

**ORDONNANCE**

**CONSEIL**

**IATROGENIE**

# L'assistance médicale à la procréation

## Evaluez vos connaissances

**VRAI**    **FAUX**

- |          |  |                          |                          |
|----------|--|--------------------------|--------------------------|
| <b>1</b> | Sauf dérogation, la sécurité sociale prend en charge quatre tentatives de FIV.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>2</b> | L'âge de la femme influence grandement le résultat des FIV.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>3</b> | Les analogues de la LH-RH (agonistes ou antagonistes) sont utilisés pour stimuler l'ovulation.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>4</b> | La prescription des gonadotrophines est réservée à certains spécialistes et impose une surveillance particulière durant le traitement.         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>5</b> | Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut se manifester par des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, voire de l'œdème. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>6</b> | Le déclenchement de l'ovulation nécessite une injection par jour d'hCG pendant une semaine.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Réponses page 15

## SOMMAIRE

### **UNE PRESCRIPTION A LA LOUPE** 2

#### Une patiente débutant une FIV

Par Ambre Sala, pharmacien et Vanessa Bloch, maître de conférences en pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Paris-V, responsable du DU gérontologie et pharmacie clinique.

### **PATHOLOGIE** 6

#### L'infertilité en 4 questions

Par Nathalie Belin, pharmacienne, en collaboration avec le Professeur Gérard Tachdjian, Service d'Histologie Embryologie Cytogénétique à l'hôpital Antoine Béchère, Clamart.

### **THERAPEUTIQUE** 8

#### Comment stimuler l'ovulation ?

Par Frédéric Chauvelot, pharmacien hospitalier

#### Point de vue

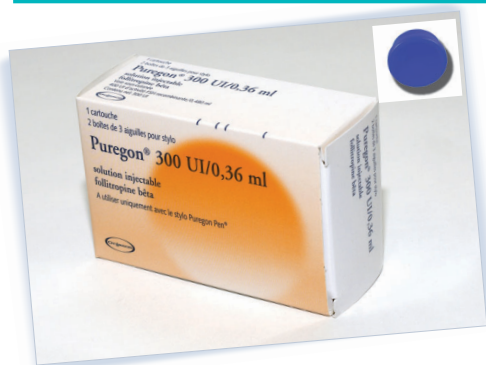
Professeur Gérard Tachdjian, interrogé par Nathalie Belin ..... 13

### **CONSEILS AUX PATIENTS** 14

Par Nathalie Belin, pharmacienne

### **DOCUMENTEZ-VOUS** 15

### **CE QU'IL FAUT RETENIR** 16



une prescription à la loupe



# Une patiente débutant une FIV



**SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE (SHO)**  
complication de la stimulation ovarienne qui survient au cours de la phase lutéale ou en début de grossesse. Augmentation de la taille des ovaires, associée à un épanchement des cavités séreuses.

## Ce que vous savez de la patiente

► Valérie et Jean K, mariés depuis 7 ans n'ont pas d'enfants. Ils sont suivis depuis 3 ans dans un centre spécialisé en reproduction humaine. Valérie vous a confié : « Le problème vient de moi, j'ai les trompes bouchées, sinon chez mon mari tout fonctionne bien. Notre seule chance est de concevoir un bébé par FIV ». Le couple va débuter sa troisième tentative de FIV. Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne l'avait obligé à interrompre la précédente tentative. C'est le mari de Valérie qui réalise les injections prescrites par voie sous-cutanée.

## Ce que le médecin lui a dit

► Le protocole entrepris cette fois est différent. L'utilisation d'un antagoniste de la LH-RH (Orgalutran) associé à de plus faibles doses de Puregon devrait éviter un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

## Sa demande spontanée

► Valérie demande du Nurofen pour des maux de tête.

## DÉTECTION DES INTERACTIONS

Aucune interaction n'est détectée dans cette ordonnance.

## ANALYSE DES POSOLOGIES

Orgalutran est ici administré dès le premier jour de traitement par Puregon et non pas à partir du 6e jour (schéma de l'AMM). Appelé, le médecin explique que ce protocole s'appuie sur de récentes études. Celles-ci ont montré l'intérêt de commencer plus tôt les injections d'antagonistes de la LH-RH en particulier chez les

patientes à risque d'hyperstimulation (ce qui est le cas de Valérie). Dans ce contexte, la posologie d'Orgalutran est justifiée. Les posologies des autres spécialités sont conformes à l'AMM.

## AVIS PHARMACEUTIQUE

### Validité de l'ordonnance

Orgalutran, Puregon et Ovitrelle sont des médicaments dont la prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie, obstétrique, endocrinologie et maladies métaboliques (ce qui est le cas ici). Le remboursement

du traitement implique que Valérie présente une attestation de la Sécurité Sociale confirmant la prise en charge à 100 % des médicaments prescrits dans le cadre de sa stérilité (remboursement, en général, limité à quatre tentatives de fécondation in vitro).

### Stratégie et choix du prescripteur

► La cause de stérilité du couple (stérilité tubaire) rend impossible toute fécondation par les voies naturelles. La stratégie thérapeutique préconisée est donc une assistance médicale à la procréation (AMP) au moyen d'une technique de fécondation *in vitro* (FIV).  
► L'antagoniste de la GnRH (Orgalutran) permet de programmer au mieux le moment de l'ovulation en évitant le pic de LH risquant de déclencher prématurément l'ovulation.

► Puregon participe à la croissance et à la maturation folliculaire des ovaires. Trois injections à 100 UI sont possibles avec les cartouches de 300 UI. Le pharmacien devra donc délivrer 4 boîtes.

► Ovitrelle assure le déclenchement de l'ovulation, puis, la ponction des ovocytes est réalisée 36 heures après.

► Utrogestan est administré lors de la phase lutéale au cours des FIV. La progestérone permet de préparer l'endomètre à la nidation puis assure le maintien de la grossesse (développement placentaire et diminution de la contractilité utérine). Sa prescription par voie vaginale optimise son action tout en réduisant les effets indésirables (sommolence et

## CONTACTER LE MEDECIN

Contacté, le médecin maintient le protocole d'administration d'Orgalutran (hors AMM).

**Pr. Gozlan**

Chef de service  
gynécologie  
Hopital Pradier  
75019 Paris  
Tél. : 08 25 15 12 41  
75 1 99999 8

Le 25 mai 2007

Mlle K. Valérie,  
34 ans, 65 kg 1,65 m

**PUREGON** (cartouches à 300 UI)

100 UI en SC le soir du 2<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour du cycle. Prévoir les quantités pour 10 jours de traitement

**ORGALUTRAN**

Une injection le soir jusqu'à la veille du déclenchement. Prévoir pour 10 jours de traitement

**OVITRELLE**

La date et l'heure d'injection seront précisées le moment venu

**UTROGESTAN 100mg**

2 comprimés le matin et 2 le soir à partir du jour de la ponction  
Traitement pour 15 jours par VOIE VAGINALE. A poursuivre pendant 3 mois par VOIE ORALE en cas de grossesse.



J.-P. GLATIGNY/VSAMU

## Les médicaments prescrits

### Puregon 300 UI/0,36 ml cartouche (follitropine bêta)

- Gonadotrophine humaine d'origine recombinante, hormone folliculo-stimulante.  
- Indiqué en particulier dans le traitement de l'anovulation et pour stimuler la croissance folliculaire dans le cadre des programmes d'assistance médicale à la procréation (AMP).

► Posologie : dans le cadre d'une fécondation in vitro (FIV), une injection sous-cutanée de 100 à 225 UI par jour, en commençant le 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour du cycle. Le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate en ajustant la posologie (habituellement pas au delà de 450 UI/j) en fonction de la réponse ovarienne, en moyenne durant 10 jours (de 5 à 20 jours).

### Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml seringue préremplie (ganirélix)

- Antagoniste de la LH-RH.  
- Indiqué en prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP. Il est utilisé en association à une hormone folliculo-stimulante.

► Posologie : 1 injection sous-cutanée par jour en débutant le 6<sup>e</sup> jour de l'administration de FSH et jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation lorsque l'administration se fait le soir.

### Ovitrelle 250 µg/0,5 ml seringue préremplie (choriogonadotropine alfa)

- Gonadotrophine chorionique (hCG) d'origine recombinante.

