu'en cas d'échec des deux premiers traitements.

En cas de recours aux gonadotrophines, les protocoles utilisés seront le protocole progressif standard en première intention suivi éventuellement du protocole à faible dose.

2.3.2.2. Ovaires multifolliculaires

Les femmes se trouvant dans cette catégorie illustrent toute la difficulté d'une bonne stimulation ovarienne car il existe chez elles un risque important de réponse explosive au traitement. C'est notamment dans cette catégorie que se trouvent les femmes présentant le SOPK.

Ces patientes présentant généralement une élévation du taux de LH, toutes les spécialités contenant exclusivement de la FSH sont donc utilisées : La follitropine alfa (Gonal-f®), la follitropine bêta (Puregon®) ou l'urofollitropine (Fostimon®).

Les protocoles plus sophistiqués tels que les protocoles dégressif, séquentiel, progressif à faible dose et progressif lent à faible dose semblent plus adaptés que le protocole standard. Cependant, un premier cycle de stimulation par le protocole progressif standard permet de tester rapidement et en quelques injections le type de réponse de la patiente pour introduire le protocole le plus adapté dès le cycle suivant. (56)

2.4. Stimulation multifolliculaire ou stimulation forte

Cette stimulation appelée également hyperstimulation folliculaire contrôlée n'est rencontrée que dans le cadre de la FIV. En effet, contrairement à la stimulation douce en vue de rapports sexuels programmés ou d'une IUI, la FIV nécessite un nombre plus élevé d'ovocytes en vue d'obtenir plusieurs embryons permettant un choix plus aisé de ceux qui seront transférés.

Cette stimulation nécessite l'injection de gonadotrophines en association à la GnRH, ce qui va permettre d'éviter une ovulation prématurée. On retrouve également la prescription de progestérone par voie vaginale permettant de soutenir la phase lutéale.

2.4.1. Protocoles agonistes

Comme nous l'avons vu précédemment, les agonistes de la GnRH possèdent à la fois un effet flare-up et un effet inhibiteur par désensibilisation hypophysaire. C'est ce deuxième effet qui est recherché dans les protocoles longs.

2.4.1.1. Protocoles agonistes longs

L'action recherchée est la mise au repos de l'ovaire par la disparition prolongée de la sécrétion des gonadotrophines. Celle-ci est obtenue soit par l'injection quotidienne d'un agoniste à courte durée d'action soit par l'injection unique d'un agoniste retard (triptoréline - Decapeptyl® 3mg) le premier jour des règles ou à J18-J22 du cycle précédent.

L'administration des gonadotrophines ne débute que 15 à 20 jours après le début du traitement agoniste.

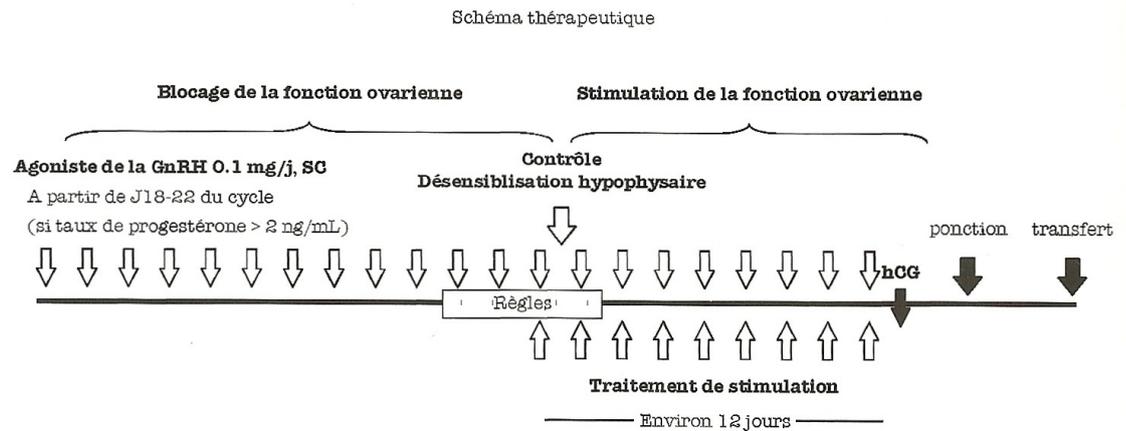


Figure 22 : Protocole agoniste long (forme quotidienne) (9)

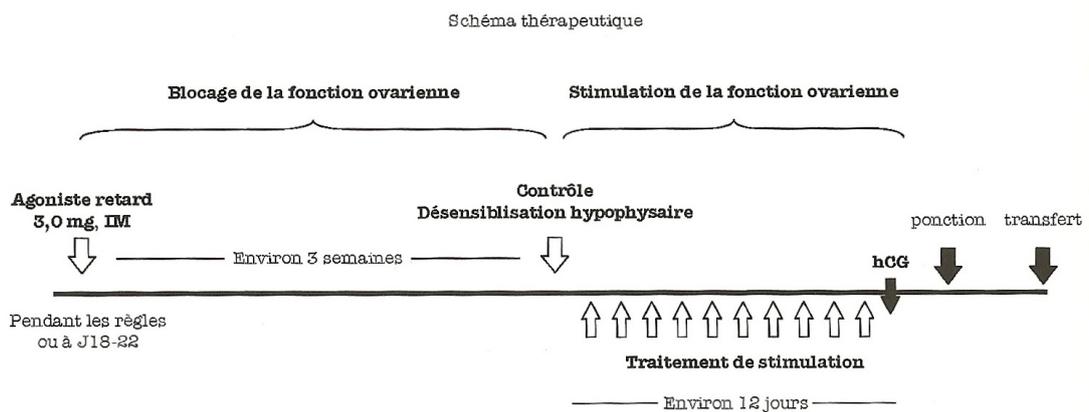


Figure 23 : Protocole agoniste long (forme retard) (9)

Les agonistes de la GnRH n'ont pas montré de différence d'efficacité significative, cependant, les agonistes à courte durée d'action laissent persister une sécrétion basale de gonadotrophines permettant d'utiliser pour la stimulation une posologie totale de gonadotrophines légèrement inférieure à celle utilisée avec la forme retard.

De plus la réponse d'une patiente donnée peut varier d'un agoniste à l'autre. Ainsi toutes les formes d'agonistes de la GnRH peuvent être utilisées.

La majorité des patientes présentant une sécrétion résiduelle de LH, une stimulation par la FSH seule est envisageable. Cependant ce taux résiduel peut s'avérer

insuffisant et l'administration systématique de LH n'ayant pas d'effet néfaste, elle peut être indiquée.

2.4.1.2. Protocoles agonistes courts

Ce protocole s'appuie sur l'effet initial des agonistes de la GnRH c'est à dire l'effet flare up qui va provoquer une décharge de FSH et de LH permettant de débiter le recrutement folliculaire.

Seuls les agonistes à courte durée d'action et d'administration quotidienne sont utilisés, avec une instauration du traitement aux alentours de J2 par l'agoniste seul suivi d'une association aux gonadotrophines dès J3.

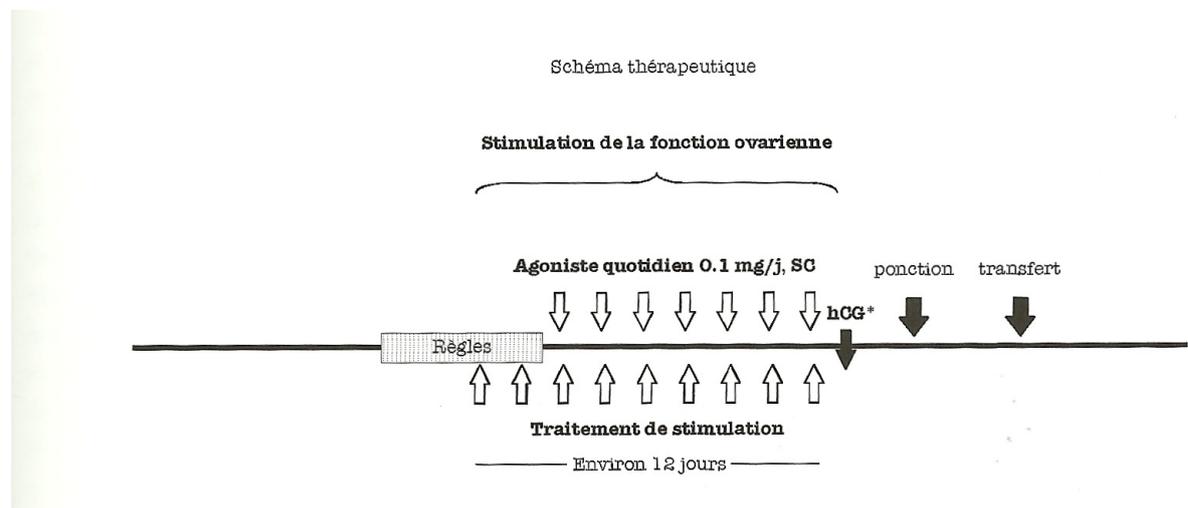


Figure 24 : Protocole agoniste court (9)

Malgré sa simplicité et une durée de traitement relativement courte, ce protocole présente des taux de grossesses significativement inférieurs à ceux du protocole long. Cela s'explique notamment par l'hétérogénéité des tailles folliculaires en début de phase folliculaire (cohorte plus réduites et moins homogènes).(9)(56)

2.4.2. Protocoles antagonistes

Les antagonistes de la GnRH ne possèdent que l'effet inhibiteur sur la sécrétion de FSH et LH. Il n'y a pas d'effet flare-up avec ces molécules, donc pas de risque de décharge intempestive de LH. L'administration des antagonistes de la GnRH peut

donc se faire plus tard dans le cycle sans risquer le déclenchement involontaire de l'ovulation.

Dans cette catégorie, on distingue les protocoles à doses multiples où l'administration quotidienne de l'antagoniste débute à J5 ou J6 de la stimulation par les gonadotrophines indépendamment des tailles folliculaires et/ou dosages hormonaux.

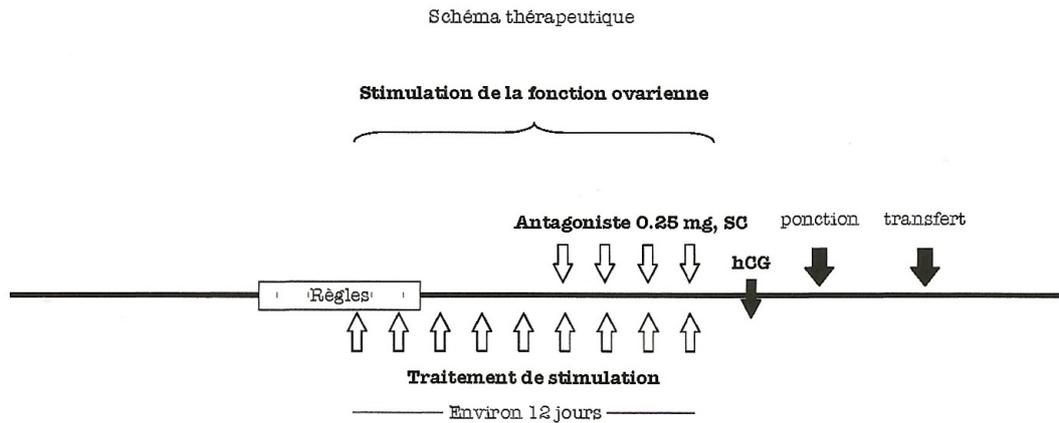


Figure 25 : Protocole antagoniste à doses multiples (9)

Les protocoles à dose unique ne nécessitent qu'une seule injection (voire 2 injections à 2 ou 3 jours d'intervalle) d'antagoniste 12 fois plus dosée. Dans ce cas précis, un contrôle échographique et hormonal est nécessaire car la première injection ne doit avoir lieu que lorsque les follicules ont atteint la taille minimale de 13mm.

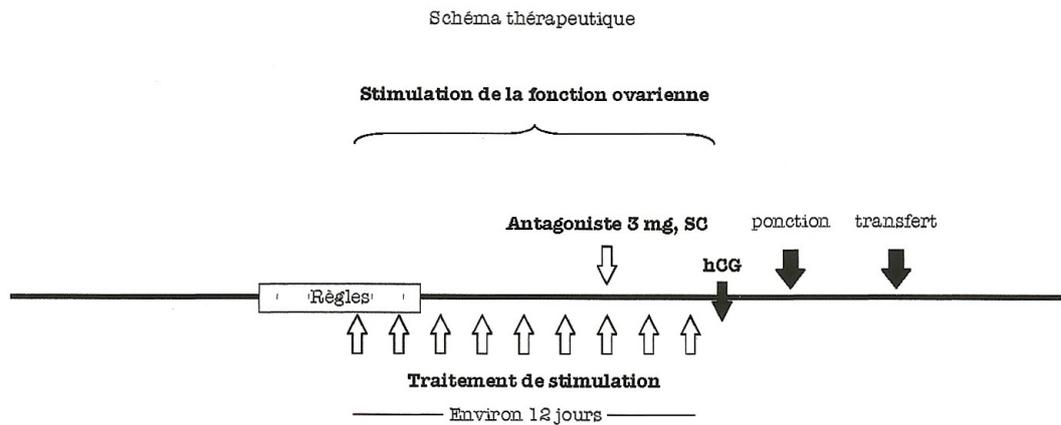


Figure 26 : Protocole antagoniste à dose unique (9)

L'administration d'estradiol en fin de phase lutéale, permettrait de synchroniser l'élévation de la FSH endogène avec l'administration de FSH exogène. Ce qui constitue une alternative pour augmenter le rendement de la stimulation ovarienne. Ce prétraitement par l'estradiol en phase lutéale, serait comparable à l'effet flare up des protocoles agonistes longs. D'autres études comparatives sont cependant nécessaires pour confirmer cette hypothèse.(9)

Les protocoles que nous venons de voir sont très théoriques et leur utilisation peut varier d'un établissement de santé à l'autre. Souvent on parlera essentiellement de protocoles agonistes longs ou courts, de protocoles antagonistes et la stimulation douce ne sera utilisée que pour les IIU ou les Transferts d'Embryons Congelés (TEC). Les doses seront ensuite ajustées à chaque patiente au cas par cas selon l'âge, les résultats biologiques et en fonction de leurs réponses à la stimulation sans particulièrement suivre des schémas pré-établis : cela illustre la différence entre la théorie et la pratique.

C'est ce que montrent les ordonnances suivantes (figures 26 à 29) délivrées par le CHU Dupuytren de Limoges.

protocole agoniste court

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIMOGES

Hôpital de la MERE et de L'ENFANT
8, avenue Dominique Larrey
87042 LIMOGES CEDEX
Tél. 05 55 05.55.55
Télécopie 05 55 05 86 51

N° FINESS

870000015

Centre régional d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

Etiquette d'identification du Patient

ORDONNANCE

Nom	Prénom	
Date de Naissance		Sexe : F

1) **SPECIA-FOLDINE 0,4 mg : 2 cp par jour** à débiter à réception de l'ordonnance lors du cycle qui précède la stimulation, à poursuivre pendant la stimulation puis pendant 2 mois si grossesse.

2) **DECAPEPTYL 0,1 : 2 boîtes de 7 ampoules**
Faire pratiquer, par I.D.E. à domicile, le premier jour des règles, en sous-cutané, une injection de Decapeptyl 0,1 le soir entre 18 et 20 heures, tous les jours de J1 jusqu'au jour du déclenchement (dimanche et jours fériés compris).

