UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2008 **N°18**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Sophie DELPECH

Née le 23 novembre 1984

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2008

PERCEPTIONS ET ATTENTES A PROPOS DE L'UTILISATION DES GONADOTROPHINES INJECTABLES CHEZ LES FEMMES PRISES EN CHARGE POUR INFERTILITÉ : ENQUÊTE RÉALISÉE AU CHU DE NANTES

Président : **M. Jean-Louis AUGET, Professeur de Biostatistiques**

Membres du jury:
M. Paul BARRIERE, Professeur des Universités. Praticien Hospitalier. Directeur du pôle Hôpital Mère et enfant, service Biologie du Développement et de la Reproduction
Mme Sylvie BUNFORD, Présidente de l'association Amphore
Mme Anne FRANCHOT, Docteur en Pharmacie

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS ..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

SOMMAIRE **2**

LISTE DES ABREVIATIONS **3**

INTRODUCTION **4**

PREMIERE PARTIE **6**

A. LA PROCREATION NATURELLE CHEZ LA FEMME 7
B. L'INFERTILITE : LE CHEMIN VERS LE DIAGNOSTIC 24
C. L'ARSENAL THERAPEUTIQUE : LES TRAITEMENTS D'INDUCTION DE L'OVULATION 42
D. LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION 60
E. EN PRATIQUE 75

DEUXIEME PARTIE **94**

A. PATIENTES ET METHODE 95
B. ANALYSE STATISTIQUE 97
C. LIMITES 99
D. RESULTATS DE L'ENQUETE 101
E. PARTIE DISCUSSION 131

CONCLUSION **137**

ANNEXES **139**

BIBLIOGRAPHIE **147**

TABLE DES ILLUSTRATIONS **156**

TABLE DES MATIERES **161**

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DES	Diéthylstilboestrol (Distilbène)
DNC	Délais Nécessaire à Concevoir
E2	Oestradiol
FIV	Fécondation *in vitro*
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GEU	Grossesse Extra-Utérine
GnRH	Gonadotrophin Releasing Hormone
HCG	Hormone Chorionique Gonadotrophine
HMG	Human Menopausal Gonadotrophins
IAC	Insémination artificielle avec sperme du conjoint
IAD	Insémination artificielle avec sperme de donneur
ICSI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection
IIC	Insémination Intra-Cervicale
IIU	Insémination Intra-Utérine
IM	Intra musculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LH	Luteinizing Hormone
LHRH	Gonadolibérine GnRH
MIV	Maturation *in vitro*
OPK	Ovaire Polykystique
rFSH	Recombinant Follicle Stimulating Hormone
SC	Sous-cutané
SHO	Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
TEC	Transfert des Embryons Congelés
TPC	Test Post-Coïtal
UI	Unité Internationale

INTRODUCTION

Depuis les années 80, l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) redonne l'espoir aux couples qui ne peuvent procréer naturellement. En France, on estime globalement qu'un couple sur sept est amené à consulter un médecin au moins une fois pour une difficulté à concevoir et qu'un couple sur dix suit des traitements pour remédier à son infertilité. La fécondation *in vitro* (FIV) ou l'insémination artificielle sont des techniques d'AMP qui nécessitent un lourd investissement et une grande disponibilité de la part des patientes. En effet, ces techniques sont associées le plus souvent à une stimulation ovarienne par gonadotrophines, imposant la pratique d'injections quotidiennes associée à un suivi rigoureux à l'hôpital. Cette organisation perturbe souvent leur vie quotidienne, aussi bien personnelle que professionnelle.

Pour mieux appréhender et comprendre le long cheminement d'une telle prise en charge, il est nécessaire, dans une première partie, de faire un rappel sur la physiologie de la procréation humaine. Nous expliquerons aussi les différentes étapes menant au diagnostic d'infertilité du couple, ainsi que les techniques d'AMP dont ils peuvent bénéficier. Nous détaillerons également les protocoles de stimulation de l'ovulation utilisant les gonadotrophines injectables et le suivi qu'ils imposent aux femmes. Nous soulignerons aussi l'impact des ces traitements sur la vie des patientes et nous comprendrons en quoi le rôle de conseil et de soutien du pharmacien est primordial auprès des femmes traitées pour infertilité.

La seconde partie de ce travail sera consacrée à l'étude d'une enquête destinée à évaluer la perception et les attentes des femmes ayant bénéficié d'un traitement de stimulation de l'ovulation. Elle permet de mieux comprendre le vécu des femmes, qui vivent une large partie des traitements dans leur corps. Les résultats de cette enquête sont destinés aux professionnels de santé. Ils doivent permettre de mieux cibler l'aide à leur apporter. Ils sont aussi et surtout destinés aux femmes prises en charge. Ils leur permettront de comprendre que d'autres femmes partagent les mêmes difficultés.

PREMIÈRE PARTIE

A. LA PROCREATION NATURELLE CHEZ LA FEMME

Afin de mieux comprendre les causes de l'infertilité et les traitements mis en place chez la femme face à cette infertilité, nous choisissons tout d'abord de détailler les aspects féminins de la reproduction en abordant l'anatomie de l'appareil génital de la femme et en expliquant son fonctionnement. Les thèmes tels que la folliculogénèse, le cycle de l'ovaire ou la fécondation seront abordés dans cette partie. Enfin, nous nous consacrerons aux conseils que peut apporter le pharmacien face à une femme désirant un enfant naturellement.

1. Rappels physiologiques

1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin

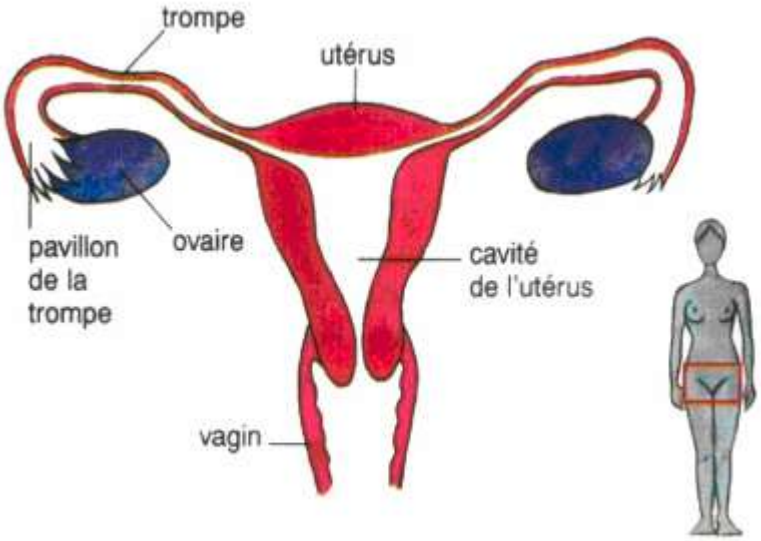


Figure 1 : anatomie des organes génitaux féminins (vue de face).

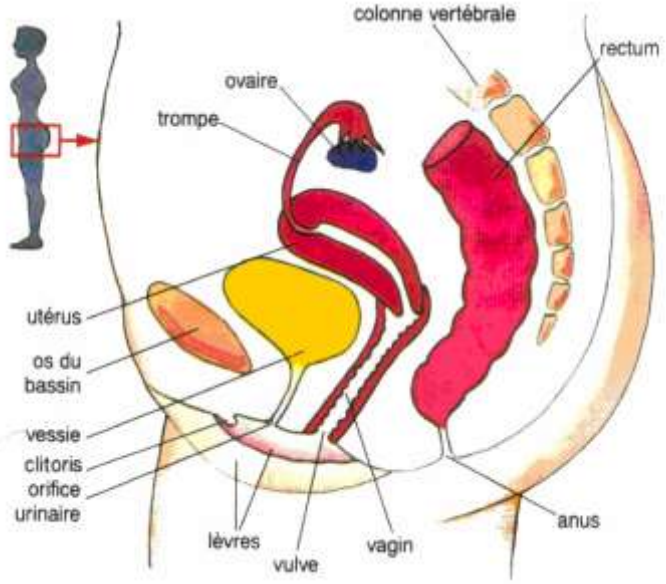


Figure 2 : anatomie des organes génitaux féminins (vue de profil), situés par rapport au rectum, à l'anus et la vessie.

Sur le plan anatomique, le système génital féminin comprend trois parties : les ovaires, les voies génitales et les organes génitaux externes.

1.1.1. Les ovaires (25)

Logés de part et d'autre de l'utérus dans la cavité pelvienne, ils sont sous le contrôle du cerveau et assurent deux fonctions essentielles :

- La production des gamètes femelles, les ovocytes. C'est la fonction exocrine ;
- La sécrétion des hormones sexuelles, les œstrogènes et la progestérone. C'est la fonction endocrine.

Histologiquement, les ovaires sont constitués d'une région médullaire et d'un cortex dans lequel se trouvent les follicules. Les follicules sont les structures fonctionnelles de l'ovaire. Ce sont des formations sphériques qui contiennent chacun un ovocyte entouré de plusieurs couches de cellules folliculaires. La structure du follicule se modifie au fur et à mesure de sa maturation : c'est la folliculogenèse. Ainsi, d'un follicule primordial, il devient primaire puis secondaire, puis prend enfin le nom de follicule de De Graaf. Ce follicule mûr fait alors saillie à la surface de l'ovaire et éjecte son ovocyte menstruellement. Ce phénomène est appelé l'ovulation. Le reste du follicule se transforme alors en corps jaune qui, en l'absence de grossesse, dégénère en 12 jours environ.

1.1.2. Les voies génitales (25)

- Les **trompes de Fallopes** : grâce à des franges situées au niveau distal sur le pavillon de la trompe, elles captent l'ovocyte libéré par l'ovaire. De plus, elles accueillent les spermatozoïdes et facilitent leur déplacement, permettent la fécondation et assurent la migration de l'embryon jusqu'à la cavité utérine.

- L'**utérus** : organe creux situé dans le bassin entre le rectum et la vessie. Il est destiné à accueillir l'embryon pendant son développement. La paroi utérine est constituée de trois couches tissulaires : le périmétrium (tunique séreuse), le myomètre (couche musculaire) et l'endomètre (muqueuse permettant l'implantation de l'embryon) éliminée au moment des règles et renouvelée à chaque cycle menstruel.
- Le **vagin** : conduit souple et extensible grâce à des fibres fibromusculaires, il reçoit le sperme lors des rapports sexuels.

1.1.3. Les organes génitaux externes (25)

La **vulve**, partie visible de l'appareil génital féminin, regroupe l'ensemble des organes génitaux externes de la femme. Elle est limitée par deux replis cutanés, les **grandes lèvres** en dehors et les **petites lèvres** en dedans. De part et d'autre de l'orifice vaginal, se trouvent les **glandes de Bartholin**, sécrétant un mucus humidifiant et lubrifiant lors du coït. Pour finir, le **clitoris** est l'organe érectile de la vulve.

1.2. **Les fonctions de l'appareil génital féminin** (21)

L'appareil génital de la femme assure plusieurs fonctions, de la production des ovocytes jusqu'à la procréation :

- La production des ovocytes ;
- L'accueil et le transit des spermatozoïdes ;
- La fécondation ;
- Le transport et l'implantation de l'ovocyte fécondé ;
- Le développement de l'embryon puis du fœtus au cours de la grossesse ;
- L'expulsion du bébé au moment de l'accouchement.

1.3. L'ovogenèse et la folliculogenèse.

La folliculogenèse est indissociable de l'ovogenèse. Mais contrairement à cette dernière qui a un caractère cyclique, la folliculogenèse, ou maturation des follicules ovariens, est un phénomène continu qui débute à la 20ème semaine du développement embryonnaire des foetus féminins, et se poursuit jusqu'à la ménopause, n'étant interrompu ni par l'ovulation, ni par la grossesse, ni par d'éventuelles périodes d'anovulation.

1.3.1. La folliculogenèse

Contrairement à l'homme qui produit des gamètes de façon continue à partir de la puberté, le stock d'ovocytes utilisables chez la femme est définitivement constitué pendant la vie fœtale. Dès la constitution de cette réserve et jusqu'à son épuisement chez la femme âgée, l'ovaire est le siège d'un processus de développement très particulier appelé folliculogenèse (12).

La folliculogenèse se définit comme l'ensemble des **processus de croissance et de maturation** des follicules ovariens entre le stade de follicule primordial et l'ovulation. Elle n'est complète qu'à partir de la puberté et dure plus de trois mois chez la femme. Cette maturation est stimulée par les **gonadotrophines sécrétées par l'antéhypophyse** : la **FSH** (hormone folliculo-stimulante) et la **LH** (hormone lutéinisante) (12).

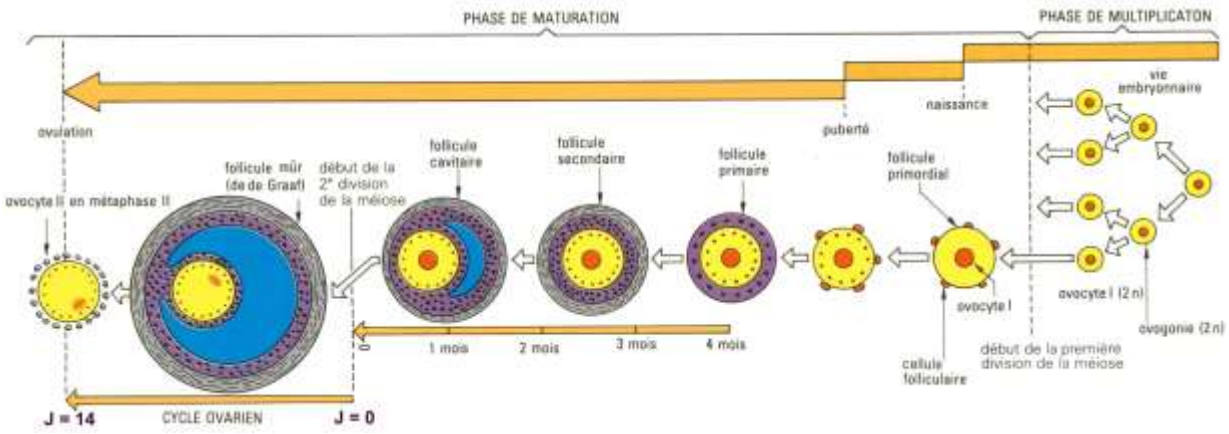


Figure 3 : Folliculogenèse ou processus de développement d'un follicule (58)

La figure 3 présente l'évolution du développement d'un follicule (58) :

- **Follicule primordial**. L'ovocyte s'entoure d'une couche unique de cellules somatiques aplaties, d'origine épithéliale, pour former les follicules primordiaux. Un stock de réserve de follicules primordiaux est ainsi constitué. De façon continue, certains follicules s'échappent et entament une phase de croissance.
- **Follicule primaire**. Le follicule grossit. A partir de la puberté, à chaque cycle menstruel, 15 à 20 follicules se développent, mais un seul ou deux arrivent à maturation. Les cellules folliculeuses deviennent cubiques et constituent une assise continue autour de l'ovocyte.
- **Follicule secondaire**. Le follicule primaire continue à se développer. Une couche glycoprotéique se forme entre l'ovocyte et les cellules folliculeuses : c'est la zone pellucide. Cette dernière est sécrétée par l'ovocyte et intervient dans la reconnaissance spécifique du spermatozoïde. Le stroma du tissu conjonctif commence à former une couche autour du follicule, thèque folliculaire. Le follicule continue d'augmenter de volume tandis que les cellules folliculeuses prolifèrent pour former plusieurs couches de cellules formant la granulosa.
- **Follicule tertiaire**. La granulosa prolifère beaucoup et il se forme une cavité folliculaire, l'antrum. Celui-ci se remplit d'un liquide riche en oestrogènes. La thèque subit une différenciation morphologique et fonctionnelle. On voit à ce stade une thèque interne très vascularisée et une thèque externe de nature fibro-musculaire. Sa contraction permet l'éjection de l'ovule.
- **Follicule de De Graaf**. La croissance de l'ovocyte cesse. L'ovocyte I devient l'ovocyte II sous l'effet de la **décharge ovulante de LH**, et reste ainsi bloqué en métaphase de deuxième division dans l'attente d'une éventuelle fécondation.

1.3.2. L'ovogenèse (28)

L'ovogenèse s'effectue au sein des follicules et débute à partir de la 15ème semaine de gestation, chez le fœtus de sexe féminin, par multiplication des ovogonies, cellules souches de la lignée germinale ou ovocytes de premier ordre (notés « I »). Avant la naissance, les ovogonies forment alors un stock définitif d'environ 400 000 ovocytes de premier ordre, situés dans des follicules primordiaux. Ces ovocytes entament la méiose et restent bloqués en prophase I de la première division.

A partir de la puberté, chaque mois, un petit groupe d'ovocytes I (400 environ chez la femme jeune) démarrent leur croissance mais un seul achève sa première division méiotique donnant un ovocyte mature, de second ordre (noté « II »), et un globule polaire qui dégénèrera par la suite. L'ovocyte peut alors entamer sa deuxième division méiotique mais reste bloqué en métaphase II. Il sera libéré à ce stade de maturation lors de l'ovulation. La méiose ne s'achèvera que si la fécondation a lieu. Si l'ovocyte est fécondé, il libèrera un second globule polaire, sinon, il dégénèrera.

1.4. Le cycle menstruel et l'ovulation

Le premier jour du cycle menstruel de la femme correspond au premier jour des règles. La durée moyenne du cycle est de 28 jours et il se déroule en trois phases :

- La phase folliculaire : jours 1 à 13, correspond à la croissance terminale des follicules du stade jeune follicule antral au follicule ovulatoire;
- La phase d'ovulation : Aux alentours du jour 14 ;
- La phase lutéale : Jours 15 à 28, correspond à la croissance du corps jaune après l'ovulation (28).

Le cycle est contrôlé par les hormones suivantes (61) :

- Trois gonadotrophines : la folliculostimuline (FSH), l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) ;
- La gonadolibérine (GnRH) ;
- L'oestradiol ;
- La progestérone.

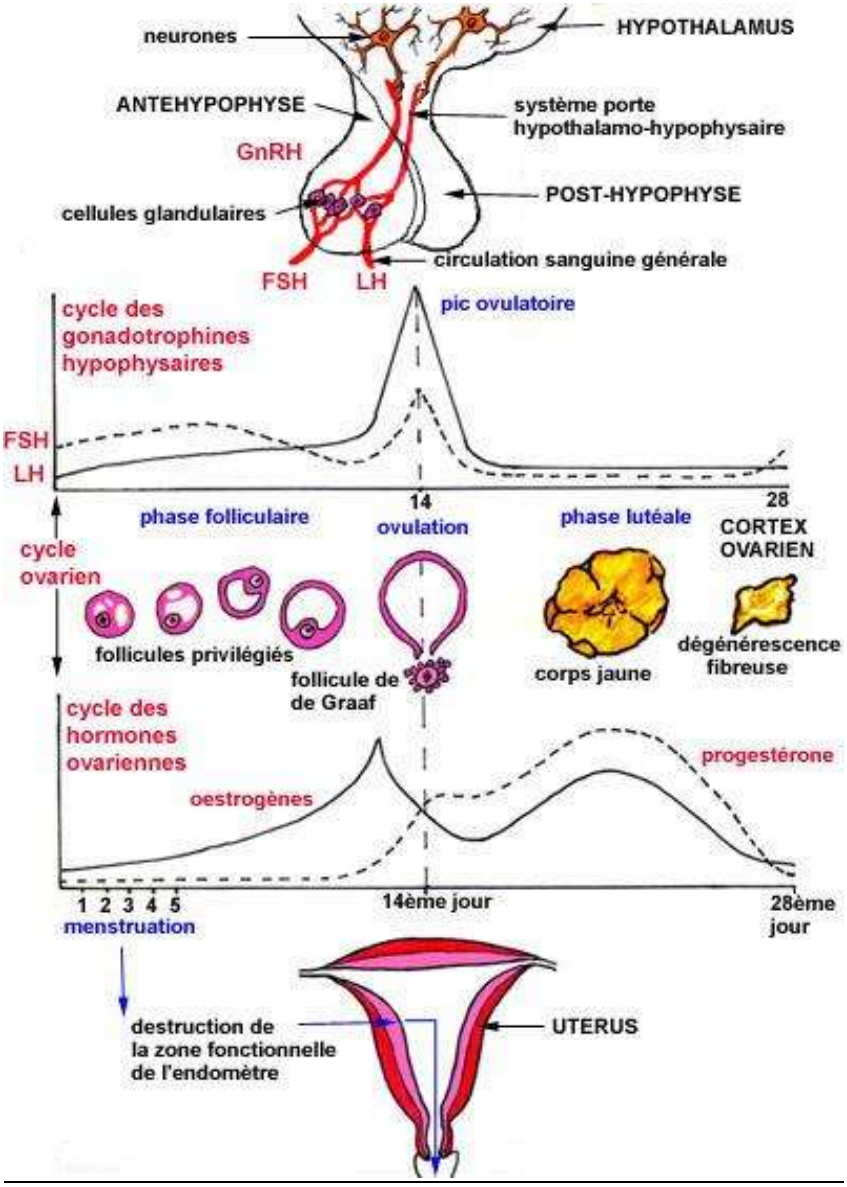


Figure 4 : Schéma de synthèse du cycle de la femme et sa régulation hormonale (58)

1.4.1. La régulation hormonale

La phase de la vie où la femme est en âge de procréer est caractérisée principalement par le cycle menstruel. Ce processus, de maturation puis de libération chaque mois d'un ovocyte prêt à être fécondé, est contrôlé par un système élaboré impliquant les hormones gonadotrophines. En effet, tout comme les testicules, les ovaires sont contrôlés par le cerveau qui, en véritable chef d'orchestre, assure le fonctionnement harmonieux de l'appareil reproducteur (21).

Trois gonadotrophines sont essentielles à la procréation : la folliculostimuline (FSH), l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG). La FSH et la LH sont sécrétées par l'hypophyse (glande pituitaire), glande située sous le cerveau et responsable du fonctionnement cyclique de l'appareil génital. Leur sécrétion est contrôlée par d'autres hormones : l'hormone de libération des gonadotrophines, ou gonadolibérine (GnRH), produite par l'hypothalamus de façon pulsatile, l'oestradiol et la progestérone, qui agissent sur l'hypothalamus par rétrocontrôle négatif. L'hCG, principalement produite par le placenta après le succès de l'implantation, joue un rôle de protection de la grossesse (58).

Pendant la deuxième moitié du cycle précédent, le taux élevé d'oestradiol et de progestérone agissant via l'axe hypothalamo-hypophysaire supprime la production de FSH et de LH par la glande pituitaire. La production déclinante d'oestradiol et de progestérone par le corps jaune à la fin du cycle élimine cette suppression et le taux de FSH augmente (58).

Les follicules dans les ovaires nécessitent un seuil de FSH au-dessous duquel aucune stimulation ne se produit. Initialement les valeurs de FSH sont inférieures à ce seuil, mais elles augmentent lentement jusqu'à ce que le seuil soit franchi et dès lors, un groupe de follicules est stimulé vers une croissance active. Plusieurs jours de croissance sont nécessaires avant que les follicules commencent à produire l'oestradiol qui est sécrété dans le flux sanguin dominant qui rend celui-ci réceptif à la seconde gonadotrophine hypophysaire, la LH, et atteigne l'hypothalamus pour fournir le signal indiquant que le seuil a été atteint. Il y a aussi un taux intermédiaire de production de FSH qui doit être dépassé avant qu'un follicule ne soit porté à sa réponse ovulatoire complète, et un taux maximum qui ne doit pas être dépassé sinon trop de follicules sont stimulés et plusieurs ovulations se produisent. Le taux maximum est seulement de 20% au-dessus du seuil et en conséquence un contrôle rétroactif précis de la production de FSH par les œstrogènes produits par les follicules est essentiel (58).

Proche de l'ovulation, le follicule dominant produit rapidement des taux croissants d'oestradiol. Cette hormone stimule la production de glaire cervicale et supprime aussi la production de FSH qui passe sous la valeur du seuil, retirant ainsi l'apport nécessaire aux autres follicules qui sont en compétition pour la course à l'ovulation (22).

La chute du taux de FSH provoque aussi un mécanisme de maturation au sein du follicule. Le taux élevé d'oestradiol active par ailleurs un mécanisme rétroactif positif dans l'hypothalamus qui entraîne une décharge massive de LH par la glande pituitaire. Cette décharge de LH est le déclic qui initie la rupture du follicule (ovulation). La production ovarienne d'oestradiol chute brutalement pendant cet intervalle avant l'ovulation (22).

Après l'ovulation, le follicule qui s'est rompu est transformé en corps jaune, et la production de la seconde hormone ovarienne, la progestérone, augmente rapidement en même temps que celle de l'oestradiol. Cette progestérone provoque le changement brutal dans les caractéristiques de la glaire cervicale. La décroissance du taux de progestérone vers la fin du cycle provoque ensuite la menstruation (58).

1.4.2. La phase folliculaire (62)

C'est la phase de folliculogénèse ou croissance folliculaire. Cette phase s'étend du 1er jour du cycle (1er jour des règles) jusqu'à l'ovulation qui a généralement lieu le 14è jour d'un cycle idéal de 28 jours.

Dès le début du cycle, la sécrétion de FSH augmente de façon à stimuler la croissance et le développement des follicules sélectionnés : jeunes follicules antraux présents en début de cycle. En s'élargissant, ils sécrètent à leur tour des quantités croissantes d'oestrogènes, lesquels provoquent un épaississement de la muqueuse utérine (endomètre) avec accroissement en longueur des tubes glandulaires, des veines et des artérioles. Les oestrogènes favorisent aussi une transformation de la glaire cervicale permettant une pénétration optimale des spermatozoïdes.

Ces oestrogènes vont diminuer la synthèse de la FSH par l'hypophyse (rétrocontrôle négatif). La plupart des follicules, qui ne sont plus stimulés par cette FSH vont commencer à dégénérer : c'est le phénomène de l'atrésie folliculaire. Seul un follicule (en général), le plus sensible à la FSH, va poursuivre sa croissance et arriver à maturation à la fin de cette phase. C'est le follicule dominant, qu, à maturité, portera le nom de follicule de De Graaf**.**

1.4.3. L'ovulation (22)

L'ovulation est une période de courte durée (en moyenne 48 heures) qui se caractérise par la libération de l'ovocyte mature par l'ovaire et sa captation par l'ampoule de la trompe de Fallope.

Dès que le taux d'œstrogène atteint un certain seuil (variable d'une femme à l'autre, mais généralement compris entre 300 et 350 pg/ml), pendant une certaine durée (60 heures au-dessus de 160 pg/ml, la LH plasmatique augmente brusquement (« pic de LH ») ainsi que la FSH de façon moins prononcée. Le taux de LH déclenche l'ovulation proprement dite, qui survient en moyenne 36 à 48h après le début de ce pic. Elle est due à la brusque rupture de la paroi folliculaire. L'ovule, expulsé, progresse dans la trompe vers l'utérus.

1.4.4. La phase lutéale (22)

Cette phase s'étend de l'ovulation à l'arrivée des règles. Sa durée est relativement constante et peu variable, de 12 à 16 jours.

Ce qui reste du follicule devient ensuite le corps jaune, lequel sécrète la progestérone qui prépare l'endomètre à la nidation. Les tubes glandulaires de l'endomètre prennent un aspect contourné et les cellules acquièrent une propriété sécrétoire. C'est également la progestérone qui est responsable de la montée de la température corporelle.

Dès le 9ème jour qui suit l'ovulation, en l'absence de fécondation et de nidation, le corps jaune devient fibreux et régresse. Les hormones ovariennes (oestrogènes et progestérone) et hypophysaires (FSH et LH) diminuent. C'est cette diminution de production d'hormones ovariennes qui fait apparaître les menstruations : il y a nécrose et élimination de la partie superficielle de l'endomètre.

Cependant, s'il y a fécondation et que l'embryon ainsi créé poursuit son développement, l'hormone hCG est sécrétée. Elle permet au corps jaune de sécréter à son tour les oestrogènes et la progestérone qui assureront l'instauration de conditions favorables à l'implantation de l'ovule fécondé. La présence d'hCG dans le sérum ou les urines est d'ailleurs le premier signe indicateur d'un début de grossesse.

1.5. La fécondation

1.5.1. Le trajet des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin (22)

Les spermatozoïdes qui ont été déposés dans le vagin au niveau du col utérin (insémination) doivent remonter les voies génitales féminines, pénétrer puis traverser la glaire cervicale, dont la perméabilité est optimale en période pré-ovulatoire (réseau de mailles), grâce à l'imprégnation oestrogénique, et traverser la cavité utérine. Seulement 1% des spermatozoïdes survivent à cette première sélection. La capacitation des spermatozoïdes se produit alors : des changements membranaires importants touchent plus spécifiquement l'acrosome afin de rendre les spermatozoïdes fécondants. La rencontre des spermatozoïdes (quelques centaines) avec l'ovocyte se fait au niveau de la trompe en quelques dizaines de minutes pour les plus rapides. La synchronisation entre maturité ovocytaire et présence spermatique limite dans le temps la possibilité de fécondation. On estime que l'ovocyte survit environ 24 heures après l'ovulation, les spermatozoïdes ayant eux une survie plus longue, de quelques jours.

1.5.2. La rencontre des gamètes (26)

Pour accéder à l'ovocyte, les spermatozoïdes doivent franchir les enveloppes cellulaires qui l'entourent après l'ovulation (*cumulus oophoros* et *corona radiata*) avant de pouvoir accéder à la dernière enveloppe, la zone pellucide. Seuls quelques dizaines de spermatozoïdes arrivent à son contact. Leur fixation déclenche alors la réaction acrosomique se traduisant par la libération d'enzymes hydrolytiques contenues dans l'acrosome qui faciliteront la progression des spermatozoïdes. Seulement quelques-uns parviennent à la surface de l'ovocyte.

1.5.3. La fécondation et la naissance du zygote

Elle commence par la fusion de la membrane ovocytaire et du segment équatorial du spermatozoïde. Cette fusion déclanche la réaction corticale de l'ovocyte. Il s'agit d'une réaction chimique aboutissant à la libération d'enzymes qui vont modifier la zone pellucide et la rendre imperméable aux autres spermatozoïdes, pour limiter les risques de polyspermie. L'ovocyte peut alors achever la méiose (expulsion du deuxième globule polaire) (26). L'ovocyte fécondé contient deux noyaux appelés pronucléus, l'un d'origine féminine, l'autre masculine. En se rapprochant, puis en fusionnant, les deux noyaux réalisent le mélange des chromosomes masculins et féminins. La fécondation est terminée, le zygote est né (21).

2. Conseils aux femmes qui désirent un enfant

2.1. Comprendre la reproduction naturelle et s'y adapter

2.1.1. Déterminer la meilleure période pour concevoir un bébé

20 % des couples éprouvent des difficultés car ils connaissent mal les bonnes périodes pour avoir des rapports sexuels féconds. Les 12ème et 13ème jours du cycle, sur un cycle régulier de 28 jours, demeure la période la plus fertile. Le premier jour du cycle correspond au 1er jour des règles et les jours les plus propices à la fécondation se situent 4 jours avant et 4 jours après le 14ème jour du cycle (68). La meilleure période s'étale environ entre le 10ème et le 14ème jour du cycle. Par ailleurs, si la durée du cycle est différente, ou si le cycle menstruel a tendance à être irrégulier, les résultats de ce calcul ne sont pas les mêmes (69).

Pour aider les femmes désirant un enfant, il existe un kit d'ovulation pour aider à déterminer la période propice. Ce kit est un test urinaire s'utilisant le matin avec les premières urines. Il suffit de tremper une bandelette dans l'urine puis d'analyser la couleur obtenue : une bande très colorée signale la période la plus propice. Il permet de détecter l'apparition du pic de l'hormone lutéinisante (LH) qui précède l'ovulation d'une ou deux journées. Comme détaillé précédemment, le taux de cette hormone présent en faible quantité pendant le cycle augmente brusquement juste avant l'ovulation causant l'expulsion d'un ovule par l'ovaire (68).

2.1.2. Arrêter la contraception

C'est une attitude de bon sens qui peut paraître évidente, mais qui est parfois oubliée …

2.1.3. Faire l'amour régulièrement (52)

Plus le nombre de rapports par cycle est grand plus la probabilité de tomber enceinte est importante. On conseille aussi aux couples d'éviter de « cibler » la date des rapports. Aussi, le « Délai Nécessaire à Concevoir » (DNC) diminue avec l'augmentation du nombre de rapports dans le cycle en période favorable :

- Une fois par semaine : les chances de réussite sont de l'ordre 16,7 % ;
- Deux fois par semaine : elles sont de 32 % ;
- Trois fois par semaine : elles augmentent à 46 % ;
- Plus de quatre fois par semaine : elles atteignent 83 %.

2.1.4. Apprendre la patience (68)

Réussir à concevoir un enfant prend parfois un peu de temps et demande de la patience. Mais depuis plusieurs années, les couples, mêmes jeunes, veulent avoir un enfant très rapidement. Notre mode de vie où tout doit être efficace et rapide pousse chaque année des femmes et des hommes à se lancer dans des bilans et des traitements forts coûteux et parfois inutiles, alors qu'un peu de temps et de patience aurait suffi. Rappelons que plus de 50 % des femmes qui ne réussissent pas à concevoir un enfant au cours d'une première année réussissent à concevoir un enfant au cours de la seconde année.