- Indiqué dans la stérilité par anovulation ou dysovulation ainsi que dans l'hyperstimulation en vue d'une AMP pour déclencher la maturation folliculaire finale.

► Posologie : une injection de 250 mcg en SC, 24 à 48 h après la dernière administration de gonadotrophines pour déclencher l'ovulation.

### Utrogestan 100 mg capsules molles (progestérone)

- Progestatif.  
- Par voie orale, indiqué en particulier dans les troubles liés à une insuffisance en progestérone. Par voie vaginale, indiqué dans la prévention d'avortement jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse et dans la supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits et au cours des cycles de FIV.

► Posologie : 200 mg (en 1 à 2 prises) à 600 mg (en 3 prises) par jour, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse.

vertiges en partie dus aux métabolites résultant du premier passage hépatique) mais peut induire aussi quelques désagréments pour les patientes (mise en place plus ou moins facile, écoulements possible dans la journée). Pour cette raison sans doute et pour éviter tout problème de compliance durant les trois mois de prescription, le médecin préfère réaliser un relais par voie orale. La prescription de 2 capsules molles de 100 mg (plutôt qu'une à 200 mg) permettra d'adapter la posologie si des effets indésirables apparaissent.

### Modalité de mise en place du traitement

Avant la mise en route d'une technique d'AMP, un interrogatoire détaillé, un examen clinique des deux partenaires et si nécessaire des examens complémentaires sont réalisés. Pour Valérie, les examens complémentaires ont été les suivants : une courbe de température, un test post-coïtal (voir page 6), des dosages hormonaux (FSH, LH, estradiol et prolactine), une échographie pelvienne, une hystérosalpingographie. La coelioscopie a révélé une obstruction tubaire. La réalisation d'un spermogramme chez Jean n'a détecté aucune anomalie.

### Intervention pharmaceutique

### ► Demande spontanée de Nurofen

La demande de Valérie doit être approfondie pour tenter de trouver la raison de ces maux de tête et éliminer une pathologie migraineuse : sont-ils fréquents ? quelle est leur durée, leur intensité, leur localisation ? sont-ils associés à des nausées ? Valérie prend-elle d'autres médicaments ?

Le recours à un AINS en première intention, et d'autant plus si une grossesse débute, n'est pas recommandée. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes ([www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)) préconise le paracétamol, quel que soit le terme de la grossesse et même en prévision d'une grossesse. Une légère augmentation des fausses couches est, en effet, attribuée à l'exposition aux AINS en début de grossesse. Il est donc préférable de lui délivrer du paracétamol à la place du Nurofen.

### ► S'assurer que la patiente possède Puregon Pen

Le stylo Puregon Pen (dispositif médical) permettant l'utilisation des cartouches prescrites n'est pas mentionné sur l'ordonnance. Remboursé par la SS à raison d'un tous les deux ans, il se conserve dans son étui rigide. Vérifier que la patiente le possède déjà.

## SUIVI DU TRAITEMENT

### Dosages et échographies

La stimulation ovarienne nécessite une surveillance médicale stricte, associant dosages d'estradiol et échographies folliculaires dès le 7<sup>e</sup> jour

## une prescription à la loupe

du cycle. Leur fréquence varie ensuite jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Ce monitoring est nécessaire en raison de grandes variations inter- et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. Il permet d'adapter les posologies, de décider du déclenchement par hCG et de diminuer les risques d'hyperstimulation.

Un dosage de bêta hCG est effectué 15 jours environ après le transfert d'embryons. S'il s'avère positif une échographie de contrôle est réalisée dès la 4<sup>e</sup> semaine de grossesse.

**Prise en charge des effets indésirables**

Réactions locales, douleur au site d'injection, kystes, céphalées, troubles gastro-intestinaux, asthénie, syndrome d'hyperstimulation ovarien sont les effets indésirables possibles de ces traitements. De rares cas d'allergie ont été signalés sous Orgalutran.

**CONSEILS À LA PATIENTE**

Il est impératif de respecter le calendrier des examens cliniques et biologiques établi par le médecin.

**Réussir les injections SC**

- ▶ Ne pas utiliser les solutions si elles sont troubles.
- ▶ Se laver les mains à l'eau et au savon et nettoyer le site d'injection avec une compresse imprégnée d'alcool. Laisser sécher une minute. Effectuer l'injection au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou éventuellement du bras.
- ▶ Respecter les horaires d'injection, en particulier pour Ovitrelle (le médecin la prévient en fonction des résultats). Elle est généralement réalisée vers 22 heures de manière à permettre la ponction à l'hôpital à peu près 36 heures plus tard.
- ▶ Changer légèrement le site d'injection pour diminuer les réactions cutanées lors de l'administration concomitante de deux produits (Puregon et Orgalutran) et d'un jour sur l'autre.
- ▶ Sortir les médicaments du réfrigé-

rateur une demi-heure avant l'injection.

**Utiliser le stylo Puregon Pen**

▶ Utiliser une nouvelle aiguille à chaque utilisation (6 aiguilles fournies par boîte).

Utiliser le tableau d'enregistrement des doses pour connaître la quantité de produit restant.

Sélectionner 100 UI avec le sélecteur de dose.

▶ La posologie peut changer au cours du traitement et passer à 200 UI/j. Il convient de s'assurer dans ce cas qu'il reste assez de produit avant l'injection. Dans le cas inverse, mettre une nouvelle cartouche ou réaliser deux piqûres pour que la quantité totale administrée soit équivalente à 200 UI.

**Gérer les effets indésirables**

- ▶ Attirer l'attention sur le risque de somnolence avec Utrogestan.
- ▶ Les douleurs au point d'injection, rougeurs ou gonflement sont transitoires.

▶ Une prise de poids, des douleurs abdominales basses, des nausées, des vomissements nécessitent de contacter immédiatement le gynécologue (risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne).

**Se méfier de l'automédication**

Rappeler que les médicaments en vente libre ne sont pas exempts de risques. Toujours prévenir son pharmacien d'une grossesse éventuelle.

**Respecter les règles de conservation des produits**

- ▶ Orgalutran et Utrogestan se conservent à température ambiante.
- ▶ Puregon doit être conservé à l'officine au réfrigérateur. Avant ouverture, la patiente peut conserver le produit à température ambiante pendant une période unique de 3 mois. Après la première utilisation, la durée de conservation maximale est de 28 jours.
- ▶ Ovitrelle se conserve au réfrigérateur. Il est toutefois possible pour la patiente de le conserver 30 jours à une température ne dépassant pas 25°C (le jeter ensuite). ■






**FECONDEMENT IN VITRO (FIV)**

les différentes étapes sont la stimulation de l'ovulation, le recueil et la préparation des gamètes, la rencontre in vitro des gamètes, la culture embryonnaire puis le transfert des embryons (et/ou leur congélation).

**GNRH**

(Gonadotropin Releasing Hormone) ou gonadolibérine ou LH-RH (Luteinising Hormone Releasing Hormone) hormone peptidique, sécrétée par l'hypothalamus, responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH et de la LH par l'antéhypophyse.

**Plan de prise conseillé**

	8 h	20 h	22 h	Au coucher
Puregon		 à partir du 2 <sup>e</sup> jour du cycle jusqu'à la veille de l'injection d'Ovitrelle		
Orgalutran		 à partir du 2 <sup>e</sup> jour du cycle jusqu'à la veille de l'injection d'Ovitrelle		
Ovitrelle			 le jour indiqué par le médecin	
Utrogestan	 à partir du jour de la ponction			 à partir du jour de la ponction

- ▶ Orgalutran se présente en seringues préremplies à usage unique. Administration par voie SC.
- ▶ Les cartouches de Puregon s'utilisent avec le stylo Puregon Pen. Les posologies seront ajustées en fonction de la réponse ovarienne sur indication du médecin.
- ▶ Ovitrelle : seringue préremplie pour administration SC. Bien respecter la date

et l'heure (généralement vers 22 heures) indiquées par le médecin.

- ▶ Utrogestan : par voie vaginale durant 15 jours puis par voie orale durant 3 mois si la grossesse est confirmée. Par voie orale, la prise du soir sera préférée au moment du coucher pour minimiser les effets indésirables (sensation vertigineuse, somnolence).