3) **GONAL F 900 UI (stylo pré-rempli) : 3 boîtes, 2 boîtes** à délivrer dès le début du traitement, 1 boîte restant à l'officine à la disposition de la patiente et délivrée selon les besoins de la stimulation.
Faire pratiquer par une IDE à domicile en SC le soir entre 18 et 20 heures (dimanche et jours fériés compris) les injections de Gonal F
J1 à J3 : 300 unités/ jour
Faire pratiquer un contrôle échographique et hormonal à J4

Faire poursuivre les injections de Gonal F selon prescription médicale de **J4 au jour du déclenchement.**

4) **OVITRELLE 0,5 ml (seringue pré-remplie) : 2 boîtes**
Faire pratiquer par IDE à domicile, en sous cutané les deux ampoules d'OVITRELLE le jour du déclenchement à l'heure précisée par le médecin (Dimanche et jours fériés compris).

* Ordonnance en rapport avec affection donnant droit à l'exonération du ticket modérateur

Identification du Prescripteur :

Date : 27/03/2015

Signature du Praticien :
(Obligatoire)

O.C. 68 - Pcdg - 01-04

Figure 28 : Ordonnance de stimulation ovarienne par un protocole agoniste court

Centre
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE LIMOGES

Prot long



Centre régional
d'Assistance Médicale
à la Procréation (AMP)

Hôpital de la MERE et de L'ENFANT
8, avenue Dominique Larrey
87042 LIMOGES CEDEX
Tél. 05 55 05.55.55
Télécopie 05 55 05 86 51

N° FINESS



87000015

Etiquette d'identification du Patient

ORDONNANCE

Secteur AMP CLINIQUE :
Service GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Nom _____ Prénom _____
Date de Naissance _____ Sexe : F

1° - SPECIA-FOLDINE 0,4 mg : 2 cp par jour à débiter à réception de l'ordonnance lors du cycle qui précède la stimulation, à poursuivre pendant la stimulation puis pendant 2 mois si grossesse.

2° - DECAPEPTYL 3 : 1 ampoule
Faire pratiquer, par I.D.E. à domicile, le premier jour des règles, en intramusculaire, une injection de Decapeptyl 3 le soir entre 18 et 20 heures.

3° - GONAL F 900 UI (stylo pré-rempli) : 3 boîtes, 2 boîtes à délivrer dès le début du traitement ; 1 boîte restant à l'officine à la disposition de la patiente et délivrée selon les besoins de la stimulation.

Faire pratiquer un contrôle échographique et hormonal à J13

Faire pratiquer par IDE à domicile en SC les injections de Gonal F (dimanche et jours fériés compris), entre 18 heures et 20 heures :
* de J14 à J19 : 150 unités/ jour

Faire pratiquer un contrôle échographique et hormonal à J20

Puis poursuivre les injections, selon prescription médicale en fonction des résultats de la surveillance de J20 au jour du déclenchement.

4° - OVITRELLE 0,5 ml (seringue pré-remplie) : 2 boîtes
Faire pratiquer par IDE à domicile, en sous cutané les deux ampoules d'Ovitrelle le jour du déclenchement à l'heure précisée (Dimanche et jours fériés compris).

* Ordonnance en rapport avec affection donnant droit à l'exonération du ticket modérateur

Identification du Prescripteur :

Date : 27/03/2015

Signature du Praticien :
(Obligatoire)



O.C. 68 - Pldg - 01-04

Figure 29 : Ordonnance de stimulation ovarienne par un protocole agoniste long.

protocole Antagoniste

Centre régional d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIMOGES

Hôpital de la MERE et de L'ENFANT
 8, avenue Dominique Larrey
 87042 LIMOGES CEDEX
 Tél. 05 55 05.55.55
 Télécopie 05 55 05 86 51

N° FINESS

 870000015

Etiquette d'identification du Patient

ORDONNANCE

Nom	Prénom
Date de Naissance	Sexe : F

1) **SPECIA-FOLDINE 0,4 mg : 2 cp par jour** à débiter à réception de l'ordonnance lors du cycle qui précède la stimulation, à poursuivre pendant la stimulation puis pendant 2 mois si grossesse.

2) **GONAL F 900 UI (stylo pré-rempli) : 3 boîtes, 2 boîtes** à délivrer dès le début du traitement; 1 boîte restant à l'officine à la disposition de la patiente et délivrée selon les besoins de la stimulation.
 Faire pratiquer par I.D.E. à domicile, en sous-cutané, le soir entre 18 et 20 heures, (dimanche et jours fériés compris) **de J2 à J5 : 150 Unités/ jour.**

Contrôle échographique et dosages hormonaux à **J6.**

Faire poursuivre les injections de GONAL F selon prescription médicale en fonction de la surveillance échographique et hormonale de **J6 au jour du déclenchement.**

3) **CETROTIDE 0,25 mg : 7 boîtes** de 1 flacon, 5 boîtes à délivrer dès le début du traitement, 2 boîtes restant à l'officine à la disposition de la patiente et délivrées selon les besoins de la stimulation.
 Faire pratiquer à **partir de J6**, par I.D.E. à domicile, et une injection en sous-cutané de Cetrotide 0,25, tous les soirs entre 18 et 20 heures jusqu'au jour du déclenchement (dimanche et jours fériés compris).

4) **LUVERIS 75 : 4 boîtes** de 1 ampoule restant à l'officine à la disposition de la patiente et délivrées selon les besoins de la stimulation.
 Injections à faire pratiquer par I.D.E à domicile selon besoin.

5) **OVITRELLE 0,5 ml (seringue pré-remplie) : 2 Boîtes**
 Faire pratiquer par I.D.E. à domicile, en sous-cutané l'injection d'OVITRELLE le jour du déclenchement à l'heure précisée par le médecin (dimanche et jours fériés compris).

* Ordonnance en rapport avec affection donnant droit à l'exonération du ticket modérateur

Identification du Prescripteur :

Date : 27/03/2015

 Signature du Praticien :
 (Obligatoire)

O.C. 68 – Cetro – 01-04

Figure 30 : Ordonnance de stimulation ovarienne par un protocole antagoniste.

3. Complications de la stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne comporte un certain nombre de risques de complications en corrélation avec l'intensité du traitement.

Il est toujours possible d'arrêter un cycle en cours de stimulation, cependant une interruption de traitement a un coût tout d'abord financier et ensuite émotionnel notamment pour la patiente, mais également pour le couple.

3.1. *Syndrome d'hyperstimulation*

Il s'agit de la complication la plus courante, avec une incidence entre 3 et 6% pouvant entraîner des complications graves notamment thrombo-emboliques.

3.1.1. Physiopathologie

L'HSO se caractérise par l'apparition d'un 3^{ème} compartiment consécutif à l'élargissement des ovaires et l'épanchement des séreuses péritonéale, pleurale voire péricardique. Cela s'associe à une hémococoncentration, des complications thrombo-emboliques, une oligurie et un dysfonctionnement hépato-rénal.

L'hCG est directement mise en cause, car elle serait à l'origine de la sécrétion de facteurs vasoactifs. C'est le cas notamment du Vascular Endothelial Growth Factor ou VEGF qui augmente la perméabilité vasculaire favorisant une réduction du gradient osmotique à l'origine du passage extra-vasculaire.

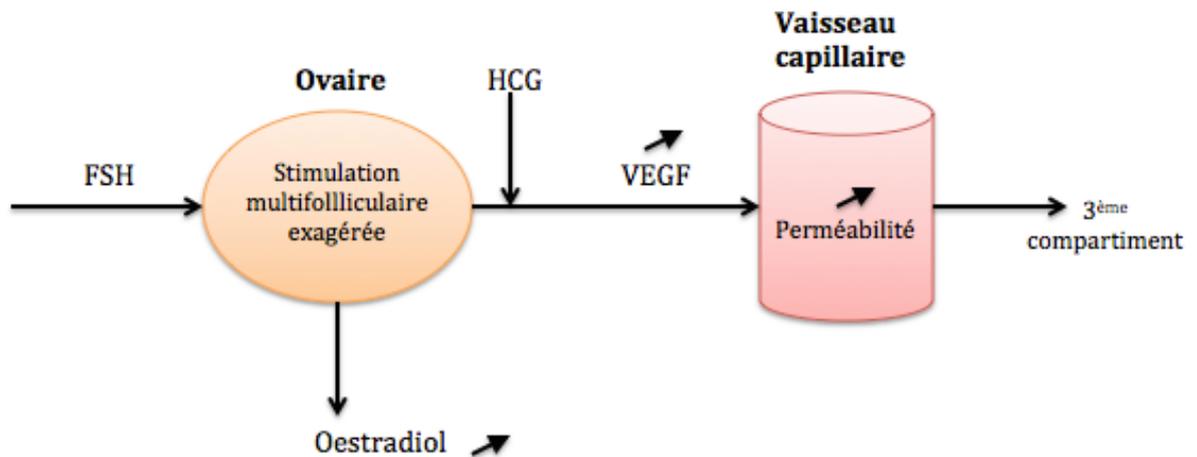


Figure 31 : Rôles de l'hCG et du VEGF dans le SHO (56)

Les signes cliniques apparaissent dans les 3 à 10 jours qui suivent l'injection d'hCG pour déclencher l'ovulation. Si il y a une grossesse, la symptomatologie peut être aggravée par la sécrétion trophoblastique d'hCG visant à stimuler le corps jaune.

Il existe différents degrés d'HSO :

- Hyperstimulation légère : Douleurs pelviennes avec troubles digestifs types nausées, diarrhée ou constipation. Les ovaires apparaissent plus gros à l'échographie et généralement kystiques. La biologie est normale et l'épanchement minime. Cette forme représente 8 à 23% des cas d'HSO.
- Hyperstimulation modérée : tous les signes précédemment cités sont présents et majorés, associés à une distension abdominale. Les ovaires dépassent les 12 cm de diamètre et l'épanchement est augmenté. La biologie s'en ressent avec une hyperleucocytose et une augmentation de l'hématocrite.

(Ces deux premières formes régressent généralement sans séquelles.)

- L'hyperstimulation sévère : l'épanchement peut atteindre les autres séreuses notamment pleurale ou péricardique, le bilan biologique est perturbé et l'état général peut être altéré allant jusqu'à des défaillances organiques ou des complications thrombo-emboliques.

3.1.2. Prévention de l'HSO

La prévention vise à cibler les facteurs de risque afin de sélectionner les patientes à risque d'HSO.

- Le protocole de stimulation par les antagonistes de la GnRH serait le plus indiqué chez les patientes présentant un facteur de risque d'hyperstimulation du fait d'une action à la fois au niveau hypophysaire et ovarien.
- La posologie des gonadotrophines doit être diminuée chez les patientes à risque avec suivi notamment du protocole step up low-dose.
- Le déclenchement de l'ovulation se fera soit par un analogue de la GnRH, soit par l'hCG à une dose de 5000 UI.
- La supplémentation de la phase lutéale se fera uniquement par de la progestérone
- On peut envisager la ponction folliculaire d'un ovaire en cours de stimulation avant le déclenchement. Cette méthode invasive vise à entraîner une réduction folliculaire.
- On peut par ailleurs procéder à l'annulation du cycle par congélation des ovocytes ou embryons qui seront transférés au cours d'un autre cycle après disparition des symptômes, une grossesse aggravant le SHO.
- L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment 100mg d'aspirine par jour, aurait un effet bénéfique chez les femmes à haut risque d'HSO.

3.1.3. Traitement de l'HSO

Dans la forme légère, la patiente devra se mettre au repos, prendre un traitement antalgique et surveiller son poids. (Une augmentation du poids, du diamètre abdominal ou une diminution de la diurèse traduisant une aggravation de l'HSO, nécessite une hospitalisation).

Dans la forme modérée, la patiente est hospitalisée en observation avec surveillance du poids, bilan biologique, correction des troubles hydroélectrolytiques éventuels, ainsi que port de bas de contention et injection d'héparine en prévention des accidents thrombotiques.

Dans les hyperstimulations sévères, la patiente est hospitalisée en soins intensifs, elle recevra les mêmes soins que dans la forme modérée, complétés par la ponction éventuelle de l'ascite ou de l'hydrothorax.

3.2. Les grossesses multiples

Cela ne concerne que la stimulation douce, car dans le cadre d'une FIV, une grossesse multiple résulte de la politique de transfert des embryons et non de la stimulation à proprement parler.

Dans le cadre d'une stimulation mono-, bi- ou paucifolliculaire, la prévention des grossesses multiples passe par un choix raisonné et adapté à la patiente de la dose initiale ainsi que du protocole d'administration.

3.3. Réponse ovarienne insuffisante

Chaque patiente aura sa réaction propre face à la stimulation ovarienne. Il y a deux types de faibles répondeuses :

- La patiente jeune avec une réserve ovarienne normale et pour qui on qualifiera la faible réponse ovarienne d'inattendue.
- La patiente présentant une réserve ovarienne altérée où la faible réponse ovarienne est dite prévisible.

En cas de réponse ovarienne insuffisante inattendue, la stimulation sera reprise avec une augmentation des doses de gonadotrophines injectées et éventuellement un cotraitement par l'hormone de croissance. (L'hormone de croissance est impliquée dans la stéroïdogénèse et le développement folliculaire).

Face à une réponse ovarienne insuffisante prévisible, l'utilisation d'oestradiol en phase lutéale permettant d'homogénéiser la cohorte folliculaire serait une alternative au don d'ovocyte qui doit cependant être envisagé.

3.4. Risque cancéreux

A l'heure actuelle aucun lien n'a été établi entre la stimulation ovarienne et la survenue de cancers du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire chez la femme. Il est en effet très difficile d'établir un lien de causalité d'autant plus que l'infécondité peut être un facteur de risque de survenue de ces cancers.

Cependant, la dernière étude en date du 30 juin 2014, présentée par le Professeur Humberto Scoccia de l'Université de l'Illinois à Chicago (Etats-Unis) à la conférence annuelle de la société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) tend à mettre en avant le fait qu'il n'existerait pas d'augmentation significative de cancer du sein, des ovaires ou de l'endomètre chez les femmes ayant subi une stimulation ovarienne (à l'exception d'un petit groupe de femmes présentant un sur-risque de cancer du sein après traitement par CC). Bien que considérant ces résultats comme rassurants, le Professeur Scoccia va tout de même continuer la surveillance de ces femmes ayant subi un traitement contre l'infertilité en raison de l'âge relativement jeune de la cohorte pouvant déclarer des cancers par la suite.

D'autre part l'étude ne concerne que des femmes ayant subi un traitement contre l'infertilité entre 1968 et 1988 aux Etats-Unis, or la proportion de patientes traitées par les Gonadotrophines dans le cadre d'une stimulation ovarienne a significativement augmenté après 1985. (57)

3.5. Maladies thromboemboliques

Bien que la majorité des complications thrombo-emboliques surviennent lors d'un SHO, ce type d'accident peut toutefois apparaître sans hyperstimulation.

Il s'agit généralement de thromboses veineuses au niveau des membres inférieurs pouvant se compliquer par une embolie pulmonaire.

Les facteurs de risque sont ceux retrouvés classiquement dans les pathologies cardiovasculaires notamment : les antécédents familiaux, la surcharge pondérale, une insuffisance veineuse (se traduisant par des varices superficielles et profondes), le tabagisme ou encore des anomalies du métabolisme lipidique.

Chez les patientes à risque, un traitement préventif peut être instauré avec notamment l'injection SC d'un anticoagulant.

3.6. Répercussions psychiques

Lorsqu'un couple consulte pour la première fois car le désir de grossesse ne se concrétise pas, les mots « infertilité » et « stérilité » sont évoqués. Commence alors le long cheminement vers la PMA où il n'est pas rare que les femmes traitées basculent vers la dépression.