2.1.5. Ne pas attendre trop tard pour décider d'avoir un enfant

Le désir tardif de grossesse constitue un problème de plus en plus souvent rencontré par les spécialistes de la stérilité. En effet, la fertilité diminue dès 25 ans avec une accélération à 35 ans. Les femmes désirent privilégier leur vie professionnelle et mettent «de côté» l'envie d'avoir un enfant, puis elles réalisent vers la trentaine que le temps avance et que leurs chances de devenir mère risque de diminuer (52).

Une femme de moins de 35 ans devrait consulter son gynécologue après dix ou douze mois de rapports sexuels non protégés n'ayant pas aboutit à une grossesse. Après l'âge de 35 ans, il est conseillé de consulter plus précocement, en général au bout de 6 à 12 mois (60).

2.1.6. Repérer les anomalies qui peuvent se traiter

Des pertes blanches (pouvant témoigner d'une infection vaginale), des cycles irréguliers, des règles ou des rapports sexuels douloureux, un surpoids important ou une maigreur excessive, une intervention abdominale (pouvant être à l'origine d'une altération de la perméabilité des trompes) (68), ou encore être la fille d'une maman qui a pris du distilbène (hormone mise en cause dans des malformations de l'appareil génital chez leurs descendants), sont autant de signes d'alerte pour aller consulter votre médecin (65).

2.1.7. Accepter de consulter un médecin pour en parler (68)

Certains couples se précipitent rapidement et consultent au bout de quelques mois de rapports sexuels réguliers sans contraception n'ayant pas abouti à une grossesse. D'autres hésitent à consulter, culpabilisent, se referment sur eux-mêmes, n'osent plus sortir et voir leurs amis, notamment ceux ayant des enfants. Ils se sentent exclus et acceptent difficilement l'idée que leur couple ne réussisse pas à avoir un enfant. Accepter d'en parler et consulter un médecin représente déjà une démarche positive qui aide à surmonter cette détresse.

2.2. Conseils hygiéno-diététiques

2.2.1. Surveiller le poids et manger équilibré (17)

Le professeur Jacques Bringer, chef du service d'endocrinologie au CHU de Montpellier a rappelé au cours du colloque « Femmes et Nutrition », organisé en octobre 2000, que « Le poids, la manière de se nourrir et les rythmes alimentaires conditionnent en grande partie les régulations hormonales ovariennes. » Aussi, une étude réalisée auprès de plus de 17 000 femmes, a démontré qu'un régime alimentaire particulier associé à un contrôle du poids et à une activité physique régulière pourrait permettre de tomber plus facilement enceinte en diminuant les troubles de l'ovulation.

Le régime alimentaire proposé est le suivant :

- Consommer des aliments riches en fibres : pain complet, pâtes, riz, fruits, légumes…
- Augmenter l'apport en protéines végétales : petits pois, lentilles, soja, amande ;
- Diminuer l'apport en protéines animales : viandes, œufs…
- Consommer moins d'acides gras saturés, contenus dans les produits industriels : pâtisseries…
- Consommer plus de produits laitiers entiers et diminuer les produits laitiers écrémés : la consommation de plusieurs portions de produits allégés chaque semaine augmenterait les risques de troubles de l'ovulation, et par conséquent les risques d'infertilité ;
- Diminuer l'apport en sucre et préférer les glucides complets : pâtes, riz ;
- Consommer des aliments riches en fer : poissons, sardines, thon, hareng, haricots blancs, lentilles, pois chiches ;
- Consommer des aliments contenant des vitamines, C et B9 en particulier : fruits, jus de fruits, épinards, cresson, pissenlit, mâche, noix...

2.2.2. Eviter le tabac (3) (52)

La première des recommandations concerne le tabagisme des parents et bien sûr de la future maman.

Le tabac diminue la fertilité en diminuant le taux d'œstrogènes, hormones nécessaires au bon déroulement de la fécondation. Le risque de faire une fausse couche spontanée est multiplié en moyenne par trois chez les fumeuses et encore plus important chez celles qui fument plus d'un paquet par jour. Le tabagisme est la première cause d'accouchement prématuré. Le risque d'avortement spontané est multiplié par deux. Le risque de faire une grossesse extra-utérine est multiplié par deux. La nicotine passe au travers du placenta et est absorbée par le fœtus, ce qu'on appelle le tabagisme passif *in utero*.

Le monoxyde de carbone provenant de la fumée des cigarettes passe dans le sang du fœtus et peut priver partiellement le fœtus d'oxygène. Les conséquences néfastes de cette intoxication sont nombreuses. En effet, certaines études constatent une hypotrophie à la naissance d'environ 200 grammes au minimum et une diminution de la taille et du périmètre crânien. Le risque de donner naissance à un enfant pesant moins de 2,5 kg est deux fois plus élevé chez les fumeuses et ce faible poids à la naissance expose le nouveau-né à des complications et à une augmentation du taux de mortalité périnatale. Le tabagisme féminin pendant la grossesse augmente la fréquence des altérations spermiologiques des garçons issus de ces grossesses. Notons également que le tabac est une des causes majeures d'infertilité masculine.

2.2.3. Eviter l'alcool

Consommer de l'alcool diminue la fertilité des femmes et des hommes.

2.2.4. Eviter toute boisson contenant de la caféine (3)

La consommation quotidienne de deux tasses de café pendant la grossesse pourrait augmenter le risque de fausse couche. Pour prendre un minimum de risques, les futures mères devraient éviter toute boisson contenant de la caféine durant les cinq premiers mois de grossesse. L'étude a porté sur 1000 femmes, et révèle que les femmes qui consomment 200 grammes ou plus de caféine (deux tasses de café ou 5 cannettes de soda caféiné) auraient un risque deux fois plus élevé de perdre leur bébé que les femmes qui n'en boivent pas du tout.

2.2.5. Apprendre à gérer son stress

Le stress est un facteur négatif qui peut altérer les organes sexuels et les cellules impliquées dans la reproduction. Plusieurs études ont révélé qu'un état d'anxiété diminue les chances d'avoir un enfant en provoquant une diminution, voire une absence d'ovulation lors des périodes de très grandes tensions et d'angoisses (65).

Etre détendue, se relaxer, prendre confiance en soi et prendre du temps pour se divertir, sont des éléments fondamentaux pour se donner le maximum de chances de réussite d'avoir un enfant. La consultation d'un psychologue peut également apporter une aide aux femmes stressées ou angoissées et doutant de leur fertilité (70).

B. L'INFERTILITE : LE CHEMIN VERS LE DIAGNOSTIC

Pour un couple fertile âgé de 25 ans, la probabilité mensuelle d'obtenir naturellement une grossesse est de 25 %. Cette probabilité diminue avec l'âge et la durée d'infertilité. Mais cela reste très variable dans la population. On estime globalement qu'un couple sur sept est amené à consulter un médecin au moins une fois pour une infertilité supposée et qu'un couple sur dix suit un traitement pour remédier à son infertilité. Après avoir fait quelques rappels épidémiologiques sur l'infertilité et l'AMP en France, nous verrons par la suite quels sont les couples qui ont recours à l'AMP en détaillant les facteurs de risques et les causes d'infertilité. Nous expliquerons enfin le déroulement de la première consultation pour la pose d'un diagnostic d'infertilité ainsi que les premiers bilans d'infertilité reçus par les couples.

1. Epidémiologie de l'infertilité et de l'AMP en France

C'est grâce à la collaboration des centres biologiques et cliniques Français, qui ont transmis leurs bilans d'activités pour l'année 2005, que l'Agence de la biomédecine a pu réaliser le deuxième bilan des activités en AMP (Assistance Médicale à la procréation) pour les années 2002 à 2005. Les chiffres qui vont suivre sont issus de cette base de données qui a été figée le 10 avril 2007. (64)

1.1. Les naissances sous AMP (32)

En 2005, les tentatives d'assistance médicale à la procréation ont abouti à la naissance de 19026 enfants, ce qui représente 2,4 % des naissances enregistrées en France par l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) la même année. Les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation sont effectuées pour la majorité d'entre elles avec les gamètes du couple.

Parmi ces enfants, près de 5000 ont été conçus suite à une insémination intraconjugale. Les chances de grossesse par insémination sont de 11%.

Environ 11000 sont nés après une fécondation *in vitro* intraconjugale ; les chances de grossesse sont d'environ 23%. En termes de taux de réussite, les chiffres varient d'un couple à l'autre.

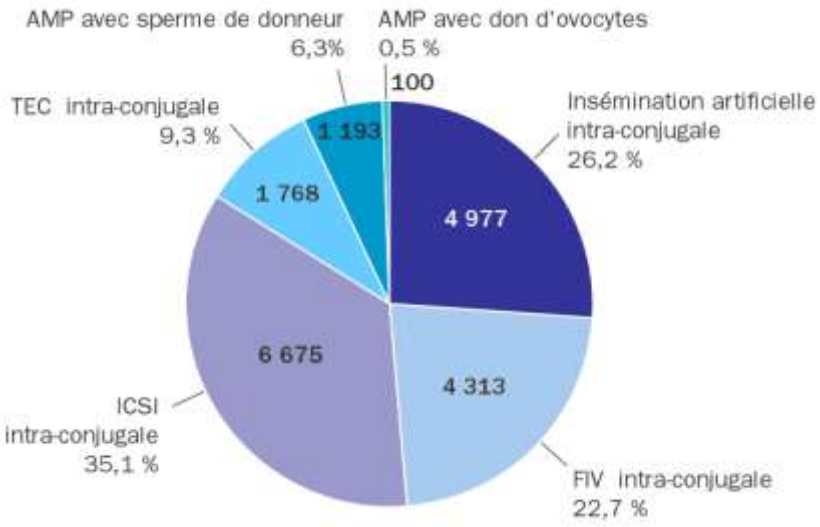


Figure 5 : Répartition des enfants nés en France en 2005 suivant la technique d'assistance médicale à la procréation mise en œuvre et l'origine des gamètes (32)

1.2. Evolution de l'activité d'AMP en France entre 2003 et 2005

Au cours de ces dernières années, le recours à l'aide médicale à la procréation s'est largement développé dans la population française : parmi les femmes qui accouchent, environ 5% déclarent avoir suivi un traitement pour infertilité d'après l'enquête nationale périnatale réalisée en 2003 (53). Les traitements les plus utilisés sont les inducteurs de l'ovulation (par 49,5% des femmes qui accouchent après un traitement d'après l'enquête nationale). La technique de fécondation in vitro, représente 1,4% des naissances françaises (8).

Par ailleurs, l'activité de FIV (Fécondation In Vitro) et d'ICSI (Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde) est relativement stable au cours des trois dernières années étudiées. Le nombre d'inséminations artificielles a augmenté d'environ 3000 en 2005. Plus de 50 000 cycles de fécondation in vitro (FIV et ICSI) en intraconjugal avec transfert immédiat ont été réalisés en 2005, dont plus de la moitié en ICSI (58%) (32).

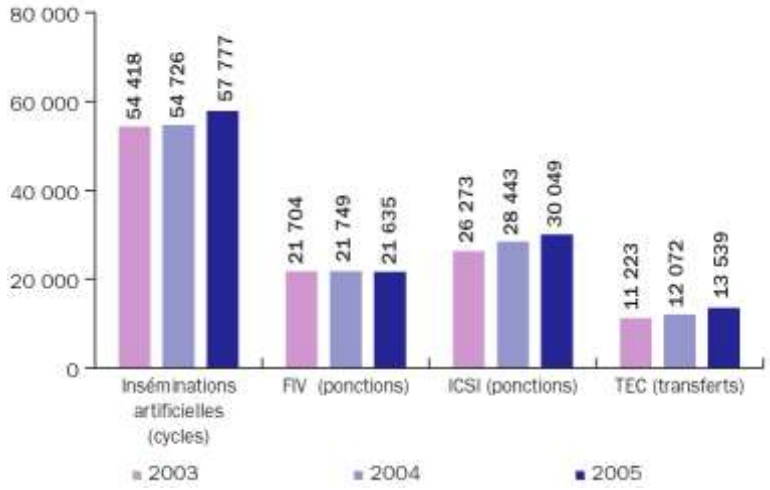


Figure 6 : Evolution de l'activité d'assistance médicale à la procréation selon la technique et quelle que soit l'origine des gamètes en France entre 2003 et 2005 (32)

1.3. Age des femmes prises en charge pour infertilité (32)

En 2005, 37,3 % des femmes étaient âgées de moins de 32 ans au moment de la ponction, 39,6 % entre 33 et 38 ans, et 16,8 % 39 ans et plus. Malheureusement, à cause du nombre important de données manquantes concernant l'âge des femmes traitées par FIV et ICSI en intraconjugal (16,5 % en 2002, 21,8 % en 2003, 13,1 % en 2004 et 6,4 % en 2005), il est difficile de déterminer s'il y a une évolution dans l'âge de la prise en charge en France.

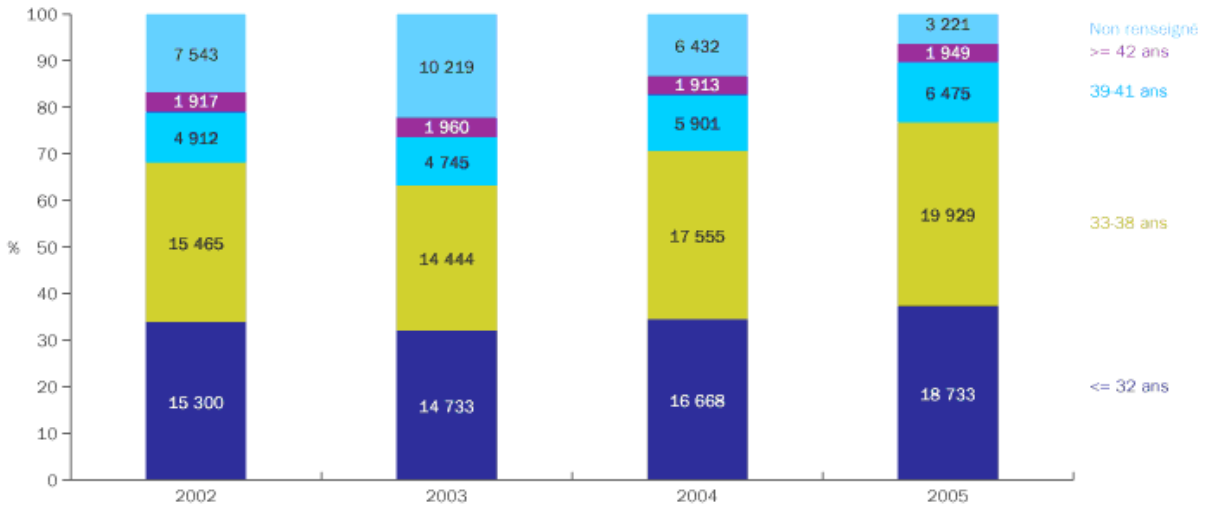


Figure 7 : Evolution de l'âge des femmes à la ponction dans le cadre des FIV et ICSI en intraconjugal entre 2002 et 2005 (32)

1.4. Exemple d'un suivi statistique pour 1000 tentatives de Fécondation In Vitro d'après le registre National FIVNAT (21)

Parce que tous les couples engagés dans un parcours d'aide médicale à la procréation cherchent à connaître leurs « chances de succès » et parce que les chiffres sont parfois un repère pour ces couples qui doivent affronter une série d'épreuves auxquelles ils ne sont pas toujours préparés, nous avons choisi d'illustrer les chances de réussite d'une tentative de FIV étape par étape. Pour cela, nous nous sommes basés sur les données statistiques issues du Registre National FIVNAT et reprises dans Le guide de la fécondation in vitro rédigé par Miguel Jean et Christophe Butruille. Ces chiffres ne sont que des résultats globaux et ne reflètent donc pas toutes les situations individuelles qui dépendent des caractéristiques de chaque couple (âge, causes de l'infertilité, antécédents, etc.).

Ainsi, pour 1000 débuts de traitement de stimulation de l'ovulation dans le cas d'une tentative de FIV, nous obtenons :

- **900 ponctions de follicules.** Dans 10% des cas, le traitement de stimulation est interrompu pour cause d'une réponse ovarienne trop importante ou, le plus souvent insuffisante.
- **890 recueils d'ovocytes.** Rares sont les cas (1%) où aucun ovocyte mature n'est recueilli à l'issu de la ponction des follicules. Une modification de la prise en charge est alors envisagée par le médecin.

- **830 transferts d'embryons.** Il existe toujours des échecs de fécondation *in vitro* et ce malgré les progrès techniques dans ce domaine. Les causes peuvent provenir d'ovocytes de maturité insuffisante (FIV-ICSI) ou de spermatozoïdes incompétents.
- **260 tests de grossesse positifs.** Après le transfert embryonnaire, les chances de grossesse se situent entre 25 et 30%. L'implantation de l'embryon dépend de nombreux facteurs (sa propre qualité, celle de la muqueuse utérine…). Il faut aussi prendre en compte les caractéristiques propres à chaque couple (âge, cause de l'infertilité…) et à chaque tentative (nombre d'embryons transférés…).
- **230 grossesses cliniques.** Toutes les grossesses biologiques (dosage en βhCG positif) n'évoluent pas toutes en grossesses cliniques, évaluées d'après l'examen échographique un mois après l'implantation embryonnaire. Certains embryons cessent leur développement dans les jours qui suivent l'implantation.
- **180 grossesses cliniques évolutives.** La grossesse FIV n'échappe pas aux accidents de la grossesse spontanée, avec 20% d'interruptions spontanées pendant le premier trimestre. Plus la patiente est âgée, plus ce risque est élevé. Les cas de grossesse extra-utérine sont plus nombreux après une FIV, souvent à cause de l'altération des trompes des femmes infertiles.
- **135 grossesses uniques soit 75% des grossesses cliniques.** Le poids du bébé sera en moyenne légèrement inférieur à celui d'un bébé conçu spontanément.
- **42 grossesses gémellaires soit 23% des grossesses cliniques.** Cette grossesse qui rime souvent avec bonheur et plaisir dans le couple, reste une grossesse difficile pour l'équipe médicale car elle impose un suivi particulier en raison du risque plus élevé de grossesse prématurée, à l'origine de complications pour l'enfant.
- **3 grossesses triples soit 2% des grossesses cliniques.** Une grossesse triple est source de risques pour la maman aussi bien que pour les enfants, c'est pourquoi, lors de l'entretien, le médecin peut proposer le recours à la réduction embryonnaire. Cet acte médical, non sans risque pour l'ensemble de la grossesse, consiste à « réduire » la grossesse de 3 à 2 embryons le plus souvent.

2. Facteurs de risque d'infertilité

2.1. Facteurs liés au couple

2.1.1. Fréquence des rapports sexuels

Les rapports sexuels sont nécessaires pour avoir des enfants !

Plus les rapports sexuels sont fréquents et plus les chances de grossesse sont importantes. La période du cycle la plus favorable pour avoir des rapports fécondants est également très importante à connaître. Elle se situe pendant les deux jours précédant l'ovulation, soit environ entre le douzième et le quatorzième jour d'un cycle théorique de vingt-huit jours (20). C'est pourquoi la mobilité géographique d'un des deux conjoints, pour raisons professionnelles par exemple, diminue d'autant la probabilité de conception (21).

2.1.2. L'âge des deux partenaires (21)

L'âge des deux partenaires est aussi un élément capital. Chez l'homme comme chez la femme, la fécondabilité la meilleure se situe autour de 25 ans. Elle diminue ensuite pour les deux sexes, mais de façon plus rapide et plus importante chez la femme pour devenir quasi nulle après 45 ans. Chez l'homme, la diminution du nombre de spermatozoïdes ne serait significative qu'après 55 ans, entraînant alors une diminution de la qualité de la fertilité.

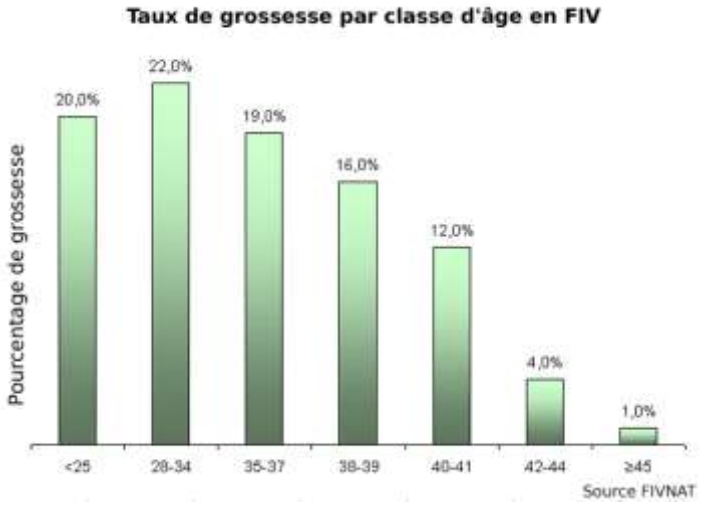


Figure 8 : Taux de grossesse par classe d'âge en FIV (63)

2.2. Facteurs féminins

2.2.1. Infections génitales

En effet, une infection génitale a un impact direct sur la fertilité féminine. Le risque d'infertilité est multiplié par 7,5 en cas d'antécédents de maladies sexuellement transmissibles. Parmi ces maladies, la chlamydiose à C*hlamydia trachomatis* ou la gonococcie à *Neisseria gonorrhea* sont les plus fréquentes (20). Ces germes infectieux peuvent provoquer une inflammation de l'utérus (endométrite) et des trompes (salpingite) multipliant alors le risque d'infertilité par 32 (21).

2.2.2. Antécédents chirurgicaux et gynécologiques (20)

Toute intervention chirurgicale, dans la mesure où elle a des conséquences sur l'organisation ou le fonctionnement de l'appareil génital, constitue également un facteur de risque.

2.2.3. Les toxiques

Comme précisé précédemment, le tabac a une action délétère sur la fertilité féminine car la nicotine et le monoxyde de carbone ont une action directe sur l'appareil génital féminin (52). Les femmes qui fument plus de vingt cigarettes par jour diminuent d'environ 20% leurs chances d'être enceintes que les non-fumeuses (21). La diminution de la fertilité chez les fumeuses s'explique par : une diminution du taux d'œstrogènes, une diminution de la qualité ovocytaire, une altération de la qualité de l'endomètre, une augmentation du délai de conception, un taux plus élevé de fausse-couche et de grossesse extra-utérine (3).

Bien que le mécanisme d'action de l'alcool sur la fertilité féminine soit mal connu, des études ont démontré qu'au-delà de 4 verres par semaine, l'alcool diminue la fertilité des femmes et des hommes (3).

2.2.4. Le poids (3)

Le poids constitue un élément important qu'il faut prendre en compte lorsqu'on désire avoir un enfant. Il influence l'infertilité en entraînant des troubles de l'ovulation. Une maigreur trop importante (Indice de Masse Corporelle ou IMC<17 Kg/m^2) prédispose à l'infertilité. Une reprise de poids peut parfois suffire pour permettre l'arrivée d'un bébé. Un excès de poids (IMC>27 Kg/m^2) perturbe le cycle et diminue les possibilités d'avoir un enfant.

2.2.5. L'exposition au Distilbène® (DES) in utero (51)

Dans les années 60 et 70, la prise de DES pendant la grossesse chez des futures mamans a entraîné de nombreuses anomalies chez les filles, se traduisant souvent par une infertilité. Le DES est mis en cause dans certaines anomalies cervico-vaginales (anomalies morphologiques et sécrétion insuffisante de la glaire cervicale), dans des malformations utéro-tubaires (utérus en T) et dans certaines grossesses extra-utérines ou accouchement prématurés.

2.3. Facteurs masculins

2.3.1. Antécédents traumatiques ou chirurgicaux (21)

Une torsion du testicule ou une intervention chirurgicale chez le jeune enfant (cryptorchidie) peuvent avoir des conséquences néfastes sur la fertilité masculine.

2.3.2. Les toxiques (21) (28)

L'absorption habituelle de toxiques (tabac, alcool, médicaments, drogues…) influe sur la fécondité en altérant la spermatogenèse, la mobilité des spermatozoïdes (tabac), les fonctions érectiles (alcool). Au cours du traitement d'une maladie cancéreuse, le recours à la chimiothérapie ou à la radiothérapie peut aussi modifier le fonctionnement de l'appareil génital. Dans l'industrie, l'exposition aux solvants, détergents, émulsifiants ou plastifiants constitue un réel facteur de risque, de même que les pesticides, herbicides ou insecticides dans l'agriculture. On comprend alors pourquoi la profession exercée par l'homme peut affecter sa capacité à concevoir.

2.3.3. Les infections génitales (20)

Des antécédents de maladies sexuellement transmissibles multiplient le risque d'infécondité par 1,9.

2.3.4. La température (21)

La position externe des bourses permet de maintenir les testicules à une température d'environ 35°C. Cette faible température est nécessaire pour maintenir une spermatogenèse normale et toute élévation thermique peut altérer celle-ci. Les testicules ont besoin de « fraîcheur » et toute exposition prolongée à une source de chaleur est à éviter. Certaines activités professionnelles exposent malheureusement l'homme à de fortes sources de chaleurs (fondeurs, soudeurs, boulangers ou cuisiniers).

3. Les causes d'infertilité

En France, la répartition des causes d'infertilité a été établie grâce aux résultats d'une enquête menée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale à la fin des années 80. Dans 30% des cas, l'infertilité du couple est d'origine féminine ; dans 20% des cas, seul l'homme est en cause ; dans 40% des cas, l'infertilité a une origine mixte ; enfin, dans 10% des cas, aucune cause n'est retrouvée pour expliquer l'infertilité du couple (20).

3.1. Causes féminines

3.1.1. Troubles de l'ovulation (66) (69)

Les troubles de l'ovulation sont la cause la plus commune de l'infertilité féminine. En l'absence d'ovulation, la fécondation et la grossesse ne peuvent avoir lieu. Les troubles de l'ovulation se caractérisent essentiellement par une absence complète d'ovulation (anovulation) ou par une ovulation peu fréquente et/ou irrégulière. La faible fréquence des menstruations (spanioménorrhée) ou leur absence complète (aménorrhée) sont généralement le signe de troubles de l'ovulation, mais des femmes qui semblent avoir une menstruation normale peuvent également souffrir de troubles de l'ovulation. Ces troubles peuvent être dus à un dysfonctionnement des ovaires ou des structures cérébrales qui les contrôlent (hypothalamus et hypophyse).

3.1.2. Atteinte des trompes de Fallope ou anomalies tubaires (29)

Les trompes de Fallope peuvent être partiellement ou totalement obstruées ou altérées, ce qui empêche les spermatozoïdes d'atteindre l'ovocyte. Les occlusions peuvent être dues à divers facteurs, notamment une infection ou une endométriose. Les trompes peuvent également être endommagées à la suite d'une grossesse extra-utérine.

3.1.3. Endométriose (29)

L'endométriose est un état pathologique dans lequel du tissu utérin (muqueuse utérine) se développe en dehors de l'utérus. Les lésions endométriales peuvent bloquer les trompes, gêner la fonction ovulatoire et diminuer la capacité d'implantation de l'embryon. Environ 70% des femmes souffrant d'endométriose sont infertiles.

3.1.4. Facteurs cervicaux et utérins (29)

Les anomalies du col de l'utérus susceptibles de causer une infertilité comprennent les problèmes anatomiques, les infections du col et la qualité de la glaire cervicale (quantité, qualité, pH). En facilitant la progression des spermatozoïdes à travers l'appareil génital, la glaire cervicale joue en effet un rôle important. Des tumeurs bénignes ou des cicatrices profondes de la paroi utérine peuvent également conduire à une infertilité.

3.2. Causes masculines

3.2.1. Perturbations spermatiques (20)

On distingue quatre états pathologiques :

- L'oligospermie : insuffisance du nombre de spermatozoïdes (<20 millions/ml) ;
- L'asthénospermie : défaut de mobilité des spermatozoïdes (<50% de mobilité) ou anomalies de leur mouvement (vitesse, trajectoire). Ces anomalies peuvent être dues à des anomalies de structures des spermatozoïdes ou à des infections ;
- La tératospermie : taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux (>30%) ;
- L'azoospermie : absence totale de spermatozoïdes dans le sperme, qui peut être due à un défaut de production par les testicules (azoospermie sécrétoire) ou à une obstruction des canaux permettant l'extériorisation des spermatozoïdes (azoospermie excrétoire).

3.2.2. Facteurs immunitaires (20)

Des facteurs immunitaires pourraient également jouer un rôle dans l'infertilité, mais ils restent pour l'instant difficiles à diagnostiquer et plus encore à traiter. Les deux partenaires peuvent être concernés; des anticorps anti-spermatozoïdes peuvent être présents dans la glaire cervicale de la femme, voire même être produits par l'homme contre ses propres spermatozoïdes.

3.2.3. Infertilité inexpliquée (69)

Après des examens médicaux approfondis, il peut arriver que l'infertilité d'un couple reste inexpliquée. Les couples présentant une infertilité inexpliquée datant de moins de trois ans sont le plus souvent normaux mais n'ont tout simplement pas eu de chance jusque là; la plupart d'entre eux pourront procréer dans les deux ans qui suivent. Cependant, au-delà de trois ans d'infertilité inexpliquée, les chances de procréation de façon naturelle diminuent considérablement et il convient de proposer sans plus attendre des méthodes offrant de réelles chances de succès pour ce type d'infertilité.

4. De la première consultation au bilan de l'infertilité

4.1. La première consultation

4.1.1. Evaluation du couple

Elle est très importante car chacun des partenaires du couple a un potentiel de fertilité qu'il faut déterminer. En effet, le couple est infertile car la somme des fertilités de l'homme et de la femme est insuffisante pour obtenir une grossesse. Cette première rencontre est souvent un moment fort où l'homme et la femme expriment leurs doutes, leurs craintes, leurs angoisses vis-à-vis du désir d'enfant non satisfait. Il est important qu'une relation de confiance s'installe avec le médecin pour supporter l'intrusion de la médecine dans l'intimité du couple (21).

Un spécialiste de la fertilité, lorsqu'il fait le bilan d'un couple, tente de déterminer laquelle des quatre conditions requises pour une grossesse ne fonctionne pas correctement. Ces quatre conditions essentielles sont (61):

- Un ovocyte féminin mûr sain ;
- Des spermatozoïdes masculins mobiles normaux ;
- La capacité des voies génitales (utérus, trompes de Fallope) à leur permettre de se rencontrer et se féconder ;
- Le contexte hormonal approprié au développement et au soutien de l'ovocyte et des spermatozoïdes.

Ainsi, lors de cette visite initiale, le médecin va essayer de mieux connaître le couple (âge des partenaires, durée de l'infertilité, caractère primaire ou secondaire de l'infertilité) et dépister d'éventuels facteurs de risque d'infertilité. Le médecin s'intéressera également au mode de vie du couple (profession et rythme de travail, éloignement géographique…) (21).

Le médecin pourra également (20) :

- Etablir les antécédents médicaux des deux partenaires et réaliser un examen clinique ;
- Enseigner les bases de l'infertilité et rappeler des notions dont l'importance est parfois négligée (fréquence des rapports…) ;
- Prescrire les examens biologiques nécessaires (bilan hormonal, spermogramme…) ;
- Répondre aux questions du couple.

4.1.2. Interrogatoire de la femme (20)

L'interrogatoire est primordial pour déceler d'éventuels facteurs de risque d'infertilité ou des anomalies morphologiques de l'appareil génital. Le médecin recherchera donc des antécédents qui ont pu altérer la fécondité de la femme :

- Antécédents gynécologiques : troubles du cycle (spanioménorrhées, aménorrhées, ménorragies, métrorragies), algies pelviennes (dysménorrhées, dyspareunie), antécédents d'infections (salpingite, condylome) ;
- Antécédents chirurgicaux abdominopelviens : appendicectomie, péritonite, kystectomie, coelioscopie…
- Antécédents obstétricaux : accouchement, fausse-couche, grossesse extra-utérine (GEU), interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG).

- Antécédents médicaux : généraux (hypertension artérielle, diabète, obésité, allergie, dysthyroïdie, antécédents psychiatriques, cancers), familiaux (infertilité dans la famille, maladies génétiquement transmissibles), prise médicamenteuse ou traitement en cours, conduites addictives (tabac, alcool, drogues), exposition *in utero* au diéthylstilboestrol (DES syndrome).

4.1.3. Examen clinique de la femme (20)

C'est un examen général et gynécologique habituel. Le médecin s'attardera sur :

- L'index de masse corporelle (IMC) pour évaluer la masse adipeuse ;
- La palpation des seins (galactorrhée, pilosité anormale) ;
- La palpation de la thyroïde (signe d'un dérèglement hormonal) ;
- La recherche de signes d'infection au niveau de la vulve (leucorrhées) ;
- L'examen au spéculum pour apprécier l'état du col, la qualité de la glaire, pour rechercher d'éventuelles leucorrhées ou des nodules pouvant évoquer une endométriose ;
- Le toucher vaginal apprécie la position (anté- ou rétroversé) et le volume de l'utérus, l'existence de nodules pouvant évoquer une endométriose, l'existence d'une éventuelle masse annexielle.

4.1.4. Examen clinique de l'homme

C'est un examen général et scrotal habituel. Le médecin s'attardera sur :

- La taille, la consistance et la position des testicules ;
- La palpation des épididymes et des déférents.