# L'infertilité en 4 questions

*La fécondabilité, probabilité de concevoir à chaque cycle, varie autour d'une moyenne de 25 % à l'âge de 25 ans. On parle d'infertilité, incapacité à concevoir, lorsqu'un couple qui a des rapports non protégés, suffisamment réguliers et fréquents (2 à 3 par semaine en période d'ovulation) n'arrive pas à concevoir d'enfant au bout d'un à deux ans. La stérilité est une infertilité définitive.*

## QUELLES SONT LES CAUSES FÉMININES ?

### Les anomalies de l'ovulation

Elles sont la cause la plus fréquente d'infertilité. L'hyperprolactinémie et le syndrome des ovaires polykystiques sont fréquemment retrouvés en cas de dysovulation. L'anovulation peut être liée à un hypogonadisme congénital ou acquis (ménopause précoce, chimio et/ou radiothérapies...). L'anorexie ou des facteurs psychogènes peuvent également induire l'arrêt des sécrétions hypophysaires.

### Les obstacles mécaniques

Au niveau des trompes ou de l'utérus, ils peuvent être la conséquence d'infections génitales ou survenir à la suite de manœuvre gynécologique (après grossesse extra-utérine, post-partum, IVG). L'obstacle utérin peut avoir aussi pour origine une malformation, des polypes ou un fibrome.

### Les causes cervicales

La glaire cervicale peut être sécrétée de façon inadéquate (quantité, qualité, pH, présence d'anticorps anti-spermatozoïdes) suite à des dysfonctionnements des glandes endo-cervicales, à des infections ou à des traitements de lésions du col de l'utérus (conisation, électro-coagulation).

### L'exposition in utero au Distilbène

Elle est responsable de malformations de l'utérus et d'anomalies de la glaire cervicale.

### L'endométriose

Elle correspond à l'implantation et au développement en situation ectopique (péritoine pelvien, ovaires) de cellules endométriales. Elle est responsable d'infertilité dans les formes graves.

## QUELLES SONT LES CAUSES MASCULINES ?

### L'azoospermie

► L'azoospermie sécrétoire correspond à l'absence de sécrétion de spermatozoïdes par les testicules. Elle peut être d'origine constitutionnelle ou être la conséquence d'un traitement anticancéreux ou d'une cryptorchidie.

► L'azoospermie excrétoire est due à l'obturation des voies excrétrices alors qu'il existe une production normale de spermatozoïdes. L'origine peut être des séquelles d'infection, des séquelles chirurgicales ou des anomalies congénitales (comme dans la mucoviscidose où il existe une obstruction des canaux déférents).

### Les oligoasthénotéatozoospermies (OAT)

Elles constituent des situations très courantes dont les étiologies sont diverses (prostatite, urétrite, exposition à des toxiques, maladies endocriniennes, varicocèle, anomalies génétiques).

## QUEL BILAN POUR LE COUPLE ?

Le bilan minimal du couple infertile ou stérile comprend une hystérogamie, un dosage hormonal, des

courbes de température, un spermogramme et un test de Hühner. Une hystérogamie anormale et/ou une stérilité prolongée impose la réalisation d'une coelioscopie.

### Le bilan féminin

A l'examen clinique et à l'interrogatoire, qui explore l'histoire de la vie génitale (âge des premières règles, régularité des cycles, notion d'algies pelviennes, les antécédents gynécologiques), s'ajoutent des examens complémentaires, systématiques ou non.

► La courbe de température précise l'existence d'une ovulation la veille de la montée thermique. La température rectale se prend tous les matins avant le lever.

► Le test post-coïtal ou test de Hühner vise à apprécier au microscope la qualité de la glaire cervicale et évalue la mobilité et la survie des spermatozoïdes dans les sécrétions génitales féminines en période ovulatoire.

► Les dosages hormonaux sériques réalisés sont les dosages de la progestérone, estradiol, FSH, LH, prolactine, inhibine B et hormone Anti-Müllérienne (AMH). Hormis la progestérone dosée en deuxième partie du cycle, les dosages hormonaux s'effectuent entre le 2ème et le 4ème jour du cycle en dehors de tout traitement.

► L'échographie (couplée à l'étude Doppler des vaisseaux utéro-ovariens), l'hystérosalpingographie (HSG) et l'hystérocopie visualisent ou explorent la cavité utérine et/ou ses annexes.

## LES CHIFFRES

► Dans les pays industrialisés : près de 15% des couples consultent au moins une fois dans leur vie pour une difficulté à concevoir.

► Origine de l'infertilité : féminine dans environ 30 % des cas, masculine dans 20 % des cas, mixte dans 40 % des cas, et de cause indéterminée dans un peu plus de 10 % des cas.

► Répartition des méthodes d'AMP en 2004 en France : 50 000 cycles d'insémination artificielle, 50 000 cycles de fécondation in vitro et 10 000 cycles de transfert d'embryons congelés.

► La cœlioscopie est l'examen clé du bilan anatomique pelvien. Elle est souvent nécessaire en raison de la découverte d'une anomalie sur l'HSG ou en raison de la négativité du bilan anatomique de stérilité. Outre son rôle diagnostique, elle permet dans le même temps un geste thérapeutique si nécessaire.

► Le caryotype est réalisé dans le cadre d'une aménorrhée primaire ou de fausses couches à répétition.

► La biopsie de l'endomètre est de moins en moins pratiquée.

### Le bilan masculin

► Le spermogramme est la base de la démarche diagnostique biologique. Il doit toujours être répété dans le temps à quelques mois d'intervalle car les variations inter- et intra-individuelles sont importantes. Il mesure la concentration, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes, le volume et le *pH* de l'éjaculat.

► Le spermocytogramme (examen morphologique des spermatozoïdes) et la spermoculture (examen bactériologique du sperme) sont également réalisés. Un bilan hormonal et des explorations complémentaires peuvent être entreprises (caryotype,

microdélétion du chromosome Y).

### Les sérologies

Les sérologies HIV, hépatites B et C et syphilis sont obligatoires.

## QUELLES SONT LES PRINCIPALES TECHNIQUES D'AMP ?

### Les rapports programmés

Les rapports programmés constituent l'option thérapeutique la plus simple. Ils supposent un bilan spermatique normal, la perméabilité des deux trompes et la positivité du test post-coïtal.

Ils peuvent s'effectuer sans traitement préalable ou après une stimulation légère.

### L'insémination artificielle

► L'insémination artificielle intra-utérine (IAU) est proposée aux couples présentant un bilan similaire ou en cas de test post-coïtal négatif ou faiblement positif. Elle consiste à injecter, le jour de l'ovulation, dans la cavité utérine, les spermatozoïdes (issus du sperme préparé en laboratoire) et recueillis après une abstinence de 3 à 5 jours.

► La stimulation ovarienne qui pré-

cede l'insémination vise à obtenir deux voire trois follicules matures.

### La fécondation *in vitro*

► La fécondation *in vitro* (FIV) est indiquée dans de nombreuses causes d'infertilité féminine et/ou dans certaines OAT chez l'homme ou encore après plusieurs échecs d'IAU.

► La stimulation ovarienne a pour objectif l'obtention de 7 ou 8 ovocytes matures de manière à disposer de 2 ou 3 embryons de bonne qualité. Les ovocytes, prélevés par ponction folliculaire par voie transvaginale (sous anesthésie générale le plus souvent), sont mis en contact *in vitro* avec les spermatozoïdes préparés. Au bout de 48 à 72 heures, voire plus en cas de culture prolongée (5 jours), les embryons sont transférés *in utero*.

► Dans la FIV avec micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), un seul spermatozoïde est injecté à l'aide d'une micropipette dans l'ovocyte. Cette technique est utilisée dans certaines stérilités masculines.

► Dans la FIV conventionnelle en revanche, la sélection du spermatozoïde fécondant reste naturelle.

### Les dons de gamètes

Les dons de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes) et d'embryons ont pour indication certaines stérilités féminines et/ou masculines ou encore un risque génétique.

### Le diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic génétique préimplantatoire s'adresse à des patients porteurs d'anomalies chromosomiques ou de mutations géniques ayant un risque élevé de transmettre une maladie héréditaire grave et incurable.

Après stimulation et ponction ovarienne, la fécondation est réalisée par ICSI. L'examen génétique de l'embryon s'effectue habituellement le troisième jour de culture *in vitro*. ■



#### CONISATION

ablation d'un fragment pré-cancéreux du col de l'utérus en forme de cône.