D'une part car les traitements de la stimulation ovarienne sont relativement lourds, avec des injections souvent quotidiennes et des contrôles biologiques et échographiques fréquents.

D'autre part car le couple en lui-même est soumis à rude épreuve. Ces protocoles sont souvent longs, les rapports sexuels peuvent être programmés et l'intimité du couple dévoilée lors des entretiens avec le gynécologue.

L'homme aura concernant l'AMP des appréhensions en rapport avec des craintes de la castration et d'une atteinte de sa virilité alors qu'en ce qui concerne la femme il s'agit de craintes concernant la mise à mal de sa féminité et le non-accomplissement de son désir de maternité.

Il n'est pas rare que l'un ou l'autre, voire les deux partenaires développent un sentiment de culpabilité face à l'infertilité, il est alors primordial qu'il existe une bonne communication au sein du couple ce qui peut être soutenu par l'écoute psychologique. (9)

Quatrième partie : Rôle du pharmacien d'officine

1. Rôle du pharmacien

Les couples désireux d'avoir un enfant mais pour lesquels la grossesse se fait attendre, s'engagent petit à petit dans un parcours long et éprouvant tant pour le corps que l'esprit ou même le couple. Il y a dans un premier temps les essais infructueux puis la première consultation chez le gynécologue, les divers examens avec pour terminer le parcours de soins en PMA.

Le médecin généraliste n'ayant pas vraiment sa place privilégiée habituelle dans ce parcours (comme nous l'avons vu précédemment, les médicaments de la stimulation ovarienne sont pour la quasi-totalité de prescription réservée aux spécialistes en gynécologie-obstétrique), le pharmacien a un rôle de conseil mais également d'écoute à apporter au couple.

1.1. *Le pharmacien face aux interrogations du couple*

Avant la première consultation chez le spécialiste et parfois même avant les premières tentatives de grossesse, le couple, mais plus généralement la femme vien(nen)t consulter pour obtenir des conseils. Le pharmacien peut alors rassurer, écouter, aider et, bien sûr, conseiller son ou ses interlocuteur(s) pour essayer de résoudre au mieux la problématique et si possible aboutir rapidement à un début de grossesse.

Il existe un certain nombre de facteurs de risque pouvant impacter le taux de fécondité dont la plupart peuvent être corrigés en suivant quelques règles simples hygiéno-diététiques.

Le plus délicat à résoudre est certainement l'âge maternel. En effet, comme nous l'avons vu dans la deuxième partie, nous observons une augmentation de l'âge maternel liée à l'allongement de la durée des études et à la volonté d'accomplissement professionnel. Le rôle du pharmacien n'est cependant pas de

culpabiliser, d'alarmer ou de stresser les femmes avec cette « horloge biologique » : il pourra sensibiliser les plus jeunes à la diminution de la fertilité avec l'âge et expliquer à celles plus âgées la cause de cette baisse de fertilité.

1.1.1. Conseils hygiéno-diététiques

1.1.1.1. *Tabac*

Il a été mis en évidence un **retard de conception** statistiquement significatif lié à la consommation de tabac qu'elle soit active ou passive. Cette atteinte de la fertilité touche également les jeunes filles exposées in-utéro au tabagisme de leur mère. Il semblerait que la nicotine exerce une action endocrinienne antioestrogénique avec notamment une altération de la glaire cervicale. Elle aurait d'autre part une toxicité directe sur les ovaires et modifierait la fonction ciliaire tubaire.

Par ailleurs, un **lien de cause à effet entre la consommation de tabac et les GEU** a été prouvé : on estime que 35% de ces dernières seraient imputables au tabagisme.

Enfin plusieurs études ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre d'**avortements spontanés** chez les fumeuses, qu'elles soient actives ou passives.

Cependant, une **relation dose-effet** et la **réversibilité** de ces atteintes à l'arrêt du tabac ont également été mis en évidence. Expliquer les effets néfastes du tabagisme aux couples est donc primordial afin de les accompagner dans une démarche d'arrêt du tabac pour optimiser leurs chances de concevoir.

D'autre part, il peut être utile de leur préciser que l'impact du tabagisme est également **néfaste sur une grossesse**. En effet, il est avéré que le tabac peut entraîner des complications avec notamment un risque de Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU), de prématurité ou même de mort fœtale in utéro.

Les professionnels de santé doivent donc se relayer afin de délivrer un message « clair et univoque » (58) qui est celui d'un **arrêt complet du tabac** pour les deux partenaires.

Pour les aider dans cette démarche, le pharmacien peut leur rappeler qu'il existe une prise en charge par la sécurité sociale des Traitements par des Substituts Nicotiniques (TSN) sur prescription médicale. Celle-ci est à hauteur de 50€ par an et par personne, à l'exception des femmes enceintes et des jeunes entre 20 et 25 ans pour lesquels la prise en charge est passée à 150€ par an et par personne depuis le 5 septembre 2014. (59)

Pour évaluer la consommation tabagique du patient, le test de Fagerström est un bon point de départ que le pharmacien peut utiliser comme support, tout d'abord pour une prise de conscience par le couple de sa dépendance tabagique, et d'autre part pour déterminer la posologie du TSN (60). Ce test est disponible sur le site internet tabac-info-service.fr que l'on peut conseiller aux patients d'aller consulter, mais il est également souvent disponible sous format papier à l'officine pour être effectué sur place.



tabac-info-service.fr

Quand on sait, c'est plus facile d'arrêter

ÉVALUATION DE LA DÉPENDANCE CHIMIQUE À LA NICOTINE : QUESTIONNAIRE DE FAGERSTRÖM

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	3
	Entre 6 et 30 minutes	2
	Entre 31 et 60 minutes	1
	Après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	1
	Non	0
À quelle cigarette de la journée renoncerez-vous le plus difficilement ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	Oui	1
	Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
Total		

Figure 32 : Test de Fagerström (61)



tabac-info-service.fr
Quand on sait, c'est plus facile d'arrêter

DE FAÇON GÉNÉRALE, VOICI COMMENT INTERPRÉTER LE SCORE OBTENU PAR VOTRE PATIENT :

SCORE DE 0 À 2 :

Le sujet n'est pas dépendant à la nicotine. Il peut arrêter de fumer sans avoir recours à des substituts nicotiniques. Si toutefois le sujet redoute l'arrêt, vous pouvez lui apporter des conseils utiles de type comportementaux (jeter les cendriers, boire un verre d'eau...). Vous pouvez également lui conseiller d'appeler Tabac Info Service au 39 89.

SCORE DE 3 À 4 :

Le sujet est faiblement dépendant à la nicotine. Il peut arrêter de fumer sans avoir recours à un substitut nicotinique. En cas de manque ou de difficultés passagères (irritabilité, manque, envie très forte...) vous pouvez éventuellement lui conseiller de prendre un substitut nicotinique par voie orale (comprimé à sucer, gomme à mâcher, comprimé sublingual...). Si le sujet redoute l'arrêt, vous pouvez lui conseiller d'appeler Tabac Info Service au 39 89 pour recevoir des conseils et du soutien.

SCORE DE 5 À 6 :

Le sujet est moyennement dépendant. L'utilisation des traitements pharmacologiques de substitution nicotinique va augmenter ses chances de réussite. Vos conseils seront utiles pour l'aider à choisir la galénique la plus adaptée à son cas.

SCORE DE 7 À 10 :

Le sujet est fortement ou très fortement dépendant à la nicotine. L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (traitement nicotinique de substitution ou bupropion LP ou varenicline). Ce traitement doit être utilisé à dose suffisante et adaptée. En cas de difficulté, orienter le patient vers une consultation spécialisée.

Figure 33 : Interprétation des résultats du test de Fagerström (61)

La consommation d'une drogue, quelle qu'elle soit, peut impacter la fertilité du couple ou une grossesse, le pharmacien peut donc, si besoin, orienter les couples demandeurs vers les structures adaptées luttant contre les toxicomanies. Il en existe dans de très nombreuses villes de France c'est le cas notamment du centre Bobillot à Limoges ou La Boussole à Rouen.

Le pharmacien peut également conseiller le site internet drogues-info-service.fr, dédié à l'information et à l'écoute et qui peut être un tremplin ou une première étape dans une démarche d'arrêt de la consommation de substances illicites.

1.1.1.2. Poids

Comme nous l'avons vu dans la partie traitant des étiologies de l'infertilité, le délai d'obtention d'une grossesse est augmenté chez la femme obèse ou en surpoids. Les études ont également montré un risque plus élevé de fausses couches ainsi qu'une corrélation avec le SOPK.

Chez les femmes en protocole de PMA, il apparaît que pour obtenir un nombre similaire de follicules dans l'hyperstimulation contrôlée, les doses en gonadotrophines sont augmentées en cas de surpoids ou d'obésité. Les injections médicamenteuses étant administrées généralement au niveau abdominal où la masse de tissu graisseux peut varier fortement d'une femme à l'autre, l'une des explications avancées est que cela impacterait l'absorption et la distribution du traitement. Une autre hypothèse met en cause la sensibilité ovarienne qui serait modifiée en fonction de l'IMC.

En effet, pour un même nombre de follicules, le taux d'oestradiol est inférieur chez les femmes obèses laissant penser qu'il existe une réponse différente statistiquement significative à la stimulation par les gonadotrophines ((62).

Ces femmes après une FIV ou une IUI présentent un risque plus élevé de fausses couches que celles ayant un IMC normal. Il semblerait que les ovocytes et les embryons soient de qualité moindre. Cependant d'autres études doivent être menées afin de confirmer cette hypothèse.

Outre les prédispositions génétiques pouvant entraîner un surpoids ou l'obésité, il est important d'éviter les déséquilibres énergétiques.

Cela passe par l'hygiène de vie et nécessite quelques règles de base en nutrition. Une alimentation limitant les apports en lipides et la pratique d'une activité physique sont des éléments importants à toutes les étapes de la reproduction indépendamment de l'obésité. En effet des études ont montré que **quel que soit l'IMC de la patiente**, un fort apport en glucides dans l'alimentation est néfaste pour la fertilité, il en est de même pour les graisses saturées ; alors qu'à l'inverse, l'apport de fer et de vitamines semble avoir un effet bénéfique (62).

Il a été démontré que la pratique d'une activité physique est bénéfique pour toutes les femmes qui essaient de concevoir un enfant : normales, en surpoids ou obèses.

Cependant elle doit rester modérée car comme nous l'avons vu précédemment avec les étiologies de l'infertilité, la pratique trop intensive d'un sport peut également être une cause d'infertilité.

Même s'il est délicat au comptoir d'aborder le problème du surpoids ou de l'obésité cela reste nécessaire notamment face à un couple infertile depuis un certain temps. Sans culpabiliser la patiente, il peut être important de lui expliquer qu'une perte de poids est toujours bénéfique quel que soit le moment : avant ou pendant une grossesse.

On peut dresser un bilan rapide de son hygiène de vie et potentiellement lui proposer certains changements comme :

- Eliminer les graisses saturées (beurre, graisses animales) et préférer les graisses végétales (huile d'olive, tournesol) pour la cuisson.
- Augmenter l'apport en fibres végétales et diminuer la consommation de protéines animales.
- Préférer les céréales complètes et diminuer la consommation de glucides simples et/ou raffinés.
- Envisager une supplémentation vitaminique et ferrique.
- Pratiquer une activité physique régulière.

1.1.1.3. Stress

L'étude de *Hjelmstedt et al.* a montré une augmentation des symptômes de l'anxiété chez les femmes sous protocole d'AMP par rapport à celles ayant conçu spontanément (63). Avant d'aboutir à la naissance d'un enfant, le parcours de soin est souvent synonyme d'angoisses, d'attentes et de frustrations.

Malheureusement comme nous l'avons déjà souligné, le stress et plus généralement l'état psychologique de la femme peuvent jouer sur la fertilité, or plus l'attente se fait longue et plus ce facteur est susceptible de devenir problématique.

Face à une patiente visiblement anxieuse, le pharmacien peut conseiller des thérapeutiques apaisantes et calmantes.

- Traitements homéopathiques du stress : Gelsemium, Ignatia amara, Zenalia®, Sedatif PC®

- Traitements de phytothérapie : gélules de Passiflore, Mélisse, Valériane, Aubépine, Houblon, ou spécialités complexes : Euphytose® ou Omezelis® par exemple.
- Traitements d'aromathérapie : Huile essentielle de petit grain bigarade, lavande, camomille romaine, mandarine, oranger amer par exemple.

Attention toutefois, l'utilisation des huiles essentielles est déconseillée chez la femme enceinte.

Si la patiente semble en avoir besoin, le pharmacien pourra également lui conseiller de solliciter une aide psychologique ou même de se tourner vers des alternatives telles que l'acupuncture ou la sophrologie.

1.1.1.4. Compléments alimentaires

Un certain nombre d'études ont mis en évidence l'importance de la supplémentation en acide folique dès les trois mois précédant la grossesse jusqu'à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée. Cela permet de prévenir les anomalies de fermeture du tube neural chez l'embryon (64).

Par ailleurs, l'OMS recommande outre l'acide folique, une supplémentation en fer réduisant ainsi le risque d'anémie chez la femme enceinte (65)(66).

Enfin, notamment chez les femmes qui apparaissent très anxieuses, une cure de magnésium peut être bénéfique, agissant à la fois sur la fatigue morale, mais également musculaire et intellectuelle.

Le pharmacien peut proposer différentes spécialités complexes particulièrement adaptées aux femmes qui veulent concevoir.

Nous citerons par exemple le Gynefam®, le Gestarelle G® et le Femibion grossesse® qui présentent l'avantage de contenir de nombreuses vitamines et oligo-éléments notamment l'acide folique (vitamine B9), le fer (sauf pour le Gestarelle G® qui n'en contient pas) et le magnésium précédemment cités. Il faut toutefois rester prudent, certaines supplémentations notamment celle en fer, peuvent être dommageables en cas de surdosage ou de pathologies sous-jacentes (c'est le cas de l'hémochromatose avec le fer). Un suivi régulier par le médecin avec des bilans biologiques reste nécessaire.

1.1.2. Connaissances physiologiques

Pour les femmes en attente d'une grossesse depuis plusieurs mois, le pharmacien peut lui apporter quelques éléments essentiels pour mieux se connaître, bien comprendre ses cycles et donc mieux repérer son ovulation.

1.1.2.1. *Aider la femme à comprendre son cycle*

Certaines femmes n'ont aucune idée de la durée et de la régularité (ou irrégularité) de leurs cycles. Avant toute chose il est primordial de leur apprendre à repérer et anticiper l'ovulation qui est la période du cycle pendant laquelle elles seront les plus fertiles.

Tout d'abord, les cycles font en moyenne 28 jours (de 23 à 35 environ), le premier jour étant le premier jour des règles. L'idée la plus répandue est que l'ovulation survient le 14^{ème} jour du cycle, or cela n'est vrai que si celui-ci fait 28 jours (14 jours de phase folliculaire et 14 jours de phase lutéale avec l'ovulation qui survient entre les deux).

La durée de la phase lutéale ne varie pas ou très peu, elle dure toujours en moyenne 14 jours, donc chez une femme ayant un cycle de 23 jours l'ovulation a lieu aux alentours de J9.

Au contraire, chez une femme ayant des cycles de 35 jours, l'ovulation a lieu aux alentours de J21.

Cependant les cycles sont parfois irréguliers rendant l'ovulation plus compliquée à repérer. Par ailleurs, même si les cycles sont réguliers il peut-être difficile d'avoir la certitude que l'ovulation a bien lieu. Le pharmacien peut alors proposer différentes méthodes facilitant la détermination de la période la plus fertile du cycle.