4.2. Le bilan d'infertilité

4.2.1. Chez le couple : le test post-coïtal ou test de Hühner

Le test post-coïtal (TPC) ou test de Hühner est l'un des plus anciens tests utilisés dans l'évaluation d'une infertilité. Il implique tant l'homme que la femme et est effectué à la suite d'un rapport sexuel, afin de (61) :

- Vérifier que des rapports sexuels complets ont bien lieu ;
- Déterminer si l'infertilité est due à l'incapacité du sperme à traverser le col utérin ;
- Démontrer une stimulation oestrogénique et une qualité adéquate de la glaire au niveau des voies génitales féminines.

On demande au couple d'avoir des rapports sexuels un ou deux jours avant la date présumée de l'ovulation, typiquement entre le 11ème et le 13ème jour du cycle, et de se présenter à la clinique le jour suivant. La plupart des centres préfèrent mener le test dans les 6 à 12 heures qui suivent le rapport. En consultation, une petite quantité de la glaire est retirée sans douleur du canal cervical à l'aide d'un spéculum vaginal.

Après retrait, la glaire cervicale est déposée sur une lamelle et examinée au microscope. Entre le 11ème et le 13ème jour du cycle, la glaire visible est normalement abondante et claire. A la suite du rapport sexuel, la glaire est examinée à la recherche d'anomalies et de la présence de spermatozoïdes actifs. Le nombre de spermatozoïdes est compté et leur activité dans la glaire est notée.

Si le test est positif (glaire abondante et transparente, spermatozoïdes nombreux et mobiles-progressifs), on recherche alors une cause mécanique féminine de l'infertilité ou un trouble de l'ovulation. Si le test est négatif (absence de spermatozoïdes ou spermatozoïdes immobiles), on pratiquera un test de pénétration croisée qui permet de voir qui, de la glaire ou des spermatozoïdes ou des deux, est en cause dans le mauvais résultat du test de Hünher (62). Cet examen est inutile en cas d'aménorrhée ou de spanioménorrhée.

4.2.2. Chez la femme

i. L'exploration de la fonction ovarienne

Pour explorer la fonction ovarienne chez la femme, et donc évaluer la qualité de l'ovulation, trois techniques sont utilisées : l'échographie, la courbe des températures, les dosages hormonaux.

L'**échographie des ovaires** permet d'évaluer la croissance folliculaire. Elle est réalisée de façon itérative, montrant ainsi la maturation progressive des follicules et la disparition du follicule dominant après la rupture (27).

La **courbe de température** doit être réalisée par la femme elle-même sur au moins deux cycles successifs (3 à 6 en général). La température est prise le matin au lever et doit permettre de visualiser (27) :

- La régularité et la durée des cycles ;
- La durée respective des phases folliculaires et lutéales ;
- Un décalage thermique témoin de l'ovulation ;
- Un plateau post-ovulatoire dont on notera la durée (normalement 14 jours).

Elle permet également (27) :

- de fixer des dates d'examens devant être réalisés à des moments précis du cycle ovarien ;
- de diagnostiquer une grossesse lorsque la température reste élevée au-delà du 15ème jour qui suit l'ovulation (en dehors de toute maladie).

En effet, l'ovulation est suivie d'une élévation de la température corporelle basale de 0,4°C à 0,5°C. On observe alors trois situations (62) :

- Une ovulation normale : courbe biphasique avec une première phase hypothermique (<37°C) pendant les 12 à 14 premiers jours (phase folliculaire) suivie d'une phase hyperthermique en plateau (>37°C) pendant 12 à 14 jours (phase lutéale). Le plateau se mesure à partir du dernier point bas de la courbe ;
- Une anovulation : courbe thermique plate ;
- Une insuffisance lutéale : courbe biphasique avec un plateau trop court.

Toute anomalie de cette courbe impose un bilan hormonal afin de mettre en évidence certaines insuffisances. Cet examen est inutile en cas d'aménorrhée ou de spanioménorrhée.

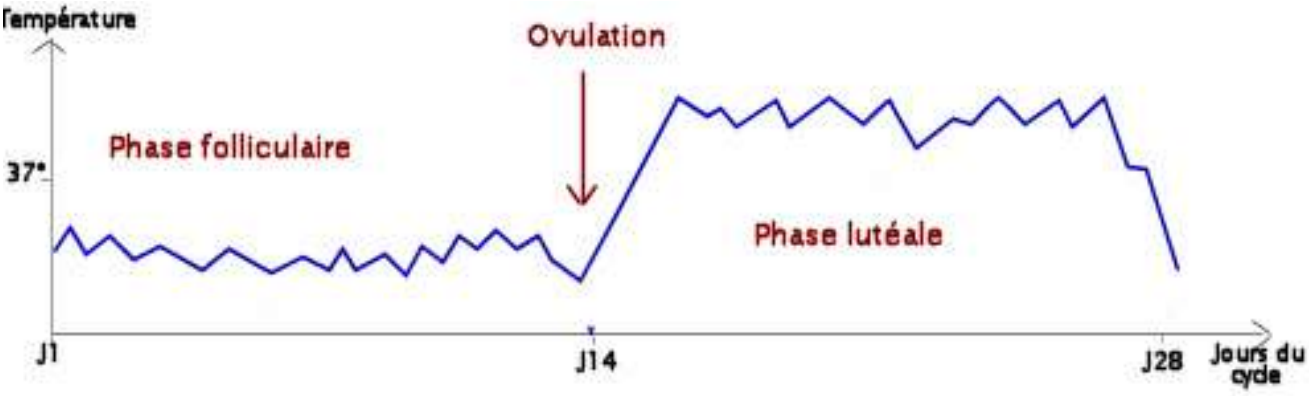


Figure 9 : courbe de température normale (62)

Les **dosages hormonaux** doivent être prescrit rapidement et systématiquement quel que soit l'âge de la femme, au moins pour l'oestradiol (E2), la FSH et la LH au troisième ou quatrième jour du cycle.

Quatre situations peuvent être décrites (27) :

- FSH<10UI/L, E2 normal ou bas : réserve ovocytaire correcte.
- FSH<10UI/L, E2>75 pg/mL, LH normale : trouble de maturation ovocytaire, chances de grossesse diminuées et une réserve altérée.
- FSH>10UI/L, E2 normal ou bas : réserve altérée et chances de grossesse diminuées.
- FSH<10UI/L, E2>75 pg/mL : situation de pré ménopause, chances de grossesse quasiment nulles, pronostic très réservé quelque soit la thérapeutique.

Toujours réalisé pendant la seconde partie du cycle, le dosage de la progestérone renseigne sur le fonctionnement du corps jaune, possédant un rôle capital dans le maintien de la grossesse. Le taux de progestérone, normalement élevé pendant la seconde phase du cycle, est cependant très variable et impose souvent la réalisation de plusieurs prélèvements (3 en général) pour évaluer précisément cette fonction ovarienne (62).

D'autres hormones peuvent également être dosées dans le sang pour explorer le fonctionnement des ovaires. La perturbation des taux sanguins de la prolactine, des androgènes ou des hormones thyroïdiennes peut révéler des troubles de l'ovulation (62).

ii. L'exploration des voies génitales féminines

Ces examens permettent d'étudier la morphologie et la perméabilité utéro-tubaire. Ils ne sont pas systématiquement réalisés chez toutes le femmes car ils ont des indications bien définies.

Peuvent être réalisés (61) :

- Une hystérosalpingographie : il s'agit d'une procédure durant laquelle un produit opaque aux rayons X (produit de contraste) est injecté dans la cavité utérine. La radiographie permet ensuite de visualiser l'utérus et les trompes de Fallope afin de détecter la présence de blocages éventuels ;
- Une biopsie endométriale : cet examen implique le prélèvement d'un petit échantillon de tissu endométrial 7 jours avant la date prévue des règles ;
- Une hystéroscopie : examen permettant de visualiser directement la cavité utérine à l'aide d'un hystéroscope. Cet examen sert à déceler les tumeurs, les lésions et les anomalies congénitales de la cavité utérine ;
- Une coelioscopie : un appareil appelé laparoscope est introduit par une petite incision abdominale pour permettre au médecin de visualiser l'appareil reproducteur de la femme. Cet examen est utilisé en particulier lorsqu'on suspecte des lésions tubaires ou une endométriose.

iii. *Examen de la glaire cervicale* (20) (61)

La glaire cervicale est secrétée par le col en période pré-ovulatoire. L'état de la glaire peut être évalué à la suite du test post-coïtal, selon les critères suivants :

- La quantité de glaire ;
- La qualité de la filance (capacité de la glaire cervicale à être étirée en longs filaments élastiques au cours de la période ovulatoire) ;
- Le degré d'ouverture du col ;
- La cristallisation en feuille de fougère (aspect de la glaire examinée sur une lamelle au microscope, voir illustration ci-après) ;
- La présence de débris cellulaires ou de leucocytes.

C. L'ARSENAL THERAPEUTIQUE : LES TRAITEMENTS D'INDUCTION DE L'OVULATION

L'Assistance médicale à la procréation 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 de l'ovulation. Après avoir replacé la stimulation de l'ovulation dans un protocole d'AMP, nous développerons l'objectif thérapeutique et le principe d'une stimulation puis nous détaillerons les molécules utilisées en fonction de l'étape dans laquelle elles interviennent dans un protocole de stimulation.

1. La place de la stimulation de l'ovulation dans un protocole d'AMP

La figure 10 permet de situer la stimulation de l'ovulation par rapport aux différentes techniques d'AMP. Les techniques et les protocoles de stimulation utilisés en AMP sont détaillés plus bas dans cette première partie.

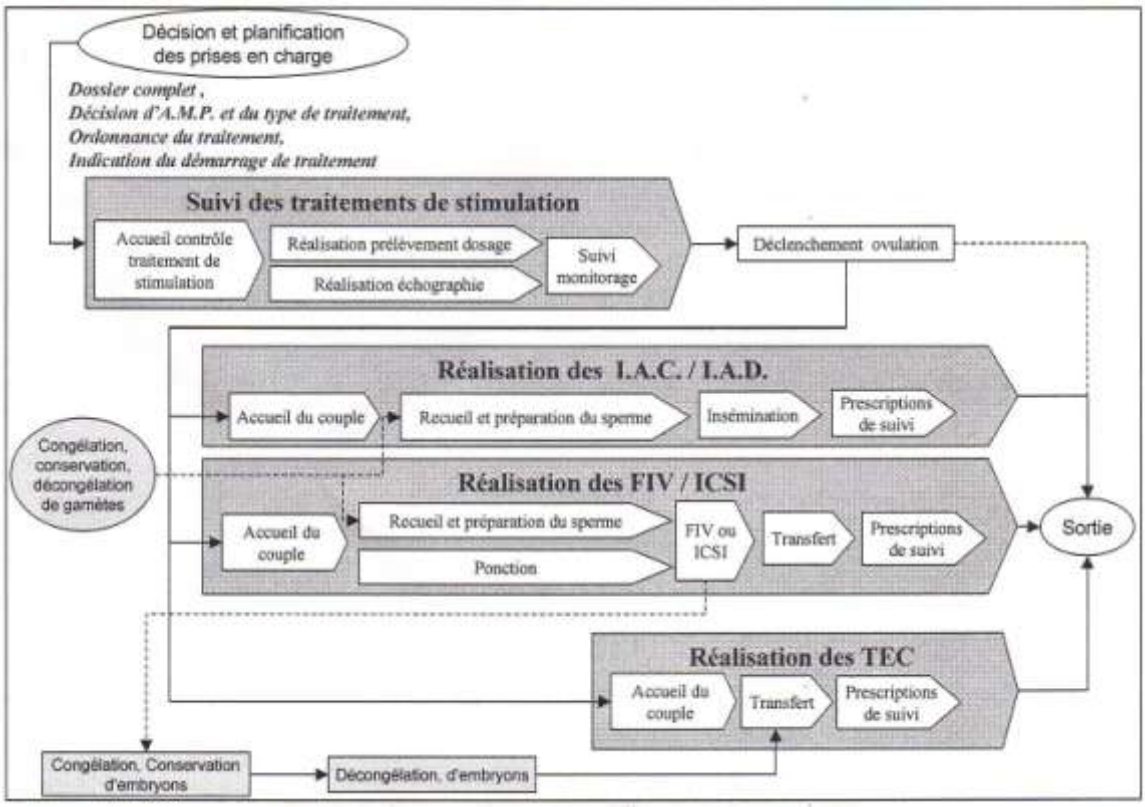


Figure 10 : Schéma synthétisant les différents traitements AMP au CHU de Nantes (35)

1.1. L'objectif thérapeutique de la stimulation de l'ovulation (20)

Les stimulations de l'ovulation ont pour but d'amener **un** ou **plusieurs** follicules à maturité afin d'obtenir des ovocytes matures. Dans le premier cas il s'agit d'une induction monofolliculaire utilisée dans les protocoles de stimulations simples avec rapports sexuels programmés. L'objectif de cette technique est de rétablir une ovulation en cas d'anovulation ou de rétablir une normo-ovulation en cas de dysovulation. Dans le second cas, on parle d'une induction multifolliculaire où l'objectif est d'obtenir une multifolliculogénèse homogène par un traitement d'induction à doses supra-physiologiques chez les femmes a priori normo-ovulantes. Cette technique est mise à profit dans des protocoles d'AMP de type FIV ou IAC.

1.2. Le principe de la stimulation

Les schémas thérapeutiques (ou protocoles) actuellement disponibles sont très nombreux, tant les progrès réalisés dans ce domaine ont été importants ces dernières années (21). Néanmoins, tous les traitements utilisés pour stimuler les ovaires reposent sur le même principe (20):

- Eliminer le risque d'ovulation spontanée grâce à la désensibilisation de l'hypophyse ;
- Stimuler les ovaires directement pour assurer le recrutement, la croissance et la maturation du (ou des) follicule(s) ;
- Déclencher l'ovulation par une unique injection et seulement si les données échographiques et les dosages hormonaux le permettent. (voir monitorage).

Ce n'est qu'à la fin de ces trois étapes que les follicules des patientes seront ponctionnés au bloc opératoire pour recueillir les ovocytes (43).

Pour réaliser les trois étapes décrites ci-dessus, l'association de trois spécialités pharmaceutiques complémentaires est nécessaire. Nous choisissons dans la suite de cette partie, de classer les molécules en fonction de l'étape dans laquelle elles interviennent.

2. La désensibilisation de l'hypophyse

Les molécules intervenant à cette étape sont les analogues (agonistes et antagonistes) de la GnRH (ou LHRH). Ces analogues structuraux de la GnRH vont interrompre momentanément la communication de l'axe ovaire-hypothalamus-hypophyse en se fixant sur les récepteurs à la GnRH, inhibant ainsi l'action de l'hormone hypothalamique.

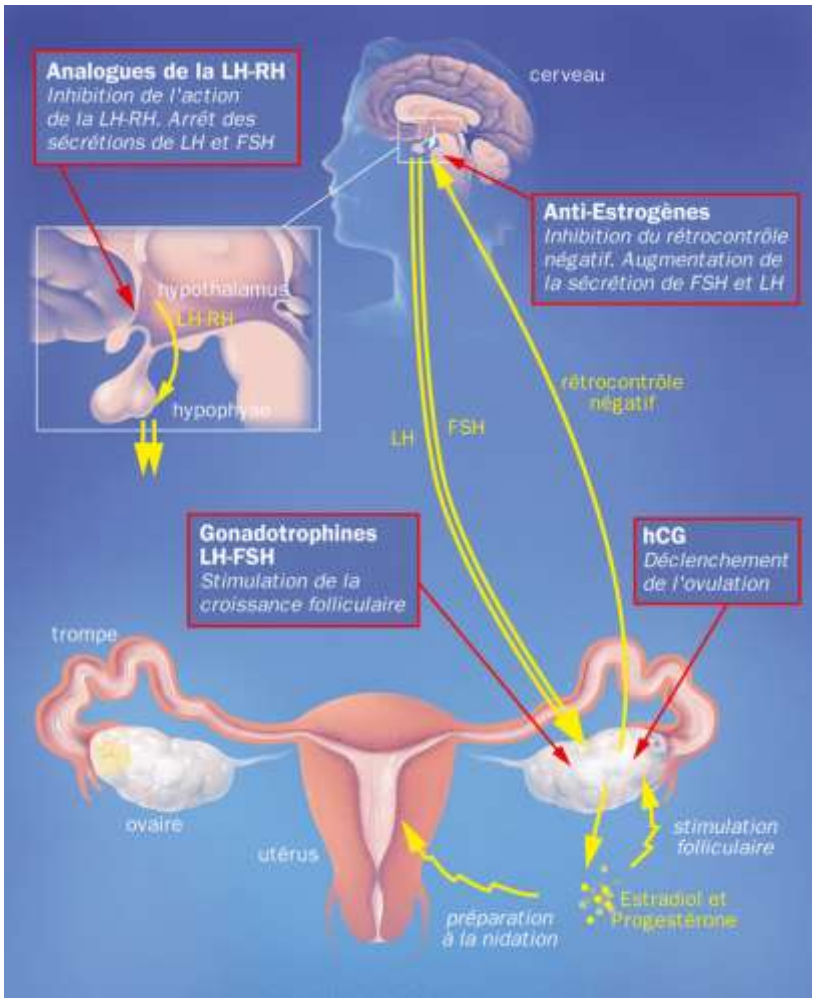


Figure 11 : Mécanisme d'action des molécules utilisées dans un protocole de stimulation de l'ovulation (4)

La GnRH (ou LHRH) est sécrétée physiologiquement de manière pulsatile. Elle déclenche les sécrétions hypophysaires de FSH et de LH. La sécrétion de GnRH est notamment modulée par la concentration en oestradiol (rétrocontrôle négatif).

(*) **Les anti-oestrogènes** (citrate de clomifène) bloquent les récepteurs aux oestrogènes au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ils inhibent ainsi le rétrocontrôle de l'oestradiol 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 GnRH** 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 GnRH** se fixent sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH et inhibent ainsi son action. (****) **Les gonadotrophines** et **l'hCG** agissent au niveau des ovaires.

2.1. Les agonistes de la GnRH

D'après les recommandations de L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), éditées en avril 2004, « l'utilisation des agonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée » (31).

2.1.1. Propriétés et mode d'action (4)

Les agonistes de la GnRH sont, comme la GnRH naturelle, des décapeptides. Ils ont été modifiés afin d'augmenter leur stabilité et leur affinité pour les récepteurs. Lors des 48 premières heures du traitement, il se produit l'effet « flare up » : libération massive de FSH et de LH. Puis, au fur et à mesure de leur administration, la phase de désensibilisation (diminution des taux de FSH et de LH) va bloquer l'ovulation naturelle.

2.1.2. Les différentes molécules commercialisées et leur utilisation par les patientes

Les patientes reçoivent ce traitement sous forme injectable (Triptoréline ou Décapeptyl® et Buséréline ou Suprefact®) ou sous forme nasale (Naféréline ou Synarel®). Les agonistes de la GnRH 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 en sous-cutané (SC) par jour, ou de 2 à 4 pulvérisations nasales (23). En effet, la voie sous-cutanée offre une biodisponibilité de 75 à 90% et la voie nasale est utilisée en raison de la richesse du réseau capillaire de la muqueuse nasale (4). La forme à libération prolongée (Décapeptyl® LP) ne nécessite qu'une seule administration par voie intramusculaire (IM) le 2ème jour du cycle. La forme nasale n'est pas utilisée en FIV en France car les agonistes de la GnRH ont une mauvaise biodisponibilité par cette voie d'administration. Le Synarel® est utilisé pour son aspect moins contraignant dans le traitement des endométrioses. Le Supréfact® nasal est employé dans le traitement des cancers de la prostate, en relais des formes injectables (23).

2.1.3. Les effets indésirables

Les effets indésirables des agonistes de la GnRH sont liés au blocage hypophyso-ovarien et à la chute des hormones FSH, LH, oestradiol et testostérone. Les patientes devront être informées par leur prescripteur et par leur pharmacien des effets indésirables potentiels de ces molécules (24) :

- Kystes ovariens fonctionnels liés à l'effet stimulant initial des agonistes de la GnRH ;
- Hyperstimulation ovarienne (risque plus élevé avec l'association agonistes de la GnRH et gonadotrophines qu'avec les gonadotrophines seules) (49) ;
- Métrorragies et signes fonctionnels mineurs liés à l'hypooestrogénie ;
- Bouffées de chaleur (70 à 90%), sécheresse vaginale (20%), diminution de la libido (30%) sont également rapportées ;
- Plus rarement, ces molécules peuvent provoquer des douleurs au point d'injection, des céphalées (34%), une prise de poids, des nausées (17%).

2.2. Les antagonistes de la GnRH

D'après les recommandations de l'AFSSAPS (avril 2004), « les antagonistes de la GnRH sont d'un usage plus récent. Leur place exacte dans la stratégie thérapeutique de l'assistance médicale à la procréation est en cours de définition. L'utilisation des antagonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours d'une stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée » (31).

2.2.1. Propriétés et mode d'action (31)

Les antagonistes de la GnRH inhibent l'action de la gonadolibérine en se fixant sur ses récepteurs de manière compétitive et en l'empêchant d'exercer son effet stimulateur sur l'hypophyse. Il n'a donc pas d'effet « flare up », la sécrétion des gonadotrophines chute directement en quelques heures.

2.2.2. Les différentes molécules commercialisées et leur utilisation par les patientes

En pharmacie, deux représentants de cette classe sont commercialisés et s'administrent en sous-cutané: le Cétrorélix ou Cétrotide® (0,25 et 3mg) et le Ganirelix ou Orgalutran® (0,25mg) (11).

Cétrotide® 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 (23). 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. Elle peut être complétée par des injections journalières supplémentaires à 0,25 mg si la croissance folliculaire n'est pas suffisante. 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'injection différents. Elle peut se faire le matin ou le soir selon le même protocole que Cetrotide® (4) (15).

2.2.3. Leurs intérêts (20)

Les études sur les traitements impliquant les antagonistes ont toutes relevé :

- Une durée de stimulation plus courte ;
- Une meilleure compliance des patientes ;
- Une consommation de gonadotrophines plus faible ;
- Un nombre plus faible d'ovocytes et d'embryons ;
- Peu de manifestations cliniques d'hypoestrogenie.

2.2.4. Leurs effets indésirables (49)

Ils sont mieux tolérés que les agonistes, en revanche les études ont démontré quelques effets indésirables :

- Réactions au point d'injection (érythèmes, réactions oedémateuses). Ces réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures qui suivent l'administration ;
- Céphalées, nausées ;
- Rares cas de réactions d'hypersensibilité.

3. Les molécules utilisées pour la stimulation des ovaires

3.1. Les gonadotrophines

D'après les recommandations de l'AFSSAPS d'avril 2007, « l'utilisation des gonadotrophines est recommandée dans (30) :

- L'induction de l'ovulation hors procréation médicalement assistée : en première intention, en cas d'aménorrhée avec un test aux progestatifs négatif, en cas d'impossibilité ou en alternative au traitement par administration pulsatile de GnRH ; en seconde intention, en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène ;
- L'induction de l'ovulation en vue d'insémination intra-utérine ;
- La stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes.

A ce jour, l'efficacité des gonadotrophines (sans insémination intra-utérine, c'est-à-dire avec rapports programmés seuls) n'a pas été démontrée en cas d'infertilité inexpliquée. »

La première grossesse obtenue par stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines date de 1960. Les gonadotrophines furent ultérieurement dérivées des urines de femmes ménopausées et de nouvelles préparations apparaissent régulièrement (31). Dans le cadre de l'aide médicale à la procréation, trois gonadotrophines ont été décrites : la FSH (hormone folliculo-stimulante), la LH (hormone lutéinisante) et l'hCG (gonadotrophine chorionique humaine).

3.1.1. Leurs propriétés et leur mode d'action

Les gonadotrophines utilisées pour la multifolliculogenèse agissent de la même manière que les gonadotrophines endogènes. En agissant directement sur l'ovaire, elles stimulent la croissance et la maturation du ou des follicules pré-ovulatoires (effet FSH et LH). La FSH, en se fixant sur ses récepteurs au niveau folliculaire, stimule le follicule primordial et l'aromatase, permettant une sécrétion d'oestrogènes. Elle développe ses propres récepteurs ovariens, mais également ceux de la LH. Ces deux gonadotrophines agissent ultérieurement en synergie sur le follicule en croissance (10). L'administration d'hCG, déclanchant l'ovulation, ne sera réalisée que lorsque la maturité folliculaire sera atteinte et seulement si les contrôlent échographiques et hormonaux l'autorisent.

3.1.2. Les différentes molécules commercialisées et leur utilisation par les patientes

Les gonadotrophines disponibles sur le marché ont considérablement évolué ces 20 dernières années. Ainsi, les gonadotrophines utilisées dans le traitement de l'infertilité sont actuellement fabriquées de trois façons (61) :

- Hormones d'origine urinaire : les hormones de la fertilité sont simplement extraites et purifiées à partir des urines de femmes ménopausées (hMG, Human Menopausal Gonadotrophin, mélange de FSH et LH) ou enceintes (hCG, Human Chorionique Gonadotrophin) ;
- Hormones recombinantes **:** la production des hormones de la fertilité fait appel à l'acide désoxyribonucléique (ADN) ;
- Hormones recombinantes avec technologie « filled by mass » : **t**echnique plus exacte et plus précise, faisant appel à la chromatographie liquide haute performance à exclusion stérique.

i. La ménotropine ou hMG (Menopur®)

D'origine urinaire, elle est la seule association d'hormones folliculostimulantes FSH et LH. Elle bénéficie d'un ratio FSH/LH égal à 1 et renferme 75 UI de FSH et 75 UI de LH (20). Le traitement consiste en des injections sous-cutanées et débute à une posologie comprise entre 75 et 150 UI par jour. La posologie est ensuite ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne et peut atteindre 300 UI par jour si nécessaire (4).

ii. Les FSH

Trois spécialités sont disponibles : l'urofollitropine (Fostimon®) d'origine urinaire, la follitropine alfa (Gonal-F®) et la follitropine bêta (Puregon®) produites par génie génétique. Ces trois spécialités possèdent des propriétés équivalentes et s'administrent par voie sous-cutanée (Puregon® et Fostimon® peuvent aussi s'administrer par voie intra-musculaire). Fostimon® est conditionné par boite de 1 ou de 5 flacons de poudre et d'ampoules de solvant pour solution injectable. Le Puregon® et le Gonal-F® existent désormais en stylos injectables (cartouches à installer dans le stylo pour le premier ou stylos pré-remplis pour le second) (41) (23). Cette nouvelle présentation a beaucoup amélioré le confort des utilisatrices. En effet, le stylo injectable présente des avantages non négligeables :

- L'indépendance : les patientes n'ont plus besoin d'avoir recours à une infirmière et peuvent continuer un traitement tout en étant en voyage (le produit se conserve 28 jours s'il est maintenu à moins de 25° C) (67) ;
- Le confort : la piqûre est quasi indolore, par ailleurs, vu que ces injections doivent être réalisées le soir, il est beaucoup plus agréable de les faire soi-même tranquillement ;
- La facilité : plus besoin de mélanger des solutions ou d'ajouter des solvants car tout est prêt dans la cartouche ou dans le stylo pré-rempli. Les patientes ne risquent pas de se tromper dans les mélanges, ou de s'injecter un produit inactif (sérum physiologique) (67) ;
- La précision : les patientes règlent elles-mêmes la dose à injecter en tournant une molette par pas de 25 UI pour Puregon® ou par pas de 37,5 UI pour Gonal-F®. Il y a donc moins de risques d'erreurs (59) ;

- La familiarisation avec les piqûres : une fois qu'elles ont pris l'habitude d'utiliser le stylo, certaines patientes se sentent capables de réaliser seules le déclenchement de l'ovulation avec l'hCG (pas de forme stylo pour cette hormone) (59).

Concernant les protocoles utilisés, pour Fostimon® et Gonal-F®, la dose initiale est comprise entre 50 et 225 UI par jour et ajustée individuellement sans dépasser 450 UI par jour (47). Pour Puregon®, la dose initiale est comprise entre 50 et 225 UI par jour et suivie de doses d'entretien allant de 75 à 375 UI par jour (41).

iii. La lutropine alfa (Luveris®) (47)

La lutropine alfa est la seule spécialité de LH commercialisée. Luveris® peut être administré en association avec la FSH. Son indication est la stimulation et le développement des follicules ovariens chez les femmes ayant un déficit sévère en hormone lutéotrope et en FSH. Son administration se fait quotidiennement en sous-cutané, associée à la FSH. La stimulation ovarienne optimale nécessite l'administration de Luveris® à la dose de 75 UI par jour, le traitement pouvant être débuté à tout moment du cycle. La stimulation peut durer jusqu'à 5 semaines. Les patientes doivent parfois mélanger Luveris® et Gonal-F® dans la même seringue, Luveris® doit alors être reconstitué en premier.

3.1.3. Les effets indésirables des gonadotrophines

Là encore, les couples doivent être informés des effets indésirables potentiels des gonadotrophines par le prescripteur d'abord, puis par le pharmacien délivrant les médicaments. Les deux complications majeures de la thérapeutique par les gonadotrophines sont les hyperstimulations ovariennes et les grossesses multiples (24).

i. L'hyperstimulation ovarienne ou Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHO)

Le SHO est une pathologie iatrogène liée à l'administration d'agents inducteurs de l'ovulation. Il ne se voit pratiquement que lors des stimulations par les gonadotrophines (1 à 2%) (24) et est rare dans les stimulations hors FIV. Il est caractérisé par une augmentation bilatérale du volume des ovaires et une exsudation extravasculaire de fluides et de protéines à partir des vaisseaux ovariens (49).

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 (détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale). Dans les formes graves, des troubles ioniques secondaires à l'hémoconcentration apparaissent rapidement et une chute de la diurèse peut aboutir à l'anurie.

Le traitement vise donc à rétablir le secteur plasmatique et à prévenir les thromboses : réhydratation par perfusion veineuse de solutés hypertoniques et héparinothérapie. Cette prise en charge associe un repos strict, une restriction hydrique et une prescription d'antalgiques (27).

ii. Les grossesses multiples

Les principales molécules responsables sont les gonadotrophines (20 à 35% des cas) (24). Quelques rares cas de grossesses triples sont rencontrés avec le citrate de clomifène seul. En effet, lors des stimulations hors FIV, on ne maîtrise pas le nombre d'embryons susceptibles de s'implanter et la majorité des grossesses multiples en sont issues. Ce qui n'est pas le cas lors des stimulations incluses dans un protocole de FIV (27).

iii. Autres effets indésirables (24)

Les gonadotrophines sont parfois responsables de réactions locales au point d'injection (douleur, rougeur), d'une fatigue, de troubles digestifs bénins (douleurs abdominales, nausées, vomissements), de céphalées ou encore de bouffées de chaleur. Rarement, elles peuvent provoquer un syndrome général avec fièvre et myalgies ou des accidents thrombo-emboliques liés, eux, à un surdosage et donc évitables par une surveillance rigoureuse.

3.1.4. Les perspectives thérapeutiques : la corifollitropine alpha (42)

Fin 2008, l'arsenal thérapeutique devrait s'enrichir d'une nouvelle FSH : la corifollitropine alpha. En effet, bien que l'efficacité de la FSH ne soit plus à prouver, sa demi-vie est assez courte et impose une administration quotidienne constituant une contrainte importante pour les femmes traitées. Aussi, de nombreuses études ont été menées dans le but de développer des molécules de plus haut poids moléculaire par l'adjonction de groupements glycosylés supplémentaires qui peuvent augmenter la demi-vie de l'hormone recombinante obtenue. La corifollitropine alpha a une demi-vie deux fois plus longue que le Puregon®. Cela permet des injections moins fréquentes, voire une injection unique en induction simple. Cette nouvelle molécule à action prolongée devrait améliorer la compliance des femmes au traitement, celui-ci devenant mieux toléré.

3.2. Les anti-oestrogènes : le citrate de clomifène

Il existe deux molécules : le citrate de clomifène (Clomid® ou Pergotime®) et le tamoxifène (Nolvadex®, Tamoxifène®, Kessar®, Oncotam®), commercialisées sous forme de comprimés. Le tamoxifène n'est pas utilisé en AMP car il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les indications du traitement des anomalies de l'ovulation et des insuffisances lutéales. Sa seule indication est le sevrage oestrogénique du cancer du sein. Une exception cependant : le citrate de tamoxifène peut être prescrit dans les rares cas d'intolérance visuelle au Clomid® (vision floue, scotomes scintillants) (50).

D’après les recommandations de l’AFSSAPS (avril 2004) « le citrate de clomifène est recommandé comme traitement de première intention de la stérilité par anovulation ou dysovulation à l'exception des insuffisances ovariennes et des aménorrhées d'origine haute avec test au progestatif négatif. Le citrate de clomifène n'est pas recommandé en pratique courante dans la stimulation de l'ovulation associée à la fécondation *in vitro* (Accord professionnel). »

Le citrate de clomifène seul n’a pas démontré son efficacité dans la stimulation de l’ovulation associée aux inséminations intra-utérines (IIU), en dehors des indications féminines déjà mentionnées (31).