#### CRYPTORCHIDIE OU ECTOPIE

TESTICULAIRE  
existence d'un testicule en position anormale, en dehors de la bourse.

#### OAT

elles peuvent regrouper une oligozoospermie, une asthénozoospermie et une tératozoospermie.  
Oligozoospermie : nombre de spermatozoïdes inférieurs à 40 millions par éjaculat.  
Asthénozoospermie : nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs inférieurs à 40 %.  
Tératozoospermie : présence de plus de 70 % de formes anormales.

#### VARICOCELE

dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique et du scrotum.

#### INHIBINE B ET AMH

marqueurs témoins de la réserve ovarienne.  
Normales :  
Inhibine B > 45ng/ml  
AMH : de 0,1 à 40 ng/ml (valeurs élevées de meilleur pronostic).

## Quels sont les facteurs de risque ?

► Un poids trop faible ou une obésité sont responsables de troubles de l'ovulation.

► Le tabac, l'alcool et la drogue peuvent perturber la fertilité des hommes et des femmes. Les bains chauds, le sauna altèrent la spermatogénèse.

► L'âge joue un rôle important chez la femme : la fécondité diminue dès 30 ans.

► Certaines situations professionnelles peuvent présenter un risque pour la fertilité masculine : les radiations, les micro-ondes, la chaleur (sidérurgie), les métaux (plomb, mercure, manganèse, composés chromés), les herbicides et pesticides.

► Les médicaments : les nitrofuranes, la salazopyrine et le kétoconazole entraînent des altérations quantitatives ou qualitatives de la spermatogénèse. D'autres sont responsables de troubles de la sexualité (libido, éjaculation) et/ou de la spermatogénèse : les médicaments du système nerveux central (IMAO, lithium, sulpiride, métoclopramide, les neuroleptiques, les anticonvulsivants...), les stéroïdes, certains antihypertenseurs et certains hypocholestérolémiants.

# Comment stimuler l'ovulation?

*L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) consiste à favoriser la rencontre des gamètes mâles et femelles afin d'optimiser les chances de fécondation après induction ou stimulation de l'ovulation. Que cette fécondation se fasse par rapports sexuels programmés, par insémination artificielle ou par fécondation in vitro, elle fait toujours suite à une stimulation ovarienne.*

L'objectif thérapeutique est d'amener un ou plusieurs follicules à maturité. La croissance folliculaire proprement dite est provoquée par l'administration de gonadotrophines (FSH, LH) ou d'anti-estrogènes. Lorsqu'un ou plusieurs follicules matures sont obtenus, l'ovulation est déclenchée par une injection unique d'hormone chorionique gonadotrope (hCG). Les analogues structuraux de la LH-RH permettent de contrôler la phase de stimulation : ils sont utilisés pour prévenir l'ovulation spontanée induite par le pic de LH (lui-même engendré par la sécrétion ovarienne d'œstradiol). La folliculogénèse obtenue est ainsi de meilleure qualité et le recrutement folliculaire augmenté.

## LES ANALOGUES DE LA LH-RH

Les analogues structuraux de la LH-RH servent à interrompre momentanément la communication de l'axe ovaire/hypothalamo-hypophyse (phase de désensibilisation). Ils agissent en se fixant sur les récepteurs à la LH-RH, inhibant ainsi l'action de l'hormone hypothalamique.

### Les agonistes de la LH-RH Propriétés et mode d'action

► Les agonistes de la LH-RH sont, comme la LH-RH naturelle, des décapeptides. Ils ont été modifiés afin d'augmenter la stabilité et l'affinité pour les récepteurs. Ils sont utilisés sous forme injectable ou sous la forme de spray nasal. Nafaréline,

buséreléline et triptoréline sont les trois principes actifs de cette classe utilisés.

► Ils agissent en provoquant une libération massive de LH et de FSH dans les 48 premières heures (effet « flare-up »). La poursuite du traitement conduit à une diminution des taux de FSH et de LH (phase de désensibilisation) permettant d'assurer le blocage de l'ovulation naturelle.

### Utilisation

Les agonistes de la LH-RH s'administrent généralement à partir du deuxième jour du cycle jusqu'à la veille du jour de déclenchement de l'ovulation. Le rythme est, selon la spécialité retenue, d'une à deux injections SC par jour, ou de 2 à 4 pulvérisations nasales (Synarel). La forme à libération prolongée (Décapeptyl LP) ne nécessite qu'une seule administration par voie IM le 2ème jour du cycle.

### Effets secondaires

Des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, une diminution de la libido sont liées au blocage hypophysio-ovarien.

### Les antagonistes de la LH-RH Propriétés et mode d'action

Les antagonistes de la LH-RH inhibent l'action de la gonadolibérine en se fixant sur ses récepteurs et en les bloquant. Ils ne provoquent pas de libération initiale de LH ni de FSH contrairement aux agonistes. Deux

représentant de cette classe sont commercialisés : cétrorélix (Cetrotide) et ganirelix (Orgalutran).

### Utilisation

► Cetrotide s'injecte en sous-cutané au niveau de la paroi abdominale inférieure. La forme à 0,25 mg s'administre une fois par jour, le matin ou le soir. Si l'administration a lieu le matin, le traitement débute le 5ème ou le 6ème jour de stimulation par les gonadotrophines et se poursuit jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation inclus. Si l'administration a lieu le soir, le traitement commence le 5ème jour de la stimulation ovarienne et se poursuit jusqu'à la veille au soir du jour de déclenchement de l'ovulation.

La forme à 3 mg ne nécessite qu'une injection, le 7ème jour de la stimulation ovarienne, éventuellement complétée (si la croissance folliculaire n'est pas suffisante) par des injections journalières supplémentaires à 0,25 mg.

► Orgalutran s'administre à raison de 0,25 mg par jour, en sous-cutané, à partir du 6ème jour de l'administration de FSH. L'injection s'effectue au même moment que la FSH mais en des sites d'injections différents. Elle peut se faire le matin ou le soir selon le même protocole que Cetrotide.

### Effets secondaires

Ils sont mieux tolérés que les agonistes. Des réactions au point d'injection, des céphalées et des nausées peuvent survenir. De rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été décrits.

**LES GONADOTROPHINES****Propriétés**

Les gonadotrophines assurent la croissance folliculaire dont le but est d'obtenir un ou plusieurs ovocytes de qualité. Une surveillance particulière est nécessaire durant le traitement (dosages fréquents du taux d'estradiol et échographies des ovaires). Les molécules utilisées sont d'origine urinaire ou produites par génie génétique (recombinants). L'extrême pureté de ces derniers permet à priori de raccourcir la durée de la stimulation.

Les posologies employées dépendent de la technique retenue : l'obtention d'une croissance folliculaire multiple (FIV) nécessite des posologies supérieures à celles requises pour la maturation d'un à deux follicules.

**Les différentes molécules****La ménotropine ou hMG (Ménopur)**

D'origine urinaire, elle est la seule association d'hormones folliculo-stimulantes : LH et FSH. Le traitement, débuté à une posologie comprise entre 75 et 150 UI/j, est ajusté individuellement en fonction de la réponse ovarienne jusqu'à une posologie de 300 UI/j si nécessaire.