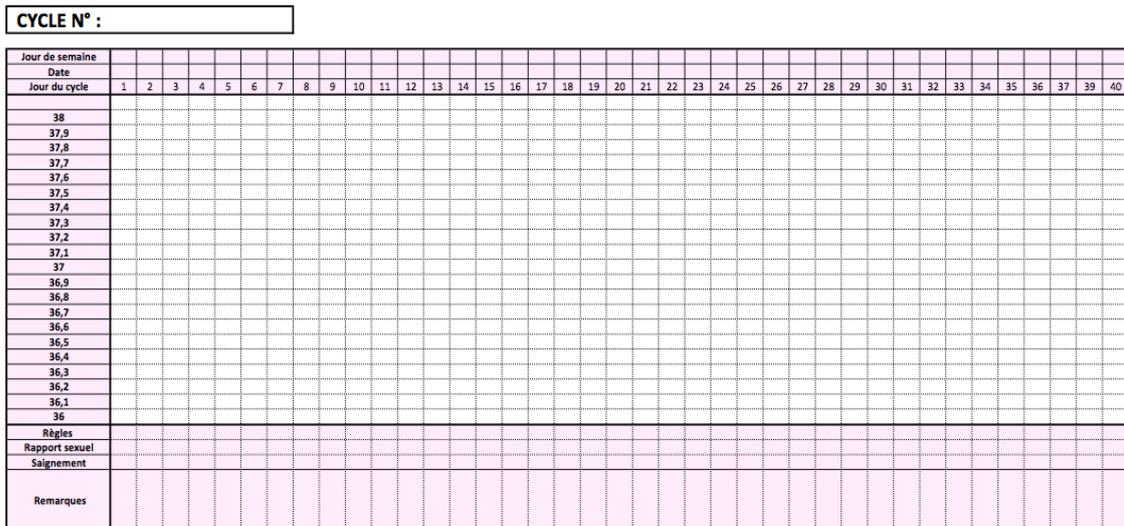
1.1.2.2. *Courbe ménothermique*

Comme nous l'avons vu précédemment, la courbe ménothermique est le reflet du cycle menstruel d'une femme. Elle va permettre à la fois de rendre compte de la régularité des cycles et de s'assurer de la présence de l'ovulation.

Il faudra bien expliquer à la patiente qu'il est important qu'elle prenne sa température:

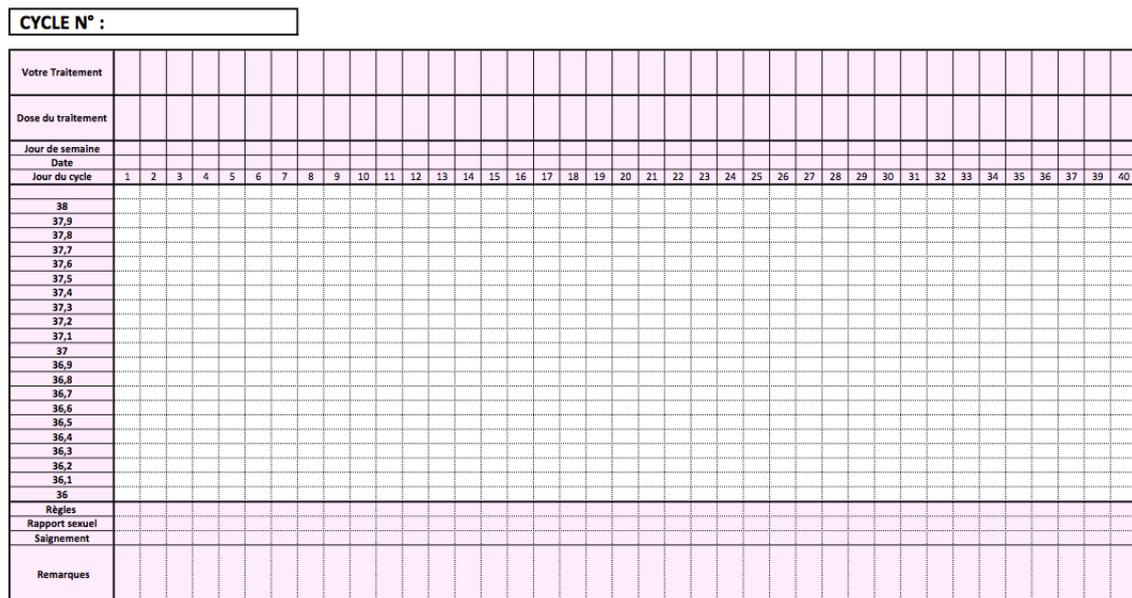
- Tous les matins
- A la même heure
- Avec le même thermomètre

Certains sites internet dont la fiabilité des informations véhiculées n'est pas toujours vérifiée, proposent des courbes de bonne qualité que le pharmacien pourra imprimer.



Courbe de température proposée par le Docteur GUILHERME Romain : mon-gyneco.com

Figure 34 : Courbe ménothermique sans traitement (67)



Courbe de température proposée par le Docteur GUILHERME Romain : mon-gyneco.com

Figure 35 : Courbe ménothermique avec traitement (68)

On peut d'ailleurs noter qu'il est regrettable de ne pas trouver les mêmes services à disposition des patientes ou des professionnels de santé sur des sites officiels.

1.1.2.3. Tests d'ovulation

Les tests d'ovulation vendus en pharmacie permettent de détecter dans les urines le pic de LH qui précède l'ovulation permettant de déterminer les deux jours les plus favorables à la conception.

Pour détecter le pic hormonal, il faudra effectuer un test tous les jours (peu importe le moment de la journée mais de préférence toujours à la même heure) aux alentours de la période ovulatoire.

Tout comme les tests de grossesse, on peut conseiller de ne pas uriner ou boire beaucoup avant de faire le test.

Lorsqu'une patiente demande conseil car elle n'arrive pas à visualiser sa période ovulatoire malgré la courbe ménothermique, l'utilisation de ce type de test peut lui être recommandée par son pharmacien.

1.1.2.4. Vigilance vis à vis des informations disponibles sur internet

Comme nous venons de le voir, il existe des sites internet sur le thème médical regroupant des articles, des forums de discussions et parfois même des outils utilisables en ligne par les patients. C'est le cas notamment de ceux proposant des logiciels permettant de créer en ligne une courbe ménothermique sur laquelle la femme peut faire un certain nombre d'annotations.

Le pharmacien doit mettre en garde les couples contre ce genre de sites dont les informations véhiculées ne sont pas vérifiées et peuvent être erronées. Le couple effectue des recherches sur internet pour se rassurer et trouver des réponses à ses questions, or la navigation sur le web amène les patients à consulter des articles qui ne sont pas rédigés par des professionnels de santé ou encore à participer à des forums de discussions entre internautes qui auront souvent pour effet de les stresser ou même les alarmer.

Le pharmacien est donc là d'une part pour répondre aux interrogations que le couple peut avoir et le rassurer, mais également le protéger en l'incitant à la vigilance vis à vis de tout ce que l'on peut lire sur internet.

Il existe cependant un certain nombre de sites officiels (comme nous l'avons vu pour le tabac ou les drogues par exemple) dont le pharmacien peut fournir l'adresse aux personnes qui souhaitent les consulter. Nous citerons notamment **www.procreationmedicale.fr/** qui est le site de référence sur l'assistance médicale à la procréation, géré par l'agence de la biomédecine et relevant du ministère de la santé. (69)

Il propose un guide de l'AMP très complet et de bonne qualité, que les patients peuvent télécharger directement en ligne.

Sur le site de l'agence de la biomédecine rubrique AMP: **www.agence-biomedecine.fr/AMP**, le pharmacien pourra commander gratuitement des brochures à remettre aux patients dont entre autre le guide de l'AMP.

1.1.3. Traitements homéopathiques

Le pharmacien peut éventuellement proposer des traitements homéopathiques aux patientes : ils ont l'avantage de ne présenter aucune interaction médicamenteuse et d'être compatibles avec un début de grossesse si celle-ci survient pendant le traitement.

Pour améliorer la fertilité, Boiron® propose un « kit homéopathique de fécondité » comprenant :

- Ovarinum 7CH : 1 dose à J5 et J7
- Luteinum 5CH : 6 granules de J13 à J25
- Folliculinum 9CH : 1 dose à J9 et 1 dose à J20
- Actaea racemosa 5CH : 1 dose par semaine

Si les cycles font 28 jours, pour améliorer la fertilité on peut conseiller :

- Ovarinum 7CH 1 dose à J5,
- Folliculinum 7CH 1 dose à J7 et
- Progesteronum 7CH 1 dose à J21.

Si au contraire le cycle est long (environ 35 jours) on conseillera :

- LHRH 15CH, 5 granules tous les matins sauf pendant les règles,
- Folliculinum 15CH 1 dose à J15 et une autre à J29
- Progesteronum 5CH, 5 granules de J17 et jusqu'aux règles

Si il s'avère que la glaire est de mauvaise qualité on pourra conseiller 5 granules matin et soir de Lycopodium 9CH et Gelsemium 9CH.

Les granules homéopathiques sont à prendre de préférence à distance des repas. Pour les doses, la totalité du contenu du tube est à laisser fondre sous la langue, quant aux granules, il faut faire tourner le bouchon pour les faire tomber, puis directement les laisser fondre sous la langue en évitant de les toucher.

Si la patiente est réceptive à l'homéopathie, le pharmacien pourra éventuellement lui conseiller de consulter un homéopathe pour établir avec lui un schéma thérapeutique moins généraliste et plus personnalisé.

1.2. Le pharmacien face aux traitements

Les protocoles de PMA sont souvent longs et contraignants notamment pour la femme. Outre l'anxiété directement liée au problème d'infertilité et aux thérapeutiques, certaines tensions peuvent apparaître au sein du couple ne facilitant pas le parcours de soin.

Conseiller, expliquer et écouter les couples qui nous sollicitent peut jouer un rôle primordial pour apaiser ces tensions et aborder sous un autre angle les problématiques qui se posent.

1.2.1. Formation des équipes officinales

Pour conseiller les patients de la façon la plus appropriée, il faut que l'équipe soit à l'aise avec les traitements délivrés. Cela peut passer par des formations sur des thématiques données et notamment l'AMP ou encore par l'abonnement à des revues pharmaceutiques.

1.2.1.1. FMC

Chaque année les professionnels de santé sont soumis à une obligation de Développement Professionnel Continu (DPC). Cela peut passer soit par des formations présentielles de type : congrès, séminaires, colloques, ateliers... « certifiés » DPC. Soit par des formations à distance comme le e-learning ou enfin des formations diplômantes comme les Diplômes Universitaires (DU) (70).

De nombreux organismes privés proposent des formations d'une journée ou une soirée sur le thème de l'infertilité, c'est le cas notamment des formations Ospharm®, UTIP® ou Cercis pharma®.

Le pharmacien titulaire peut choisir d'inscrire tout ou partie de l'équipe officinale à une formation dédiée à l'AMP si celle-ci en fait la demande ou s'il le juge nécessaire.

1.2.1.2. Revues

Outre les formations validantes pour le DPC, il existe des revues destinées aux pharmaciens d'officine parmi lesquelles nous pouvons citer : Actualités pharmaceutiques, Le moniteur des pharmacies, Le quotidien du pharmacien ou encore Impact pharmacien.

Même si ces revues scientifiques sont moins ciblées sur l'AMP que les formations validantes pour le DPC sur le thème de l'infertilité, ce sujet y est tout de même traité régulièrement.

Le titulaire peut décider d'abonner l'équipe à l'une ou plusieurs de ces revues mais il est tout de même conseillé à chaque pharmacien de s'abonner à titre personnel à au moins l'une d'entre elles pour se tenir informé des actualités et nouveautés thérapeutiques.

1.2.2. Stock à l'officine

Les protocoles d'AMP sont relativement longs et coûteux que ce soit lié aux examens et techniques ou lié aux traitements médicamenteux.

Ces derniers ont un prix généralement élevé et pour certains, des modalités de conservation particulières (la conservation des médicaments au réfrigérateur implique un respect strict de la chaîne du froid). La majorité des pharmacies choisissent donc de ne pas les stocker et de commander au cas par cas auprès du grossiste répartiteur le produit adapté à la prescription.

L'approvisionnement des pharmacies par les grossistes répartiteurs est de très bonne qualité avec en moyenne deux livraisons par jour : généralement un produit commandé le matin arrivera donc l'après-midi et celui commandé l'après-midi arrivera le lendemain matin. Malheureusement, force est de constater que les pharmaciens se heurtent de plus en plus à des ruptures d'approvisionnement :

- Produit « Manque fournisseur »
- Produit « Manque quota »
- Produit en « rupture laboratoire »

Cela peut poser un problème avec ce type de traitement où l'observance est primordiale pour la réussite du protocole, mais reste toutefois difficile à anticiper. Cependant, pour les FSH recombinantes et les antagonistes de la GnRH, si une spécialité vient à manquer elle peut être remplacée par une spécialité de la même classe médicamenteuse, après modification de l'ordonnance sur avis médical.

Lors de la première délivrance du protocole, le pharmacien peut conseiller à sa patiente d'appeler à l'avenir la pharmacie lorsqu'elle dispose de son ordonnance afin que l'équipe puisse anticiper son passage et commander le médicament dont elle a besoin. Lorsque celle-ci se présente à l'officine le traitement est arrivé ce qui lui évite :

- De revenir une deuxième fois
- L'angoisse de ne pas avoir son produit à temps

Chez des patients qui, comme on a pu le voir précédemment, ont tendance à être anxieux, éviter une nouvelle source de stress est toujours bénéfique. D'autre part,

anticiper ses besoins consolide ou permet de créer le rapport de confiance que le patient entretient avec son pharmacien.

1.2.3. Impact psychologique sur les couples

Comme nous l'avons déjà vu, les couples qui suivent un protocole d'AMP ont souvent une longue période de stress et d'incertitudes avant d'obtenir une grossesse et plus tard un enfant (71).

Beaucoup d'études ont rapporté une forte prévalence d'anxiété, de dépression et de désordres psychiatriques chez la femme infertile. Cela semble directement lié à la longueur des traitements et aux résultats négatifs qui peuvent en découler.

On constate 17% d'augmentation du risque d'hospitalisation pour troubles mentaux (de toutes natures) chez les femmes qui n'ont pas donné naissance après annonce et traitement de l'infertilité contre celles qui ont donné naissance (72).

Le pharmacien doit rester vigilant à certains signes évocateurs :

- Tendance à un repli sur soi.
- Exclusion progressive du conjoint des protocoles de soins.
- Arrêt de travail sollicité par la patiente. Le pharmacien doit alors discriminer entre :
 - Un arrêt de travail qui s'impose pour éviter toute problématique avec l'employeur compte tenu des contraintes organisationnelles.
 - Un arrêt de travail « symptomatique » d'une entrée en dépression.

Il peut alors être intéressant, lorsque cela est nécessaire, d'engager un dialogue avec la patiente pour l'aider à se déculpabiliser et l'inciter à communiquer avec son conjoint qui peut, lui aussi, être en souffrance psychologique.

L'angoisse de l'attente, la culpabilité de l'infertilité, la douleur des injections, des prises de sang et des ponctions ovariennes, l'emploi du temps contraignant lié aux échographies de contrôle ou aux bilans biologiques, l'intrusion de la médecine dans son intimité sont autant de facteurs mettant en péril l'équilibre du couple.

L'observance dans le cadre de l'AMP est primordiale pour la réussite des traitements, mais cela impose un cadre contraignant exigeant un investissement total

des couples qui se lancent dans de tels protocoles sans en avoir mesuré l'impact auparavant.