3.2.1. Propriétés et mode d’action des anti-oestrogènes (24)

Les anti-oestrogènes engendrent une stimulation ovarienne modérée. Ils agissent comme inducteurs de l’ovulation par inhibition compétitive du rétrocontrôle des oestrogènes au niveau hypothalamique, ce qui aboutit à une élévation de la FSH entraînant la maturation folliculaire.

3.2.2. Son utilisation par les patientes (4)

Comme nous l’avons vu dans les recommandations de l’AFSSAPS, le Clomid® est essentiellement indiqué en première intention, en vue de rapports programmés (stimulation simple) ou d’une insémination artificielle. Il est prescrit à la posologie de 50 à 100 mg par jour (voire 150 mg) durant 5 jours en débutant entre le deuxième et le cinquième jour du cycle. Il peut être associé aux gonadotrophines.

3.2.3. Les effets secondaires du citrate de clomifène

Nous soulignons encore l'importance que la patiente se voit rappeler ces effets secondaires potentiels par le prescripteur puis par le pharmacien délivrant le médicament. Il s'agit principalement de bouffées de chaleur, de nausées et vomissements, de vertiges, de sensations ébrieuses ou de troubles visuels (vision floue, scotomes scintillants, baisse de l'acuité visuelle). Ces effets secondaires sont dose-dépendants et donc réversibles à l'arrêt du traitement (49).

Les effets les plus sévères rencontrés avec les anti-oestrogènes sont les hyperstimulations ovariennes et les grossesses multiples. Néanmoins, la fréquence de ces effets secondaires est bien inférieure à celle enregistrée après induction de l'ovulation par les gonadotrophines (48).

4. Le déclenchement de l'ovulation

Nous rappelons que le déclenchement de l'ovulation n'est réalisé que lorsque les données échographiques confrontées aux dosages d'oestradiol sont cohérentes et fournissent une estimation satisfaisante du degré de maturité des follicules (21).

4.1. Les molécules commercialisées et leur utilisation par les patientes

Deux spécialités sont disponibles : la gonadotrophine chorionique (Gonadotrophine Chorionique Endo®), extraite de l'urine de femme enceinte et la choriogonadotrophine alfa (Ovitrelle®), produite par génie génétique.

Ovitrelle® est conditionnée en boite contenant une solution injectable administrée en sous-cutané ou en seringue préremplie de 0,5 ml avec aiguille (47). La Gonadotrophine Chorionique Endo est conditionnée en boite contenant 6 ampoules de lyophilisat d'hCG 1500 UI et 6 flacons de solvant de 1 ml pour usage parentéral intra-musculaire, ou en boite contenant une ampoule de lyophilisat d'hCG 5000 UI et 1 flacon de solvant de 1 ml (40). La posologie de Gonadotrophine Chorionique Endo® est de 3 000 UI à 10 000 UI par voie intra-musculaire, celle d'Ovitrelle® est de 250 µg en sous-cutané (soit l'équivalent de 6 000 UI) (20).

L'injection a lieu 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines ou après l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate ; elle est donc souvent faite le soir, entre 22 et 24 heures par une infirmière ou par la patiente elle-même et le prélèvement ovocytaire est réalisé 36 à 38 heures après au bloc opératoire. Les horaires de déclenchement sont précis et il est important de les respecter. Toutefois, 5 ou 10 minutes de retard ne remettent pas en question la tentative. En revanche, si l'injection d'hCG est faite avec beaucoup de retard, ou si elle n'est pas pratiquée, la patiente doit absolument en avertir l'équipe médicale (21).

4.2. Propriétés et mécanisme d'action de l'hCG

L'hCG présente une parenté structurale avec la LH. Administrée en injection unique, elle mime le pic naturel de LH, induisant ainsi le déclenchement de l'ovulation.

4.3. Les effets secondaires

L'hCG est une gonadotrophine : reportez-vous aux effets secondaires des gonadotrophines.

Dénomination commune	Spécialité	Forme	Posologie	A retenir
Agonistes de la LH-RH				
Triptoréline	Décapeptyl®	Injection SC à 0,1 mg/ml	0,1mg/j	Conserver à T° ambiante
	Décapeptyl® LP	Injection IM à 3 mg	3 mg en une seule injection	Conserver à T°< à 25 °C
Buséréline	Suprefact®	Injection SC à 1 mg/ml	300 µg (0,3 ml) 2 fois/j	Conserver à T°< à 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
Antagonistes de la LH-RH				
Cétrorélix	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
Anti-estrogènes				
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.

Dénomination Commune	Spécialité	Forme	Posologie	A retenir
Gonadotrophines				
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 1re 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

Dénomination Commune	Spécialité	Forme	Posologie	A retenir
Gonadotrophines chorioniques (hCG)				
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

* Prescription restreinte : réservée aux spécialistes en gynécologie, obstétrique, endocrinologie et maladie métabolique.

Tableau 1 : Médicaments de la stimulation ovarienne (23) (4)

D. LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Comme nous l'avons vu dans la figure 10, le couple ou la patiente est accueilli en vue de la réalisation de la technique d'AMP conformément à son programme de prise en charge. Le traitement de stimulation est suivi avant que l'un des actes suivants soit pratiqué :

- Rapport sexuel programmé ;
- L'insémination artificielle avec sperme de conjoint (IAC) ou de donneur (IAD) ;
- La fécondation *in vitro* (FIV) ou la micro injection (ICSI) ;
- Le transfert embryonnaire ou transfert d'embryons congelés (TEC).

Après avoir détaillé successivement chacune des ces techniques, nous parlerons de la maturation *in vitro* (MIV), technique récente d'AMP permettant d'obtenir des ovocytes matures tout en diminuant la lourdeur des traitements de stimulation et les risques d'hyperstimulation ovarienne (28).

1. La stimulation simple de l'ovulation

La stimulation simple de l'ovulation suivie d'un rapport sexuel programmé consiste dans un premier temps à stimuler la production de follicules par les ovaires, follicules qui, en se développant, vont entraîner la libération d'un ou de deux ovocytes. Le principe fondamental de cette stimulation mono-ovulante consiste à préserver ou à reproduire le phénomène de la sélection-dominance qui aboutit à la formation d'un seul follicule mature et donc à la ponte d'un seul ovocyte fécondable (26).

Comme nous l'avons dit précédemment, le citrate de clomifène (Clomid®) par voie orale est le traitement de première intention de l'ovaire polykystique (OPK). Il est débuté entre le 2ème et le 5ème jour du cycle et pour une durée de 5 jours.

Ce n'est que si ce traitement ne permet pas d'obtenir d'ovulation, ou pour les dysovulations autres que les OPK, que les gonadotrophines injectables sont proposées (Gonal-f® ou Puregon®). Ces dernières stimulent directement les ovaires. Là encore le traitement est débuté entre le 2ème et le 5ème jour du cycle. L'ovulation est déclenchée par une injection intra-musculaire unique d'hCG et doit être précédée de rapports sexuels (54). En revanche, on renonce au cycle de traitement lorsque le nombre de follicules mûrs est important (contrôle échographique) car le risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple devient majeur (26).

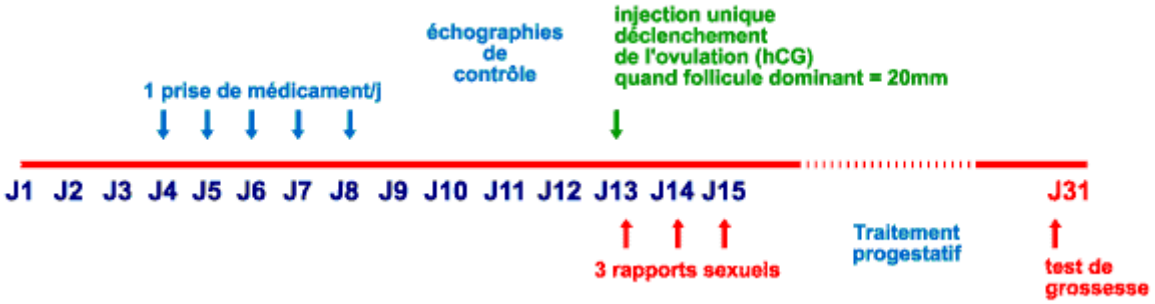


Figure 12 : Exemple schématique d'une induction de l'ovulation avec rapports sexuels programmés utilisant un traitement anti-oestrogénique (« médicament »). Le déroulement proposé est d'ordre indicatif. Chaque flèche bleue correspond à une prise de médicament par voie orale et par jour. J1 : premier jour des règles (54)

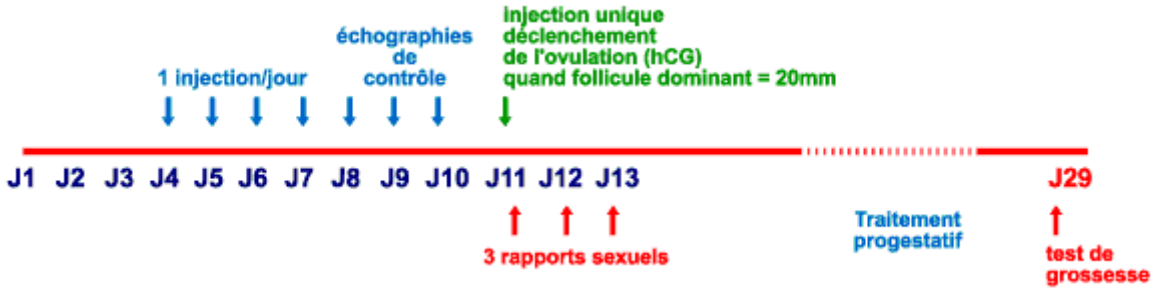


Figure 13 : Exemple schématique d'une induction de l'ovulation avec rapports sexuels programmés utilisant un traitement par gonadotrophines (« injection »). Le déroulement proposé est d'ordre indicatif. Chaque flèche bleue correspond à une prise de médicament par jour. J1 : premier jour des règles (54)

2. L'insémination artificielle

L'insémination artificielle avec sperme de conjoint (IAC) est la plus ancienne des techniques d'assistance médicale à la procréation. Elle consiste à déposer le sperme du conjoint dans le col de l'utérus, on parle alors d'insémination intra-cervicale (IIC) ou dans l'utérus, c'est l'insémination intra-utérine (IIU), au moment de l'ovulation. Cette technique a donc pour but d'augmenter les chances de rencontre entre l'ovocyte et les spermatozoïdes (27).

2.1. Indications de l'insémination artificielle

C'est une technique simple et indolore qui se justifie lorsque les spermatozoïdes ne parviennent pas à atteindre l'ovocyte à féconder, elle est donc indiquée dans les cas suivants (27) :

- Pathologies cervicales (séquelles de chirurgie du col, glaire absente ou inadéquate) ;
- Troubles des rapports sexuels (troubles mécaniques, affectifs ou psychologiques) ;
- Altérations modérées des paramètres spermiologiques (test de capacitation encourageant, mobilité moyenne, test de survie positif) ;
- Stérilités « idiopathiques » ;
- Echecs répétés de stimulation simple de l'ovulation (39).

2.2. La stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une insémination artificielle

Un traitement stimulant l'ovulation est systématiquement proposé à la femme de façon à corriger un éventuel trouble de l'ovulation et à prévoir le moment de l'ovulation et la date de l'insémination. Ce traitement stimule la croissance d'un ou deux follicules.

L'efficacité du traitement sera contrôlée par une ou plusieurs échographies et par une ou plusieurs prises de sang pour le dosage de l'oestradiol et de la LH. Ce monitorage permet d'apprécier le nombre, la taille et la qualité des follicules, d'adapter le traitement en cours, et de prévoir la date de l'ovulation (37). Lorsque la croissance du (ou des) follicules est satisfaisante, l'ovulation est déclenchée par une injection d'hCG dont il est important de respecter l'horaire car il détermine l'heure de l'insémination (46). L'ovulation survient 36 à 40 heures après cette injection. L'insémination sera réalisée le jour de l'ovulation en IIU et le jour de l'hCG en IIC.

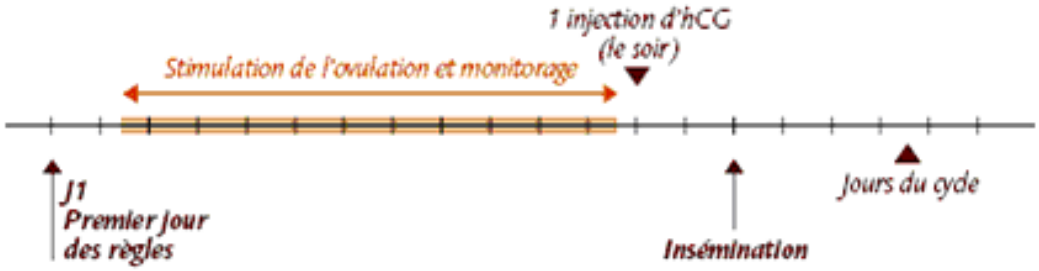


Figure 14 : Exemple schématique d'une stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une insémination artificielle. Le déroulement proposé est d'ordre indicatif. J1 : premier jour des règles (46)

2.3. Le recueil du sperme

Le plus souvent, le sperme utilisé est celui du conjoint (IAC). Dans certains cas de stérilité masculine ou s'il existe un risque de transmission d'une maladie grave, on peut avoir recours à des paillettes de sperme d'un donneur anonyme fourni par une banque de sperme. On parle alors d'insémination artificielle avec donneur (IAD) (39).

Le sperme est recueilli par masturbation au laboratoire de biologie du développement et de la reproduction, le jour de l'insémination. Le sperme est alors analysé et préparé en vue de l'insémination. Les techniques de préparation de sperme vont sélectionner une fraction de spermatozoïdes mobiles, débarrassés du plasma séminal.

Cette préparation dure environ 2 heures et est réalisée systématiquement pour l'insémination intra-utérine afin de déposer dans des conditions satisfaisantes un grand nombre de spermatozoïdes mobiles dans la cavité utérine (27).

Le sperme utilisé pour l'insémination peut être du sperme frais ou du sperme congelé que l'on peut conserver pendant des années. Cette conservation se fait en « paillettes », petits tubes de matière plastique fermés aux deux extrémités. A partir d'un éjaculat, on peut préparer un nombre variable de paillettes en fonction de la richesse en spermatozoïdes mobiles observés dans le sperme. Les spermatozoïdes sont congelés dans un milieu de conservation appropriée. Les paillettes sont conservées dans des containers d'azote liquide à -196°C (48).

2.4. L'insémination en pratique et les résultats attendus

L'insémination est réalisée à l'aide d'un cathéter souple et fin relié à la seringue contenant les spermatozoïdes. La femme est allongée en position gynécologique. Le cathéter est introduit, soit au niveau du col (IIC), soit directement dans la cavité utérine (IIU). La grossesse est généralement obtenue dans les trois ou quatre premières tentatives d'insémination intra-utérine (26). Les chances d'obtenir une grossesse sont de l'ordre de 15% par cycle, en revanche, si malgré 3 à 6 cycles d'insémination, la grossesse ne survient pas, le médecin peut proposer une fécondation *in vitro* (39).

3. La fécondation *in vitro* conventionnelle

3.1. La FIV conventionnelle en pratique

La Fécondation In Vitro (FIV) reproduit au laboratoire la fécondation et les premières étapes du développement embryonnaire. Elle réalise *in vitro*, le plus souvent pendant 2 ou 3 jours dans un milieu de culture approprié, ce qui se passe normalement dans la trompe : rencontre des ovocytes et spermatozoïdes (fécondation) et formation de l'embryon aux tous premiers stades du développement.

Plusieurs étapes sont nécessaires (figure 15) :

1) Assurer une croissance et une maturation adéquates de plusieurs follicules ovariens contrôlés par :
   - des dosages hormonaux sanguins (oestradiol et éventuellement LH et progestérone) ;
   - des examens échographiques (taille, nombre des follicules) ;
2) Déclencher la maturation finale des ovocytes par une injection de gonadotrophines chorioniques (hCG) ;
3) Prélever les ovocytes par ponction des follicules sous échographie avant leur expulsion naturelle ;
4) Rechercher les ovocytes dans les liquides folliculaires ;
5) Obtenir des embryons soit par FIV conventionnelle**,** soit par micro-injection de spermatozoïdes (ICSI) ;
6) Transférer le ou les embryons dans la cavité utérine, en général 2 ou 3 jours après la ponction folliculaire.

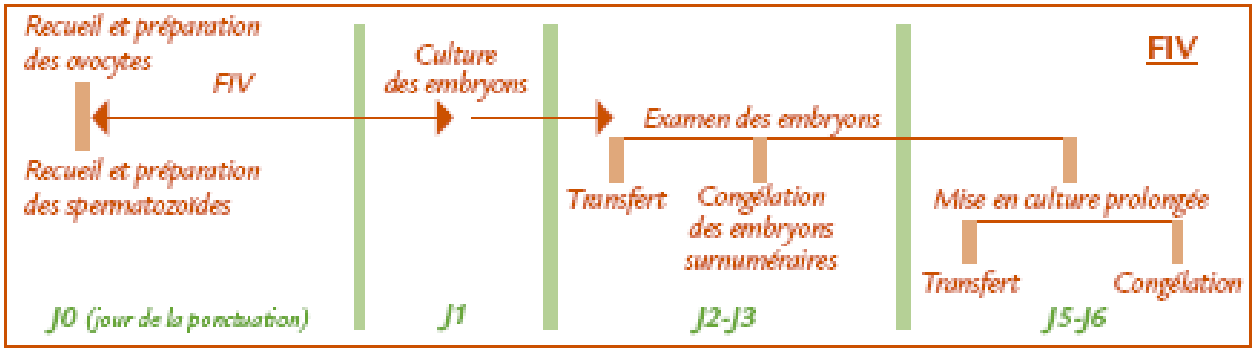


Figure 15 : Schéma présentant les différentes étapes d'une FIV conventionnelle (45)

3.2. Les indications de la FIV (20)

La FIV peut être proposée par les médecins dans les cas suivants :

- Pathologies mécaniques : obturation ou altérations des trompes ;
- Infécondités inexpliquées : durée d'infertilité supérieure à trois ans, bilans masculin et féminin complets et normaux, test post coïtal normal à plusieurs reprises, échecs des autres approches thérapeutiques (stimulations de l'ovulation, insémination) ;
- Insuffisance spermatique « légère », c'est-à-dire un nombre de spermatozoïdes mobiles et de morphologie normale après préparation du sperme, supérieur à 1,5 million/ml.

Néanmoins, la place de la FIV dans les infécondités masculines est désormais très limitée compte tenu de l'efficacité de la FIV-ICSI.

3.3. La stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une FIV

Dans cette technique, la stimulation de l'ovulation a pour objectif d'assurer le développement de plusieurs follicules sur les ovaires et donc de pouvoir disposer de plusieurs ovocytes matures. Cette multifolliculogenèse permet d'augmenter le taux de fécondation ovocytaire et le nombre d'embryons potentiellement transférables, ce qui multiplie les chances de grossesse (45). Comme précisé précédemment, le polyrecrutement des ovocytes est obtenu en administrant des hormones gonadotropes (FSH et LH) à des doses supra-physiologiques en phase folliculaire. Un analogue de la GnRH (agoniste ou antagoniste) leur est associé afin de prévenir une ovulation prématurée (figures 16 et 17). En effet, les ovocytes doivent être prélevés par ponction des ovaires avant toute ovulation spontanée (27).

3.4. Le déclenchement de l'ovulation (27)

Le déclenchement de l'ovulation par une injection intra-musculaire d'hCG est décidé lorsqu'il existe une majorité de follicules supérieurs à 14mm. Pour limiter le risque d'hyperstimulation ovarienne, les médecins doivent s'assurer que le taux d'oestradiol soit concordant au nombre de follicules visualisés (c'est-à-dire qu'il ne doit pas être excessif) (<1 200 pmol/L ou 4 000 pg/L) et le nombre de follicules ne dépasse 20 par ovaire.

Figure 16 : Exemple schématique d'une stimulation de l'ovulation avec agoniste de la GnRH dans le cadre d'une FIV. Le déroulement proposé est d'ordre indicatif. S1 : première semaine de stimulation (45)

Figure 17 : Exemple schématique d'une stimulation de l'ovulation avec antagoniste de la GnRH dans le cadre d'une FIV (45)

3.5. La ponction folliculaire et le recueil des ovocytes

La ponction de follicules, d'une durée approximative de 20 minutes, est réalisée par voie endovaginale sous anesthésie, parfois générale mais de plus en plus souvent locale, et sous contrôle échographique. Les follicules sont visibles à l'oeil nu (de 14 à 20mm), mais l'ovocyte qu'ils contiennent n'est visible qu'au microscope puisque sa taille est d'environ 0,1 mm. Chaque follicule est mis dans un milieu de culture à 37 °C. Après l'intervention, le couple est informé du nombre d'ovocytes fécondables recueillis. En moyenne 8 à 10 ovocytes peuvent être prélevés si les ovaires ont bien répondu au traitement de stimulation. Rarement aucun ovocyte fécondable n'est recueilli à l'issu de l'intervention (ovocytes immatures ou présence de kystes). Ces ponctions « blanches » doivent être évitées en évitant le déclenchement de l'ovulation quand les ovaires ne répondent pas correctement au traitement de stimulation (21).

3.6. Recueil des spermatozoïdes

Que ce soit pour une FIV conventionnelle, pour une FIV-ICSI ou pour une IAC (réalisée avec du sperme frais), les spermatozoïdes du conjoint doivent être disponibles le jour de la ponction des follicules.

Le conjoint réalise un recueil de sperme par masturbation au laboratoire. Le sperme est ensuite analysé et préparé de manière à sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles, c'est à dire les plus fécondants. Une cryopréservation des spermatozoïdes est proposée avant la tentative en cas de « panne » le jour de la ponction. Aussi, lorsque le sperme éjaculé ne contient pas de spermatozoïdes, le recours à la chirurgie pour le recueil des gamètes dans les voies génitales peut être proposé (21).

3.7. La mise en fécondation au laboratoire

Chaque ovocyte est mis en contact avec un nombre suffisant de spermatozoïdes puis est replacé dans un incubateur à 37°C. Pour une FIV conventionnelle, le nombre de spermatozoïdes nécessaires pour un ovocyte est estimé à 100 000/mL (9).

- Au bout de 24 heures (**J1**), le biologiste regarde au microscope si la fécondation a eu lieu. Les cellules folliculaires entourant l'ovocyte sont éliminées. L'ovocyte fécondé se présente alors sous la forme d'un zygote (39) ;
- A **J2,** les embryons ont commencé à se diviser : ils présentent 2 à 4 cellules ;
- A **J3**, les embryons continuent leur division : ils présentent 4 à 8 cellules ;
- A **J4**, les embryons présentent l'aspect d'une « mûre », on les nomme « morulae » ;
- A **J5-J6** : les embryons forment une cavité, c'est le stade blastocyste.

Figure 18 : Les premiers stades de division de l'embryon (39)

3.8. Le transfert embryonnaire dans l'utérus

Les embryons sont habituellement transférés au stade de 2 à 8 cellules (J2-J3). Ils sont introduits dans un cathéter fin et souple (cathéter de Frydman) puis déposés dans la cavité utérine après passage du col. Le nombre d'embryons à transférer est décidé après discussion entre l'équipe médicale et le couple. En général, il est de deux, de manière à éviter les grossesses multiples. Il peut néanmoins être de 3 ou de 4 en fonction de l'âge de la patiente et des antécédents du couple (39).

On peut également attendre le stade blastocyste (J5-J6) pour implanter l'embryon. En effet, à ce stade, les embryons ont un meilleur taux d'implantation et leur sélection est plus facile. Il est alors possible de ne transférer qu'un seul embryon et donc, d'éliminer le risque de grossesse multiple (48).

3.9. Le test de grossesse

Le dosage sanguin de bêta-hCG est réalisé 11 jours ou 12 jours (si J11 est un jour férié ou un dimanche) après le transfert embryonnaire même en cas de survenue de saignements. Ce dosage est impératif pour détecter le début d'une éventuelle grossesse. La grossesse sera ensuite confirmée par échographie (33).

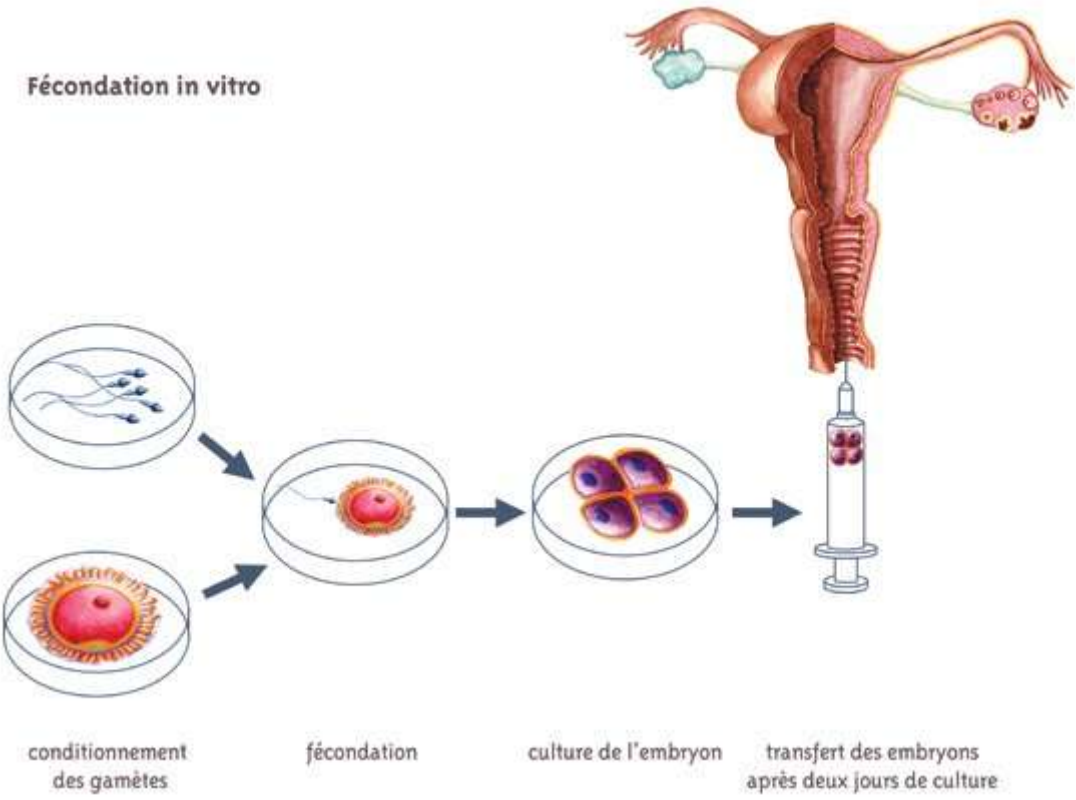


Figure 19 : La FIV au laboratoire : du conditionnement des gamètes au transfert embryonnaire (45)

4. La fécondation in vitro avec ICSI

Le sigle ICSI vient de l'anglais "*IntraCytoplasmic Sperm Injection*", ce qui signifie "injection de spermatozoïde dans le cytoplasme" (de l'ovocyte). L'ICSI constitue une variante de la fécondation *in vitro*. Introduite en 1992 dans le traitement de l'infécondité, elle est actuellement pratiquée en France par la majorité des centres d'AMP (39).

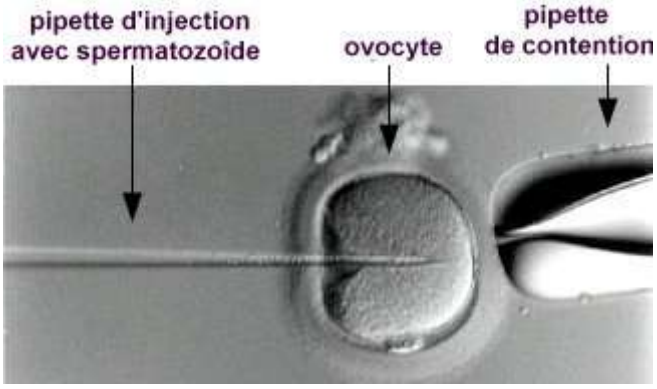


Figure 20 : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) (44)

4.1. Les indications de l'ICSI

L'ICSI constitue un recours efficace dans deux cas (27) :

- Lorsque le spermogramme réalisé chez le conjoint montre d'emblée une insuffisance spermatique trop sévère pour que la FIV classique puisse donner un résultat positif (mobilité, morphologie, numération des spermatozoïdes <300 000/mL) ;
- Lorsqu'une ou plusieurs tentatives de FIV classique ont abouti à des échecs de fécondation ou à l'obtention d'un faible nombre d'embryons par rapport au nombre d'ovocytes fécondables.

4.2. L'ICSI en pratique

Le traitement de stimulation des ovaires est le même que pour la FIV conventionnelle. Cette technique ne diffère en réalité de la FIV conventionnelle que sur un point **:** au lieu de mettre simplement en présence plusieurs ovocytes avec quelques centaines de milliers de spermatozoïdes, on introduit avec une aiguille un spermatozoïde dans chacun des ovocytes matures pour en assurer la fécondation (figure 18) (44). Cette intervention se fait sous microscope, un spermatozoïde sélectionné et préparé est introduit à l'intérieur de l'ovule. Pour ce faire, on maintient l'ovocyte immobile avec une micropipette tandis qu'on introduit avec une aiguille un spermatozoïde dans l'ovocyte mature afin d'en assurer la fécondation. Chaque ovocyte avec son spermatozoïde est ensuite immédiatement remis dans un puits de culture. Les étapes suivantes sont les mêmes que dans la FIV conventionnelle. Après 48 à 72 heures d'incubation *in vitro*, l'embryon est transféré dans l'utérus de la femme (9).

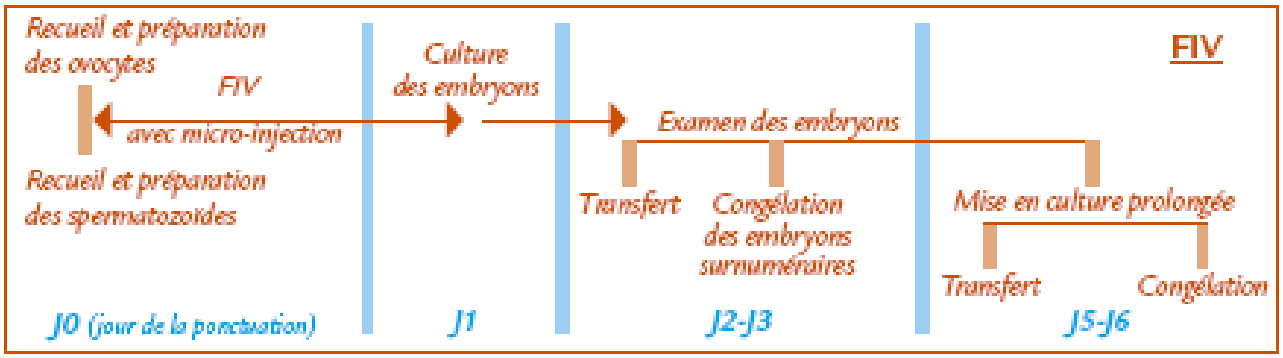


Figure 21 : Schéma présentant les différentes étapes d'une FIV-ICSI (44)

5. Le transfert embryonnaire

Lors d'une FIV avec ou sans micro injection, on obtient souvent plus de deux ou trois embryons évolutifs. Aussi, pour limiter le nombre de grossesse multiple et de prématurité, on ne transfère généralement que un ou deux embryons. La congélation des embryons non transférés lors du cycle de la ponction permet des transferts lors d'un cycle ultérieur sans avoir besoin d'une nouvelle ponction. Néanmoins, la patiente doit subir des traitements de stimulation ovarienne selon un protocole classique de FIV (39), ou un cycle artificiel oestroprogestatif de préparation de l'endomètre.

6. La maturation In Vitro (MIV)

6.1. Le principe de la MIV

Contrairement à la FIV ou à l'ICSI où les ovocytes sont recueillis lors de la ponction folliculaire au stade de maturation, en MIV les ovocytes sont recueillis alors qu'ils n'ont pas encore atteint la maturité nécessaire pour être fécondés, d'où le terme de « Maturation In Vitro » (63).

6.2. Réalisation de la MIV

Après avoir été ponctionnés, les ovocytes « immatures » sont incubés durant 24 à 48 heures dans un milieu de culture spécifiquement adapté, additionné de FSH, d'oestradiol et de facteurs de croissance en particulier, leur permettant d'arriver à maturation (63). La fécondation s'effectue *in vitro*, par réalisation d'une ICSI sur ces ovocytes. En conséquence le recueil du sperme se fait 1 ou 2 jours après la ponction. Par ailleurs il est possible que les ovocytes d'une même femme soient matures à des jours différents ce qui oblige à des ICSI décalées (voire à deux prélèvements de sperme) (4). Si après l'ICSI des embryons sont obtenus, ils sont transférés dans la cavité utérine comme en FIV mais avec une supplémentation hormonale faite de progestérone et d'oestrogènes pour adapter l'endomètre.

6.3. A qui s'adresse la MIV et quel est son intérêt ?

La MIV présente de réels avantages car elle peut s'effectuer sans stimulation de l'ovulation ovarienne, souvent lourde et contraignante, 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 (28).