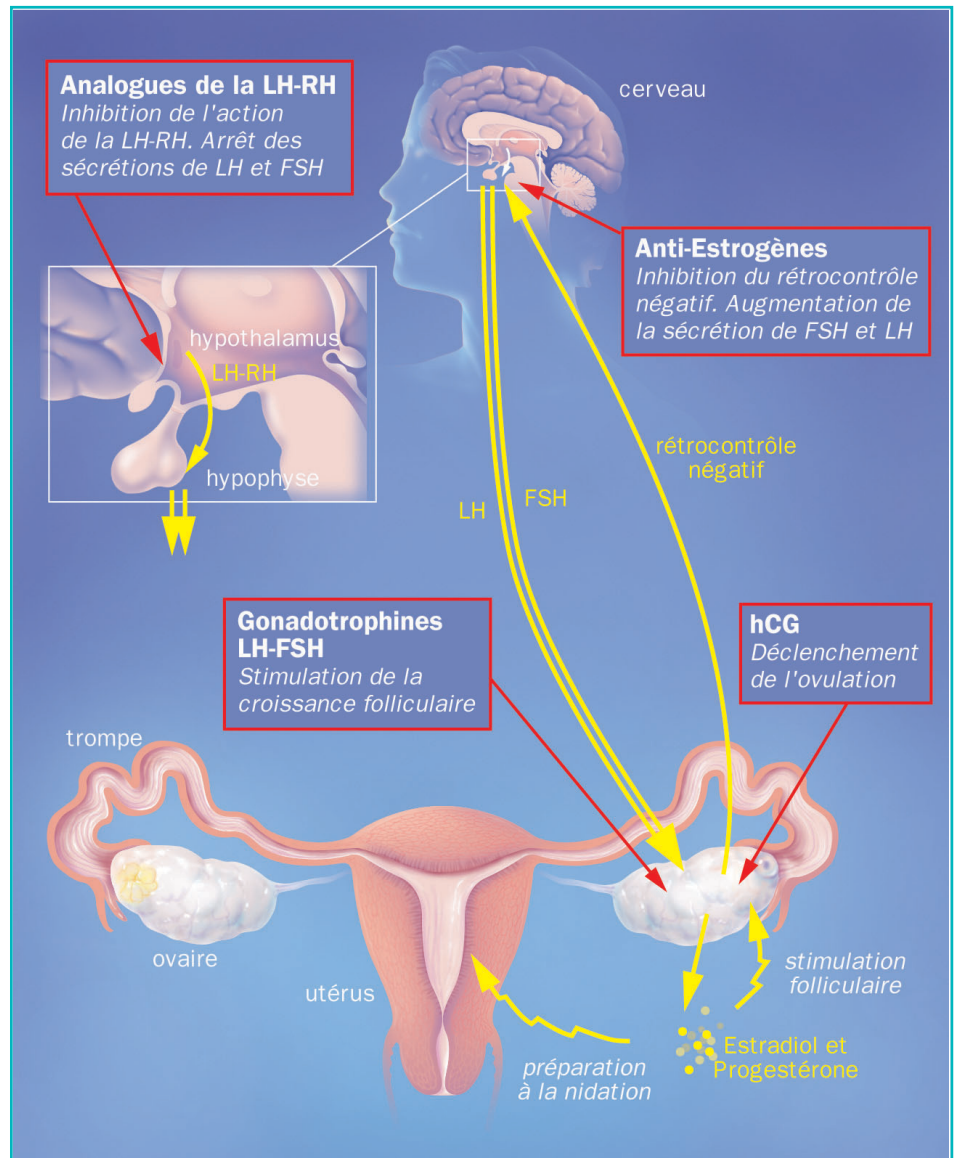
**Les FSH**

Trois spécialités sont disponibles. L'urolutropine (Fostimon) d'origine urinaire, la follitropine alfa (Gonal-F) et la follitropine bêta (Puregon) produites par génie génétique possèdent des propriétés équivalentes.

► Pour Fostimon et Gonal-F, et selon les protocoles utilisés, la dose initiale est comprise entre 75 et 225 UI/j, puis ajustée individuellement sans dépasser 450 UI/j.

► La dose initiale de Puregon est comprise entre 50 et 225 UI/j. Les doses d'entretien vont ensuite de 75 à 375 UI/j.

► Ces trois médicaments s'utilisent par voie sous-cutanée. Puregon et Fostimon peuvent aussi être admi-

**Sites d'action des médicaments utilisés en AMP**

La LH-RH est sécrétée physiologiquement de manière pulsatile. Elle déclenche les sécrétions hypophysaires de FSH et de LH. La sécrétion de LH-RH est notamment modulée par la concentration en estradiol (rétrocontrôle négatif).

- Les anti-estrogènes (citrate de clomifène) bloquent les récepteurs aux estrogènes au niveau de l'axe hypothalamus/hypophyse. Ils inhibent ainsi le rétrocontrôle de l'estradiol ce qui entraîne une élévation de FSH puis de LH susceptible de déclencher l'ovulation.
- Après une phase initiale de stimulation, l'administration prolongée des analogues agonistes de la LH-RH entraîne une inhibition de la sécrétion de FSH et de LH (phase de désensibilisation) et par conséquent une inhibition des sécrétions ovariennes. Les antagonistes de la LH-RH se fixent sur les récepteurs hypophysaires de la LH-RH et inhibent ainsi son action.
- Les gonadotrophines et l'hCG agissent au niveau des ovaires.



## thérapeutique

### Principales contre-indications

Bien évidemment, grossesse et allaitement pour tous les médicaments

- ▶ Antagonistes de la LH-RH : insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère.
- ▶ Gonadotrophines : tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, tumeur du sein ou de l'ovaire.
- ▶ Clomifène : affection hépatique sévère, hémorragies gynécologiques, tumeur hormono-dépendante, kystes ovariens, troubles visuels sous traitement.
- ▶ hCG : tumeur de l'hypophyse, de l'ovaire ou du sein, dystrophie ovarienne.

nistrés par voie intramusculaire.

- ▶ Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, il est possible de dissoudre jusqu'à trois flacons de poudre de 75 ou 150 UI de Fostimon dans 1 ml de solvant. Il est aussi possible de dissoudre jusqu'à 3 flacons de poudre de Gonal-F 75 UI dans 1 ml de solvant (mais pas la forme à 450 UI, ni à 1050 UI). Par ailleurs, sous Puregon, en cas de passage de la forme flacon à la forme stylo, il faut noter le fait que le stylo délivre environ 18% de principe actif en plus à dose équivalente. Un ajustement de posologie peut alors être nécessaire.

### La lutropine alfa (Luvéris)

Il s'agit de la seule spécialité de LH commercialisée. Elle s'administre quotidiennement en sous-cutané en association à la FSH. La dose usuelle de départ est de 75 UI/j, le traitement pouvant être débuté à tout moment du cycle. La stimulation peut durer jusqu'à 5 semaines. Il est possible de mélanger Luvéris et Gonal-F dans la même seringue. Dans ce cas, Luvéris doit être reconstitué en premier.

### Effets secondaires

Des réactions locales au point d'injection, des douleurs abdominales, des maux de tête peuvent survenir.

### LES ANTI-ESTROGÈNES

- ▶ Les anti-estrogènes engendrent une stimulation ovarienne modérée. Ils se lient aux récepteurs aux estrogènes au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, empêchant le rétrocontrôle négatif et accroissant ainsi la sécrétion de FSH et de LH.
- ▶ Le médicament de cette classe, le citrate de clomifène (Clomid, Pergotime), est prescrit à la posologie de 50 à 100 mg/j (voire 150 mg/j) durant 5 jours en débutant entre le 2ème et le 5<sup>e</sup> jour du cycle. Il peut être associé aux gonadotrophines. Il est essentiellement indiqué en première intention, en vue de rapports programmés ou d'une insémination artificielle, lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire fonctionne et que les ovaires ont un capital folliculaire suffisant.
- ▶ Ses principaux effets secondaires sont des troubles visuels, des bouffées de chaleur et une intolérance digestive.

### LES GONADOTROPHINES CHORIONIQUES (hCG)

- ▶ L'hCG présente une parenté structurale avec la LH. Utilisée en injection unique, elle mime le pic naturel de LH, induisant ainsi le déclenchement de l'ovulation.
- ▶ Deux spécialités sont disponibles : la gonadotrophine chorionique

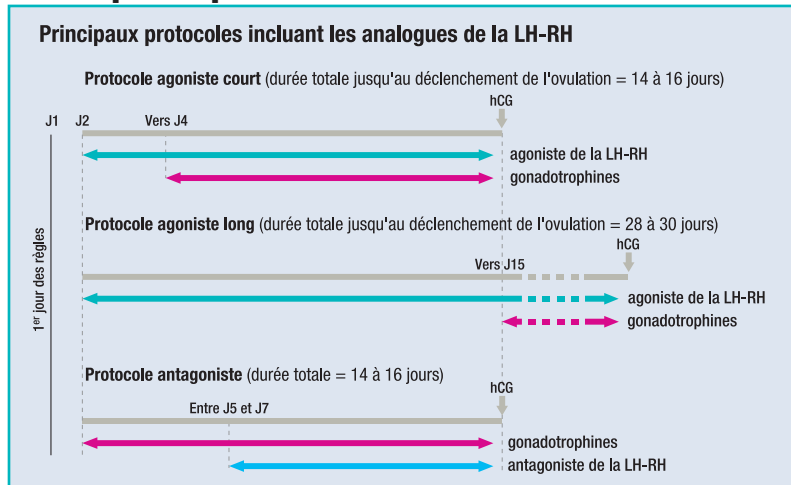
(Gonadotrophine chorionique Endo), extraite de l'urine de femme enceinte et la choriogonadotropine alfa (Ovitrelle), produite par génie génétique.