Il n'est pas rare que certains couples se plaignent du manque d'empathie et de l'anonymat du suivi par les équipes soignantes. Le médecin généraliste n'étant souvent pas consulté à ce stade, le pharmacien est en première ligne lorsque les couples viennent chercher leurs traitements après les consultations spécialisées.

Il doit alors faire preuve de disponibilité, de capacité d'écoute et de conseil en les prenant éventuellement en charge dans l'espace dédié aux entretiens pharmaceutiques de l'officine. Cela garantit ainsi le respect total de l'espace de confidentialité et procure de meilleures conditions d'écoute et de dialogue.

1.2.4. Une ouverture : La NaProtechnology™

Il peut être intéressant que le pharmacien se documente sur la NaProtechnology™ (NPT) car certaines patientes peuvent le solliciter à ce sujet.

Cette technique vient des Etats-Unis où elle a fait son apparition dans les années 1976 après des travaux réalisés par le Dr Hilgers sur les caractéristiques de la glaire cervicale au cours du cycle et les applications possibles d'un modèle de description standardisé dans le cadre de la fertilité.

Le Creighton Model System™ (CrMS) qui en découle est un outil clinique, diagnostique et thérapeutique dans l'AMP.

La manipulation des gamètes (IA, FIV) n'entre pas dans le champ de la NPT, dont l'objectif est de restaurer le potentiel de fertilité avant la conception avec une approche palliative traitant les causes de l'infertilité.

La NPT s'applique à obtenir des cycles menstruels de qualité avec une glaire cervicale optimale selon les critères du CrMS.

Les rapports sexuels sont conseillés pendant la période fertile et la technique rappelle les règles de base hygiéno-diététiques concernant le stress, le sommeil, la douleur etc...(73).

La NPT possède ses normes propres concernant les taux de progestérone et d'oestrogènes et la rupture folliculaire sera confirmée par monitoring échographique. Les anomalies anatomiques pourront être corrigées par des gestes chirurgicaux de types endoscopie ou traitement au laser (73).

Système de notation des écoulements vaginaux		
H = Flux abondant	0 = Sec	B = Saignement brun (ou noir)
M = Flux modéré	2 = Humide sans lubrification	C = Opaque (blanc)
L = Flux léger	2W = Mouillé sans lubrification	C/K = Opaque/ transparent
VL = Flux vraiment léger	4 = Brillant sans lubrification	G = Gommeux (collant)
B = Saignement brun (ou noir)		K = Transparent
	6 = Peu élastique (½ cm)	L = Lubrifiant
	8 = Moyennement élastique (1-2 cm)	P = Pâteux (crémeux)
	10 = Très élastique (2,5 cm ou plus)	Y = Jaune (même jaune pâle)
Notez toujours la présence ou l'absence de glaire durant les jours de flux léger ou très léger	10DL = Humide avec lubrification	
	10SL = Brillant avec lubrification	
	10WL = Mouillé avec lubrification	
De plus, notez combien de fois dans la journée vous avez observé le signe le plus fertile du jour, puis inscrivez-le de la façon suivante :		
X1 = Vu seulement une fois ce jour	X3 = Vu trois fois ce jour	
X2 = Vu deux fois ce jour	AD = Vu toute la journée	

Figure 37 : Système de notation des écoulements vaginaux selon le CrMS™ (74).

Cela a l'avantage de permettre à la femme de connaître son cycle selon deux angles différents : la courbe de température et l'aspect de la glaire cervicale ce qui est un atout supplémentaire pour repérer les jours les plus propices à la conception.

Les couples qui s'intéressent à la NPT parlent souvent d'un « retour aux fondamentaux » centré sur le couple, la communication et l'écoute corporelle.

Cette technique peut en outre intéresser ceux qui ne souhaitent pas avoir recours à la FIV ou se présenter comme une dernière alternative en cas d'échec des protocoles d'AMP (73).

Le Creighton Model System™ est un bon support diagnostique et thérapeutique et la NaProtechnology™ avec son approche moins invasive paraît séduisante pour les couples. Cependant une évaluation scientifique de la méthode et les données de la littérature sont encore insuffisantes pour conclure à l'intérêt effectif de cette méthode. Des études complémentaires restent nécessaires afin de mieux évaluer et surtout comparer la NPT aux techniques plus communément employées (74).

1.2.5. Dispensation de l'ordonnance

Tel que défini par l'article R.4235-48 du CSP :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité **l'acte de dispensation** du médicament, associant à sa **délivrance** :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- [...] La mise à disposition des informations et les **conseils** nécessaires au bon usage du médicament.

[...] Il doit par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient » (75).

Le pharmacien va dans un premier temps vérifier la recevabilité de l'ordonnance ainsi que sa conformité : les posologies doivent respecter les protocoles décrits dans l'AMM.

Il reprend ensuite l'ordonnance, spécialité par spécialité, avec la patiente de façon à répondre à ses questions et s'assurer qu'elle a bien compris son traitement et le rôle de chaque molécule. La compréhension du traitement est la première étape de l'observance.

Le pharmacien peut brièvement informer la patiente sans l'alarmer sur les effets secondaires des médicaments, notamment les symptômes du SHO : douleurs abdominales, nausées, bouffées de chaleur, troubles de l'humeur et troubles digestifs.

Il peut être utile de rappeler à la patiente que les injections doivent se faire à heures régulières (en cas d'oubli, la patiente dispose d'une heure pour rattraper le schéma thérapeutique) et préférentiellement le soir : les contrôles ayant généralement lieu le matin à l'hôpital, la dose peut être réadaptée le jour même si besoin.

En ce qui concerne la choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®) qui permet de déclencher l'ovulation, les modalités d'administration sont encore plus strictes avec seulement 15 min de battement.

Pour la follitropine alfa (Gonal-f®) en stylo injectable, la follitropine bêta (Puregon®) et la choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®) le pharmacien rappellera les modalités de conservation notamment

- Le respect de la chaîne du froid : en effet ces 3 spécialités se conservent au réfrigérateur. Il pourra d'ailleurs fournir une pochette isotherme pour le transport.
- Après reconstitution, pour la follitropine alfa (Gonal-f®) et la follitropine bêta (Puregon®), la solution peut être conservée 28 jours à température ambiante (34).

Le pharmacien devra également prendre garde aux erreurs de délivrance et de commande. Pour la follitropine bêta (Puregon®) par exemple, il ne faudra pas oublier de commander les cartouches qui vont dans les stylos sous peine de ne pas pouvoir pratiquer l'injection s'il manque l'un ou l'autre.

Le médecin fait généralement une ordonnance pour l'infirmière au cas où la patiente préfère que ce soit celle-ci qui procède aux administrations. Cependant, si elle le souhaite, la patiente peut tout à fait pratiquer elle-même les injections. Le pharmacien peut alors lui expliquer comment procéder pour faire une injection SC :

- Pour ce type de médicaments, l'administration se fait généralement au niveau abdominal, mais il faudra cependant changer le site d'injection quotidiennement.
- La grande aiguille fournie sert à la reconstitution de la solution et la petite aiguille à l'administration.
- Nettoyer la peau avec une compresse d'alcool puis laisser sécher.
- Pincer la peau entre le pouce et l'index puis introduire l'aiguille dans le pli cutané formé avec un angle entre 45 et 90°.
- Injecter la solution **lentement** pour éviter les fuites au point d'injection et les douleurs.
- Retirez l'aiguille d'un seul mouvement puis frotter le point d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.

Le pharmacien prendra soin de fournir à la patiente le container à Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux (DASRI) pour l'élimination des aiguilles et lui expliquera qu'une fois rempli elle devra le ramener à l'officine et qu'il lui en sera fourni un autre. Les DASRI relèvent d'une filière spécifique de traitement des déchets : En effet, compte tenu de leur caractère potentiellement infectieux, ils doivent être stockés dans des containers particuliers disponibles gratuitement chez le pharmacien.

Ceux-ci sont fabriqués dans un matériau résistant aux perforations et peuvent être fermés, une fois pleins, de manière définitive et inviolable. Ils sont alors collectés dans les officines où ils sont récupérés par un organisme qui va ensuite les incinérer.

1.2.6. Outils d'éducation thérapeutique

Le pharmacien peut donner à la patiente des fiches d'éducation thérapeutique. Il s'agit d'un document regroupant les principales informations concernant la spécialité prescrite : son nom, son rôle, les modalités d'administration, les effets indésirables ou encore la conservation.

Certains réseaux de soins proposent ce type de fiches d'éducation thérapeutique au téléchargement via leur site internet en deux versions :

- Celle s'adressant aux patients
- Celle s'adressant aux professionnels de santé (plus complète).

C'est le cas par exemple du réseau de soin en oncologie et hématologie du Limousin : ROHLim.

Nous proposons ci dessous (figure 38), une fiche d'éducation thérapeutique concernant la choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®) (34) que nous avons élaborée à titre d'exemple dans le cadre de ce travail.

OVITRELLE®

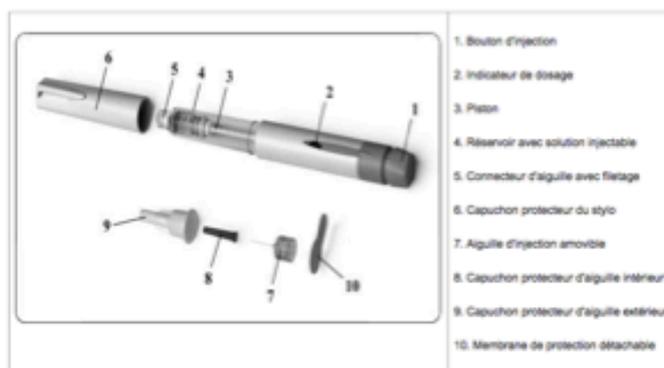
Choriogonadotropine alfa

Forme/Présentation

- Cartouche en stylo prérempli de 0,5ml, dosage à 250 µg
- Aiguille d'injection fournie

Indication

- Déclenchement de l'ovulation



Tampon de la pharmacie

Ce traitement vous a été **personnellement prescrit**, sa posologie est stricte et individuelle, elle a été établie par votre médecin en fonction de vos résultats d'analyse et de vos antécédents.

Pour une efficacité optimale et la bonne réussite du protocole, ce traitement nécessite un **suivi rigoureux**.

Figure 38 : Fiche d'éducation thérapeutique sur l'Ovitrelle® (34).

MODALITES D'ADMINISTRATION

PREPARATION A L'INJECTION



- Lavez vous bien les mains.
- Fixez l'aiguille fournie **AVEC** son capuchon externe en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre.
- Retirez le capuchon externe. Le **CONSERVER** : il permettra d'enlever l'aiguille.
- Si il y a des **bulles d'air** dans le stylo : **Tournez** le bouton d'injection dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à voir **apparaître (+)** dans l'indicateur de dosage.
- **Tapotez** le réservoir, l'aiguille dirigée vers le **haut**.
- **Chassez l'air** en poussant au maximum le bouton d'injection.
- Sélectionnez le dosage **250** en faisant tourner le bouton d'injection.
- Vérifiez l'**absence de particule** dans le réservoir.

INJECTION



- **Changez de site** d'injection **tous les jours**. Nettoyez la zone avec un coton imbibé d'alcool.
- **Vérifiez** la dose sur l'écran d'affichage.
- Pincez la peau, puis introduisez l'aiguille selon un **angle de 45 à 90°**. Injectez le produit **lentement** en maintenant le bouton d'injection enfoncé pendant 10 secondes.
- Si l'écran d'affichage n'affiche pas 0 contactez votre médecin. **N'injectez pas une deuxième fois.**
- Retirez l'aiguille de la peau puis remettez le **capuchon externe**. Dévissez dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.
- **Jetez** l'ensemble stylo + aiguille dans un **container adapté.**
- **Massez** le point d'injection avec une compresse d'alcool.

Figure 38 : Fiche d'éducation thérapeutique sur l'Ovitrelle® (34).

Quand dois-je prendre OVITRELLE® ?

- L'administration doit **suivre le protocole établi** avec votre gynécologue.
- Elle dépend des **échographies de contrôle** et/ou des **prises de sang**.
- **En cas d'oubli** vous disposez de **15 minutes** pour pratiquer l'injection. Au delà il est conseillé de contacter votre gynécologue.

Comment conserver OVITRELLE® ?

- Au **réfrigérateur**.
- A l'**abri de la lumière**.
- Ne pas congeler.
- Utiliser immédiatement après ouverture.

Quels sont les effets secondaires de OVITRELLE® ?

- Réactions locales au point d'injection (douleur, érythème)
 - Appliquez de la **glace** sur la zone douloureuse
- Douleurs abdominales, troubles digestifs
 - Appliquez de la **glace** sur le ventre.
 - Si le médecin vous a prescrit un **antispasmodique**, prenez-le.
 - En cas de **diarrhée** : Evitez les fibres, le café, le lait, l'alcool. Privilégiez les viandes blanches, l'eau et le riz.
- Céphalées
 - Vous pouvez prendre un antalgique type paracétamol (Doliprane®, Dafalgan® ou Efferalgan® par exemple)

 **Si vous présentez des effets indésirables qui vous inquiètent, contactez votre médecin, il vous conseillera sur la conduite à tenir.**

Quel impact aura OVITRELLE® sur ma vie quotidienne ?

- Remplissez le **journal de traitement** fourni avec l'injection
- Vivez **normalement**, pratiquez une activité physique régulière, mangez sainement, sortez prendre l'air et reposez-vous.

Figure 38 : Fiche d'éducation thérapeutique sur l'Ovitrelle® (34).

2. Enquête auprès des pharmaciens d'officine

Afin d'obtenir des données statistiques sur le rôle du pharmacien dans le parcours de soins de la patiente, nous avons mis en place un questionnaire en collaboration avec le Professeur Pierre-Marie Preux, du département de bio-statistiques de la faculté de médecine et de pharmacie de Limoges. L'enquête a été diffusée auprès des 350 pharmacies du Limousin grâce à l'aimable collaboration du Dr Yves Tarnaud, président du conseil de l'ordre des pharmaciens.

2.1. Objectifs

L'objectif de cette enquête est de cibler les améliorations pouvant être apportées dans la prise en charge de l'infertilité par les pharmaciens d'officine. Les items de cette enquête s'intéressent à leurs connaissances sur l'infertilité mais également sur les traitements et leur dispensation. L'analyse des résultats permettra ainsi de mettre en évidence les points importants pouvant être améliorés lors de la formation continue notamment.

2.2. Matériel et méthode

Le questionnaire, qui comprend 17 questions à cocher et 5 questions ouvertes, a été élaboré grâce au logiciel Google Forms.

Il s'agit d'un outil fourni par Google gratuitement pour permettre de réaliser des enquêtes, sondages ou questionnaires en ligne. L'enquête a pu être diffusée par internet car un lien hypertexte lui a été associé que nous avons joint dans l'e-mail envoyé aux pharmaciens.

Ces derniers pouvaient répondre soit directement depuis le mail soit depuis la plateforme Google Forms en suivant le lien.

Les réponses une fois renvoyées étaient directement intégrées dans une «feuille de calcul » pour être ensuite analysées.

L'enquête a été diffusée sur une durée de 14 jours, avec une relance au 7^{ème} jour. Nous avons pu obtenir 33 réponses sur 350 officines soit un peu moins de 10%.

Stérilité féminine et son traitement, rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soins de la patiente

Pour certaines questions plusieurs réponses peuvent être cochées.