6.4. La MIV dans le futur (63)

Déjà une quinzaine de centres pratiquent cette technique et plusieurs ont obtenus des naissances. Néanmoins, il s'agit d'une technique encore nouvelle qui ne donne pas pour l'instant, en terme de taux de grossesse, d'aussi bons résultats que la FIV conventionnelle. La MIV est aujourd'hui dans une phase intermédiaire entre l'expérimentation et l'usage clinique particulier et ces résultats sont encore trop incertains.

E. EN PRATIQUE

Dans cette partie, nous détaillerons tout d'abord les trois principaux protocoles de stimulation de l'ovulation utilisés au C.H.U de Nantes. Nous aborderons ainsi le suivi médical qu'impose la stimulation aux femmes. Nous continuerons en étudiant l'impact de ce traitement et de son monitorage sur la vie des patientes. Nous terminerons cette partie par les nombreux conseils qu'un pharmacien d'officine peut donner à une patiente lui présentant une ordonnance de médicaments injectables pour une induction de l'ovulation.

1. Les protocoles de stimulation

Le choix du protocole de stimulation ovarienne doit être adapté à chaque patiente, le but étant d'obtenir la meilleure folliculogénèse possible. Ce choix dépend de plusieurs facteurs (61) (20):

- Le statut ovarien ;
- L'âge de la femme ;
- La durée d'infécondité ;
- Le profil hormonal ;
- L'Indice de Masse Corporelle (IMC) ;
- Les éventuelles réponses antérieures ;
- Le statut endométrial ;
- Les antécédents médicaux et médicamenteux.

Nous choisissons de détailler les trois principaux protocoles utilisés au centre d'AMP de Nantes à savoir : Le protocole agoniste long (55 %), le protocole antagoniste court (40%) et le protocole agoniste court (5 %).

1.1. Le protocole agoniste long

Le protocole long est le protocole actuellement le plus utilisé en France et souvent le plus souvent administré en première intention. Il convient aux femmes présentant une réserve ovarienne a priori normale et est particulièrement indiqué quand la seule cause d'infertilité semble être d'origine masculine (61).

Ce protocole de « désensibilisation hypophysaire » associe l'administration :

- D'un analogue agoniste de la GnRH (Décapeptyl® 0,1 mg par exemple), débuté soit au 2ème jour du cycle stimulé (forme retard du Décapeptyl®), soit au 21ème jour du cycle précédent. Dans ce dernier cas, il est injecté chaque jour, pendant une quinzaine de jours environ (21) ;
- De gonadotrophines FSH (Gonal-F® par exemple). Les injections sous-cutanées s'ajoutent au programme quotidien dès objectivation de la désensibilisation hypophysaire, généralement 10 à 20 jours après le début du traitement par le Décapeptyl®.

Ces deux traitements injectables sont poursuivis jusqu'au déclenchement de l'ovulation par une injection unique d'hCG. Cette injection est décidée en fonction du nombre et de la taille des follicules visibles à l'échographie et de leur degré de maturité, estimé par le dosage d'oestradiol.

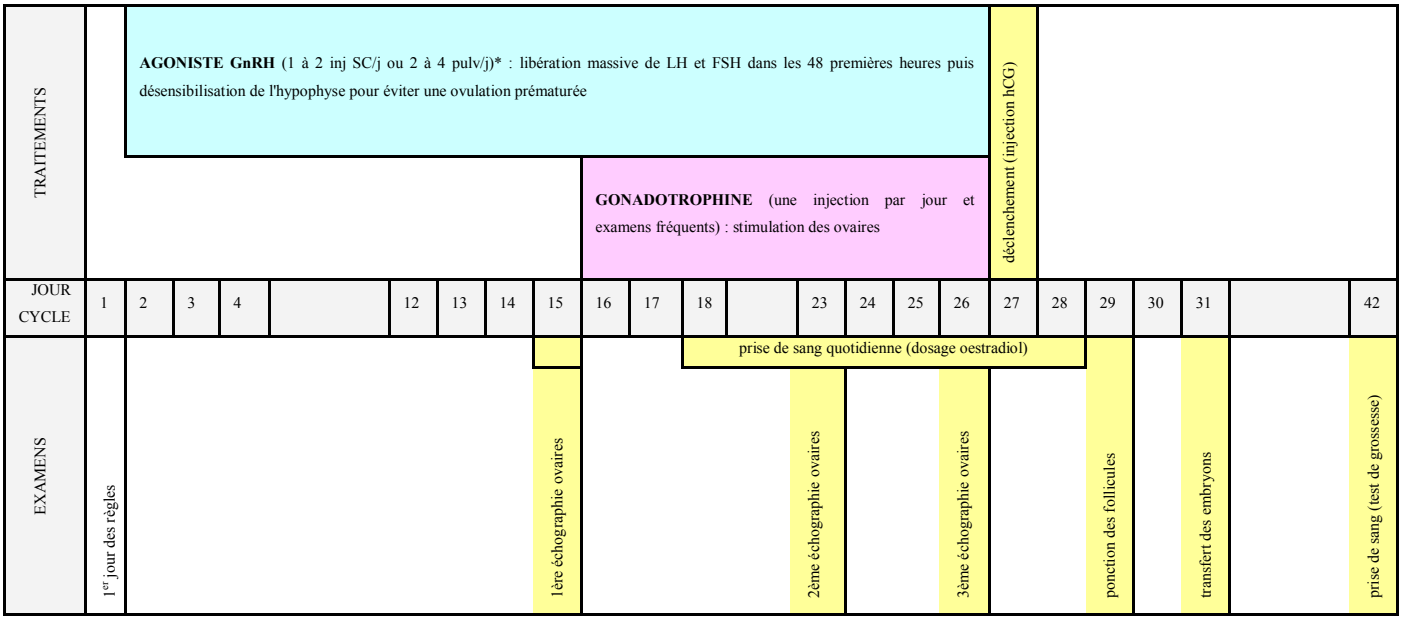
La durée de ce protocole, de la première injection de Décapeptyl® à l'injection d'hCG, est en moyenne d'un mois (21).

Avantages du protocole long (61):

- évite une ovulation prématurée chez une part non prévisible de patientes ;
- monitorage facile ;
- souplesse pour l'équipe ;
- bons résultats dans la plupart des cas.

Inconvénients :

- effets secondaires des agonistes de la GnRH (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale…) ;
- coût élevé en raison de l'augmentation de la consommation de gonadotrophines ;
- traitement de longue durée ;
- risque de développement de kystes ovariens sous l'effet des analogues de la GnRH ;
- risque d'hyperstimulation ovarienne ;
- protocole peu adapté chez les patientes dites « mauvaises répondeuses ».



effets secondaires réaction au point d'injection, céphalées, nausées, rares cas d'hypersensibilité

réactions locales au point d'injection, douleurs abdominales, maux de tête

*la forme à 3 mg de Cétrorélix® ne nécessite qu'une injection au 7ème jour de la stimulation ovarienne

inj : injection ; SC : sous-cutané ; j : jour ;

Figure 22 : Les étapes d'un protocole agoniste long (durée totale jusqu'au déclenchement de l'ovulation = 27 à 30 jours). Les repères chronologiques de ce schéma (jour des échographies, jour du déclenchement…) sont donnés à titre d'exemple. Ils varient selon la réponse ovarienne de chaque femme (15) (21) (4)

1.2. Le protocole antagoniste « court »

Les protocoles « courts » sont souvent administrés aux patientes dites « mauvaises répondeuses » (présentant une insuffisance ovarienne), chez lesquelles une inhibition hypophysaire trop importante ne permet pas d'obtenir un nombre de follicules satisfaisant (61).

Ce protocole, à la différence du premier, démarre le deuxième jour des règles par une injection quotidienne de FSH (Puregon® par exemple) qui va donc stimuler les ovaires de la patiente. Le suivi hormonal permet de suivre la réponse ovarienne et d'adapter, si besoin, la

quantité de Puregon® à injecter. C'est la première échographie vers le 6ème jour (figure 21), qui impose l'injection d'un antagoniste de la GnRH (Orgalutran® par exemple) afin d'éviter une ovulation spontanée. En effet, si le diamètre des follicules atteint un certain seuil, ce risque devient réel. Les injections d'Orgalutran® se poursuivent alors quotidiennement, en même temps que le Puregon® (21).

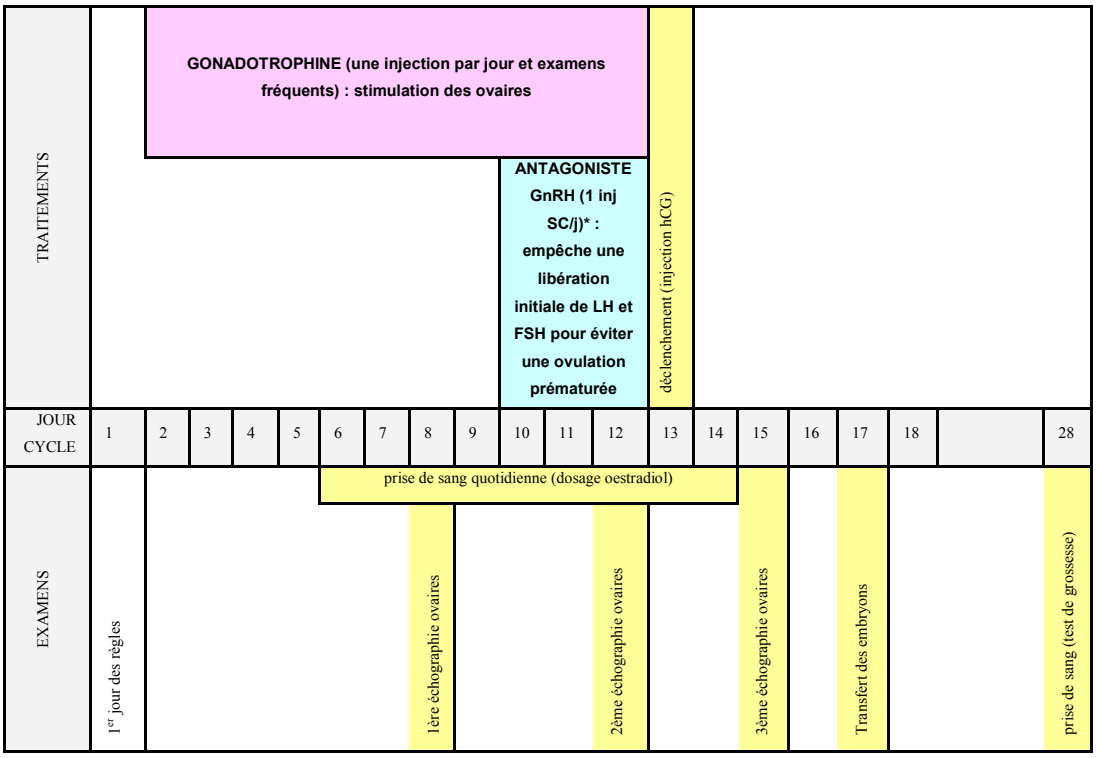
La durée de ce protocole « court », de la première injection de Puregon® à l'injection d'hCG est de 8 à 12 jours (69).

Avantages du protocole court :

- Réduction des doses d'hormones reçues donc coût plus faible ;
- Traitement moins astreignant pour les patientes.

Inconvénients :

- Monitorage plus conséquent que le protocole long, afin de s'assurer que la patiente n'ovule pas spontanément ;
- Nombre d'ovules recueillis légèrement inférieur.



effets secondaires réaction au point d'injection, céphalées, nausées, rares cas d'hypersensibilité

réactions locales au point d'injection, douleurs abdominales, maux de tête

*la forme à 3 mg de Cétrorélix® ne nécessite qu'une injection au 7ème jour de la stimulation ovarienne

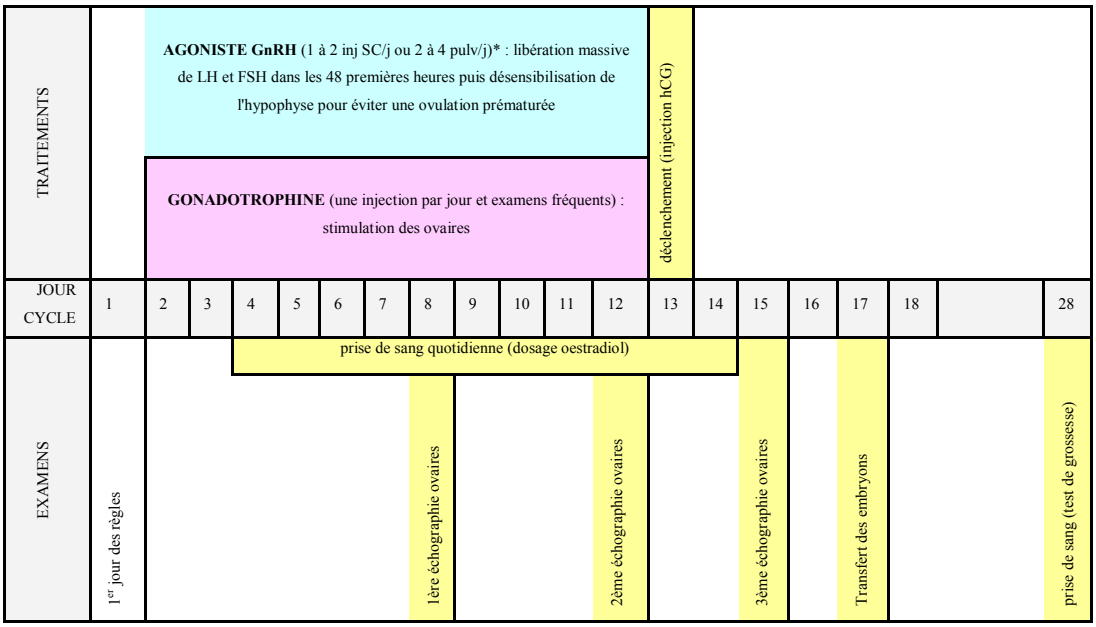
inj : injection ; SC : sous-cutané ; j : jour ;

Figure 23 : Les étapes d'un protocole antagoniste (durée totale jusqu'au déclenchement de l'ovulation = 13 à 16 jours). Les repères chronologiques de ce schéma (jour des échographies, jour du déclenchement…) sont donnés à titre d'exemple. Ils varient selon la réponse ovarienne de chaque femme (15) (21) (4)

1.3. Le protocole agoniste « court » (15)

Dans ce protocole, l'administration des gonadotrophines démarre en même temps que celle des agonistes. De ce fait, les hormones gonadotropes endogènes libérées par l'effet « flare up » de l'agoniste vont renforcer l'action des gonadotrophines exogènes sur le recrutement folliculaire.

Le protocole démarre par une injection quotidienne de Décapeptyl® 0,1 mg en sous-cutanée à partir du 1er, 2ème ou 3ème jour du cycle et jusqu'au déclenchement de l'ovulation. L'injection des gonadotrophines (Puregon® par exemple) débute dès le 3ème jour d'injection du Décapeptyl®, d'abord à doses faibles (50-75 UI par jour) puis, adaptées à la réponse ovarienne. Les contrôles échographique et hormonal de la stimulation sont assurés à partir du 6ème jour de traitement.



effets secondaires réaction au point d'injection, céphalées, nausées, rares cas d'hypersensibilité

réactions locales au point d'injection, douleurs abdominales, maux de tête

*la forme à 3 mg de Cétrorélix® ne nécessite qu'une injection au 7ème jour de la stimulation ovarienne

inj : injection ; SC : sous-cutané ; j : jour ;

Figure 24 : Les étapes d'un protocole agoniste court (durée totale jusqu'au déclenchement de l'ovulation = 13 à 16 jours). Les repères chronologiques de ce schéma (jour des échographies, jour du déclenchement…) sont donnés à titre d'exemple. Ils varient selon la réponse ovarienne de chaque femme (15) (21) (4)

2. Le suivi des traitements : le monitorage

Comme nous pouvons le voir dans les schémas des protocoles de stimulation, la surveillance médicale de la stimulation ovarienne occupe une place importante dans la prise en charge médicale des patientes qui les obligent à se rendre régulièrement au centre d'AMP (ou dans un laboratoire extérieur) pour réaliser les prises de sang et les échographies. Aussi, une feuille de monitorage (voir annexes) sera associée au dossier médical du couple afin (20):

- D'identifier le couple (coordonnées téléphoniques) ;
- De noter le protocole et le type d'AMP prévus ;
- De noter les coordonnées des lieux de monitorage s'ils sont extérieurs au centre ;
- D'indiquer les doses de médicaments administrées tout au long du cycle de stimulation ;
- De suivre les bilans hormonaux et échographiques de la patiente.

Ce monitorage est nécessaire en raison de grandes variations inter et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines.

Il a pour objectifs (20) :

- De s'assurer de l'absence de risques de grossesse multiple et d'hyperstimulation ;
- De permettre les éventuelles adaptations thérapeutiques afin de maîtriser la croissance et la maturation folliculaire (monofolliculaire ou multifolliculaire) ;
- De permettre de faire le meilleur choix de la date du déclenchement par les hCG ou pouvoir réaliser une datation fiable de l'ovulation ;
- D'éviter les ovulations spontanées (protocoles courts) ;
- D'évaluer les éventuels critères d'abandon du cycle.

Cette surveillance est triple, basée sur la clinique, les dosages hormonaux et surtout l'échographie.

2.1. Clinique

Il consiste à examiner la glaire cervicale qui, comme nous l'avons vu, devient abondante, filante et limpide avec un col utérin parfaitement ouvert en phase préovulatoire. Une dysmucorrhée ou un test post-coïtal négatif peuvent expliquer des échecs de conception alors que l'on a restauré une ovulation de bonne qualité. Il faut savoir que cet examen de la glaire ne permet pas, à lui seul, de déterminer le moment du déclenchement de l'ovulation ni d'évaluer le risque d'hyperstimulation dans les inductions par les gonadotrophines.

2.2. Dosages hormonaux

Ces prélèvements veineux sont faits le matin au laboratoire du centre d'AMP. Il est possible d'externaliser tout ou partie du monitorage pour éviter les déplacements du couple au centre après validation de l'organisation locale et étalonnage des mesures échographiques et hormonales (20).

Dosage de l'oestradiol

Les taux d'oestradiol sont un bon indicateur de la sensibilité de l'ovaire à l'induction car ce taux augmente avec le nombre et la taille des follicules recrutés. D'une manière générale, dans un protocole de stimulation, le dosage de l'oestradiol permet (61) (27) :

- D'évaluer l'efficacité de la désensibilisation hypophysaire (bonne efficacité si l'oestradiolémie est < 50pg/ml) ;
- D'évaluer la courbe de croissance qui doit être la plus régulière possible à partir du jour 6 ou 7 ;
- De déclencher l'ovulation lorsque le taux est de 150 à 300pg/follicule mature à l'échographie ;
- D'annuler l'essai lorsque les taux chutent ou stagnent ;
- D'annuler le déclenchement lorsque le taux atteint 3000 à 4500, selon les équipes, en raison du risque élevé d'hyperstimulation. Dans cette situation, on arrête le traitement stimulant jusqu'à ce que le taux d'oestradiol redevienne acceptable, et ensuite on déclenche l'ovulation.

Dosage de la progestérone

En début de cycle, ce dosage permet la recherche de la lutéolyse complète, nécessaire au début de l'induction. En fin de stimulation, ce dosage permet la recherche d'une lutéinisation prématurée (20).

Dosage de la LH

Ce dosage est intéressant dans les protocoles courts ou sous antagonistes, afin de détecter les pics prématurés de LH et de les stopper. En revanche, ce dosage semble peu utile dans les protocoles sous agonistes de la GnRH (20).

2.3. Monitorage échographique

Il est souvent réalisé par voie vaginale (vessie vide). Elle est généralement réalisée le 2ème jour du cycle (contrôle de l'efficacité de la « désensibilisation hypophysaire ») et le 6ème ou 7ème jour de la stimulation. Ensuite, elle est réalisée tous les 2-3 jours en fonction de la vitesse de la croissance folliculaire (37).

L'échographie des ovaires permet d'évaluer (61) :

- La taille et la structure des ovaires ;
- Le nombre et le diamètre des follicules ainsi que le suivi de leur croissance.

Dans le but :

- D'adapter les doses de gonadotrophines ;
- D'évaluer la « désensibilisation hypophysaire » ;
- De détecter la présence de kystes ;
- De déterminer le moment optimal pour le déclenchement de l'ovulation.

Quant à l'échographie de l'utérus, elle permet d'évaluer l'allure et l'épaisseur de l'endomètre. En effet, en phase préovulatoire, son épaisseur est d'environ 8 mm et son aspect en triple couche : endomètre en « grain de café » (20).

2.4. Les stimulations et le monitorage jour après jour dans la vie des patientes

La stimulation de l'ovulation et le monitorage s'effectuent sur presque trois semaines. Le traitement débute par des injections dès le lendemain des règles, soit par des injections de gonadotrophines (protocole court antagoniste), soit par une injection de Décapeptyl® retard (protocole long). Les injections prescrites sont pratiquement toutes des injections sous-cutanées. Elles peuvent être réalisées par une infirmière à domicile mais également par la patiente elle-même ou par son conjoint ce qui lui permet d'avoir plus d'autonomie et de liberté et de ne pas dépendre des horaires des infirmières.

Les échographies de suivi débutent aux environs du 8ème jour du traitement injectable (14 - 15ème jour pour le protocole long) et se déroulent dans le centre d'AMP. Les patientes sont prévenues par téléphone la veille ou plus tôt. Elles se déroulent à partir de 8 heures le matin. Les prises de sang pour les contrôles hormonaux se font le même jour. Entre 15 heures à 16 heures (plus tôt pour le samedi), les sages-femmes téléphonent aux patientes, chez elles ou sur leur lieu de travail, pour leur indiquer les injections à faire entre 18 heures et 19 heures (33).

Les horaires de rendez-vous (tôt le matin) et d'injections (le soir) sont fixés de manière à s'adapter au mieux à la vie professionnelle ou personnelle de chaque patiente. D'autre part, pour éviter les longs trajets jusqu'au centre d'AMP, les patientes ont la possibilité de faire leurs prises de sang dans un laboratoire de proximité (33). Dans ce cas, elles doivent prévenir le centre d'AMP lorsqu'elles débutent le traitement et le laboratoire doit faxer les résultats au centre.

Le déclenchement de l'ovulation sera fait par une injection sous-cutanée d'une ampoule d'hCG (Ovitrelle®). L'heure d'injection est fixée au quart d'heure prêt et en cas de retard, la patiente doit en avertir l'équipe médicale (33).

3. L'impact du traitement de stimulation sur la vie des patientes

Après avoir fait la description du parcours des couples pris en charge pour infertilité dans les précédentes parties de cette thèse, il est facile de comprendre que ce dernier est non seulement long, mais aussi parfois épuisant, frustrant voire déstabilisant compte tenu des exigences du traitement. Ce parcours est souvent considéré par les couples comme un « parcours du combattant » ou comme « des montagnes russes émotionnelles » (61), où l'espoir et la confiance peuvent vite laisser leur place à la déception et la tristesse. Nous nous concentrerons dans cette partie, sur le vécu du traitement de stimulation des patientes et sur la place qu'il peut prendre dans leur vie de tous les jours.

Une fois l'infertilité reconnue et la prise en charge (FIV par exemple) acceptée, les femmes ressentent un empressement important pour commencer les traitements de stimulation. Mais lorsque le traitement débute, presque tous les aspects de leur vie quotidienne risquent alors d'être chamboulés : organisation horaire, moyens de transport, vie professionnelle (retards pour cause de prise de sang), vie familiale (enfants à garder), vie intime (douleurs des traitements, stress) (21).

3.1. Un rythme de vie modifié

Durant la période des stimulations, les patientes doivent gérer un rythme de vie quelque peu modifié que ce soit pour l'organisation de la vie à la maison (courses, école, garde des enfants) ou pour la vie professionnelle. En effet, les contraintes horaires imposés pour la réalisation des injections ou pour les rendez-vous au centre d'AMP obligent souvent le couple à changer leurs habitudes quotidiennes (21) : gestion des aller-retour au centre d'AMP, sollicitation plus grande de l'homme à la maison (tâches domestiques par exemple) à cause de la fatigue engendrée par le traitement.

Durant cette période parfois difficile à traverser, les femmes souhaitent que leur conjoint les comprennent, les écoutent, les soutiennent et les accompagnent quand elles en ont besoin. Les stylos permettant une auto-injection et évitant ainsi d'avoir recours à une infirmière, ont beaucoup amélioré leur confort en leur donnant plus d'indépendance.

3.2. Répercussion du traitement dans la vie professionnelle de la femme

Là encore, les contraintes horaires posent souvent des problèmes aux femmes actives. La gestion de leur emploi du temps au travail est même une de leur plus grande préoccupation. Même si les horaires des injections et des rendez-vous au centre paraissent arrangeants, elles ne conviennent pas à toutes les femmes en fonction de leur profession (21) (34) :

- Les métiers qui imposent une présence tôt le matin (boulanger, grande distribution) où dont l'activité est principale le matin ;
- Les métiers à haute responsabilité, dans lesquels les patientes doivent être opérationnelles et ce quelque soit leur niveau de fatigue (physique ou psychologique) ;
- Les métiers sollicitant de nombreux déplacements (poste de commerciale), rendant difficile une présence quotidienne au centre d'AMP ;
- Les métiers demandant une forme physique permanente (garde de nuit, travail en usine).

Cette nouvelle organisation, ajoutée aux remous psychologiques provoqués par le traitement, est parfois source de conflits entre la patiente et son employeur ou ses collègues (13) qui doivent éventuellement se répartir les tâches pendant son absence (21).

A partir de ces observations, on peut imaginer que les femmes concernées attendent de leur employeur ou de leurs collègues, une meilleure compréhension et tolérance à leur égard. Elles souhaitent sans doute pouvoir obtenir plus facilement un allègement ou un aménagement des horaires de travail « Il ne vaut mieux pas travailler quand on fait une FIV parce que c'est vraiment épuisant » (2). Aussi, dans certains cas, un arrêt de travail est souvent souhaité, mais seul le praticien juge de son opportunité.

3.3. Les difficultés physiques impliquées dans le traitement

Le traitement injectable de gonadotrophines est un traitement difficile à vivre au niveau physique. Il est très contraignant et procure une grande fatigue. « T'es crevée, mais vraiment crevée physiquement » (2). Il est vrai que l'injection en elle-même peut provoquer une douleur, une rougeur ou un gonflement au point d'injection, des bleus parfois, mais ce sont surtout les effets secondaires liés aux traitements hormonaux qui peuvent engendrer des douleurs plus importantes (19) : gonflement des ovaires, provoquant des douleurs dans le bas ventre et rendant certains efforts difficiles. Les femmes se plaignent aussi d'un gonflement de leur poitrine, d'une prise de poids, de bouffées de chaleur, de nausées ou d'une perte d'appétit. « Les traitements sont douloureux, la plupart font très mal » (16). « Notre corps est tendu, c'est difficile en fait...on prend du poids…le traitement est lourd...les piqûres...les cuisses toutes bleues…on a des douleurs, des tiraillements…c'est vrai qu'on pousse les ovaires donc... ». Parfois, les femmes ressentent des transformations plus profondes de leur fonctionnement corporel. « On a le corps qui change car on ingurgite tellement d'hormones et on perd ses repères car on ne peut plus se baser sur nos hormones à nous, tout est truqué, on est perdue… » (16).

Il faut néanmoins savoir que les femmes ne ressentent pas toutes la souffrance physique de la même manière. Une enquête relève que 52,5% des femmes trouvent le traitement de stimulation douloureux et 47,5% ne le ressentent pas comme tel (21). On comprend alors la nécessité pour ces femmes d'être informées sur leur traitement afin de se préparer au mieux aux différents aspects du traitement, notamment sur les effets secondaires qu'il peut provoquer (14). Le médecin spécialiste est bien sûr le premier concerné, mais également le pharmacien qui dispense les médicaments, des avis et des conseils pouvant permettre aux patientes de mieux tolérer et accepter leur traitement.

3.4. Les difficultés psychologiques impliquées dans le traitement : « l'ascenseur émotionnel »

Il est normal que les couples aient l'impression d'être sur des « montagnes russes émotionnelles » : espoir, optimisme et sérénité lorsque le traitement est mis en route, déception, tristesse, voire déprime lorsqu'un cycle échoue. Aussi, tout au long du protocole de stimulation, les femmes vont éprouver simultanément différentes émotions :

- Stress car les femmes se sentent dans un climat de suspense continu, (6) « un vrai concours ! » ; « moi ça m'a joué sur le caractère, j'étais un peu sur les nerfs » (16) ;
- Frustration liée aux traitements qui ne garantissent pas un enfant en dépit du temps (56) ;
- Colère devant l'injustice du traitement de l'infertilité car dans la majorité des cas, c'est la femme qui porte l'essentiel de la charge (56) ;
- Sentiment d'être victimisée par les médecins, la technologie et les médicaments : perte de contrôle et soumission vis-à-vis du corps médical (56) (13);
- Manque de confiance en soi et dans l'équipe médicale parfois (1) ;
- Incertitude concernant les effets secondaires des médicaments, souvent due à un manque d'information (1) ;
- Sentiment renforcé de sensibilité et de vulnérabilité (56).

Les femmes passent par un « désespoir profond » accompagné de pleurs perpétuels : « Tu pleures tout le temps, tu te réveil la nuit et tu pleures, quoi que tu fasses, tu pleures… ». L'angoisse est également très présente. « Ca génère beaucoup d'angoisse et d'anxiété » (2). Pour certaines femmes, un sentiment de peur lié au traitement peut apparaître, notamment lors des premières fois. « Au début, me faire des piqûres toute seule me faisait peur, je ressentais la peur ». « Je ne savais pas dans quoi je m'embarquais » (2). Certaines femmes évoquent même des moments de solitude lors des traitements. « Tu te sens seule, tu ne sais pas vers qui te tourner…y'a des moments où t'es vraiment mal…et t'as personne qui vient te prendre la main » (2).

Il est ressorti de beaucoup d'études le besoin des femmes de pouvoir exprimer à d'autres tant leur désir d'enfant que leurs espoirs ou leurs inquiétudes par rapport aux traitements médicaux (18). Certes, elles ont besoin de conseils et d'avis de la part des professionnels de santé, mais aussi d'écoute et de soutien de la part de leur entourage ou de personnes extérieures qui acceptent leur choix sans chercher à les influencer (13). Pour les accompagner et les aider à surmonter cette étape difficile, il y a bien sûr les psychologues spécialisés ou non dans l'infertilité qui permettent d'aborder la question de la prise en charge sans se limiter à ses aspects « techniques » (7). Il existe également les lieux d'échanges et de soutien avec d'autres couples vivant les mêmes difficultés. Les associations sont de plus en plus nombreuses et permettent aux couples de se rendre compte qu'ils ne sont pas les seuls dans cette situation.

3.5. Les relations du couple pendant le traitement

Une étude sur 185 couples rapporte que pendant les traitements, 54% considèrent que leur relation est plutôt renforcée et 29% ne notent aucun changement. 16% disent que leur couple est fragilisé pendant cette période. Certains couples éprouvent des difficultés à discuter de certains sujets, comme l'échec éventuel du traitement, les alternatives, les causes de l'infertilité, ou encore la décision de recommencer un nouveau traitement. Pour plus de la moitié des couples, leur relation est modifiée par cette expérience commune : parfois positivement comme par exemple « plus de maturité, de complicité, de certitude en la loyauté de l'autre, de solidarité, de compréhension mutuelle, de buts communs », parfois négativement comme « des sentiments de distance sur les plans affectif et sexuel, d'incapacité, de rancœur, d'échec » (14). En effet, les effets secondaires des traitements hormonaux (prise de poins, douleurs) peuvent perturber le désir sexuel de la femme. Elle peut se sentir moins attirante. Comme nous l'avons vu auparavant, la femme peut devenir nerveuse, triste, irritable, ce qui peut être source de tensions au sein du couple (5).

Au cours du traitement, chacun des conjoints passera par des périodes d'espoir et de désespoir et par de la souffrance émotive et psychologique. Dans ces moments-là, les femmes ont besoin d'être écoutées par leur conjoint et de se faire comprendre. L'homme, comme la femme, doit raconter à l'autre son ressenti de la situation (13). Une fois encore, le dialogue du couple avec l'équipe soignante est primordial afin d'établir un contact chaleureux et personnalisé. S'ils le désirent, les couples peuvent également chercher le soutien affectif d'un psychologue ou d'un groupe de patients (associations).

4. Conseils du Pharmacien face à une patiente prise en charge pour infertilité avec un traitement injectable de stimulation de l'ovulation

L'impossibilité de concevoir génère souvent une frustration, une sensation de culpabilité et d'amertume (56). Aussi, la prise en charge pour infertilité est souvent lourde et compliquée. Dans cette situation, le pharmacien reste toujours le professionnel de santé le plus facilement accessible. Professionnel du médicament, le pharmacien est disponible pour écouter, rassurer, informer et aider les patientes pour qu'elles puissent aborder leur traitement aussi sereinement que possible. Ses conseils et parfois même son soutien psychologique sont souvent des adjuvants importants au traitement.

4.1. Le suivi médical

Le Pharmacien doit tout d'abord rappeler à la patiente qu'elle doit impérativement respecter le calendrier des examens cliniques et biologiques établi par son médecin car ce type de traitement nécessite un suivi rigoureux.