- ▶ La posologie de Gonadotrophine chorionique Endo est de 3.000 à 10.000 UI par voie IM, celle d'Ovitrelle est de 250 µg en SC. L'injection a lieu 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines ou après obtention d'une croissance folliculaire adéquate.

### STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- ▶ Le protocole choisi doit tenir compte de l'âge de la femme, de la durée de l'infécondité et des traitements antérieurs.
- ▶ Les analogues de la LH-RH sont employés dans le cadre d'une FIV conventionnelle, d'une FIV par ICSI ou d'une insémination artificielle. Les antagonistes de la LH-RH qui entraînent un blocage immédiat de l'ovulation sont utilisés à partir du 5<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> jour de stimulation par la FSH.
- ▶ L'emploi des agonistes de la LH-RH peut se faire selon deux grands types de protocoles :
  - Dans un protocole long (le plus utilisé en France), la phase de désensibilisation débute avant la mise en route des injections de gonadotro-

## Principaux protocoles utilisés



## Les médicaments de la stimulation ovarienne

DC	Spécialité	Forme	Posologie	À retenir
<b>Agonistes de la LH-RH</b>				
Triptoréline	Décapeptyl	Injection SC à 0,1 mg/ml	0,1 mg/j	Conserver à T° ambiante
Buséréline	Décapeptyl LP Suprefact	Injection IM à 3 mg Injection SC à 1 mg/ml	3 mg en une seule injection 300 µg (0,3 ml) 2 fois/j	Conserver à T° < 25 °C Conserver à T° < 25 °C. Une fois ouvert, se conserve 10j à T° ambiante
Naféréline	Synarel	Pulvérisation nasale à 200 µg/dose 60 doses	1 à 2 pulvérisations nasales matin et soir, soit 400 à 800 µg/j	Conserver à T° ambiante Si posologie à 400 µg/j, pulvérisation dans 1 narine le matin et dans l'autre le soir
<b>Antagonistes de la LH-RH</b>				
Cétrotorélix	Cetrotide	Injection SC à 0,25 et 3 mg (seringues et aiguilles fournies)	0,25 mg/j à partir du 5e ou 6e j de stimulation ou 3 mg en 1 fois le 7e j de la stimulation	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Conserver à T° < 25 °C - Première injection sous surveillance médicale (risque d'hypersensibilité)
Ganirelix	Orgalutran	Seringue préremplie pour injection SC à 0,25 mg	0,25 mg/j à partir du 6e j de stimulation	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Conserver à T° ambiante
<b>Gonadotrophines</b>				
Ménotropine ou hMG (FSH et LH)	Menopur	Injection SC ou IM à 75 UI de LH et 75 UI de FSH	75 à 300 UI/j	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) et à l'abri de la lumière
Urofollitropine (FSH)	Fostimon	Injection SC à 75 et 150 UI (seringues et aiguilles fournies)	75 à 450 UI/j	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Conserver à l'abri de la lumière et à T° < 25°C
Follitropine alfa (FSH)	Gonal-F	Injection SC à 75 UI (à usage unique) et à 450 et 1050 UI (seringues et aiguilles fournies) Injection pour stylo à 300, 450 et 900 UI	75 à 450 UI/j	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Les flacons multidoses se conservent à T° < 25 °C et durant 28 j maximum après ouverture. Le stylo se conserve au réfrigérateur avant ouverture puis 28 j à T° ambiante
Follitropine bêta (FSH)	Puregon	Injection SC ou IM à 50, 75, 150 UI boîte de 5 Cartouche à 300, 600 et 900 UI (à utiliser avec le stylo Puregon Pen)	50 à 375 UI/j	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Conserver à l'officine au réfrigérateur. La patiente peut conserver les produits à T° < 25°C pendant une durée unique de 3 mois. La cartouche se conserve 28 j à T° ambiante après une 1 <sup>re</sup> utilisation
Lutropine alfa (LH)	Luveris	Injection SC à 75 UI	75 UI / j	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Conserver à l'abri de la lumière et à T° < 25°C
<b>Anti-estrogènes</b>				
Citrate de clomifène	Clomid, Pergotime	Cp à 50 mg (et jusqu'à 150 mg par jour)	50 à 100 mg/j en une prise	Conserver à l'abri de la lumière, de l'humidité et de la chaleur.
<b>Gonadotrophines chorioniques (hCG)</b>				
Gonadotrophine chorionique	Gonadotrophine Chorionique Endo	Injection IM à 1500 et 5000 UI	3000 à 10000 UI 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Conservation à T° ambiante
Choriogonadotropine alfa	Ovitrelle	Injection SC à 250 µg (seringue préremplie)	250 µg 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines	- Prescription restreinte et surveillance particulière durant le traitement* - Conserver au réfrigérateur. Conservation possible à une T° < 25°C pendant une période unique de 30 jours

Source : Vidal 2007

Une fois préparées, injecter les solutions immédiatement.

\* Prescription restreinte : réservée aux spécialistes en gynécologie, obstétrique, endocrinologie et maladie métabolique. Surveillance particulière : dosages d'estradiol et échographie des ovaires.

(liste non exhaustive)

## thérapeutique

phines. Elle consiste soit en injections quotidiennes d'agonistes, soit en une injection unique d'une forme retard. Le traitement par gonadotrophines débute au bout de 10 à 15 jours (lorsque la désensibilisation est totale) et sa durée est fonction des résultats des dosages plasmatiques d'estradiol et de la taille observée des follicules.

- Dans un protocole court, les injections d'agonistes et les injections de gonadotrophines se chevauchent dès le troisième jour du traitement par analogues et se poursuivent jusqu'au déclenchement de l'ovulation par l'hCG.

► Le protocole long permet d'éviter une ovulation prématurée chez une part non prévisible de patientes. Le protocole court offre l'avantage de réduire les doses d'hormones reçues mais a pour inconvénient le recueil d'un nombre d'ovules légèrement inférieur.

► Le déclenchement de l'ovulation se pratique par une injection unique d'hCG. La fécondation doit alors avoir lieu dans les 36 heures qui suivent que se soit *in vivo* (rapports programmés ou insémination artificielle) ou *in vitro* (FIV ou ICSI).

## COMPLICATIONS

► Toute induction d'ovulation ne doit se pratiquer que sous étroite surveillance médicale, comprenant des dosages des estrogènes plasmatiques et des échographies des ovaires pour mesurer le diamètre des follicules et ainsi adapter la posologie du traitement.

► La complication redoutée (que ce soit avec les gonadotrophines ou le citrate de clomifène) est le syndrome de l'hyperstimulation ovarienne (SHO). Il correspond à une réponse ovarienne excessive se traduisant par une augmentation du volume ovarien et une exsudation extravasculaire. Les symptômes sont des douleurs abdominales, un malaise général, des nausées ou des diarrhées, nécessitant l'interruption du cycle de stimulation, et

l'hospitalisation dans les formes graves (syndrome de détresse respiratoire aigu, insuffisance rénale). Le traitement alors mis en oeuvre associe un repos strict, une restriction hydrique, la prescription d'antalgiques, d'anticoagulants voire parfois d'albumine. L'usage d'antagonistes de la LH-RH au cours de la phase de désensibilisation est associé à une incidence plus faible du SHO.

► L'autre complication est le risque de grossesse multiple avec un risque vital pour la mère et pour le fœtus. On limite généralement à deux le nombre d'embryons transplantés.

## PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

► Des travaux récents montrent qu'un déclenchement de l'ovulation à l'aide d'un agoniste de la LH-RH permettrait d'obtenir un taux de fécondation identique (par rapport à celui obtenu en utilisant l'hCG) avec un moindre risque d'hyperstimulation ovarienne.