***Obligatoire**

Sexe du/des titulaire(s) *

- Homme
- Femme
- Mixte (Si plusieurs titulaires de sexes différents)

Caractéristiques de l'officine *

Localisation

- Rural (<2000 habitants)
- Semi-rural (entre 2000 et 10 000 habitants)
- Urbain (> 10 000 habitants), centre ville

Lieu d'exercice

- Officine de quartier
- Officine de centre commercial

Environnement de l'officine *

Proximité d'un centre de Procréation Médicalement Assistée

- 0-1km
- 1-5km
- 5-10km
- Plus de 10km

Figure 39 : Enquête : Stérilité féminine et son traitement, rôle du pharmacien dans le parcours de soins de la patiente.

A quelle fréquence êtes-vous amené à délivrer une ordonnance concernant un protocole de Procréation Médicalement Assistée (PMA)? *

- Ponctuellement (1 à 2 fois par an)
- Occasionnellement (1 fois par trimestre)
- Régulièrement (1 fois par mois et plus)

Vous sentez vous à l'aise avec ce type de traitements? *

Concernant la stérilité féminine (anatomie, physiologie, étiologies)

- Oui
- Non

Pharmacologie *

Concernant la pharmacologie (spécialités, protocoles)

- Oui
- Non

Dispensation *

Concernant les modalités de dispensation

- Oui
- Non

Si Non, pourquoi?

Figure 39 : Enquête : Stérilité féminine et son traitement, rôle du pharmacien dans le parcours de soins de la patiente.

Connaissez-vous les principaux effets indésirables de ces traitements? *

- Oui
- Non

Connaissez-vous les conseils associés aux protocoles de PMA? *

- Oui
- Non

Les patientes vous semblent-elles en attente de conseils? *

- Oui
- Non

Si oui, les questions les plus souvent posées concernent

- Le traitement médicamenteux (posologies, mode d'administration, observance, effets secondaires)
- Les difficultés psychologiques du traitement (culpabilité, problèmes de couple, anxiété)
- La maternité

Les patientes sont-elles observantes? *

- Oui
- Non

Si Non, pourquoi?

Figure 39 : Enquête : Stérilité féminine et son traitement, rôle du pharmacien dans le parcours de soins de la patiente.

Pensez-vous nécessaire que cette problématique fasse l'objet d'une formation continue au sein de l'équipe? *

- Oui
- Non

Si Non, pourquoi?

Si oui, quels sont les points que vous souhaiteriez voir abordés?

- Physiologie
- Etiologies de l'infertilité
- Bilans d'infertilité
- Thérapeutiques disponibles (molécules, protocoles, effets secondaires)
- Conseils associés
- Comment réagir face à la souffrance psychologique des patients

Est-ce qu'un support de communication type fiche d'éducation thérapeutique (flyer) vous paraît adapté? *

Pour accompagner les patients

- Oui
- Non

Figure 39 : Enquête : Stérilité féminine et son traitement, rôle du pharmacien dans le parcours de soins de la patiente.

Est-ce qu'un support de communication type fiche d'éducation thérapeutique (flyer) vous paraît adapté *

Pour accompagner les patients

- Oui
 Non

Pourquoi?

*

Pour vous accompagner lors de la délivrance

- Oui
 Non

Pourquoi?

Envoyer

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

100 % : vous avez réussi.

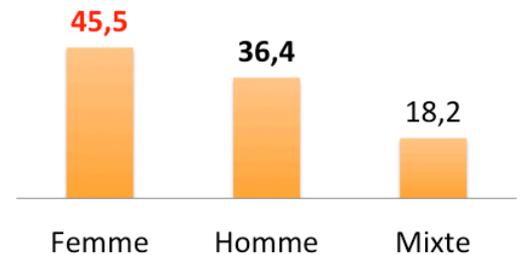
Figure 39 : Enquête : Stérilité féminine et son traitement, rôle du pharmacien dans le parcours de soins de la patiente.

2.3. Résultats

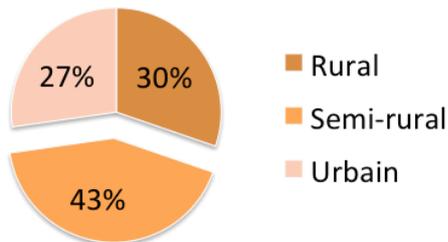
Profil des répondants

	Total
Nombre d'interrogés	350
Nombre de répondants	33
En %	9,43

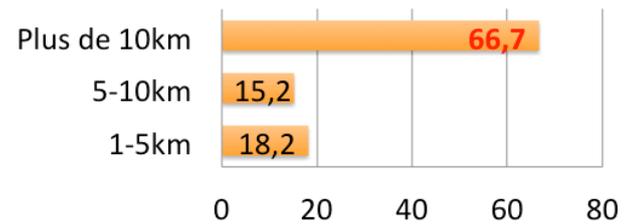
Sexe du/des titulaires



Localisation



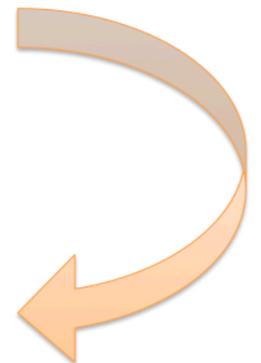
Proximité avec un centre de PMA



Profil des répondants

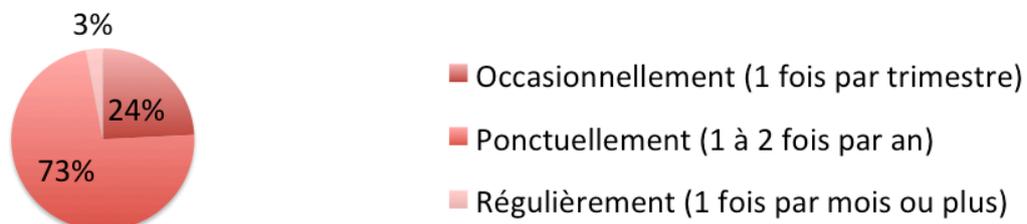
	Total région (%)	Total répondants (%)
Urbain (> 10 000 hab)	34	27
Semi-urbain (2000<pop<10 000)	28	43
Rural (<2000 hab)	38	30

62% des officines urbaines de la région sont concentrées sur Limoges.

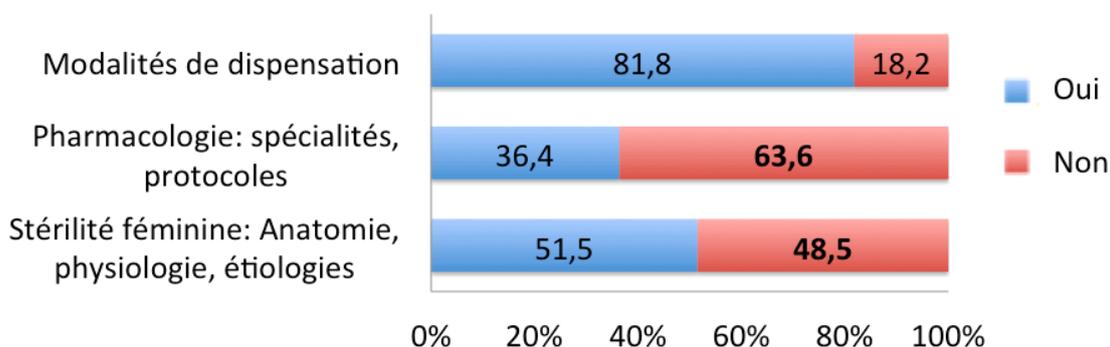


Les pharmaciens face à ce type de traitements

Fréquence de délivrance des ordonnances de PMA

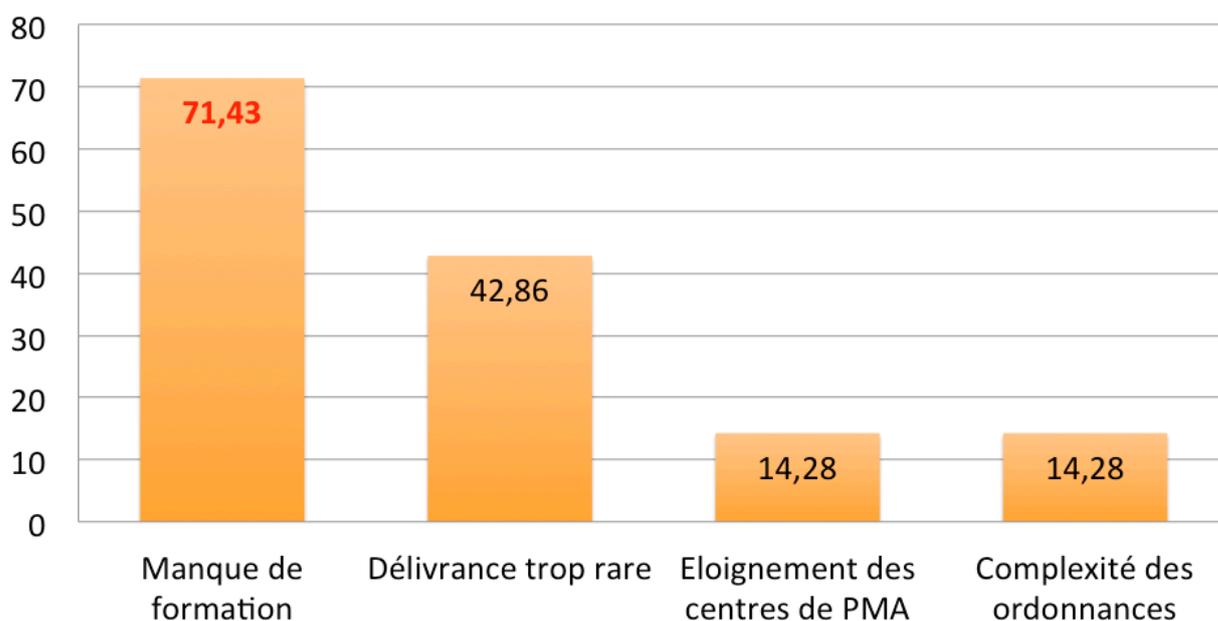


Les pharmaciens sont-ils à l'aise avec:



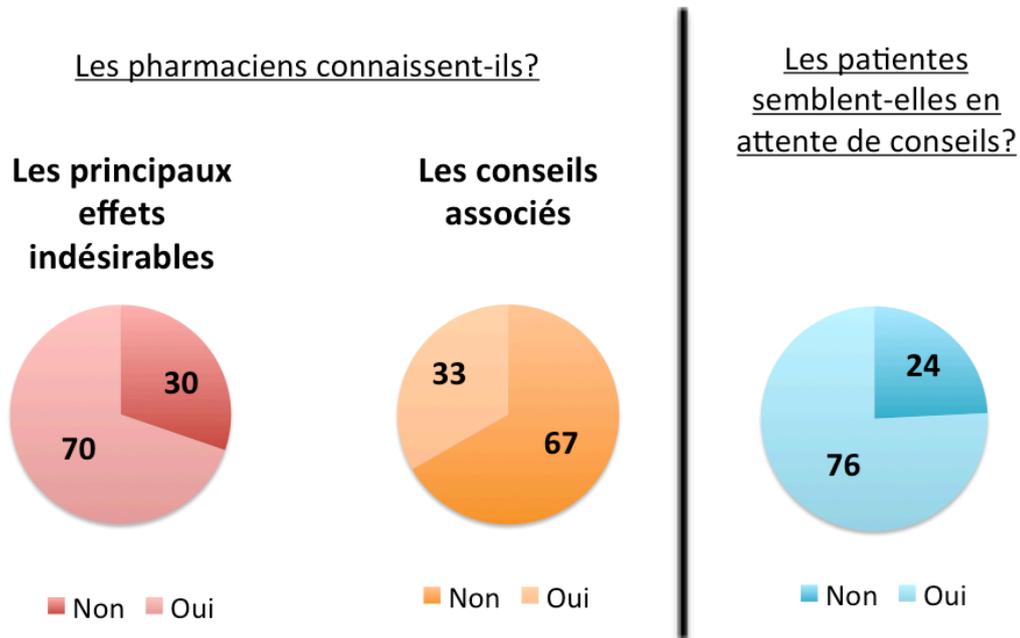
Raisons invoquées

7 pharmaciens (soit 21% des répondants) ayant répondu "non" à l'une des questions précédentes ont expliqué les raisons de ce choix.

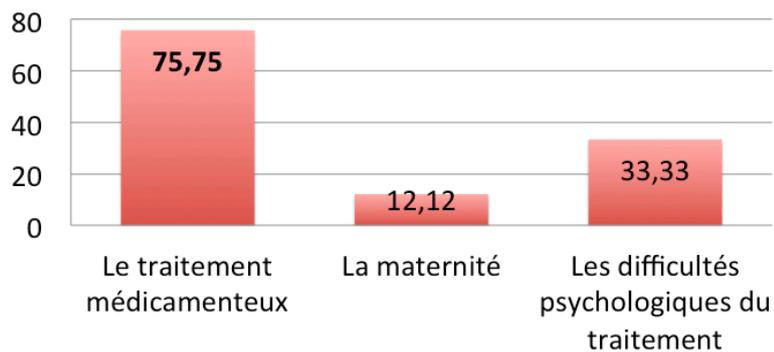


- **100% des pharmaciens** ayant répondu à l'enquête ont considéré que les femmes présentant ce type de traitements sont **observantes**.

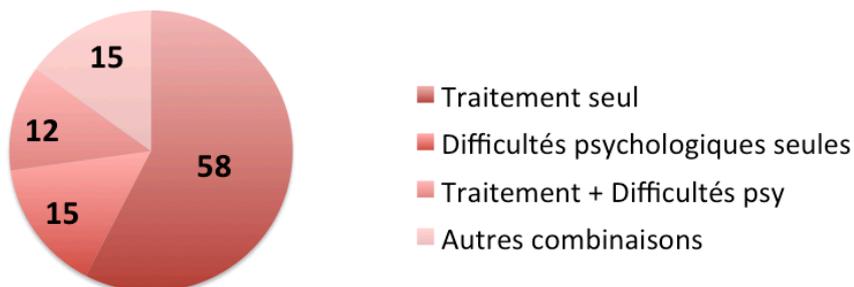
Délivrance et conseils



Les questions les plus souvent posées concernent

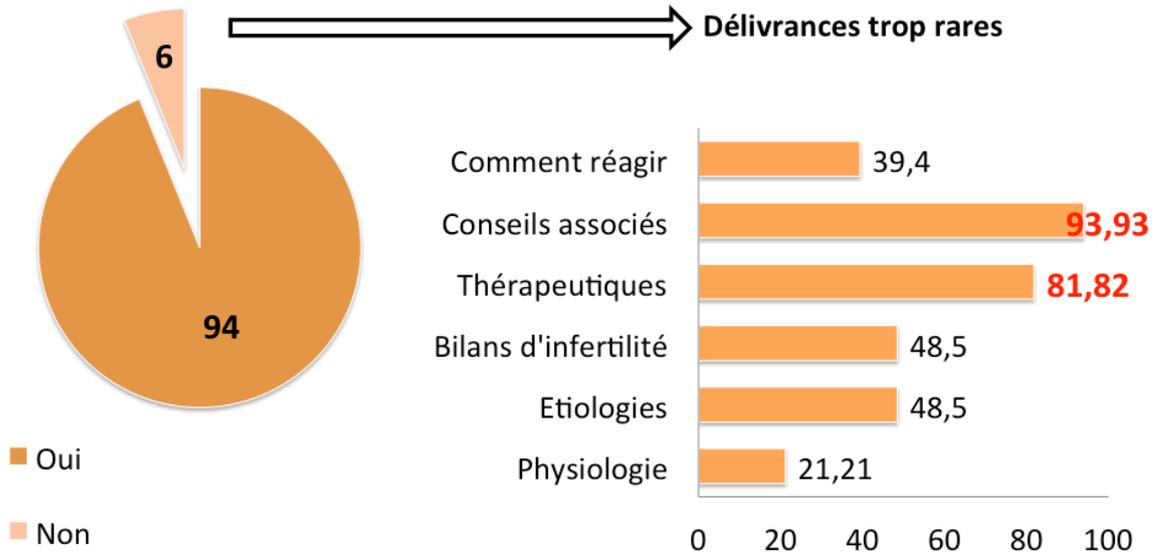


Répartition majoritaire



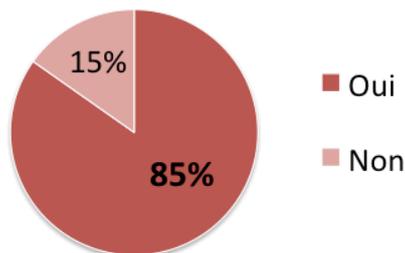
Formation continue sur la stérilité féminine et son traitement

Est-ce nécessaire?