4.2. Comment réussir les injections sous-cutanées (4) (41)

Les règles de bases doivent être rappelées car elles sont parfois négligées :

- Conseiller à la patiente de ne pas attendre le dernier moment pour acheter ses médicaments car il est parfois nécessaire d'en commander certains (24 à 48 heures de délai) ;
- Informer les femmes sur la possibilité d'apprendre à réaliser par elles-mêmes leurs injections sous-cutanées afin d'éviter de dépendre d'une tierce personne (risque de retard...) ;
- Sortir les médicaments du réfrigérateur une demi-heure avant l'injection ;
- 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 puis réaliser l'injection au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou éventuellement du bras ;

- Respecter les horaires d'injection, en particulier pour le déclenchement de l'ovulation (la sage-femme préviendra la patiente en fonction des résultats). L'injection est généralement réalisée vers 22 h de manière à permettre la ponction à l'hôpital à peu près 36 heures plus tard ;
- Changer d'un jour sur l'autre de site d'injection pour diminuer les réactions cutanées lors de l'administration concomitante de deux produits (Puregon® et Orgalutran® par exemple) et masser quelques secondes pour faciliter la pénétration du produit.

4.3. Comment utiliser le stylo de gonadotrophine injectable (41)

Des précautions particulières doivent être prises avec les stylos de gonadotrophine injectable :

- Utiliser une nouvelle aiguille à chaque utilisation (6 aiguilles fournies par boîte pour Puregon pen®). La patiente devra utiliser le tableau d'enregistrement des doses pour connaître la quantité de produit restant ;
- Sélectionner la dose prescrite (en UI) avec le sélecteur de dose ;
- La posologie peut changer au cours du traitement pour être ajustée individuellement. La patiente doit s'assurer dans ce cas qu'il lui reste assez de produit avant l'injection. Dans le cas inverse, elle prendra une nouvelle cartouche ou réalisera deux piqûres pour administrer la quantité nécessaire.

4.4. Surveiller les effets indésirables

Il est important de rassurer la patiente pour certains effets indésirables comme les douleurs ou rougeurs au point d'injection, souvent transitoires, ou encore les gonflements du ventre ou de la poitrine dus aux hormones administrées. De ce fait, en cas d'une demande spontanée d'un médicament, pour cause de nausées par exemple, la demande de la patiente doit être approfondie par le pharmacien pour tenter de trouver la raison de ces nausées et de trouver une éventuelle cause iatrogène (fréquences des nausées, durée, symptômes associés, prise d'autres médicaments) et d'évaluer sa gravité. En effet, si certains symptômes sont particulièrement gênants (pesanteur dans le bas ventre, prise de poids) (27), associés à un malaise général, à des nausées ou des vomissements, le médecin ou le gynécologue doivent être immédiatement prévenus.

4.5. Se méfier de l'automédication

Le pharmacien rappellera à sa patiente que les médicaments en vente libre ne sont pas exempts de risques, c'est pourquoi il devra toujours être informé d'une grossesse éventuelle (4). Si par exemple la patiente se plaint de douleurs dans le bas ventre (gonflement des ovaires dû à la stimulation), le pharmacien pourra lui conseiller un antispasmodique (spasfon®) ou du paracétamol (21). En revanche, l'usage d'aspirine et d'anti-inflammatoires est fortement déconseillé chez cette patiente, d'autant plus si une grossesse débute (4).

4.6. Respecter les règles de conservation des produits

Certains produits se conservent à température ambiante (Orgalutran® …).

Puregon® ou Gonal® doivent être conservés à l'officine au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). 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 (41) (47).

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 produit devra ensuite être jeté (47).

4.7. Juste après le transfert (4)

Une fois les embryons transférés, le pharmacien conseillera à la patiente de ne pas changer ses habitudes de vie, en effet, le repos strict ou les déplacements n'ont aucune incidence sur la réussite du traitement. On lui proposera de se divertir, sans pour autant faire un effort trop important, et d'essayer de ne pas penser à une grossesse encore incertaine. Le pharmacien rassurera la patiente en cas de petits saignements qui peuvent avoir lieu juste après le transfert.

4.8. Comment réagir après un échec ?

La plupart du temps, il est impossible de déterminer la cause de l'échec et c'est souvent difficile à accepter pour le couple. Néanmoins, il est important de ne pas culpabiliser. Il est parfois nécessaire de faire un break avant une nouvelle tentative. Un délai d'attente de 2 à 3 cycles permet de bien récupérer physiquement et psychologiquement (70).

Dans cette situation, le pharmacien peut inviter le couple à contacter le médecin qui les a suivi, soit très vite soit après un temps de réflexion pour faire le point avec lui.

Les associations sont souvent d'une grande aide pour les couples car elles permettent de discuter avec des personnes ayant suivi un parcours similaire. Le pharmacien pourra rappeler à la patiente l'existence de ces associations.

4.9. La prise en charge médicale

Les techniques d'AMP sont strictement réglementées. Elles ne peuvent s'adresser qu'à des couples hétérosexuels ayant un projet parental. Les couples doivent être mariés ou concubins et donner preuve d'une vie commune d'au moins deux ans (65).

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 (4).

Conclusion de la première partie

Cette première partie a permis de faire le point sur les différentes techniques d'assistance médicale à la procréation mises à la disposition des couples infertiles désirant donner la vie. Nous avons insisté sur le traitement de stimulation de l'ovulation, utilisé chez les femmes dans la plupart des protocoles, en détaillant l'utilisation des gonadotrophines injectables. La description du vécu de leur traitement montre bien le cheminement souvent difficile et contraignant de ces patientes. Les protocoles sont souvent décrits comme un « parcours du combattant » : Non seulement ils sont responsables d'une souffrance physique à cause des effets secondaires éventuels du traitement, mais aussi et surtout d'un bouleversement psychologique fort pour le couple. La lourdeur de cette prise en charge montre bien l'importance que peut avoir le pharmacien auprès de ces patientes. Disponible pour écouter, conseiller et rassurer les patientes, il peut les aider à mieux accepter et donc à mieux vivre leur traitement.

DEUXIEME PARTIE

A ce jour, peu de données bibliographiques s'intéressent au vécu psychologique et au ressenti des femmes à l'égard de leur traitement injectable en infertilité. Ce travail devrait permettre de mieux connaître à la fois les principales caractéristiques sociodémographiques des patientes concernées mais aussi leurs attitudes et leur perception vis-à-vis des traitements injectables proposés. Même si cette enquête ne se base que sur un échantillon de petite taille, elle s'appuie sur leurs déclarations afin d'explorer aussi bien les perceptions et jugements concernant leur traitement que leurs attentes pour améliorer leur prise en charge et mener à bien leur projet d'enfant.

A. PATIENTES ET METHODE

1. Critères d'inclusion

Cette étude a été menée au CHU de Nantes dans le service de Biologie du Développement et de la Reproduction ou centre d'Assistance médicale à la procréation (AMP).Les femmes incluses dans cette enquête sont toutes prises en charge dans le cadre d'une aide médicale à la procréation (FIV, FIV-ICSI, insémination artificielle ou stimulation simple de l'ovulation) et reçoivent toutes des gonadotrophines sous forme injectable en sous-cutané. Leur protocole de stimulation est soit débutant, soit en cours, soit une nouvelle tentative après échec.

2. Analyse du questionnaire

La distribution des questionnaires a été faite par les sages femmes du centre d'AMP dans la salle d'attente et s'est faite sur une période s'étendant d'avril 2007 à novembre 2007 inclus avec un mois d'interruption l'été. Les questions n'ont pas été standardisées parce qu 'elles offraient beaucoup d'aires de recherches différentes. Il s'agit d'un questionnaire totalement anonyme qui comprend 36 questions principalement fermées réparties en six parties :

- Le désir d'enfant dans le couple : Statut martial, durée du désir d'enfant, durée avant la première consultation et causes de l'infertilité du couple.
- La partie intitulée « Parlons de vous » permet d'analyser le profil sociodémographique et les antécédents de grossesse chez nos patientes.
- La partie « Votre traitement de stimulation de l'ovulation », l'indication et la nature des spécialités médicamenteuses administrées à la patiente.

- Dans la partie « Vos injections », les patientes nous renseignent sur l'auteur de leur réalisation et sur l'aide apportée par l'infirmière dans le cas où c'est elle qui administre les produits.
- La cinquième partie « Votre traitement injectable » précise la perception des patientes au sujet de la compréhension ou de l'information apportée par rapport au traitement. Elle apporte des informations sur le conseil du Pharmacien et sur les moyens de renseignements utilisés par nos patientes. L'analyse de l'aide apportée aux femmes est également traitée dans cette partie.
- La dernière partie du questionnaire concerne les difficultés rencontrées lors de la prise en charge : L'appréhension, la douleur perçue physiquement ou psychologiquement, les contraintes, les répercussions ou encore l'observance du traitement. Nous terminons ce questionnaire par une question ouverte offrant aux patientes la possibilité de proposer des solutions pour l'amélioration de leur prise en charge.

Au total, 233 questionnaires ont été récupérés et 190 étaient complets donc exploitables pour notre étude.

Les données ont ensuite été rentrées sur un tableur Excel et un système de codage a été utilisé pour que chaque réponse puisse être analysée statistiquement.

B. ANALYSE STATISTIQUE

Le traitement statistique des données a été réalisé au moyen du logiciel SYSTAT version 9.
Afin d'exploiter au mieux les données obtenues par le biais des questionnaires, nous avons commencé par effectuer une analyse univariée, c'est-à-dire une analyse variable par variable.
Puis nous avons effectué des analyses bivariées visant à rechercher des corrélations entre ces variables à savoir :

L'analyse de variance suivie du test de TUKEY de comparaisons de moyennes pour les variables quantitatives dépendant d'un facteur qualitatif

Le test du CHI-2 pour les tableaux d'effectifs croisant 2 variables purement qualitatives (non à modalités ordonnées)

Le test de MANN-WHITNEY pour les tableaux d'effectifs croisant une variable qualitative binaire et une variable qualitative à modalités ordonnées.

Le test de KRUSKALL-WALLIS qui généralise le précédent au cas où la première variable qualitative est à plus de 2 modalités.

Pour améliorer la compréhension de l'analyse statistique du questionnaire, le tableau ci-dessous distingue les 36 questions selon la méthode d'étude utilisée : étude statistique, classement, pas d'étude statistique ou croisements pour l'analyse bivariée.

Questions	Etude statistique Variables quantitatives	Etude statistique Variables qualitatives	Classement Par scores	Pas d'étude statistique	Croisements
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					

Tableau 2 : Répartition des 36 questions selon la méthode d'analyse utilisée

C. LIMITES DE L'ENQUETE

Les résultats de cette étude qui vise à apprécier l'opinion des femmes sur leur traitement injectable de l'infertilité devront être interprétés avec un minimum réserves car il ne s'agit pas d'un travail exempt de toute critique.

Tout d'abord, l'échantillon interrogé n'est, à priori, pas représentatif de l'ensemble des patientes traitées pour infertilité en France et des biais de sélection peuvent avoir affecté sa composition notamment entre celles qui n'ont pas voulu répondre. Toutefois, les réponses obtenues, même si elles ne sont pas représentatives au sens statistique du terme, nous donnent des indicateurs forts sur les patientes prises en charge par ce type de traitement.

L'enquête a également pu être entachée de biais de classement car les impressions rapportées au moment du remplissage du questionnaire ne sont pas toujours celles ressenties au moment concerné. L'analyse des résultats a été complexe car de multiples facteurs expliquent souvent les réponses obtenues et certains facteurs de confusion ont pu jouer sur les impressions des femmes (en fonction du succès ou de l'échec d'une tentative par exemple), influence de ce facteur qui n'a pas été démontrée dans cette étude, peut-être à cause du trop petit échantillon.

Les questions fermées sont prédominantes dans le questionnaire car dans leur cas, la liste des réponses est définie à priori et le répondant est aidé par la liste qu'on lui propose. On se prive cependant de toute découverte et on risque d'influencer le répondant par la nature, l'expression et l'ordre des choix proposés.

Les sages-femmes se sont chargées de la distribution des questionnaires aux patientes dans la salle d'attente, c'est pourquoi le nombre des patientes n'ayant volontairement pas répondu reste inconnu. Par contre, nous savons que 43 questionnaires sur 233 rendus n'ont été remplis que partiellement et ont donc été considérés comme non valides donc non comptabilisés. Les causes en sont bien entendu impossible à découvrir, peut-être est-ce la peur de répondre à un questionnaire personnel, ou tout simplement la durée du sondage. Toujours est-il que cette déperdition est bien entendu dommageable à l'étude.

Nous n’avons pas pris en considération le fait que les patientes étaient soit en début, en milieu ou en fin de prise en charge. On peut penser par exemple que ce facteur puisse influer sur la perception de la douleur ou sur l’impact psychologique du traitement.
Nous avons choisi d'interroger les patientes. Une interrogation concomitante des médecins, sages femmes ou encore psychologues spécialisés dans ce domaine, suivie du croisement de ces différentes sources d'information donneraient plus de validité aux résultats de cette enquête.

Par ailleurs, même si l'on a tenté « d'objectiver » un tant soit peu les questions, cette enquête reste une enquête de satisfaction et une enquête d'opinions. Ainsi, si les réponses ont la vérité de la sincérité de ceux qui les formulent, elles ne peuvent pas pour autant prétendre à un rendu totalement objectif du jugement, de la perception ou même des attentes qu’ont les femmes par rapport à leur traitement pour infertilité.

Enfin, les résultats de cette enquête ont été analysés qualitativement et quantitativement ce qui permet de dresser des tableaux de résultats mais surtout de mettre en avant le côté humain de la prise en charge des patientes, leur vécu, leurs attentes ou leurs inquiétudes vis-à-vis de leur traitement.

D. RESULTATS DE L'ENQUETE

1. Analyse sociodémographique : caractéristiques des couples

1.1. Age de la femme

(Question 6)

L'âge moyen des patientes est de 32 ans. La plus jeune femme qui consulte a 20 ans et la plus âgée, 41 ans.

En distribuant les patientes dans quatre groupes de classe d'âge, nous constatons que plus de la moitié des femmes de l'étude (55%) a entre 30 et 35 ans inclus. Un peu plus d'un quart des patientes a moins de 30 ans. Enfin, presque autant de femmes ont entre 36 et 37 ans inclus (8%) ou plus de 37 ans (9%).

	Moins de 30 ans	30-35 ans inclus	36-37ans inclus	Plus de 37ans	Total (N)
Effectifs	54	102	16	18	190
Pourcentages	28	55	8	9	100

Tableau 3 : Distribution des patientes par catégories d'âge : effectifs et pourcentages

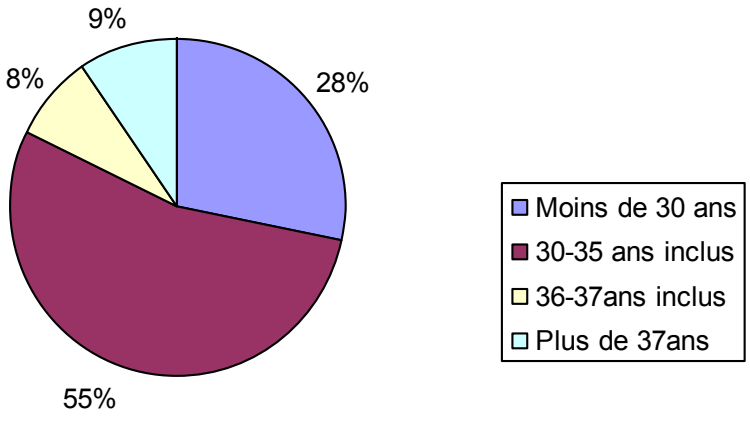


Figure 25 : Répartition des patientes par catégories d'âge

1.2. Durée de vie commune du couple

(Question 1)

Dans notre échantillon, les couples vivent conjointement depuis 9 ans en moyenne. La durée de vie commune la plus longue est de 20 ans, la plus jeune union date tout juste d'un an.

1.3. Lieu de résidence

(Question 8)

La répartition de notre échantillon peut se faire selon trois zones. Le milieu rural d'où vient la moitié des patientes (53%). Les milieux urbains (25%) et périurbain (22%) qui se répartissent à parts égales l'autre moitié des patientes.

	Milieu Urbain	Milieu Périurbain	Milieu Rural	Total (N)
Effectifs	47	42	101	190
Pourcentages	25	22	53	100

Tableau 4 : Répartition des patientes selon leur milieu de résidence : effectifs et pourcentages

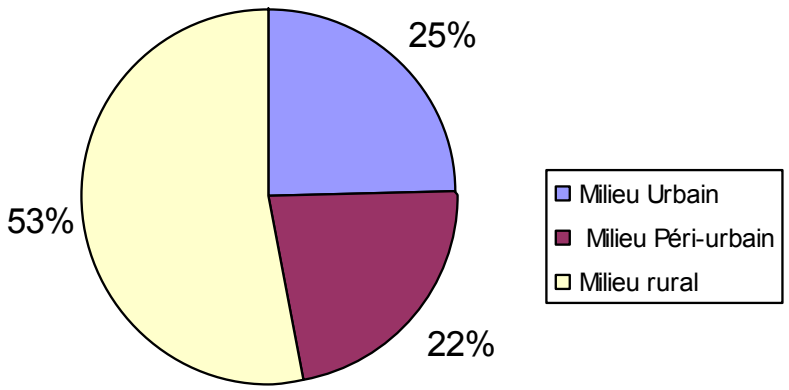


Figure 26 : Répartition des patientes selon leur milieu de résidence

1.4. Profession des patientes

(Question 9 et 10)

Plus de la moitié de nos patientes (61%) est employée. Vingt-quatre femmes (13%) exercent une profession autonome, type profession libérale. Aussi, 22 patientes (12%) occupent un poste à haute responsabilité.

Dix-huit femmes (9%) sont dans le milieu médical. Enfin, seulement 10 patientes (5%) n'exercent aucune profession rémunérée.

	Sans emploi	Métiers à haute responsabilité	Professions autonomes	Employés	Professions médicales	Total (N)
Effectifs	10	22	24	116	18	190
Pourcentages	5	12	13	61	9	100

Tableau 5 : Répartition des patientes selon leurs catégories socio-professionnelles : effectifs et pourcentages

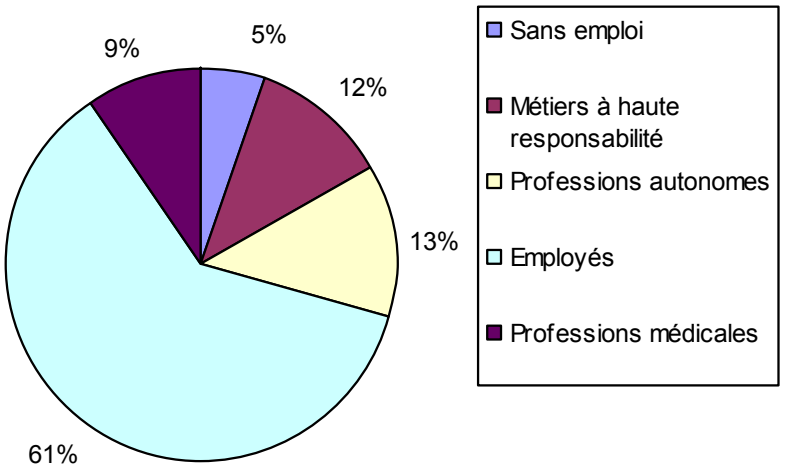


Figure 27 : Répartition des patientes selon leur catégorie socio-professionnelle

1.5. Désir d'enfant

(Question 2)

La durée moyenne du désir d'enfant dans notre étude est de 4 ans environ. Les données extrêmes recueillies à ce sujet allant de 3 mois jusqu'à 18 ans d'attente.

1.6. Durée avant la première consultation

(Question 3)

Après plusieurs tentatives de conception spontanée, les couples finissent par douter de leur fertilité et attendent en moyenne 3 ans avant d'aller consulter pour la première fois, ce délai s'étalant de 3 mois à 13 ans.

	Durée du couple (années)	Durée du désir de l'enfant (années)	Durée avant première consultation (années)	Age des patientes (années)
Minimum	1	0.25	0.25	20
Maximum	20	18	13	41
Moyenne	9	4	2	32

Tableau 6 : Etude des variables quantitatives : minimum, maximum et moyenne

1.7. Antécédents de grossesse

(Question 11)

Plus de la moitié des patientes était nullipare (70%). Au contraire, 30% des patientes consultaient pour infertilité secondaire.

14% des femmes avaient donc eu recours à une stimulation ovarienne avant de tomber enceinte, tandis que 16% des femmes consultaient après avoir déjà eu un ou plusieurs enfants lors d'une grossesse spontanée.

	Pas de grossesse antérieure	Grossesse spontanée	Grossesse avec traitement inducteur	Total (N)
Effectifs	133	30	27	190
Pourcentages	70	16	14	100

Tableau 7 : Répartition des patientes selon leurs antécédents de grossesse : effectifs et pourcentages

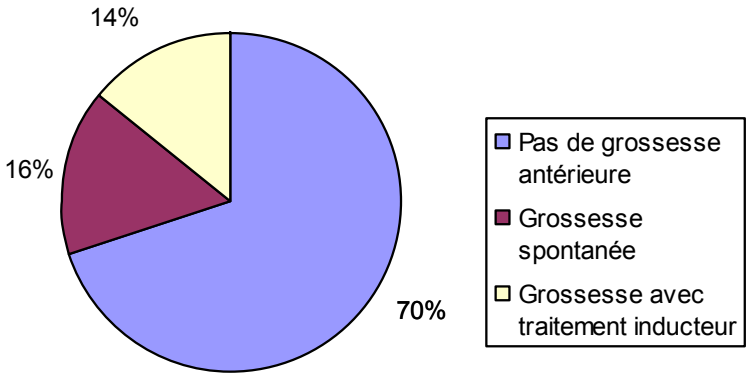


Figure 28 : Répartition des patientes selon leurs antécédents de grossesse

1.8. Causes de l'infertilité des couples

(Questions 4 et 5)

Selon les 190 patientes étudiées, pour 21 des couples (11%) la cause de l'infertilité serait d'origine féminine, pour 59 (31%) d'origine masculine, pour 62 (33%) d'origine mixte et pour 37 (19%) d'origine inconnue. Seules 11 femmes (6%) déclarent ne pas connaître la cause de l'infertilité de leur couple.

	Cause féminine	Cause masculine	Cause mixte	Cause inconnue	Ne connaît pas la cause	Total (N)
Effectifs	21	59	62	37	11	190
Pourcentages	11	31	33	19	6	100

Tableau 8 : Répartition de l'échantillon selon les causes d'infertilité des couples : effectifs et pourcentages

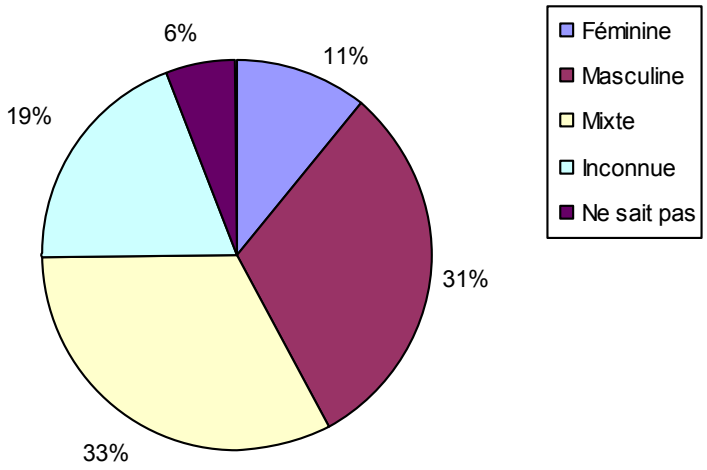


Figure 29: Répartition de l'échantillon selon les causes d'infertilité des couples

2. Analyse de la prise en charge des patientes

(Question 36)

A la dernière question ouverte « Selon-vous, qu'est ce qui aurait pu améliorer votre prise en charge ? », les femmes insistent le plus souvent sur la proximité du centre d'AMP par rapport à leur domicile pour la réalisation des échographies, des prises de sang régulières ou pour assister aux réunions d'informations. Le souhait d'un soutien psychologique est très souvent souligné, avec la proposition de groupes de paroles ou d'une prise en charge par un psychologue au sein du service pour « briser la solitude » et « apaiser les angoisses », notamment pendant l'attente des résultats ou après un échec.
Quelques patientes attendent plus d'écoute de la part des médecins et plus d'informations personnalisées sur leur traitement notamment pour une meilleure préparation et appréhension de leur parcours, et parfois leur demandent plus de disponibilité pour pouvoir les rencontrer plus régulièrement et « faire le point » sur la progression du traitement. Elles mettent en avant la difficulté de gérer leur situation professionnelle en même temps que leur suivi médical et souhaitent souvent un aménagement adapté afin d'être « au repos et sereine » au cours de la prise en charge. Parfois les femmes soulèvent un manque d'intimité et de repères à cause des nombreuses rencontres avec les professionnels (Echographies, prises de sang, injections, inséminations…).

Toutefois, beaucoup de commentaires décrivaient une équipe médicale « compétente », « agréable », « structurée » et faisant preuve d'une « bonne organisation et disponibilité » ou encore « une prise en charge multidisciplinaire d'une grande qualité ».
Ainsi, dans les paragraphes suivants analysant les réponses aux questions se rapportant plus au vécu de leur traitement, nous comprendrons mieux les attentes de ces femmes face à ce qu'elles nomment parfois « leur parcours du combattant ».

2.1. Les spécialités médicamenteuses administrées aux patientes

(Question 14)

Les 190 patientes reçoivent toutes du Gonal-F® ou du Puregon®. Ces rFSH peuvent être associées à un agoniste de la GnRH (Décapeptyl®), ou un antagoniste (Cétrotide®, Orgalutran®) et/ou au citrate de clomifène. L'antagoniste est administré après le début du traitement de stimulation pour bloquer l'ovulation spontanée. Certaines patientes, au moment de l'enquête étaient donc uniquement traitées par l'une ou l'autre des rFSH.

2.2. Indications du traitement injectable chez les patientes

(Question 13)

Sur les 190 patientes incluses dans cette étude, les trois quarts ont été pris en charge en Fécondation In Vitro (FIV) ou en FIV/ICSI, 17% ont bénéficié d'inséminations artificielles, et 8% des femmes ont eu recours à une stimulation ovarienne simple.

	Stimulation simple	Insémination artificielle	Fécondation In Vitro	Total (N)
Effectifs	15	33	142	190
Pourcentages	8	17	75	100

Tableau 9 : Répartition des patientes selon l'indication du traitement injectable

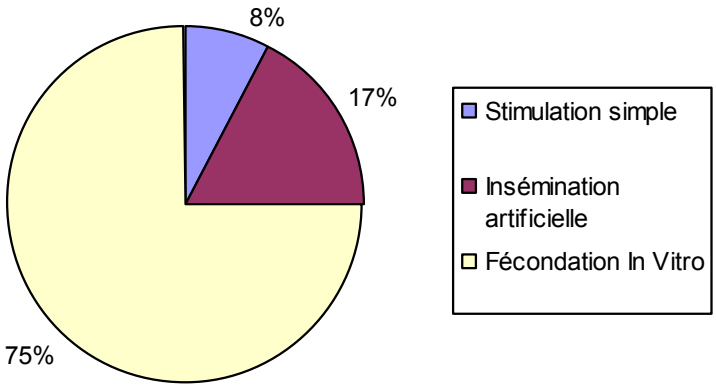


Figure 30 : Répartition des patientes selon l'indication du traitement injectable

2.3. Réalisation des injections de gonadotrophines

(Question 15)

Les injections sous-cutanées sont réalisées par une infirmière à domicile pour près de la moitié (48%) de nos patientes. Dans cette situation, la majorité des femmes apprécie le soutien moral apporté par l'infirmière. Une minorité déclare recevoir des informations supplémentaires concernant leur traitement. Le reste n'a besoin de l'infirmière que pour le geste technique qu'elle apporte.

37% des femmes préfèrent réaliser leurs injections elles-mêmes, ou avec l'aide de leur conjoint (15%).

	Femme elle-même	Infirmière à domicile	Conjoint	Total (N)
Effectifs	71	90	29	190
Pourcentages	37	48	15	100

Tableau 10 : Répartition de l'échantillon selon l'auteur de la réalisation des injections

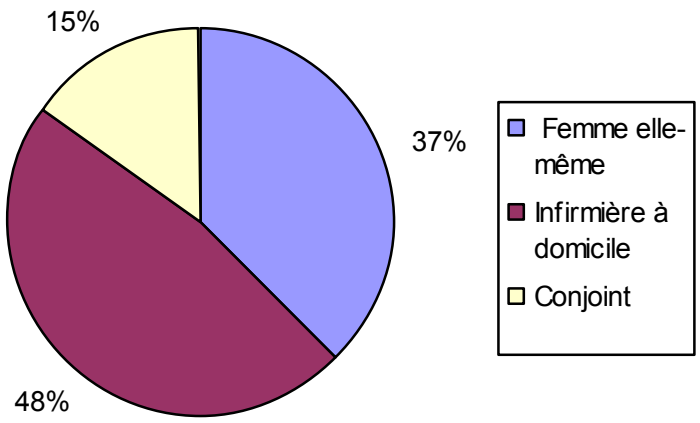


Figure 31 : Répartition de l'échantillon selon l'auteur de la réalisation des injections

2.4. Compréhension du traitement injectable et appréciation de la qualité de l'information apportée

(Questions 17 et 18)

Une autre question explore la compréhension des patientes au sujet de leur traitement. En effet, à la question « Comprenez-vous votre traitement injectable ? », la majeure partie des patientes répond oui (85%). Moins fréquemment, 14% ne comprennent pas complètement leur traitement. Enfin, seule une infime (0,5%) partie des femmes avoue ne pas comprendre du tout ce dernier.

Les résultats obtenus à la question « L'information apportée par les médecins/sage-femme de votre centre d'Assistance Médicale à la procréation a-t-elle, selon vous, été suffisante ? » sont très proches de ceux concernant la compréhension du traitement. C'est pourquoi, nous avons choisi de superposer les résultats sur la compréhension et les informations apportées. La comparaison des deux histogrammes nous montre deux profils quasi symétriques.

	Non	Pas complètement	Oui	Total (N)
Compréhension du traitement ?	1 (0,5%)	27 (14%)	162 (85%)	190
Information apportée sur le traitement suffisante ?	6 (3%)	21 (11%)	163 (86%)	190

Tableau 11 : Répartition des patientes selon les réponses apportées aux questions concernant la compréhension et l'information apportée sur le traitement

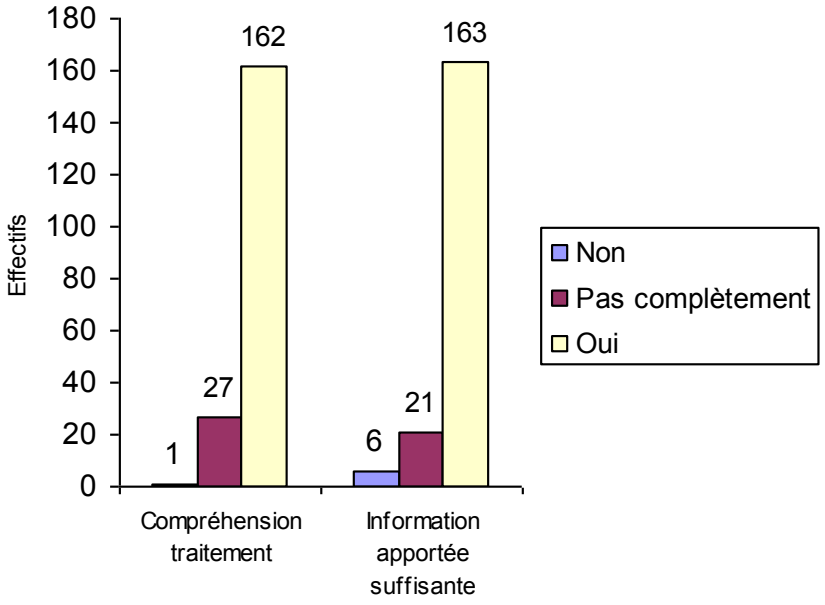


Figure 32 : Répartition des patientes selon les réponses apportées aux questions concernant la compréhension et l'information apportée sur le traitement

2.5. Conseils du Pharmacien

(Questions 19 et 20)

Sur les 190 patientes étudiées, 139 (73%) n'ont pas demandé conseil à leur Pharmacien au sujet de leur traitement injectable.

En regardant de plus près parmi les patientes ayant consulté leur pharmacien, soit 27% de notre échantillon, nous apprenons que 61% d'entre elles sont satisfaites de l'entretien et que 33% déclarent recevoir un conseil peu satisfaisant. Seules quelques patientes (les 6% restantes) ne sont pas du tout satisfaites du conseil reçu de la part de leur Pharmacien.