► Fin 2008, l'arsenal thérapeutique

## A qui s'adresse Lutrelaf ?

La gonadoréline (Lutrelaf) est indiquée dans certaines anovulations d'origine hypothalamique après échec du citrate de clomifène. Elle s'administre, par voie IV ou SC, au moyen d'une pompe programmable portable (Zykloamat Pulse) qui mime la sécrétion physiologique pulsatile de la LH-RH. La posologie est de 5 à 20 µg par pulse toutes les 90 minutes durant 10 jours (renouvelables). En cas d'ovulation (contrôle de la température basale, monitoring échographique), le traitement est généralement poursuivi durant la phase lutéale.

devrait s'enrichir de la corifollitropine alpha (FSH développée par Organon et actuellement en phase III). Sa demi-vie étant 2 fois plus longue que Puregon, une seule injection sous-cutanée au cours de la première semaine de traitement permettrait d'initier la stimulation ovarienne. La stimulation optimale serait ensuite obtenue par injection quotidienne de Puregon. ■

P<sup>r</sup> GERARD  
TACHDJIAN

Service  
d'Histologie  
Embryologie  
Cytogénétique  
à l'Hôpital Antoine  
Béclère, Clamart.



## point de vue

## « La MIV, une nouvelle technique »

Qu'est-ce que la maturation *in vitro* ?

A qui s'adresse-t-elle ?

La technique de maturation *in vitro* (MIV) consiste à récupérer, lors de la ponction des follicules, des ovocytes qui n'ont pas encore atteint la maturité nécessaire pour être fécondés. Ils sont incubés durant 24 à 48 heures dans un milieu de culture spécifiquement adapté, leur permettant d'arriver à maturation. La fécondation s'effectue *in vitro*. Les embryons sont ensuite transférés dans la cavité utérine comme

pour une FIV classique. La MIV peut s'effectuer sans stimulation ovarienne ou après stimulation légère par de la FSH. Elle peut donc être proposée à des patientes ayant un risque d'hyperstimulation ovarienne. C'est le cas notamment des femmes présentant des ovaires polykystiques. Néanmoins, il s'agit d'une technique encore nouvelle qui ne donne pas pour l'instant, en terme de taux de grossesses, d'aussi bons résultats que la FIV conventionnelle.

Faut-il craindre des effets secondaires à long terme avec les traitements de stimulation de l'ovulation ?

Les traitements de stimulation ovarienne augmentent les taux d'hormones gonadiques. Ils pourraient donc potentiellement être associés à des cancers du sein, de l'ovaire ou de l'utérus. Mais jusqu'à présent, les études n'ont pas montré d'association significative entre un risque accru de cancer et l'utilisation d'inducteurs de l'ovulation.

## conseils aux patients

**La prise en charge médicale**

Les techniques d'AMP sont strictement réglementées. Elles ne peuvent s'adresser qu'à des couples ayant un projet parental.

La sécurité sociale rembourse les actes nécessaires à la réalisation d'une technique d'AMP dans la limite de 6 tentatives pour les inséminations artificielles et de 4 tentatives pour les FIV (ou ICSI). Le remboursement de tentatives supplémentaires fait l'objet d'une demande motivée adressée par le gynécologue au médecin conseil de la caisse d'assurance maladie. En cas de naissance d'un enfant, le nombre de nouvelles tentatives est à nouveau de 6 ou 4. La prise en charge médicale s'interrompt le jour du 43ème anniversaire de la femme. Toutefois, après 38 ans, les chances d'obtenir une grossesse par FIV s'amenuisent.

**Conseils d'hygiène de vie**

► Une activité physique intense (au moins 4 heures par semaine durant plusieurs années) peut entraîner une anovulation.

► Le tabac (y compris le tabagisme passif) diminue la fertilité naturelle de la femme. La diminution de la fécondité dépend du nombre de cigarettes fumées et de l'âge de l'initiation. Chez l'homme, le tabac altère la qualité du sperme : diminution de la production des spermatozoïdes et de leur mobilité. Des augmentations des anomalies chromosomiques ont été décrites chez les fumeurs.

► Proscrire la prise de drogue et toute consommation abusive d'alcool : une consommation excessive avant la grossesse augmente le risque de fausse-couche.

**Le soutien psychologique**

► La part du psychologique est importante. Les grossesses spontanées (parfois après des années de tentatives infructueuses) ne sont pas rares et surviennent généralement

lorsqu'on relâche la pression.

► La période qui suit le transfert de l'ovocyte fécondé est décrite comme la phase la plus difficile du traitement : durant cette période mieux vaut poursuivre ses activités physiques et professionnelles et ne pas faire une fixation sur une grossesse encore incertaine.

► Si les premières tentatives sont bien vécues, l'inquiétude croit après plusieurs échecs. Il est important alors de ne pas culpabiliser : faire un break dans le parcours, prendre des vacances est souvent profitable. Discuter avec d'autres couples rencontrant les mêmes difficultés aide aussi à surmonter l'échec : orienter vers la prise en charge psychologique faite par les centres (qui n'est pas obligatoire mais fortement recommandée) ou vers des associations de patients.

► Conseiller d'attendre au moins deux à trois cycles entre deux FIV pour bien récupérer physiquement et psychologiquement.

**Les injections et le suivi du traitement**

► Il est possible de manger et de boire avant la prise de sang contrôlant le taux d'estradiol.

► Il peut être rassurant pour la patiente d'apprendre à réaliser elle-même les injections sous-cutanées afin de ne pas dépendre d'une tierce personne (peur d'un retard...). Si le conditionnement ne le prévoit pas, le pharmacien doit fournir le matériel nécessaire : une seringue, une aiguille longue (type IM) pour reconstituer la solution à injecter et une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée (de 23G à 27 ou 29G).

► Penser selon le cas à sortir les produits du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection. Changer régulièrement de sites d'injection (abdomen, cuisse, bras) et masser quelques secondes pour faciliter la diffusion du produit.

**Répondre aux angoisses liées à la ponction ou au transfert**

La ponction ovocytaire est souvent réalisée sous anesthésie générale légère (de 15 à 20 minutes).

Une fois les embryons transférés, un temps de repos (variable d'un service à l'autre) est à respecter. Le mieux ensuite est de ne pas modifier son rythme de vie : le repos strict ou les déplacements n'ont aucune incidence sur la réussite du traitement. De petits saignements peuvent avoir lieu juste après le transfert.

**Surveiller les effets secondaires**

► Bouffées de chaleur, irritabilité et maux de tête sont possibles avec les analogues de la LH-RH. Avec les agonistes, lors d'un protocole long, de petits saignements peuvent survenir à la fin du « flare-up ».

► Lors de la stimulation, des pesanteurs pelviennes, des céphalées, des lourdeurs de jambes peuvent être ressenties.

► Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut survenir dans les 3 à 10 jours qui suivent l'administration d'hCG et peut s'aggraver rapidement en cas de grossesse. Il se manifeste par des douleurs dans le bas ventre, une augmentation de volume de l'abdomen, des nausées et/ou vomissements, une prise de poids, un malaise général et parfois des œdèmes. Une consultation médicale s'impose.

**Rassurer sur l'évolution de la grossesse**

Les complications d'une grossesse obtenue par AMP (fausses couches spontanées, grossesses extra-utérines, malformations) sont les mêmes que pour les grossesses naturelles. Par ailleurs, les études de suivi des enfants, bien que peu nombreuses, ne semblent pas mettre en évidence d'anomalies particulières. ■

## documentez-vous



## INTERNET

## Afssaps

[www.afssaps.santé.fr](http://www.afssaps.santé.fr)

L'Afssaps a publié en Avril 2007 de nouvelles recommandations sur l'utilisation des gonadotrophines. Leur cadre d'utilisation est bien défini que ce soit hors procréation médicalement assistée, dans le cadre d'une insémination artificielle ou dans le cadre d'une FIV. Sont précisés, les effets indésirables attendus et la démarche thérapeutique préconisée en fonction des indications (anovulation, ovaires polykystiques, IAU, FIV). Le rapport mentionne également qu'à ce jour, l'efficacité des gonadotrophines prescrites uniquement dans le cadre de rapports programmés (donc, hors insémination artificielle et FIV) n'a pas été démontré en cas d'infertilité inexplicite. Par ailleurs, il semble que le taux de grossesse obtenu soit le même quel que soit le type de molécules utilisées (gonadotrophines d'origine urinaire ou recombinante). Un paragraphe met l'accent sur les facteurs de risque : âge, surpoids, obésité, maigreur.