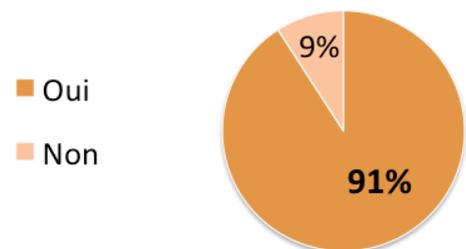
Support de communication

Pour accompagner les patientes



Oui	Non
Appuie/illustre le conseil oral	Déjà trop de documents de ce type
Ouvre le dialogue	Plus adapté aux centres de stérilité
Meilleure lisibilité pour la patiente	
Rassure/aide à comprendre	

Pour accompagner le pharmacien



Oui	Non
Conseil optimal et élaboré	Mieux vaut une formation orale
Evite les oublis dus au manque de pratique	On ne le lit pas ou peu
Meilleure compréhension pour le pharmacien	

2.4. Discussion

- **Préambule**

A la lecture de ces résultats quelques remarques préliminaires s'imposent :

- Tout d'abord, seulement 9,43% des pharmaciens sollicités ont répondu, ce qui relativise grandement la valeur de ces résultats.
- Nous pouvons alors nous demander la raison de ce faible taux de réponse ou du moins émettre quelques hypothèses :
 - Manque de temps
 - Manque d'intérêt pour le sujet / Refus de s'impliquer / Refus de répondre à une enquête
 - Enquête non reçue ou non lue (mauvaise adresse mail, relevé irrégulier du courrier électronique)
 - Réponse hors délai
 - ...
- 66,7% des répondants exercent loin d'un centre de PMA
 - Au travers des réponses on peut penser que plus l'éloignement d'un centre spécialisé est grand plus le besoin de formation se fait sentir.
 - D'après les données de l'agence de biomédecine, mises à jour en octobre 2014 (1) on constate qu'il y a très peu de centres de PMA sur la région. En effet on décompte deux laboratoires à Brive et un à Limoges pratiquant les IUI, mais seul le CHU Dupuytren à Limoges pratique les FIV comme en témoigne la figure 40 ci-après.

ORGANISATION TERRITORIALE DE L'OFFRE DE SOINS

Tableau AMP1 : Nombre de femmes en âge de procréer (18 à 45 ans) en 2012

Limousin	France	%
117110	11772427	1.0%

Tableau AMP2 : Activité d'AMP déclarée en 2012 par centre

Numéro du centre	Ville	Etablissement*	IA	Fécondation in vitro (FIV ICSI TEC)	Don de sperme	Don d'ovocytes	Accueil d'embryons	Préservation de la fertilité	AMP en contexte viral
1901B	BRIVE LA GAILLARDE	LBM BIOREZE BRIVE BERTHELOT	X						
1902B	BRIVE LA GAILLARDE	LABO LEYMARIE LABRO CHAMBON	X						
8701_8701	LIMOGES	C H U DUPUYTREN LIMOGES / C H U DUPUYTREN LIMOGES	X	X				X	
8702B	LIMOGES	LABM BIOLYSS	X						

* La dénomination des établissements correspond à la situation administrative des établissements en 2012
 FIV : Fécondation in vitro ; ICSI : Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ; TEC : Transfert d'embryons congelés



Activité régionale d'assistance médicale à la procréation
 Edition octobre 2014 - Extraction des données mars 2014

Figure 40 : Organisation territoriale de l'offre de soins en Limousin par l'Agence de Biomédecine.(1)

- D'autre part nous pouvons constater que même si les trois secteurs d'activité (urbain, semi-rural et rural) sont représentés, la répartition des répondants n'est pas tout à fait représentative de la réalité.
 - o Les pharmaciens de milieu semi-urbain sont légèrement sur-représentés avec un différentiel d'environ 15%.
 - o Les officinaux de milieu urbain et rural sont, quant à eux, légèrement sous-représentés avec des différentiels respectifs de 7% et 8%.
 - o Nous pouvons supposer que les pharmacies semi-urbaines se trouvent par leur situation géographique dans une position plus sensible que les autres vis à vis du sujet abordé par l'enquête. En effet elles sont :
 - assez proches des centres spécialisés pour être confrontées à des ordonnances de PMA plus souvent que les pharmacies rurales.
 - moins proches que les officines urbaines ce qui ne leur permet pas d'en délivrer régulièrement de façon à acquérir beaucoup d'expérience et d'aisance lors de la délivrance.

- Ce sont des secteurs géographiques où l'on peut supposer que pour des raisons économiques beaucoup de jeunes adultes s'installent et sont donc potentiellement concernés.
- Cette surreprésentation des officines semi-urbaines peut donc éventuellement s'expliquer par le fait que ces pharmaciens se sentent plus concernés par le sujet de cette enquête que les autres et y ont peut-être répondu plus facilement :
 - Les officines rurales ne sont que rarement confrontées à de telles ordonnances. Cela s'explique peut-être par la moyenne d'âge élevée de la population et l'éloignement des centres de PMA.
 - Les pharmaciens urbains, proches des centres spécialisés, sont peut-être plus souvent confrontés à cette problématique et en ont donc une meilleure connaissance. Ils peuvent, en cas de doute, contacter plus facilement les prescripteurs.

Toutes ces remarques nuancent donc l'analyse des réponses reçues et ne donne à cette enquête qu'une valeur indicative. Cependant elle est la première de la sorte effectuée en Limousin et malgré le faible taux de réponses, permet de mettre en avant les points suivants :

- **Les pharmaciens du Limousin délivrent peu d'ordonnances de PMA.** Seuls 3% des répondants en délivrent au moins 1 fois par mois. Avec des traitements complexes par leurs posologies, leurs modes d'administration ou encore leurs modes de conservation, ces rares délivrances ne permettent pas à l'équipe officinale de mettre en pratique ses connaissances, ni même de les entretenir correctement.
- **Les pharmaciens se sentent globalement moins à l'aise avec la pharmacologie et la stérilité féminine.** En effet, si presque 82% des répondants maîtrisent la dispensation, en ce qui concerne les différents traitements ou les protocoles, ce chiffre tombe à 36,4%. De même concernant la physiologie féminine et les étiologies de la stérilité, seuls 51,5% considèrent maîtriser ce domaine.
Il semblerait qu'à près de 71,5% ce manque d'aisance soit lié au manque de formation continue, notamment en ce qui concerne les nouvelles

thérapeutiques. En effet le milieu de la PMA est très dynamique donc les protocoles ainsi que les traitements changent très rapidement. Le manque de pratique (cité par presque 43% des répondants) peut vite entraîner des lacunes qui s'installent durablement si elles ne sont pas comblées par des formations régulières sur le sujet.

Nous pouvons mettre cela en parallèle avec la volonté d'environ 82% des répondants d'être formés sur les thérapeutiques de PMA, ainsi que sur les conseils associés pour 94% d'entre eux. Cela semble tout à fait cohérent compte tenu de ce que nous venons de souligner précédemment, mais l'est d'autant plus si l'on considère que 76% des femmes présentant ce type de traitements vont demander conseil à leur pharmacien avec une ou plusieurs question(s) orientée(s) dans presque 80% des cas sur le traitement médicamenteux.

- **Les pharmaciens plébiscitent l'aide des supports de communication.**

Tant à l'usage des patientes qu'à l'usage des pharmaciens. En effet, pas moins de 91% des répondants trouveraient appropriée et utile la mise à disposition pour le professionnel de santé de fiches thérapeutiques telles que celle proposée précédemment (p128) pour la choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®).

Même si les avis sont légèrement plus nuancés quant à l'utilité de telles fiches à l'usage des patientes, la majorité des répondants considère toutefois à 85% que de tels supports peuvent aider les jeunes femmes.

Il est important de noter que 100% des répondants considèrent que les femmes sont observantes ce qui est à souligner car c'est un point essentiel pour la bonne réussite de tels protocoles de soins.

Par ailleurs un tiers des pharmaciens ayant répondu, reconnaissent être sollicités par les patientes pour des conseils concernant l'impact psychologique que peuvent avoir de tels traitements sur leur vie, ce que l'on peut corréliser aux 39,4% de répondants qui seraient intéressés par une formation portant sur l'aide que l'on peut apporter et comment réagir face à la souffrance psychologique des patients.

Il est à souligner que 9% des répondants mettent en avant le stress des patientes trouvant ainsi les fiches thérapeutiques particulièrement adaptées dans la mesure où

les patientes stressées (et souvent pressées) passant à l'officine ne retiennent pas toutes les informations qui leurs sont apportées. De ce fait elles peuvent lire à tête reposée et en toute confidentialité les conseils fournis : cela peut les rassurer et les aider à comprendre leurs traitements.

A l'issue de cette enquête à laquelle peu de pharmaciens ont répondu, il apparaît que les pharmaciens du Limousin rencontrent peu de patientes suivant un protocole de PMA ; c'est également ce que l'on peut conclure des chiffres donnés par l'agence de biomédecine lors du dernier bilan (1) comme illustré dans la figure 41 ci-après.

ACTIVITE REGIONALE DANS L'ACTIVITE NATIONALE

Tableau AMP5 : Nombre de tentatives par nombre de femmes en âge de procréer par technique en 2012

Origine des gamètes	Technique	Limousin	France
		Nombre de tentative par nombre de femmes en âge de procréer dans la région (pour 10000)	Nombre de tentative par nombre de femmes en âge de procréer en France (pour 10000)
Intraconjugale	Insémination intra-utérine	23.48	46.20
	FIV hors ICSI	12.98	17.83
	ICSI sperme éjaculé	25.28	31.51
	ICSI ponction de spermatozoïdes	1.54	1.68
	TEC	7.94	18.09
Don de sperme	Insémination intra-utérine	0.94	3.29
	FIV hors ICSI	0.17	0.32
	ICSI	0.26	0.72
	TEC	0.09	0.36
	Insémination intra-cervicale	0.00	0.19
Don d'ovocytes	FIV hors ICSI	0.00	0.10
	ICSI	0.00	0.58
	TEC	0.00	0.25
Accueil d'embryons	TEC	0.00	0.12

Figure 41 : Activité régionale en Limousin dans l'activité nationale par l'agence de biomédecine.(1)

L'activité de PMA en Limousin est inférieure à la moyenne nationale. Nous pouvons supposer que cela est notamment lié à la moyenne d'âge de la population limousine, globalement plus élevée que la moyenne nationale. De plus la présence d'un seul centre de PMA pratiquant les FIV sur la région ne facilite pas l'accès aux soins pour les patients.

Conclusion

Le recours à la PMA n'a cessé de croître ces dernières années : lié d'une part au développement de nouvelles techniques et à la découverte de nouvelles thérapeutiques ; et d'autre part à l'augmentation des maternités tardives. Le pharmacien qui est l'un des maillons de ces schémas thérapeutiques souvent complexes, est ainsi de plus en plus sollicité pour délivrer ce type d'ordonnances.

Lorsque les patients doivent faire face à un problème de stérilité et que le couple se trouve au centre de protocoles de soins visant à aboutir à une grossesse, le pharmacien en tant que professionnel de santé est l'un des interlocuteurs de ce parcours. Son rôle est alors d'aider par ses conseils à une meilleure prise en charge de la difficulté et de la complexité de ces traitements, en s'assurant notamment de la compréhension et de l'observance des patients. La prise en charge de la stérilité à l'officine passe alors par la dispensation des ordonnances mais également par l'accompagnement, le soutien et l'écoute dont doit faire preuve le pharmacien à l'égard des couples souvent démunis face à la problématique de la stérilité. Il peut alors les rassurer et répondre à leurs questions qui sont souvent multiples lors de la mise en place des protocoles de soins.

L'enquête que nous avons menée auprès de l'ensemble des pharmaciens d'officine de la région Limousin, malgré le faible taux de réponses obtenues, a souligné que la délivrance de ce type de traitements reste relativement rare en Limousin, ce qui ne permet pas d'entretenir les connaissances acquises au cours des études ni même de se tenir informé des nouveautés thérapeutiques. La nécessité d'une formation continue concernant la stérilité féminine et ses traitements semble plébiscitée par les 10% de pharmaciens ayant répondu, qui voient par là aussi bien une méthode pour répondre au mieux aux attentes des patients, que la possibilité d'entretenir leurs acquis et rester à l'aise lors de la délivrance.

D'autre part l'utilisation de supports de communication tels que des fiches thérapeutiques comme celle proposée pour la choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®) en exemple dans ce travail, semble être une piste intéressante à la fois pour accompagner les patientes mais également pour illustrer les propos et soutenir le pharmacien lorsqu'il délivre une ordonnance.

Il est en effet important de renforcer le lien de confiance existant entre les professionnels de santé et les patients en proposant des outils adaptés et servant l'intérêt de ces derniers.