	N'ont pas demandé conseil au pharmacien	Conseil pas satisfaisant	Conseil un peu satisfaisant	Conseil satisfaisant	Total (N)
Effectifs	139	3	17	31	190
Pourcentages	73	2	9	16	100

Tableau 12 : Répartition de l'échantillon selon le conseil apporté par leur Pharmacien : effectifs et pourcentages

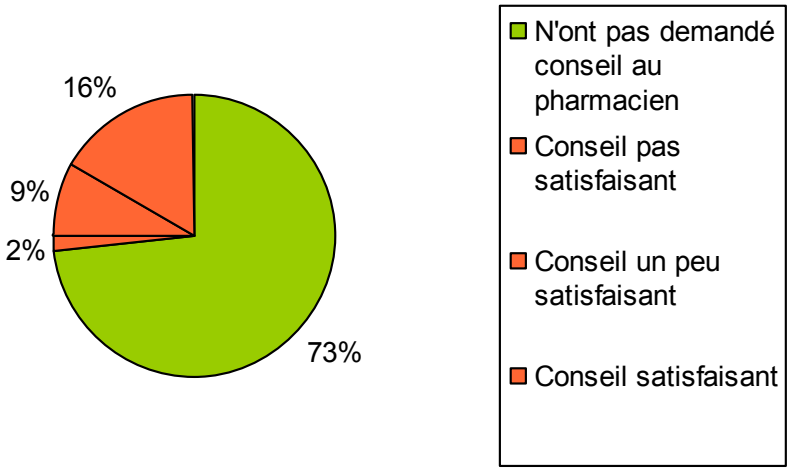


Figure 33 : Répartition de l'échantillon selon le conseil apporté par leur Pharmacien

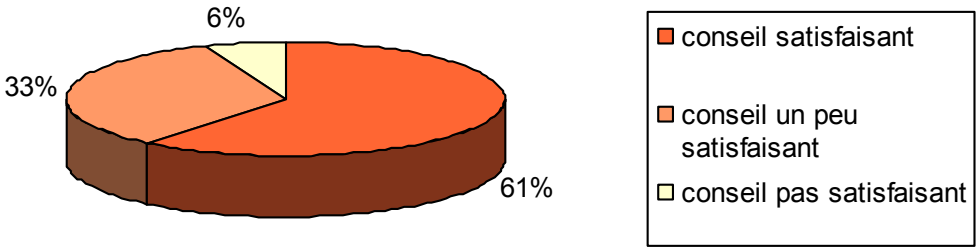


Figure 34 : répartition des 27% de femmes qui ont consulté leur pharmacien en fonction de leur degré de satisfaction

2.6. Sources de renseignements des patientes au sujet de leur traitement

(Question 21)

En matière de renseignements, les patientes disposent d'un choix relativement large et diversifié. Aussi, nous pouvons faire ressortir de cette analyse que plus de la moitié de nos patientes (57%) choisit de se renseigner auprès de leur gynécologue. Internet représente la deuxième source de renseignement choisie avec 30% de consultantes. L'étude nous apprend également qu'environ 27% consultent la sage-femme, presque autant que le médecin spécialiste ou généraliste avec 22% des femmes sondées. Un peu plus de 18% des patientes de notre étude déclarent se renseigner auprès de leurs amis, et seulement 7% consultent la presse pour obtenir des informations sur leur traitement.

	Médecin	Gynécologue	Médecin spécialiste	Sage femme	Internet	Presse	Amis
Effectifs	41	109	41	51	57	13	35
Pourcentages	21,6	57,4	21,6	26,8	30	6,8	18,4

Tableau 13 : Répartition des patientes selon les sources de renseignements utilisés : effectifs et pourcentages

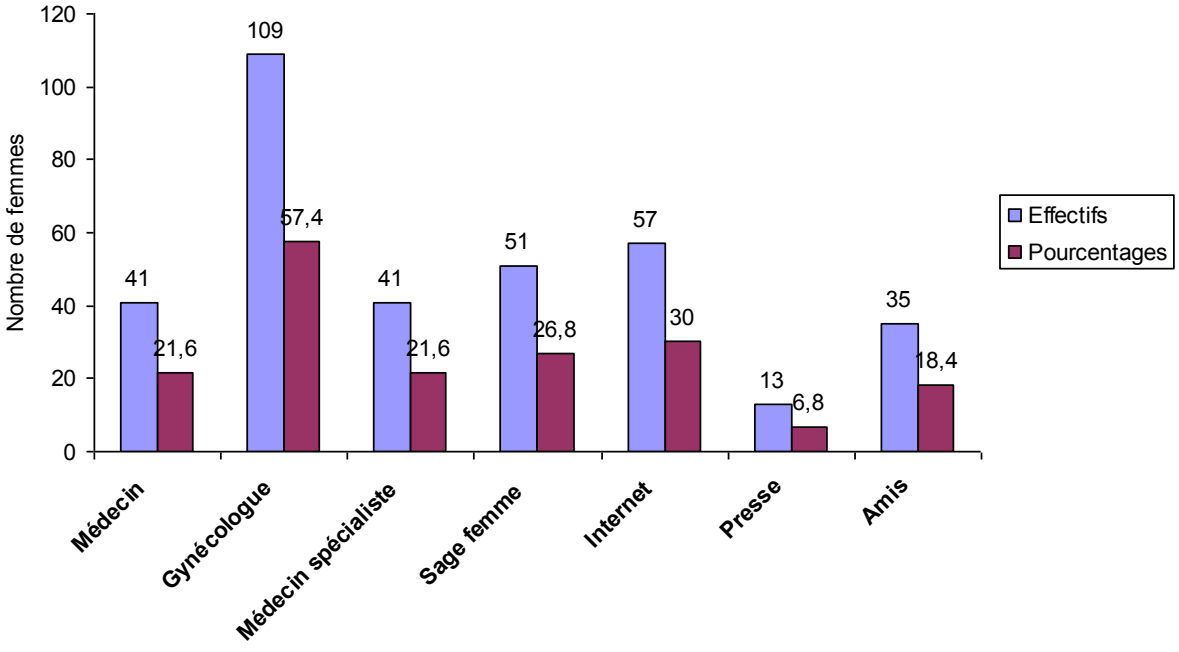


Figure 35 : Répartition des patientes selon les sources de renseignements utilisées: effectifs et pourcentages

2.7. Aide apportée aux patientes

(Questions 23, 24 et 25)

44% des patientes admettent ne pas vouloir être aidées durant leur prise en charge pour infertilité. Au contraire, 23% bénéficient d'une aide, d'un soutien. A noter qu'un tiers (33%) n'a pas été aidé au cours de leur parcours de prise en charge bien qu'elles l'auraient souhaité.

Parmi les patientes ayant bénéficié d'une aide, la répartition se fait comme l'indique le graphique ci-dessous (figure 37). La plus grande partie des femmes (38%) sont soutenues par leurs proches. Presque autant de femmes se font aider par un psychologue (21%) ou par les forums Internet (23%). 9% sont membres d'associations spécialisées. Une faible proportion (6%) consulte la sage-femme pour obtenir de l'aide et seulement 3% se rendent chez leur médecin.

	Se font aider	Auraient aimé être aidées	Ne veulent pas être aidées	Total (N)
Effectifs	43	63	84	190
Pourcentages	23	33	44	100

Tableau 14 : Répartition des patientes selon l'aide apportée : effectifs et pourcentages

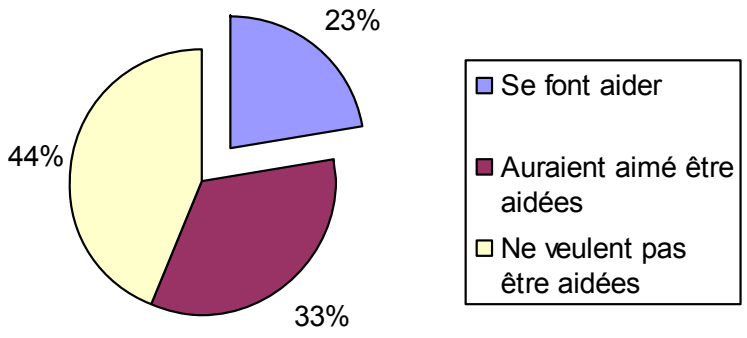


Figure 36 : Répartition des patientes selon l'aide apportée

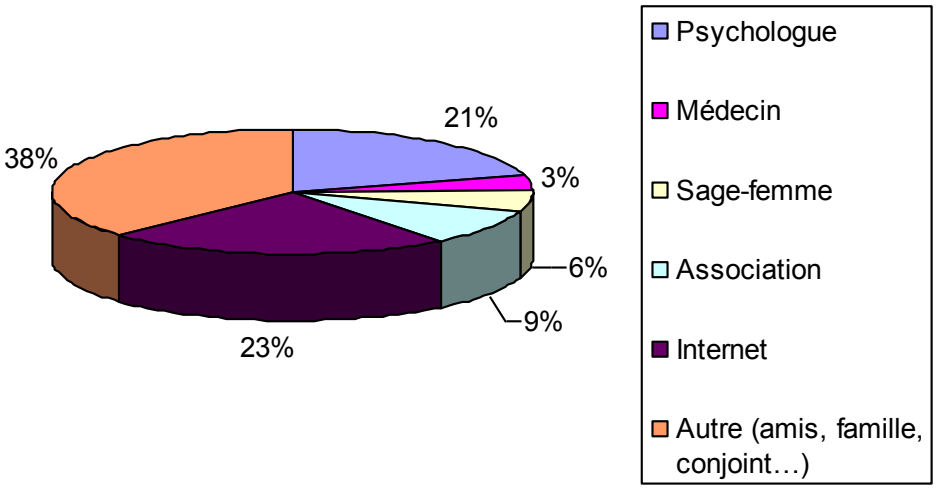


Figure 37 : Répartition des 23% de patientes aidées en fonction du type d'aide reçue

2.8. Observance du traitement

(Questions 30 et 31)

Seule une infime partie des patientes reconnaît avoir déjà manqué d'observance à l'égard de ses injections. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un oubli dans l'horaire de l'injection obligeant la patiente à la décaler jusqu'à quelques heures plus tard. Parfois l'emploi du temps des femmes, contraintes horaires ou obligations professionnelles, les obligent à retarder les injections d'autant plus qu'il est difficile de transporter des produits injectables qui doivent se conserver au frais. Le retard de l'infirmière peut aussi expliquer un retard dans l'horaire de l'injection.

3. Perceptions du traitement injectable

3.1. Appréhension du traitement

(Question 26)

Plus de la moitié des patientes (58%) avoue appréhender leur traitement injectable avant même de le débuter.

	Pas d'appréhension du traitement	Appréhension du traitement	Total (N)
Effectifs	80	110	190
Pourcentages	42	58	100

Tableau 15 : Répartition des patientes selon l'appréhension de leur traitement injectable : effectifs et pourcentages

3.2. Evaluation de la douleur du traitement

(Questions 27)

Si seulement 4 femmes de notre étude reconnaissent leur traitement injectable comme très douloureux et bien que la notion de « douleur » soit subjective, les résultats font avant tout ressortir deux groupes de proportion quasi identique. En effet, 92 patientes (approximativement 48% de l'échantillon) trouvent leur traitement indolore alors que 94 patientes (49,5%) admettent ressentir un peu la douleur.

	Traitement sans douleur	Traitement un peu douloureux	Traitement très douloureux	Total (N)
Effectifs	92	94	4	190
Pourcentages	48,4	49,5	2,1	100

Tableau 16 : Répartition des patientes selon la douleur perçue lors de l'injection

3.3. Moment du ressenti de la douleur

(Question 28)

Le terme « douleur » ainsi utilisé dans la question « la douleur est-elle plus intense au moment de l'injection ou après ? » sous entend donc la perception d'effets indésirables du traitement injectable.

Parmi les 98 femmes qui reconnaissent recevoir un traitement peu ou très douloureux, plus de la moitié (57%) perçoit cette douleur après l'injection, 30% trouvent que c'est l'injection en elle-même qui est douloureuse et 13% ne s'expriment pas sur cette question.

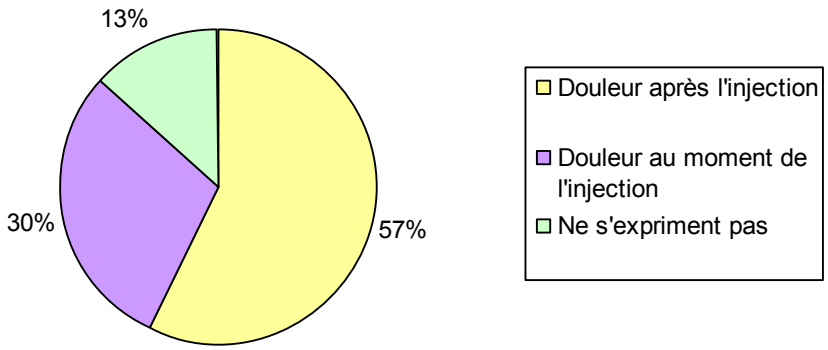


Figure 38 : Répartition des 98 patientes qui reconnaissent leur traitement injectable douloureux

	Douleur après l'injection	Douleur au moment de l'injection	Ne s'expriment pas	Total
Effectifs	56	29	13	98
Pourcentages	57	30	13	100

Tableau 17 : Répartition des 98 patientes qui reconnaissent leur traitement injectable douloureux

3.4. Contraintes rencontrées

(Question 29)

Les patientes ont dû répondre à la question suivante selon l'échelle ci-dessous : « Quels ont été les moments les plus contraignants au cours de votre traitement ? Classez les éléments suivants de 1 à 6, 1 étant le plus contraignant. »

La place prise par le traitement	**1**
Les horaires à respecter	**2**
L'attente du résultat du tes de grossesse	**3**
Les piqûres	**4**
La disponibilité du personnel médical	**5**
Se procurer les produits en pharmacie	**6**

Tableau 18 : Classement des éléments contraignants au cours du traitement

Deux réponses se détachent nettement des autres. Celle qui arrive en tête est la place prise par le traitement dans la vie de tous les jours. Quasiment toutes les patientes lui donnent un score de 1 ou de 2. Les horaires à respecter occupent alors la seconde position. En troisième, on trouve l'attente du résultat du test de grossesse. Derrière, les réponses arrivant en $4^{ème}$, $5^{ème}$ et dernière position, sont très proches en terme de score. A noter que les deux dernières propositions sont presque toujours classées avec un score de 5 ou 6 sur les questionnaires rendus.

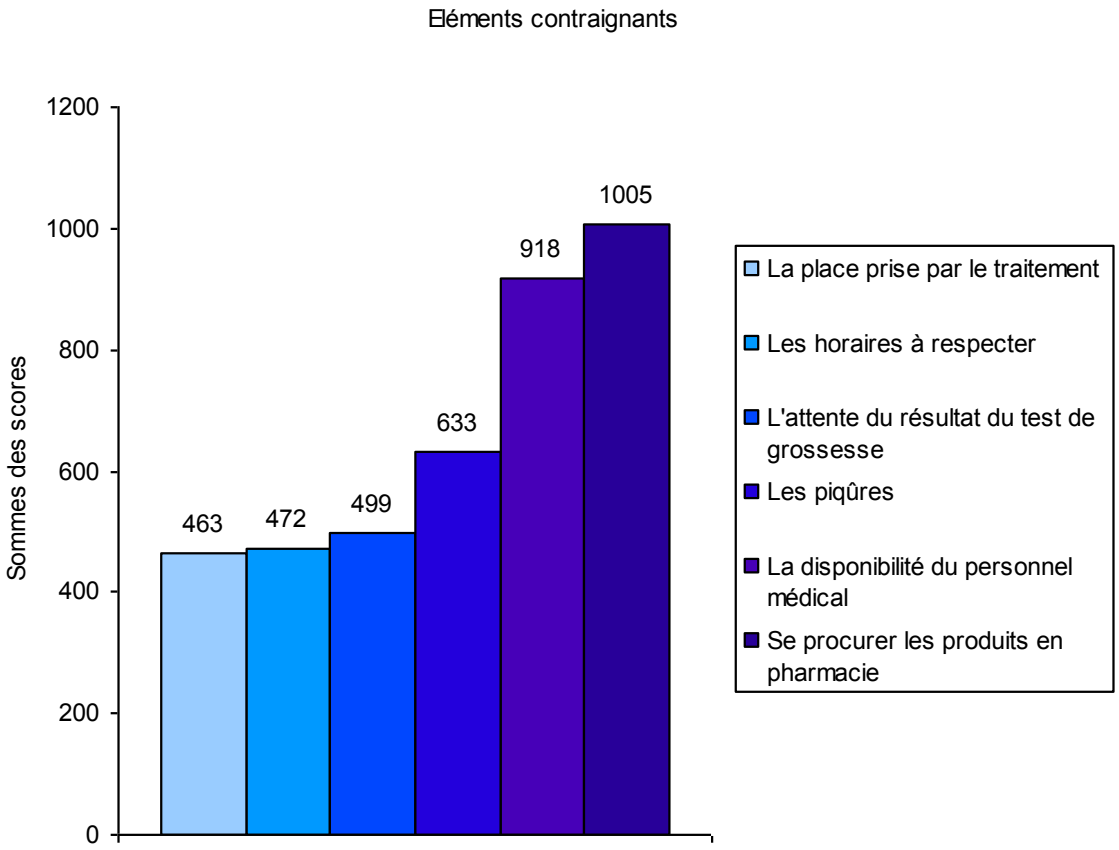


Figure 39 : Classement des éléments contraignants au cours du traitement selon les scores donnés par les patientes

3.5. Impact psychologique du traitement

(Question 32)

Les résultats présentés ci-dessous montrent l'importance de l'impact du traitement au niveau psychologique chez nos patientes. En effet, pour la majorité des patientes (58%), le traitement est psychologiquement difficile à vivre voire très difficile à vivre (26%). Seulement 30 femmes (16%) ne reconnaissent pas cet impact psychologique.

	Pas d'impact psychologique du traitement	Traitement difficile à vivre psychologiquement	Traitement très difficile à vivre psychologiquement	Total (N)
Effectifs	30	110	50	190
pourcentages	16	58	26	100

Tableau 19 : Répartition de l'échantillon selon l'impact psychologique du traitement

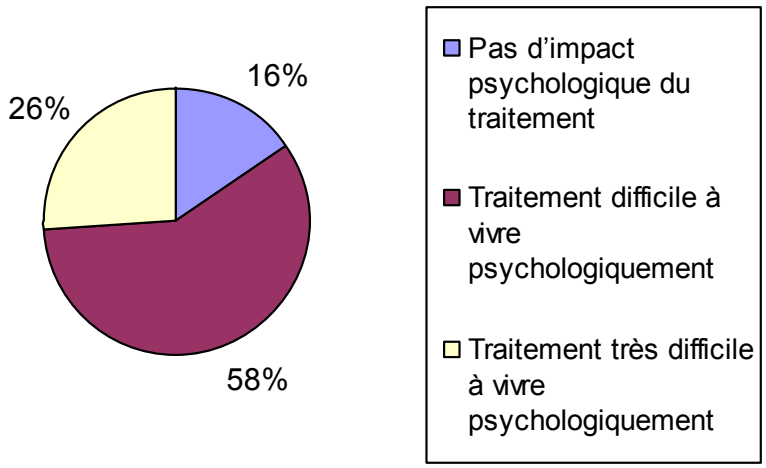


Figure 40 : Répartition de l'échantillon selon l'impact psychologique du traitement

3.6. Les éléments psychologiques les plus mal vécus

(Question 33)

A la question posée « Lesquels de ces éléments sont-ils, selon vous, les plus mal vécus ? », les femmes ont le plus souvent rapporté **l'angoisse de l'échec, le stress et le sentiment d'injustice**. Nous avons choisi de ne pas faire d'étude statistique détaillée sur cette question et de l'utiliser plus comme source de réflexion.

3.7. Composantes de la douleur

(Question 34)

Les réponses apportés à la question « En résumé, votre douleur est-elle surtout physique ou psychologique ? » confirment les résultats précédents puisque 89,5% des patientes admettent que leur douleur est plus morale ou psychologique que physique.

	Douleur physique	Douleur psychologique	Total (N)
Effectifs	20	170	190
Pourcentages	10.53	89.47	100

Tableau 20 : Répartition de l'échantillon en fonction de la composante physique ou psychologique de la douleur : effectifs et pourcentages

3.8. Répercussions du traitement dans la vie des patientes

(Question 35)

A la question posée aux femmes dans l'enquête « Votre traitement de stimulation de l'ovulation a-t-il des répercussions sur votre vie professionnelle ? », 52% des femmes répondent un peu, 24% répondent oui et autant répondent négativement.

Concernant la répercussion sur la vie de couple, les réponses sont plus partagées avec 23% des patientes ressentant effectivement une répercussion, 36% ne la ressentant pas comme telle et 41% la ressentant peu.

Enfin, à la même question posée concernant cette fois la répercussion sur la vie en société, 40% des patientes répondent non, au contraire, 14% répondent oui. Mais la majorité des réponses penche vers les mots «un peu» avec 46% des patientes.

	Non	Un peu	Oui
Répercussion sur la vie professionnelle ?	45 (24%)	98 (52%)	47 (24%)
Répercussion sur la vie de couple ?	69 (36%)	77 (41%)	44 (23%)
Répercussion sur la vie en société ?	75 (40%)	88 (46%)	27 (14%)

Tableau 21 : Répartition des patientes selon les répercussions du traitement sur les plans professionnel, personnel et social

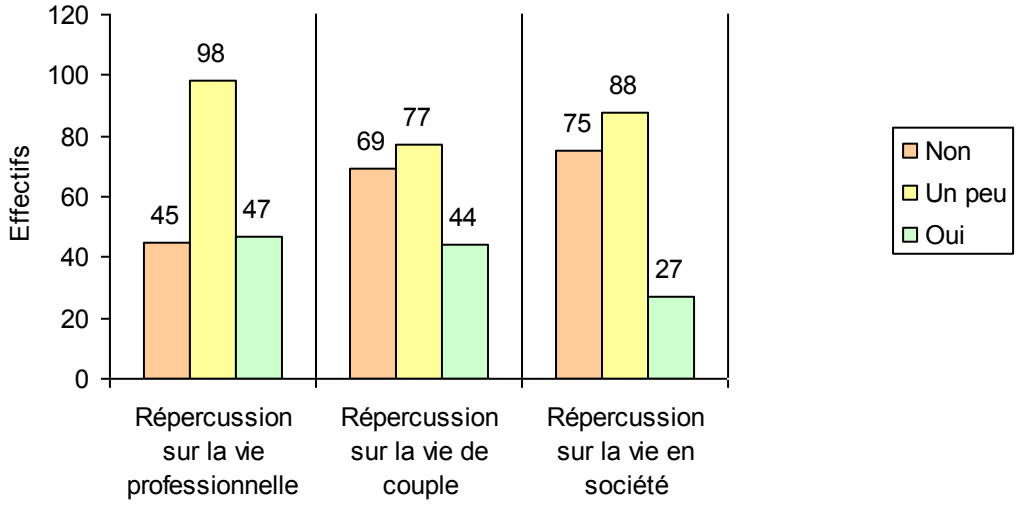


Figure 41 : Répartition des patientes selon les répercussions du traitement sur les plans professionnel, personnel et social

Dans cette partie de résultats, nous avons cherché l'existence de corrélations entre certaines variables en réalisant différents croisements entre les moyennes ou entre les effectifs des groupes choisis. Cette étude permet de mettre en évidence l'influence de facteurs sur certains résultats obtenus.

4. Comparaison des temps moyens pour les 4 catégories d'âge

4.1. Relation entre l'âge des patientes et la durée de vie commune de leur couple

(Questions 6 et 1)

Classes d'âge	Durée de vie commune des couples ± écart-type	N (Effectifs)
Moins de 30 ans *Groupe 1*	7.435 ± 0.515	54
30-35 ans inclus *Groupe 2*	9.284 ± 0.375	102
36-37 ans inclus *Groupe 3*	10.062 ±0.946	16
Plus de 37 ans *Groupe 4*	8.778 ± 0.892	18

Tableau 22 : Durée de vie commune moyenne des couples par rapport à l'âge des patientes

Classes d'âge	*Groupe 1*	*Groupe 2*	*Groupe 3*	*Groupe 4*
Moins de 30 ans *Groupe 1*	1.000			
30-35 ans inclus *Groupe 2*	**0.019**	1.000		
36-37 ans inclus *Groupe 3*	**0.070**	0.870	1.000	
Plus de 37 ans *Groupe 4*	0.561	0.953	0.756	1.000

Tableau 23 : Comparaison des moyennes 2 à 2 par le test de Tukey

Faisant suite à une analyse de variance, le test de Tukey de comparaison de moyennes entre les catégories d'âge des patientes et la durée de vie commune du couple conclue à une différence significative entre les moyennes au seuil de 5% (p=0,017).

Les femmes qui ont moins de 30 ans sont en couple depuis moins longtemps que les femmes âgées de 30 à 35 ans inclus (p=0,019) et de 36 à 37 ans inclus (p=0,070).

4.2. Relation entre l'âge des patientes et le temps depuis lequel le couple désire un enfant

(Questions 6 et 2)

Classes d'âge	Temps moyen du désir d'enfant ± écart-type	N (Effectifs)
Moins de 30 ans Groupe *1*	3.620 ± 0.344	54
30-35 ans inclus Groupe *2*	4.203 ± 0.250	102
36-37 ans inclus Groupe *3*	5.625 ± 0.632	16
Plus de 37 ans Groupe *4*	5.389 ± 0.596	18

Tableau 24 : Temps moyen du désir d'enfant par rapport à l'âge des patientes

Classes d'âge	*Groupe 1*	*Groupe 2*	*Groupe 3*	*Groupe 4*
Moins de 30 ans *Groupe 1*	1.000			
30-35 ans inclus *Groupe 2*	0.518	1.000		
36-37 ans inclus *Groupe 3*	**0.027**	0.156	1.000	
Plus de 37 ans *Groupe 4*	**0.050**	0.257	0.993	1.000

Tableau 25 : Comparaison des moyennes 2 à 2 par le test de Tukey

Le test de Tukey de comparaison de moyennes entre les catégories d'âge des patientes et le temps depuis lequel les couples désirent leur enfant conclue à une différence significative entre les moyennes au seuil de 5% (p=0,010).

Les femmes qui ont entre 36 et 37 ans inclus et celles qui ont plus de 37 ans désirent leur enfant depuis plus longtemps que les femmes de moins de 30 ans.

4.3. Relation entre l'âge des patientes et le temps depuis lequel les couples consultent pour infertilité

(Questions 6 et 3)

Classes d'âge	Temps moyen depuis la première consultation des couples ± écart-type	N (Effectifs)
Moins de 30 ans Groupe *1*	1.975 ± 0.318	54
30-35 ans inclus Groupe *2*	2.959 ± 0.231	102
36-37 ans inclus Groupe *3*	3.984 ± 0.584	16
Plus de 37 ans Groupe *4*	3.963 ± 0.550	18

Tableau 26 : Temps moyen depuis la première consultation des couples par rapport à l'âge des patientes

Classes d'âge	*Groupe 1*	*Groupe 2*	*Groupe 3*	*Groupe 4*
Moins de 30 ans *Groupe 1*	1.000			
30-35 ans inclus *Groupe 2*	0.059	1.000		
36-37 ans inclus *Groupe 3*	**0.013**	0.360	1.000	
Plus de 37 ans *Groupe 4*	**0.010**	0.333	1.000	1.000

Tableau 27 : Comparaison des moyennes 2 à 2 par le test de Tukey

Pour cette comparaison de moyennes concernant la relation entre l'âge des patientes et le temps depuis lequel les couples consultent pour la première fois pour infertilité, le test de Tukey conclu là encore en une différence significative au seuil de 5%. Les femmes qui ont entre 36 et 37 ans et celles qui ont plus de 37 ans mettent en moyenne plus de temps avant d'aller consulter que les femmes qui ont moins de 30 ans.

5. Recherche des corrélations

5.1. Corrélations entre les professions exercées par les patientes et la répercussion du traitement sur leur vie professionnelle

(Questions 9/10 et 35.2)

Le test de kruskal-Wallis conclu à une influence significative au seuil de 1% de la profession exercée par les femmes sur la répercussion du traitement sur leur vie professionnelle.

		Répercussion du traitement sur la vie professionnelle des patientes			
		Non	Un peu	Oui	Total (N)
Professions	Sans emploi	5	2	3	10
	Métier à haute responsabilité	1	12	9	22
	Professions autonomes	13	10	1	24
	Employés	21	68	27	116
	Professions médicales	5	6	7	18
	Total (N)	45	98	47	190

Tableau 28 : Répercussion du traitement sur la vie professionnelle des patientes selon leur professions

5.2. Corrélations entre les professions exercées par les patientes et la compréhension de leur traitement

(Questions 9/10 et 17)

D'après le test statistique de Kruskal-Wallis et en prenant comme variable dépendante la compréhension du traitement et comme variable de groupe les professions, nous pouvons conclure que les patientes ont tendance à mieux comprendre leur traitement en fonction de leur profession. La tendance est significative au seuil de 5% (p=0,009).

		Compréhension du traitement			
		Non	Pas complètement	Oui	Total (N)
Professions	Sans emplois	0	0	10	10
	Métier à haute responsabilité	0	0	22	22
	Professions autonomes	0	8	16	24
	Employés	1	18	97	116
	Professions médicales	0	1	17	18
	Total (N)	1	27	162	190

Tableau 29 : Compréhension du traitement par les patientes selon leur profession

5.3. Corrélations entre la compréhension du traitement et son appréhension

(Questions 17 et 26)

D'après le test de Mann-Whitney, la compréhension du traitement a une influence significative au seuil de 5% (p=0,005) sur son appréhension. Une femme qui comprendra mieux son traitement aura tendance à mieux l'appréhender qu'une autre qui ne le comprendra pas ou pas complètement.

		Appréhension du traitement ?		
		Non	Oui	Total (N)
Compréhension du traitement ?	Non	0	1	1
	Pas complètement	5	22	27
	Oui	75	87	162
	Total (N)	80	110	190

Tableau 30 : Appréhension du traitement par les femmes suivant la compréhension qu'elles en ont

5.4. Corrélations entre la compréhension du traitement par les patientes et l'appréciation de l'information apportée

(Questions 17 et 18)

En utilisant le test de Kruskal-Wallis et en posant la compréhension comme variable dépendante et l'information comme variable de groupe, nous concluons que cette dernière a une influence significative au seuil de 1% ($p< 0,001$) sur la compréhension du traitement. Nous avions déjà soumis précédemment cette hypothèse en comparant les profils des deux histogrammes correspondants à ces variables. Par exemple, Si dans la majorité des cas, les patientes estiment avoir reçu une information suffisante de la part des médecins ou des sages femmes du centre d'AMP, se sont elles également qui déclarent comprendre complètement leur traitement.

		Information apportée suffisante ?			
		Non	Pas vraiment	Oui	Total (N)
Compréhension du traitement ?	Non	1	0	0	1
	Pas complètement	1	16	10	27
	Oui	4	5	153	162
	Total (N)	6	21	163	190

Tableau 31 : Appréciation de la qualité de l'information apportée selon la compréhension du traitement

5.5. Corrélations entre l'aide apportée aux femmes et l'impact psychologique du traitement injectable

(Questions 23/24/25 et 32)

D'après le test du Chi 2 il existe une corrélation significative entre ces deux variables au seuil de 5% (p=0,004). On constate en effet que la majorité des femmes qui se font aider a eu un vécu psychologique difficile voire très difficile avec leur traitement (38 des 43 patientes aidées). Par ailleurs, celles qui auraient aimé se faire aider reconnaissent également un traitement difficile ou très difficile à vivre psychologiquement (59 sur 63 patientes dans cette catégorie).

Avec le même raisonnement, on constate que plus des deux tiers des patientes (21) qui psychologiquement supportent bien leur traitement, sont des patientes ne souhaitant pas être aidées au cours de celui-ci.

		Impact physiologique du traitement			
		Pas d'impact	Difficile à vivre	Très difficile à vivre	Total (N)
Aide aux patientes	Se font aider	5	24	14	43
	Auraient aimé être aidées	4	36	23	63
	Ne veulent pas être aidées	21	50	13	84
	Total (N)	30	110	50	190

Tableau 32 : Impact psychologique du traitement selon l'aide apportée aux femmes

5.6. Autres croisements de variables sans corrélations significatives

Les tests de corrélation de Pearson concluent à une absence d'influence significative au seuil de 5% de l'ensemble des variables croisées deux à deux selon les combinaisons proposées dans les tableaux ci-dessous. Un échantillon plus grand et donc plus significatif aurait peut être fait ressortir des corrélations entre certaines des variables suivantes.

Les croisements proposés sont basés sur des hypothèses que nous avons tenté de faire ressortir.