## INTERNET

## www.fivfrance.com

Ce site (conçu par des professionnels agréés pour les activités d'aide médicale à la procréation) répond à bon nombre de questions que peuvent se poser des patients confrontés à un problème de fertilité. Il propose, en effet, un descriptif complet des différentes techniques d'AMP, les différents protocoles de stimulation y sont décrits ainsi que les analyses médicales auxquelles les patients sont confrontés. On y trouve également une documentation sur la fertilité naturelle (et notamment les effets secondaires du tabac...), les principales causes d'infertilité, la spermologie, une foire aux questions sur des thèmes fréquemment soulevés (précautions à prendre après transfert, risque et complications en AMP, délai entre deux tentatives...), les statistiques en AMP, l'annuaire des centres d'AMP ainsi qu'un lexique des termes médicaux.



## ASSOCIATION

## MAIA

[www.maia-asso.org](http://www.maia-asso.org)

L'association Maia (du mot grec signifiant à la fois, "maman ou mamie", "nourrice" et "sage femme"), est l'une des associations à laquelle les couples confrontés à des problèmes d'infertilité pourront faire appel. On trouve sur son site des informations sur les traitements (conseils, accompagnement, partage d'expérience) et sur le projet d'adoption. Une aide psychologique (accueil téléphonique, discussion de groupe, conseils d'orientation) est proposée ainsi qu'une réflexion sur la parentalité après don de gamètes ou adoption. L'association vise aussi à sensibiliser l'opinion publique au don de gamète.

Évaluez vos connaissances 1. vrai ; 2. vrai ; 3. faux ; 4. vrai ; 5. vrai ; 6. faux.

## NOUVEAUTÉ

Pour aller plus loin sur [www.WK-Pharma.fr](http://www.WK-Pharma.fr)

- ▶ un test d'auto-évaluation en 10 questions
- ▶ et toujours tous nos « Cahiers Formation » et leur bibliographie



Chaque « Cahier Ordonnance » est systématiquement relu avant parution par un membre du comité scientifique du « Moniteur des pharmacies ».

COMITE SCIENTIFIQUE : Jean-Luc Audhoui, pharmacien d'officine (Versailles) et membre de l'Académie nationale de pharmacie; Geneviève Chamba, professeur de pharmacologie (Lyon); Jean-Pierre Dupeyron, ex-maître de conférences en pharmacie clinique, praticien hospitalier (Paris-V); Thérèse Dupin-Spriet, maître de conférences en pharmacie clinique (Lille); Jeanne Elie, pharmacienne adjointe (Verneuil-sur-Seine); Jean-Marie Gazengel, secrétaire général du Collège français des pharmaciens et conseillers maîtres de stage, maître de conférences en chimie thérapeutique (Caen); Jacques Labescat, médecin généraliste (Nogent-sur-Marne); Arnaud Lecerf, pharmacien adjoint (Sucy-en-Brie); Robert Pujol, pharmacien d'officine (Saint-Béat), président de la formation continue de Midi-Pyrénées; Denis Richard, praticien hospitalier (Poitiers); Claire Sevin, pharmacienne d'officine (Clamart); Michel Vaubourdolle, pharmacien biologiste des hôpitaux (Paris); Vivien Veyrat, pharmacien adjoint (Gargenville), professeur associé (Paris-XI); Patrick Wierre, pharmacien d'officine (Jeumont), professeur associé (Lille).

**le Moniteur**  
des pharmacies

1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot,  
92856 Rueil-Malmaison Cedex  
[www.moniteurpharmacies.com](http://www.moniteurpharmacies.com)

ÉDITEUR : Groupe Liaisons SA, au capital de 6 400 000 €  
1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot,  
92856 Rueil-Malmaison Cedex

Une publication

Wolters Kluwer  
France

• Directeur général du pôle « Professionnels de la santé », responsable de la rédaction : Rémi Bilbault

• Président directeur général, directeur de la publication : Jean-Paul Novella

• Directeur de l'Infocentre pharmacie : Gilles Braud, pharmacien

• Imprimeur : Senefelder Misset, Pays-Bas.

• N° de la commission paritaire : 0607 T 81808

• Dépôt légal : à parution. • ISSN : 0026-9689.

• Prix du numéro : 6,64 € - Abonnement titulaire (48 numéros incluant 42 cahiers II formation ou entreprise et 3 à 4 cahiers III thématiques servis sur une durée de 47 à 52 semaines) : 210 € TTC TVA 2.1% (tarif titulaire) - Etranger voie de surface : 276 € - Etranger par avion : 337 € - DOM TOM par avion : 271 € Abonnement étudiants sur justificatif (46 numéros - durée de 45 à 50 semaines) : 99 € TTC TVA 2.1%.





## Ce qu'il faut retenir

- ▶ Dans les pays industrialisés près de 15 % des couples consultent au moins une fois dans leur vie pour une difficulté à concevoir.
- ▶ Les techniques d'AMP permettent d'optimiser les chances de fécondation. Qu'il s'agisse de rapports sexuels programmés (RP), d'une insémination artificielle (IA) ou d'une fécondation *in vitro* (FIV), une induction ou une stimulation de l'ovulation est nécessaire.
- ▶ Le citrate de clomifène est essentiellement indiqué en première intention en vue de RP ou d'une IA. Il peut être associé aux gonadotrophines.
- ▶ Les gonadotrophines permettent de stimuler la croissance folliculaire et d'amener à maturité 1 à 2 follicules ovariens ou jusqu'à 6 à 8 follicules dans le cadre d'une FIV.
- ▶ Les analogues de la LH-RH (agonistes et antagonistes) sont utilisés pour prévenir une ovulation prématurée.
- ▶ La complication redoutée est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne pouvant conduire à interrompre le traitement.
- ▶ Une surveillance médicale stricte (échographies des ovaires, dosages d'estradiol) est nécessaire pour adapter les posologies, réduire le risque d'hyperstimulation et décider du déclenchement de l'ovulation par l'hCG.

## Délivreriez-vous ces ordonnances ?

### Ordonnance 1

**Dr Carcauzon Gilles**

*généraliste*

78600 Maison Laffite

Tél. : 03 41 29 75 78

78 1 99999 8

*Sur rendez-vous*

Le 28 mai 2007

Mme Caroline G.,  
32 ans, 69 kilos

**Clomid** : 2 par jour.  
**Speciafoldine 0,4 mg** : 1 par jour.

Ordonnance pour 3 cycles

Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

### Ordonnance 2

**Dr LeSausse Delphine**

*Hôpital Brassens  
Service de Gynécologie obstétrique*

34200 Sète

Tél. : 03 41 29 75 78

34 1 99999 8

*Sur rendez-vous*

Le 30 mai 2007

Mme Cécile J.,  
25 ans, 55 kilos

**Décapeptyl 0,1** : 1/2 amp par jour  
pendant 10 jours .

**Menopur** : 1 inj SC de 1 ampoule  
durant 10 jours.

**Ovitrelle pré-remplie** : 1 boîte.

**Ordonnance 1 : Oui.** La spécialité Clomid peut être prescrite par un médecin généraliste contrairement à la prescription des gonadotrophines, de l'hCG et des antagonistes de la LH-RH. Cependant des précisions s'imposent : rappeler ou expliquer à la patiente (s'il s'agit de la première délivrance) que Clomid ne doit être pris que 5 jours par cycle. Lui demander si le médecin lui a bien expliqué à quel moment débiter le traitement (généralement entre le 2ème et le 5ème jour du cycle). Lui préciser également que les deux comprimés doivent être pris en une seule prise quotidienne.

**Ordonnance 2 : Oui.** Le médecin est bien habilité à la prescription de ces médicaments. Les conditionnements des spécialités Menopur et Décapeptyl ne contenant pas le matériel nécessaire pour effectuer les injections, le pharmacien doit penser à demander à la patiente qui réalise les injections. Si c'est elle-même ou quelqu'un de son entourage, prévoir pour chaque spécialité et par injection : une seringue, une aiguille pour reconstituer la solution à injecter et 1 aiguille pour l'injection sous-cutanée.