Références bibliographiques

1. Agence de Biomédecine. Rapport médical et scientifique de l'Agence de Biomédecine [Internet]. 2013. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
2. MARIEB EN. Structure d'un ovaire.
3. MARIEB EN. Vue postérieure des organes génitaux internes de la femme.
4. MARIEB EN. Ovogénèse.
5. Lachaîne R, Marieb E-N. Anatomie et physiologie humaines. Paris: Pearson Education; 2005.
6. Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
7. Caraty A. Le système kisspeptine/GPR54 : la clé majeure du contrôle de la reproduction. *Médecine thérapeutique / Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie*. 2008 Jun 1;10(2):114–22.
8. Nathalie di Clemente, Alice Seroka, Charlotte Sonigo, Alice Pierre, Joëlle Taieb, Michael Grynberg , Inserm U 1133-Univ Paris Diderot-CNRS UMR 8251 Case courrier 7007, 3, rue MA Lagroua Weill-Hallé 75205 Paris cedex 13, France, Hôpital Jean-Verdier, service de médecine de la reproduction, Avenue du 14 juillet, 93140 Bondy, France. L'hormone anti-müllérienne : nouveautés physiologiques et expérimentales chez la femme. 2014;16(1):3–15.
9. Fanchin R, Frydman R, Dewailly D, Decanter C, Collectif. La stimulation ovarienne : Concepts et réalité. Paris: Editions Med'Com; 2012.
10. Lansac J, Guérif F, Barrière P, Bouchot O, Collectif. AMP : L'assistance médicale à la procréation en pratique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2005.
11. Hamamah S, Saliba E, Benahmed M, Gold F. Médecine et biologie de la reproduction: des gamètes à la conception. Elsevier Masson; 2004.
12. Zorn J-R, Savale M. Stérilité du couple. Elsevier Masson; 2005.
13. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum. Reprod*. 1991 Jul;6(6):811–6.
14. Collectif, Blanc B, Porcu G. Stérilité. Paris: Arnette; 2002.
15. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance ovarienne prématurée. Orphanet [Internet]. 2006; Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/InsuffisanceOvariennePrematuree-FRfrPro2307.pdf>
16. Merviel P, Lourdel E, Boulard V, Cabry R, Claeys C, Oliéric M-F, et al. L'insuffisance ovarienne débutante : quels protocoles ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008 Sep;36(9):872–81.
17. Collège national des gynécologues et des obstétriciens français. L'hyperprolactinémie [Internet]. CNGOF; 1996. Available from: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_129_lecomte.pdf
18. Barillier H. Stérilité féminine, Prise en charge actuelle en France [Internet]. Pharmaceutical sciences. Université de Caen; 2007. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00658638>

19. Ministère de la santé. Livret d'information: Stérilisation à visée contraceptive [Internet]. Direction générale de la Santé 14, avenue Duquesne – 75007 Paris Tél. : 01 40 56 60 00 – Fax : 01 40 56 40 56; 2007. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/livret_sterilisation_a_visee_contraceptive.pdf
20. De Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, et al. Facteurs de risque de récurrence des grossesses extra-utérines. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2012 Feb;41(1):55–61.
21. BOUYER J. [Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2003;32:S8–17.
22. Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res*. 2011 Jun;133(6):581–93.
23. Roman H, Rozsnay F, Puscasiu L, Resch B, Belhiba H, Lefebure B, et al. Complications Associated With Two Laparoscopic Procedures Used in the Management of Rectal Endometriosis. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2010;14(2):169–77.
24. Musset R. Classification de Musset [Internet]. Dictionnaire médical de l'académie de médecine; 2015. Available from: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=Musset%20%28classification%20de%29>
25. Rossier M, Bays V, Vial Y, Acharie C. Les malformations utérines: diagnostic, pronostic et prise en charge en 2008. *Rev Med Suisse*. (176):2253–63.
26. Reed CE, Fenton SE. Exposure to Diethylstilbestrol during Sensitive Life Stages: A legacy of heritable health effects. *Birth Defects Res C Embryo Today* [Internet]. 2013 Jun [cited 2015 Mar 12];99(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817964/>
27. Gros C. Le distilbène® : conséquences à la troisième génération. 2012 Aug 30;37.
28. Collège national des gynécologues et des obstétriciens français. Dossier de presse: un bébé quand je veux ou un bébé quand je peux? CNGOF [Internet]. Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/091126_fertilite_doss_presse.pdf
29. Davie E. Un premier enfant à 28 ans. Division Enquêtes et études démographiques, Insee [Internet]. 2012 Oct;(1419). Available from: <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1419/ip1419.pdf>
30. Courbe ménothermique normale [Internet]. 2011. Available from: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-gynecologie/vie_genitale/site/html/2.html
31. Barrand L. Test postcoïtal de Hühner: intérêts et limites [Internet]. CNGOF; 2012. Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/Barrand_test_Huhner.pdf
32. Kaproth-Joslin K, Dogra V. Imaging of Female Infertility: A Pictorial Guide to the Hysterosalpingography, Ultrasonography, and Magnetic Resonance Imaging Findings of the Congenital and Acquired Causes of Female Infertility. *Radiologic Clinics of North America*. 2013 Nov;51(6):967–81.
33. Barillier H. La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France [Internet] [phdthesis]. Université de Caen; 2007 [cited 2015 Mar 15]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00658638/document>
34. Vidal. Vidal 2014 : Le Dictionnaire. Édition : 90e édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2014.
35. Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de la transparence du Lutrelif (r) [Internet]. HAS; 2015. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13801_LUTRELEF_PIS_RI_Avis2_CT13801.pdf

36. HAS. Commission de la transparence Fostimonkit [Internet]. 2013. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13162_FOSTIMONKIT_QDINS_Avis1_CT13362.pdf
37. HAS. Commission de la transparence Gonal [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2009. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/gonal_f_-_ct-7073.pdf
38. HAS. Commission de la transparence Puregon(r) [Internet]. 2005. Available from: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032398.pdf>
39. HAS. Commission de la transparence Luperis (r) [Internet]. Direction de l'Evaluation; 2012. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-11333_LUVERIS_Avis2_CT11333_RI_PIS.pdf
40. HAS. Commission de la transparence Menopur(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2013. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12983_MENOPUR_QDINS_Avis1_CT12983.pdf
41. HAS. Commission de la transparence Pergoveris(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2013. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12914_PERGOVERIS_PIS_RI_Avis2_CT12914.pdf
42. HAS. Commission de la transparence Elonva(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/elonva_-_ct-_8390.pdf
43. HAS. Commission de la transparence Decapeptyl(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2011. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/decapeptyl_-_ct-9628.pdf
44. HAS. Commission de la transparence Synarel(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/synarel_-_ct-6746.pdf
45. HAS. Commission de la transparence Supréfact(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/suprefact_-_ct-7443.pdf
46. HAS. Commission de la transparence Cetrotide(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/cetrotide_-_ct-7478.pdf
47. HAS. Commission de la transparence Orgalutran(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2007. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3785_orgalutran_.pdf
48. Palomba S, Falbo A, Russo T, Orio F, Tolino A, Zullo F. Systemic and local effects of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response. *Hum. Reprod.* 2010 Apr;25(4):1005–13.
49. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD003053.
50. Franik S, Kremer JAM, Nelen WLDM, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD010287.
51. Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozole vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: a phase II, randomized, dose-finding study. *Fertility and Sterility.* 2011 Apr 1;95(5):1720–1724.e8.

52. Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozole single-dose protocol in women with oligo- or anovulatory infertility: results of a randomized phase II dose-response study. *Fertil. Steril.* 2011 Apr;95(5):1725–1729.e1–8.
53. HAS. Commission de la transparence Ovitrelle (r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2009. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/ovitrelle_-_ct_6286.pdf
54. HAS. Commission de la transparence Gonadotrophine chorionique endo [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2008. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/gonadotrophine_chorionique_endo_-_ct_5758.pdf
55. HAS. Commission de la transparence Utrogestan(r) [Internet]. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/utrogestan_-_ct-8002.pdf
56. Pratique de la stimulation ovulatoire par les gonadotrophines | Springer [Internet]. [cited 2015 Mar 9]. Available from: <http://product-page-live-online.live.cf.i.springer.com/fr/book/9782817803975>
57. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, Ruggieri D, et al. Long-term Relationship of Ovulation-Stimulating Drugs to Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Apr 1;23(4):584–93.
58. Diguët A, Habib P, Heilbronner C, Le Faou A, Nizard J, Trosini-Désert V. Texte des recommandations: Grossesse et tabac [Internet]. HAS; 2004. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf
59. Arrêt du tabac: Prise en charge des substituts nicotiques [Internet]. Ameli; 2014. Available from: <http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/l-arret-du-tabac.php>
60. Borgne A, Grangé G. [How can we help pregnant women stop smoking?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003 Feb;32(1 Suppl):1S41–45.
61. Tabac-info-service. Test de Fagerström [Internet]. Available from: https://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/Q1_Fagerstrom.pdf
62. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Mar 20];71(0 1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813308/>
63. Raguz N, McDonald SW, Metcalfe A, O'Quinn C, Tough SC. Mental health outcomes of mothers who conceived using fertility treatment. *Reprod Health.* 2014 Feb 28;11:19.
64. Farahi N, Zolotor A. Recommendations for preconception counseling and care. *Am Fam Physician.* 2013 Oct 15;88(8):499–506.
65. Zerfu TA, Ayele HT. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. *Nutr J.* 2013 Jan 31;12:20.
66. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD004736.
67. Dr Guilherme R. Courbe ménothermique sans traitement [Internet]. Available from: http://mon-gyneco.com/wa_files/courbe_20de_20tempe_CC_81rature_20__28cycle_20naturel_20s_20ans_20traitement__29_20couleurb.pdf
68. Dr Guilherme R. Courbe ménothermique avec traitement [Internet]. Available from: http://mon-gyneco.com/wa_files/courbe_20de_20tempe_CC_81rature_20__28cycle_20sous_20traitement__29_20couleur.pdf

69. Assistance médicale à la procréation [Internet]. [cited 2015 Mar 22]. Available from: <http://www.procreation-medicale.fr/>
70. HAS. Développement professionnel continu, Méthodes et modalités de DPC [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2015. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/liste_methodes_modalites_dpc_decembre_2012.pdf
71. Raguz N, McDonald SW, Metcalfe A, O'Quinn C, Tough SC. Mental health outcomes of mothers who conceived using fertility treatment. *Reprod Health*. 2014 Feb 28;11:19.
72. Baldur-Felskov B, Kjaer SK, Albieri V, Steding-Jessen M, Kjaer T, Johansen C, et al. Psychiatric disorders in women with fertility problems: results from a large Danish register-based cohort study. *Hum. Reprod*. 2013 Mar;28(3):683–90.
73. Bourdel M-C. Y a-t-il un intérêt à proposer la NaProTechnology(tm) dans la gestion de l'infertilité de couple en médecine générale ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences médicales Rangueil; 2013.
74. Hilgers TW. Le système FertilityCare(tm) du modèle Creighton. 5ème édition 2003. Presses de l'Institut du pape Paul VI;
75. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.

Table des illustrations

Figure 1 : Structure d'un ovaire (2).....	p20
Figure 2 : Vue postérieure des organes génitaux internes de la femme (3).....	p21
Figure 3 : Ovogénèse. A gauche, schéma de la méiose. A droite, corrélation avec le développement du follicule ovarique et l'ovulation. (4).....	p26
Figure 4 : Différents stades de la folliculogénèse.....	p29
Figure 5 : Mécanismes de rétroactions modulant la fonction ovarienne (5).....	p31
Figure 6 : Stéroïdogénèse ovarienne (6).....	p34
Figure 7 : Fenêtre de FSH et recrutement folliculaire cyclique asynchrone (9).....	p35
Figure 8 : Corrélation entre les fluctuations hormonales et les modifications structurales de l'appareil génital féminin. (5).....	p37
Figure 9 : Principales étiologies d'infertilité féminine (10).....	p39
Figure 10 : Aspect échographique de l'ovaire dans le cadre du SOPK à J12 du cycle(14)..	p42
Figure 11 : Illustrations de la classification de l'AFS (25).....	p50
Figure 12 : Evolution de l'âge moyen à l'accouchement par rang de naissance de l'enfant (29).....	p55
Figure 13 : Déroulement de la 1 ^{ère} consultation d'un bilan d'infertilité d'après « Stérilité » Bernard Blanc et Géraldine Porcu aux éditions Anette (14).....	p57
Figure 14 : Exemple d'une courbe ménothermique présentant un tracé normal (30).....	p59
Figure 15 : Déroulement de la 2 ^{ème} consultation d'après « Stérilité » Bernard Blanc et Géraldine Porcu aux éditions Anette (10)(14).....	p60
Figure 16 : Hypothèse des effets de la Metformine sur le follicule en développement (48)..	p78
Figure 17 : Protocole progressif standard ou <i>step up standard</i> (56).....	p83
Figure 18 : Protocole progressif à faible dose ou <i>step up low dose</i> (56).....	p84
Figure 19 : Protocole progressif lent à faible dose ou <i>step up chronic low dose</i> (56).....	p85
Figure 20 : Protocole dégressif ou <i>step down</i> (56).....	p86
Figure 21 : Protocole séquentiel ou <i>step up and step down</i> (56).....	p87
Figure 22 : Protocole agoniste long (forme quotidienne) (9).....	p92
Figure 23 : Protocole agoniste long (forme retard) (9).....	p92
Figure 24 : Protocole agoniste court (9).....	p93
Figure 25 : Protocole antagoniste à doses multiples (9).....	p94
Figure 26 : Protocole antagoniste à dose unique (9).....	p95
Figure 27 : Ordonnance de stimulation ovarienne en vue d'une IUI délivrée par le CHU....	p96
Figure 28 : Ordonnance de stimulation ovarienne par un protocole agoniste court.....	p97

Figure 29 : Ordonnance de stimulation ovarienne par un protocole agoniste long.....	p98
Figure 30 : Ordonnance de stimulation ovarienne par un protocole antagoniste.....	p99
Figure 31 : Rôles de l'hCG et du VEGF dans le SHO (56).....	p101
Figure 32 : Test de Fagerström (61).....	p109
Figure 33 : Interprétation des résultats du test de Fagerström (61).....	p110
Figure 34 : Courbe ménothermique sans traitement (67).....	p115
Figure 35 : Courbe ménothermique avec traitement (68).....	p115
Figure 37 : Système de notation des écoulements vaginaux selon le CrMS™ (74).....	p123
Figure 36: Utilisation du <i>Creighton Model System</i> pour obtenir une grossesse (74).....	p124
Figure 38 : Fiche d'éducation thérapeutique sur la choriogonadotrophine alfa (Ovitrelle®) (34).....	p128-130
Figure 39 : Enquête : Stérilité féminine et son traitement, rôle du pharmacien dans le parcours de soins de la patiente.....	p132-136
Figure 40 : Organisation territoriale de l'offre de soins en Limousin par l'Agence de Biomédecine.(1).....	p142
Figure 41 : Activité régionale en Limousin dans l'activité nationale par l'agence de biomédecine.(1).....	p145

Table des tableaux

Tableau 1 : Facteurs modulant la sécrétion de GnRH (6).....	p32
Tableau 2 : Liste (non exhaustive) des médicaments pouvant induire une hyperprolactinémie (6).....	p45
Tableau 3 : Tableau comparatif des classifications des malformations utérines (25).....	p50
Tableau 4 : Score de Insler (10).....	p61
Tableau 5 : Dosages hormonaux et valeurs sémiologiques (33).....	p63
Tableau 6 : Classification des troubles de l'ovulation selon l'OMS (ou <i>WHO World Health Organisation</i>) (9).....	p65



SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Elsa NOUHAUD

**STERILITE FEMININE ET SON TRAITEMENT
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE
PARCOURS DE SOINS DE LA PATIENTE**

(Thèse de Pharmacie soutenue en 2015)

Résumé :

De nombreux couples consultent un spécialiste pour un problème de fertilité ce qui explique que ces dernières années le recours aux techniques de procréation médicalement assistée n'a cessé d'augmenter. Ce domaine est donc en constante évolution avec l'apparition de techniques et thérapeutiques nouvelles. Les traitements étant dispensés à l'officine, le pharmacien est l'un des maillons importants dans le parcours de soins par ses conseils et son rôle dans l'accompagnement des patients. Ce travail commence par un rappel sur l'anatomo-physiologie de l'appareil génital féminin, puis il étudie les étiologies et outils diagnostiques de la stérilité féminine. Ensuite il évoque les différents traitements disponibles en France actuellement ainsi que leurs utilisations détaillées dans les protocoles de stimulation. Ce travail se poursuit en présentant le rôle du pharmacien d'officine face aux traitements de la stérilité féminine. Il présente enfin une enquête effectuée auprès des pharmacies du Limousin ayant pour objectif d'évaluer leurs connaissances sur la stérilité, ses traitements et leurs dispensations afin de cibler les améliorations pouvant être apportées.

Mots-clés :

STERILITE FEMININE
PHARMACIEN D'OFFICINE
INDUCTION D'OVULATION
PROTOCOLES DE STIMULATION
CONSEILS

PARCOURS DE SOINS
ANTAGONISTES DE LA GNRH
GONADOTROPHINES
ENQUETE EN LIMOUSIN
AMP