	Cause de l'infertilité
Réalisation des injections	Indépendance des paramètres (p= 0,592 > 0,05)
Impact psychologique du traitement	Indépendance des paramètres (p= 0,431 > 0,05)
Répercussion du traitement sur la vie de couple	Indépendance des paramètres (p= 0,431 > 0,05)

Tableau 33 : Etude de corrélations proposant la cause de l'infertilité comme variable de groupe

	Milieu de vie des patientes
Aide apportée aux patientes	Indépendance des paramètres (p= 0,462 > 0,05)
Répercussion du traitement sur leur vie professionnelle	Indépendance des paramètres (p= 0,218 > 0,05)

Tableau 34 : Etude de corrélations proposant le milieu de vie des patientes comme variable de groupe

	Profession des patientes
Aide apportée aux patientes	Indépendance des paramètres (p = 0,619 > 0,05)

Tableau 35 : Etude de corrélations proposant la profession des patientes comme variable de groupe

	Antécédent de grossesse
Compréhension du traitement	Indépendance des paramètres (p = 0,944 > 0,05)
Perception de la douleur	Indépendance des paramètres (p = 0,602 > 0,05)
Impact psychologique du traitement	Indépendance des paramètres (p = 0,231 > 0,05

Tableau 36 : Etude de corrélations proposant les antécédents de grossesse comme variable de groupe

	Indication du traitement injectable
Aide apportée aux patientes	Indépendance des paramètres (p = 0,455 > 0,05)
Impact psychologique du traitement	Indépendance des paramètres (p = 0,228 > 0,05)
Répercussion du traitement sur leur vie professionnelle	Indépendance des paramètres (p = 0,472 > 0,05)
Répercussion du traitement sur la vie de couple	Indépendance des paramètres (p = 0,592 > 0,05)
Répercussion du traitement sur la vie en société	Indépendance des paramètres (p = 0,764 > 0,05)

Tableau 37 : Etude de corrélations proposant l'indication du traitement injectable comme variable de groupe

	Réalisation des injections
Aide apportée aux patientes	Indépendance des paramètres (p = 0,815 > 0,05)
Impact psychologique du traitement	Indépendance des paramètres (p = 0,245 > 0,05)

Tableau 38 : Etude de corrélations proposant la réalisation des injections comme variable de groupe

	Compréhension du traitement
Perception de la douleur	Indépendance des paramètres car tendance non significative

Tableau 39: Etude de la corrélation entre la compréhension du traitement et la perception d el douleur

E. PARTIE DISCUSSION

Beaucoup d'études se sont déjà intéressées au vécu psychologique de l'infertilité en étudiant l'expérience des couples qui ne peuvent pas spontanément concevoir un enfant. L'originalité de notre enquête est qu'elle détaille plus particulièrement l'expérience de femmes plongées dans un protocole d'assistance médicale à la procréation et soumises à des traitements injectables de stimulation de l'ovulation.

Analyse sociodémographique : caractéristiques des couples

Notre enquête étudie les femmes prises en charge au centre d'AMP du CHU de Nantes pour infertilité suivant un traitement de stimulation de l'ovulation. L'âge moyen de nos patientes est de 32 ans, les âges extrêmes étant de 20 ans pour la plus jeune et de 40 ans pour la plus âgée. Bien que 55% des patientes aient entre 30 et 35 ans, nous avons noté que 9% des femmes ont plus de 37 ans. Malgré notre échantillon de petite taille, nous avons constaté que les couples mettent en moyenne plus de temps avant d'aller consulter si l'âge de la femme est plus avancé, si la durée de vie commune du couple ainsi que le temps depuis lequel il désire un enfant sont plus grands. Ces constatations s'expliquent sans doute par la durée prolongée des études supérieures, par la volonté d'une stabilité professionnelle avant le projet de naissance, par l'augmentation des secondes unions et par l'envie « d'un enfant quand je veux » lié à la maîtrise de la contraception. Avec ce même raisonnement, on peut comprendre pourquoi 30% des femmes de notre étude consultent pour infertilité secondaire.

D'après les déclarations des femmes, 11% se disent être la cause de l'infertilité de leur couple et 31% affirment que l'origine de l'infertilité est masculine. Selon 33%, l'origine est mixte. 19% des femmes affirment que la cause de cette infertilité est inconnue. Ces chiffres sont à peut près cohérents par rapport aux données des recommandations de l'AFSSAPS de 2004 (30). La différence concerne les causes d'origine féminine qui sont de l'ordre de 30% dans les données de l'AFSSAPS.

Même si la plupart des patientes (53%) vit en milieu urbain, il reste une proportion importante de patientes résidant à la campagne ou à la périphérie de la ville. On comprend alors pourquoi la prise en charge pour infertilité, imposant des suivis réguliers au centre d'AMP, perturbe la vie de beaucoup de patientes. Presque toutes nos patientes travaillent, seulement 5% n'exercent aucune profession. Nous avons fait ressortir de cette enquête une corrélation significative et logique entre les professions des femmes et la répercussion du traitement de l'infertilité sur leur vie professionnelle. Ce traitement sera vécu plus difficilement chez les femmes exerçant un métier à haute responsabilité, imposant une concentration et une présence permanente plutôt que chez les employées ou chez les femmes exerçant une profession plus autonome (type profession libérale), pouvant alors mieux gérer leur emploi du temps. Néanmoins, le fait que ce soit une profession médicale ne change rien quant à la répercussion du traitement sur la vie professionnelle. Il serait judicieux de prendre en compte les métiers à haut degré de pénibilité ou ceux demandant une activité physique. Il serait intéressant également de savoir le nombre de patientes ayant arrêté provisoirement de travailler pendant leur traitement et de connaître leurs motivations. Dans les résultats, il apparaît aussi que les femmes ont tendance à mieux comprendre leur traitement de stimulation en fonction de leur profession : les femmes exerçant une profession médicale ou un métier à haute responsabilité comprennent presque toutes parfaitement le traitement qui leur est proposé.

Perceptions de la prise en charge des patientes

Toutes les femmes de notre enquête reçoivent du Gonal-F® ou du Puregon®. Ces rFSH injectables peuvent être associées au Décapeptyl® ou au Cétrotide® ou Orgalutran®. Le Citrate de clomifène par voie orale peut aussi être associé aux gonadotrophines injectables. Au moment de l'enquête, certaines patientes en début de traitement n'étaient traitées que par Gonal-F® ou Puregon®. Les trois quarts de nos patientes sont pris en charge en FIV ou FIV/ICSI. 17% bénéficient d'une IAC et 8% suivent un protocole de stimulations simples avec des rapports sexuels programmés.

La grande majorité des femmes fait preuve d'une sérieuse observance à l'égard de leurs injections. Les rares cas de non observance sont dus à un oubli dans l'horaire de l'injection, à des contraintes horaires professionnelles ou personnelles ou à un retard de l'infirmière, obligeant les patientes à retarder les injections. Près de la moitié des patientes (48%) a fait appel à une infirmière à domicile pour la réalisation des injections sous-cutanées. Le soutien moral qu'elle peut apporter en plus du geste technique est souvent apprécié par les patientes. Les autres femmes sont satisfaites de pouvoir se prendre en charge en pratiquant elles-mêmes (37%) ou avec l'aide de leur conjoint (15%) les injections. L'autonomie par rapport à la difficulté de trouver une infirmière, à la contrainte des horaires, aux déplacements en cabinet, a été une motivation majeure pour les patientes. D'autre part, il semble que le fait de participer plus activement à leur traitement soit un aspect très positif et valorisant pour elles et leur conjoint, quand celui-ci est intervenu.

Nous soulevons à présent le souci du manque de compréhension du traitement mentionné par 28% des femmes. Nous avons pu établir une corrélation entre la compréhension du traitement et l'information apportée par le corps médical : la plupart des femmes qui ne comprennent pas leur traitement de stimulation met en cause la qualité de l'information reçue. Il existe également un lien entre l'appréhension du traitement de stimulation des ovaires et sa compréhension : les femmes qui sont mieux préparées à leur traitement auraient une appréhension moindre tant sur le point émotionnel que physique. Notons que 58% des patientes avouent appréhender leur traitement avant de le débuter.

Pour obtenir des renseignements au sujet de leur traitement, la majorité des femmes (57,4%) ont rencontré leur gynécologue. Bien entendu, 26,8% des femmes sont allées se renseigner auprès de la sage-femme ou de leur médecin généraliste ou spécialiste (21,6%). Ce qu'il est important de constater c'est que plus de la moitié des femmes interrogées ont fait des démarches personnelles de recherche d'informations concernant leur traitement injectable. Que ce soit par le biais d'Internet (30%), de la presse (6,8%) ou de leurs amis (18,4%), les femmes voulaient comprendre les différentes étapes de leur prise en charge, les buts et les effets des traitements de stimulation ou encore les causes d'un éventuel échec. Dans un souci de recherche d'informations, il nous paraît étonnant que seulement 27% des patientes aient demandé conseil à leur pharmacien.

Il serait intéressant d'en rechercher la cause dans une future étude. Le conseil pharmaceutique a été évalué comme étant satisfaisant dans 61% des cas. Là encore, on pourrait s'intéresser à la cause de la non satisfaction des patientes. Les mots employés par le pharmacien sont-ils trop techniques ? N'est-il pas assez à l'écoute ? Pas assez psychologue ? Ou tout simplement pas assez compétent concernant ce type de traitements ?

Perceptions et vécu du traitement injectable

Le classement des éléments contraignants au cours du traitement montre qu'une grande partie d'entre eux sont difficiles à gérer. Il est bien connu que ce traitement est lourd sur le plan médical, notamment la contrainte des piqûres qui arrive en 4ème position dans ce classement. Les piqûres font mal pour 30% des femmes, mais c'est surtout la plainte des effets secondaires des injections d'hormones qui est soulevée. Plus de la moitié des femmes de notre étude (51,6%) reconnaît leur traitement physiquement douloureux. Si le traitement est difficile physiquement, il l'est surtout émotionnellement pour 89,5% des femmes. Le classement des éléments contraignants fait effectivement ressortir les aspects non médicaux. La place prise par le traitement injectable et les horaires à respecter sont les deux premières contraintes des femmes. La répartition des patientes selon les répercussions du traitement sur les plans professionnel, personnel et social confirme ce classement : la majorité des femmes admet que leur traitement a des répercussions, plus ou moins importantes, sur leur vie professionnelle (76%), sur leur vie de couple (64%) et sur leur vie en société (60%). Il aurait été intéressant de savoir si ces répercussions avaient plutôt un impact positif ou négatif, notamment dans la relation de couple. En effet, le traitement est parfois la cause de conflits et de prise de distance sur les plans affectifs et sexuels. A l'inverse, il peut parfois apporter plus de maturité, de complicité et de solidarité au sein du couple, les injections se transformant parfois en un véritable « jeu amoureux ». Même si la grande majorité des femmes admet que le traitement est difficile à vivre psychologiquement (58%), voire même très difficile (26%), il est en revanche compliqué de mentionner toutes les émotions ressenties tant elles sont nombreuses. Dans cette enquête, les sentiments les plus mal vécus sont l'angoisse de l'échec, le stress et le sentiment d'injustice.

Malgré ces difficultés, 44% des femmes ne ressentent pas le besoin d'être aidées durant leur parcours. Au contraire, 23% bénéficient d'une aide psychologique. Hormis leur médecin (3%), les sages-femmes (6%), les associations (9%) et les psychologues (21%), c'est auprès des forums Internet (23%) et de leur proches (38%) que ces femmes ont trouvé l'aide et le soutien dont elles avaient besoin. Ce qui doit le plus attirer notre attention, c'est qu'un tiers de nos patientes avoue ne pas avoir été aidé durant leur parcours alors qu'elles en ressentaient le besoin. A ce sujet, nous constatons qu'il existe un lien entre l'impact psychologique du traitement et l'aide souhaitée ou reçue par les femmes : celles qui auraient aimé être aidée faisant partie des patientes ayant eu un vécu psychologique difficile, voire très difficile, au cours de leur traitement.

Les attentes des femmes

Il paraît nécessaire d'aider ces femmes à traverser les différentes difficultés auxquelles elles sont confrontées au cours de leur prise en charge et de laisser notamment une large place aux émotions en les encourageant à les exprimer. Informer ces femmes au sujet du bouleversement émotionnel qui les attend nous paraît primordial pour les préparer à un parcours souvent inconnu. Informer les femmes tant sur les aspects physiques qu'émotionnels, éviterait des appréhensions et des doutes et leur permettrait de mieux vivre leur traitement. Aussi, le souhait d'un soutien psychologique est très souvent souligné, avec la proposition de groupes de paroles ou d'une prise en charge par un psychologue au sein du service. Elles ont besoin de parler, d'être écoutées et d'être comprises, pendant le traitement certes, mais aussi pendant l'attente des résultats ou après un échec où le stress laisse souvent place à la solitude. Plus concrètement, les femmes attendent une meilleure information sur l'existence d'associations de patients, de réunions d'informations ou de psychologues spécialisés dans ce domaine. Les couples ne doivent pas se sentir agressés par ces propositions d'accompagnement, c'est pourquoi la confiance mutuelle avec le médecin est indispensable.

Les femmes sont globalement satisfaites de l'attitude des médecins, des sages-femmes et des infirmières tout au long de leur traitement. Elles soulignent l'importance du besoin de confiance en l'aide médicale, de leurs encouragements et de leur soutien. En revanche, quelques patientes attendent plus d'écoute et de disponibilité de la part du corps médical et plus d'informations personnalisées sur leur traitement. Une de leur plus grande difficulté concerne la gestion de leur situation professionnelle et familiale en même temps cette thérapeutique invasive. C'est pourquoi les femmes insistent souvent sur un besoin de proximité du centre d'AMP ou d'un laboratoire par rapport à leur lieu de travail ou leur domicile. Elles aimeraient aussi pouvoir bénéficier plus simplement d'un éventuel aménagement horaire de la part de leur employeur.

CONCLUSION

La première partie de ce travail a permis de comprendre les différentes étapes que peut subir une femme recevant un traitement injectable d'induction de l'ovulation. Ensuite, l'enquête met en avant la dimension émotionnelle des traitements de stimulation chez la femme et permet de mieux comprendre le vécu des femmes, afin de mieux cibler l'aide à leur apporter. Les résultats obtenus apportent ainsi des informations qui pourront être utilisées par les médecins, les sages-femmes, les infirmières, les psychologues ou les pharmaciens afin de mettre en place un soutien particulier pour les femmes confrontées à ce type de traitement. Ce soutien aurait pour objectif de mieux les écouter et de mieux les informer. Cette étude pourrait également être utile pour les patientes elles-mêmes : elle leur démontre que l'on cherche à mieux les comprendre et surtout qu'elles ne sont pas les seules dans cette situation, où la motivation principale demeure avant tout l'enfant à naître.

ANNEXES

LE QUESTIONNAIRE

ENQUÊTE DE SATISFACTION

Autour des traitements injectables de stimulation de l'ovulation impliqués dans un protocole d'Assistance Médicale à la Procréation

Votre désir d'enfant

1. Depuis combien de temps êtes-vous en couple ?

……..

2. Depuis combien de temps désirez-vous un enfant?

……..

3. Depuis combien de temps consultez-vous pour cette difficulté?

……..

4. Connaissez-vous les causes de cette infertilité ?

❑ Oui ❑ Non

5. Si oui, les causes de cette infertilité sont elles d'origine :

- ❑ Féminine
- ❑ Masculine
- ❑ Mixte
- ❑ Inconnue

Parlons de vous

6. Quel est votre âge ?

……

7. Quelle est la distance séparant votre domicile à votre centre de prise en charge ?

- ❑ Moins de 10 Km
- ❑ De 10 à 50 Km
- ❑ Plus de 50 Km

8. Vivez-vous en milieu :

❑ Urbain ❑ Péri-urbain ❑ Rural

9. Pratiquez-vous une activité professionnelle ?

❑ Oui ❑ Non

10. Si oui, laquelle ?

……

11. Avez-vous déjà des enfants ?

❑ Oui ❑ Non

12. Si oui, la ou les grossesses a-t-elle débuté :

❑ Spontanément, sans traitement

❑ Induite par traitement de stimulation

Votre traitement de stimulation d'ovulation

13. Quelle est l'indication de votre traitement de stimulation ?

- ❑ Stimulation simple
- ❑ Insémination Artificielle
- ❑ Fécondation In Vitro
- ❑ Ne sait pas

14. Quels produits injectables utilisez vous pour ce traitement ?

……

Vos injections

15. Qui réalise vos injections?

- ❑ Vous-même
- ❑ Une infirmière à domicile
- ❑ Votre conjoint
- ❑ Autre :……...

16. Dans le cas où c'est une infirmière qui réalise vos injections, l'aide apportée est-elle : *(Plusieurs réponses possibles)*

- ❑ Geste technique seulement
- ❑ Informations supplémentaires autour de votre traitement
- ❑ Soutien moral et encourageant
- ❑ Autre :……..

Votre traitement injectable

17. Comprenez-vous votre traitement ?

❑ Oui ❑ Non ❑ Pas complètement

18. L'information apportée par les médecins/sage-femmes de votre centre d'Assistance Médicale à la Procréation a-t-elle, selon vous, été suffisante ?

❑ Oui ❑ Non ❑ Pas vraiment

19. Avez-vous déjà demandé conseil à votre Pharmacien ?

❑ Oui ❑ Non

20. Si oui, a-t-il répondu à vos questions concernant votre traitement ?

❑ Oui ❑ Non ❑ Pas vraiment

21. Comment vous êtes-vous renseignée ?

❑ Votre médecin généraliste
❑ Votre gynécologue
❑ Un Médecin spécialiste
❑ Une sage-femme
❑ Les forums Internet
❑ La presse/ Les revues
❑ Amis/ Famille
❑ Autre :……

22. Ressentez-vous le besoin de parler de votre traitement ?

❑ Oui ❑ Non

23. Est-ce que vous vous faites aider ?

❑ Oui ❑ Non

24. Si oui, par qui vous faites vous aider ?

❑ Psychologue
❑ Médecin
❑ Sage-femme
❑ Associations spécialisées/ Groupes de paroles
❑ Forums de discussions Internet
❑ Autre :……

25. Sinon, auriez-vous aimé être aidée ?

❑ Oui ❑ Non

Les difficultés rencontrées

26. Aviez-vous une appréhension avant de débuter votre traitement injectable ?

❑ Oui ❑ Non

27. Votre traitement injectable de stimulation est-il douloureux ?

❑ Oui, beaucoup ❑ Un peu ❑ Non

28. Si oui, cette douleur est-elle plus intense :

❑ Lors de l'injection ❑ Après l'injection

29. Quels ont été les moments les plus contraignants au cours de votre traitement ?

Classez les éléments suivants de 1 à 6, 1 étant le plus contraignant :

❑ Se procurer vos produits injectables en Pharmacie
❑ La contrainte des « piqûres »
❑ La place prise par votre traitement par rapport à votre activité professionnelle
❑ Les horaires à respecter (Injections/ Rendez-vous médicaux)
❑ L'attente du résultat du test de grossesse
❑ La disponibilité du personnel médical

30. Vous est-il déjà arrivé de ne pas suivre les horaires précises d'injection / ou de manquer une injection ?

❑ Oui ❑ Non

31. Si oui, pourquoi ?

……

32. La stimulation de l'ovulation est-elle difficile à vivre psychologiquement?

❑ Oui, beaucoup ❑ Un peu ❑ Non

33. Si oui, lesquels de ces éléments sont-ils, selon vous, les plus mal vécus ?

Répondez en cochant une ou plusieurs cases :

❑ Sentiment d'injustice
❑ Sentiment de culpabilité
❑ Sentiment d'être différente
❑ Stress
❑ Sentiment de soumission vis-à-vis du corps médical
❑ Solitude
❑ Angoisse de l'échec
❑ Incertitude du résultat

34. En résumé, votre douleur est-elle surtout :

❑ Physique ❑ Psychologique

35. Votre traitement a-t-il des répercussions

1. **sur votre vie professionnelle ?**

❑ Oui ❑ Un peu ❑ Non

2. **sur votre vie de couple ?**

❑ Oui ❑ Un peu ❑ Non

3. **Sur votre vie en société ?**

❑ Oui ❑ Un peu ❑ Non

36. Enfin, selon-vous, qu'est ce qui aurait pu améliorer votre prise en charge ?

……

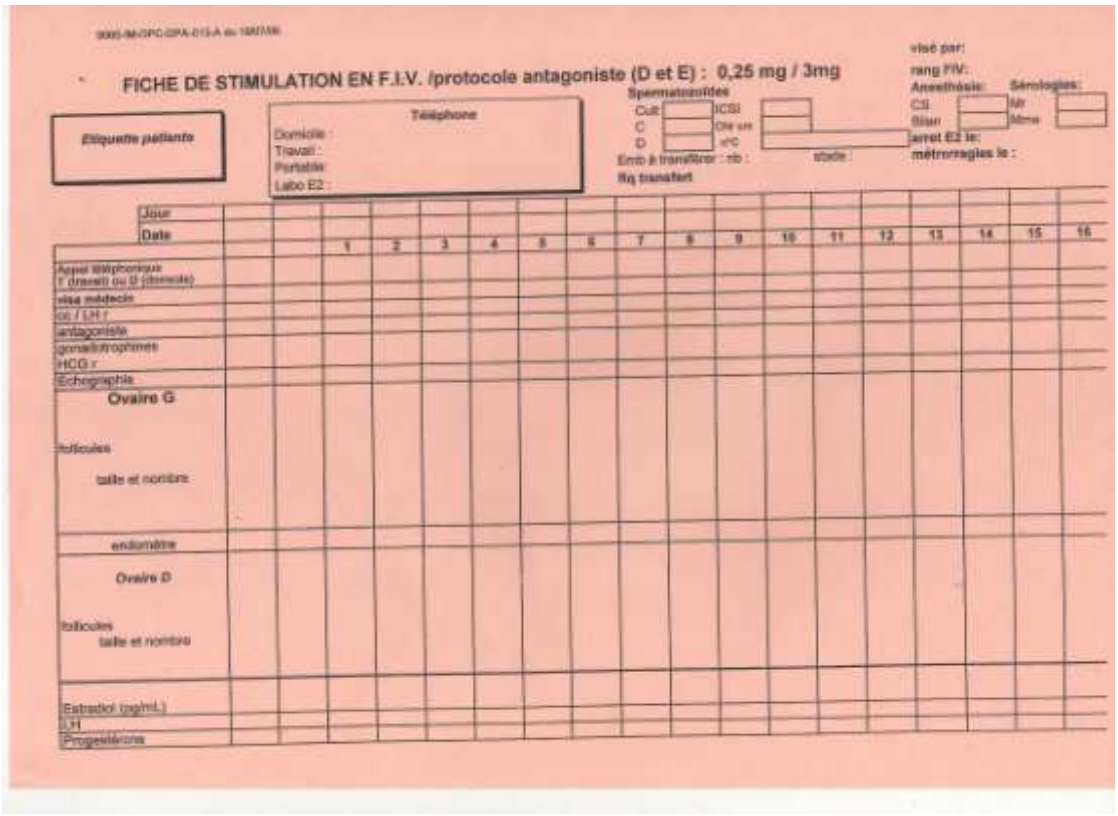
……

……

EXEMPLE DE FICHES DE PROTOCOLES DE STIMULATION EN FIV

AU C.H.U DE NANTES

Protocole antagoniste



FICHE DE STIMULATION EN F.I.V. /protocole antagoniste (D et E) : 0,25 mg / 3mg

Etiquette patiente

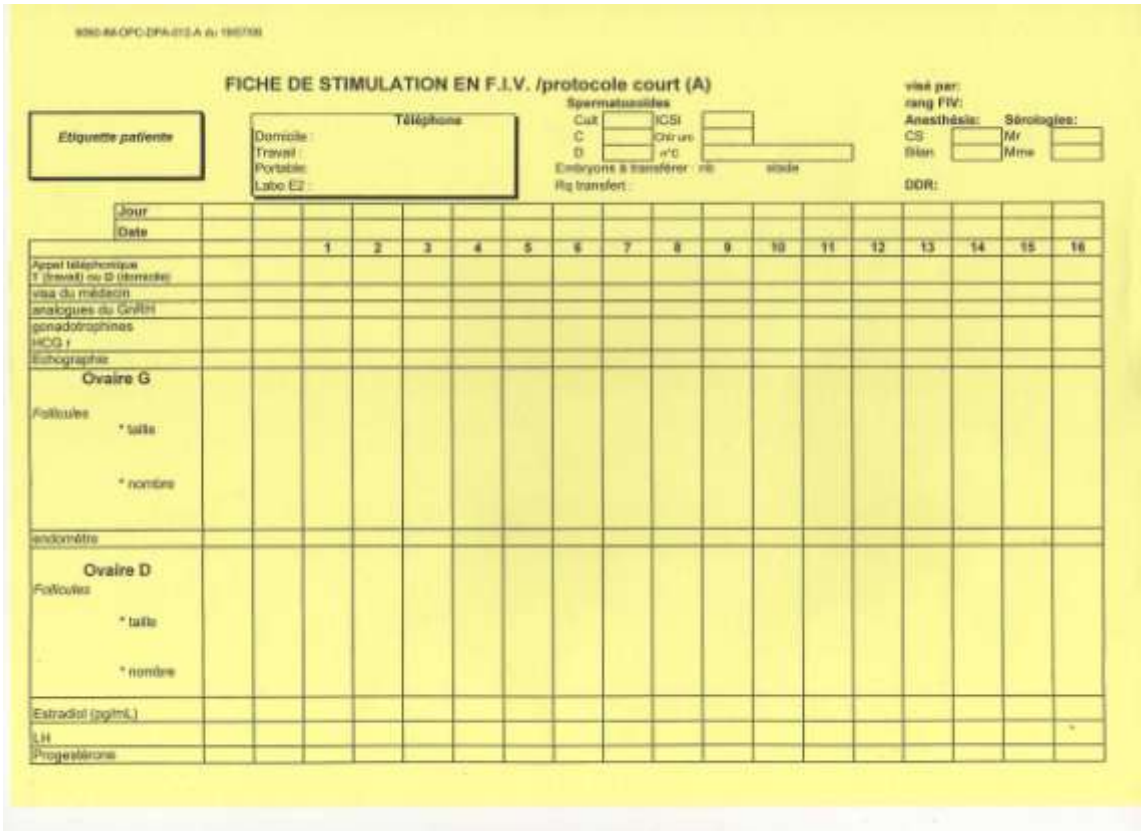
Téléphone
Domicile :
Travail :
Portable :
Labo E2 :

Spermatozoïdes
Cult ICSI
C Chir un
D n°C
Embr à transférer : nb : stade :
Rq transfert

visé par:
rang FIV:
Anesthésie: Sérologies:
CS Mr
Stan Mme
arrêt E2 le:
métrorragies le :

Jour		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Date																	
Appel téléphonique T (travail) ou D (domicile)																	
visa médecin																	
cs / LH r																	
antagoniste																	
gonadotrophines																	
HCG r																	
Echographie																	
Ovaire G																	
follicules taille et nombre																	
endomètre																	
Ovaire D																	
follicules taille et nombre																	
Estradiol (pg/mL)																	
LH																	
Progestérone																	

Protocole court



FICHE DE STIMULATION EN F.I.V. /protocole court (A)

Etiquette patiente

Téléphone
Domicile :
Travail :
Portable :
Labo E2 :

Spermatozoïdes
Cult ICSI
C Chir un
D n°C
Embryons à transférer : nb stade
Rq transfert :

visé par:
rang FIV:
Anesthésie: Sérologies:
CS Mr
Stan Mme
DDR:

Jour		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Date																	
Appel téléphonique T (travail) ou D (domicile)																	
visa du médecin																	
analogues du GnRH																	
gonadotrophines																	
HCG r																	
Echographie																	
Ovaire G																	
Follicules * taille * nombre																	
endomètre																	
Ovaire D																	
Follicules * taille * nombre																	
Estradiol (pg/mL)																	
LH																	
Progestérone																	

BIBLIOGRAPHIE

PERIODIQUES

(1) ADJIMAN M., de MOUZON J.
Impressions des couples traités par fécondation in vitro sur leur prise en charge par le centre de FIV
Journal de Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2002 ; 30 : 696-703

(2) ALLARD MA., SEJOURNE N., CHABROL H.
Vécu des différentes étapes d'un processus de fécondation in vitro (FIV)
Journal de Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2007 ; 35 : 1009-1014

(3) BARBIERI RL.
The initial fertility consultation : recommandations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption
Am J Obstet Gynecol, 2001; 185 (5): 1168-1173

(4) BELIN N., SCHENCKERY J.
L'assistance médicale à la procréation
Le Moniteur des pharmacies, juin 2007 ; cahier formation 2 du N°2680

(5) COÊFFIN-DRIOL C., GIAMI A.
L'impact de l'infertilité et de ses traitements sur la vie sexuelle et la relation de couple : revue de la littérature
Journal de Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2004 ; 32 : 624-637

(6) COLLINS A., FREEMAN E., BOXER A., TURECK R
Perceptions of infertility and treatment stress in females as compared with males entering in vitro fertilization treatment
Fertility and Sterility, 1992 ; Vol 57, N°2

(7) DARWICHE J., BOVET P., CORBOZ-WARNERY A., GERMOND M., RAIS M., REAL DEL SARTE O., GUEX P.
Quelle assistance psychologique pour les couples requérant une aide médicale à la procréation?
Journal de Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2002 ; 30 : 394-404

(8) DE LA ROCHEBROCHARD E.
« Des hommes médicalement assistés pour procréer: IAD, FIV, ICSI, bilan d'une révolution dans la prise en charge médicale de l'infertilité masculine »
Population, 2003 ; 58 (4-5) : 549-586

(9) HUMEAU C., ARNAL F.
Biologie des procréations médicalement assistées
La revue du praticien, 1990 ; 40 (29) : 2694-2699

(10) MAUVAIS-JARVIS P., SCHAISON G., TOURAINE P.
Inducteurs de l'ovulation
Médecine de la reproduction
Revue Médecine-sciences Flammarion, 3ème édition, 1997 : 604-613

(11) MERVIEL P., ALBY JD., ANTOINE JM., UZAN S.
Les antagonistes de la GnRH
Journal de Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2002 ; 30 : 71-8

(12) MONNIAUX D., MANDON-PEPIN B., MONGET P.
L'atrésie folliculaire, un gaspillage programmé
*Revue médecine/*sciences, Février 1999 ; n°2, vol. 15 : 157-166

(13) OUELLETTE FR.
L'expérience de l'infertilité féminine vécue sous assistance médicale
Sociologie et sociétés, 1988 ; Vol 20, N°1 : 13-32

(14) PLACE I., LARUELLE C., KENNOF B., REVELARD P., ENGLERT Y.
Quel soutien les couples en traitement de FIV attendent-ils de l'équipe soignante ? Enquête et pistes de réflexion
Journal de Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2002 ; 30 : 224-30

(15) RONGIERES C.
Les médicaments d'induction de l'ovulation
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2005 ; 34, N°3, cahier 2 : 4S1-4S12

(16) SEJOURNE N., CALLAHAN S., CHABROL H.
Expérience de la grossesse et de l'accouchement chez 12 femmes ayant bénéficié d'une FIV
Journal de Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2006 ; 34 : 625-631

(17) WILLETT., JORGE E., CHAVARRO., JANET W., RICH-EDWARDS., BERNARD A., ROSNER et WALTER C.
« Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility »
Obstetrics and Gynecology, Novembre 2007 ; vol 110

(18) WRIGHT J., LECOURS A., DUCHESNE C., SABOURIN S.
Psychosocial distress and infertility
International Journal of Fertility, 1989 ; 34 : 126-142

(19) ZORN JR., COFFINEAU A., ABIRACHED F., SARI Y.
Acceptabilité et intérêt de l'auto-injection de gonadotrophines pour la stimulation en vue d'une insémination intra-utérine
Journal de Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2001 ; 29 : 662-7

OUVRAGES

(20) BARTELEMY C., BARRIERE P., BOUCHOT O., COLOMBEL A., COUET ML., GOUNEAUD J., GRIVEAU JF., JEAN M., LE LANNOU D., MARRET H., MIRALLIE S., ROYERE D.
AMP L'assistance médicale à la procréation
Edition Masson, 2005 : 1-281

(21) BUTRUILLE C., JEAN M.
Le guide de la fécondation in vitro
Edition Albin Michel, 2003 ; 290p

(22) CASTAIGNE A., LEJONG JL., SCHAEFFER A
Sémiologie médicale initiation à la physiopathologie
Laboratoires Sandoz, 1981 : 237-242

(23) DICTIONNAIRE VIDAL 2006

(24) DOROSZ 2006
Edition Maloine, 26ème édition

(25) ELAINE N., MARIEB.
Anatomie et physiologie humaine
Edition De Boeck (4ème édition), 1999 : 1042-1069

(26) FERRE F., ROBEL P., SOUFIR JC.
Transmettre la vie à l'aube du XXIe siècle
Edition Nathan, 1995

(27) HAMAMAH S., SALIBA E., BENHAMED M., GOLD F.
Médecine et biologie de la reproduction
Edition Masson, 1999 : 17-239

(28) OLIVENNES F., HAZOUT A., FRYDMAN R.
Assistance médicale à la procréation, abrégés Masson, 2006 : 78-215

(29) ZORN JR., SAVALE M.
Assistance médicale à la procréation
Stérilité du couple, Abrégés Masson, 1999 : 291-297

DIVERS

(30) AFSSAPS
Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines
Recommandations de Bonne Pratique, actualisation Avril 2007

(31) AFSSAPS
Les médicaments inducteurs de l'ovulation
Recommandations de Bonne Pratique, édition d'Avril 2004

(32) AGENCE DE LA BIOMEDECINE, RAPPORT ANNUEL
Bilan des activités de l'assistance médicale à la procréation en 2002-2003-2004-2005

(33) ALLAOUA D., LANGLOIS ML.
Suivi des issues de cycle au décours d'une tentative de PMA
Mode opératoire pour le centre d'AMP du C.H.U de Nantes, novembre 2006

(34) BACHELOT A., de MOUZON J.
Données de l'enquête « Caractéristiques des couples demandant une fécondation in vitro en France »
Document de travail pour l'Institut National d'Etudes Démographiques, 2007, 44 p

(35) COMMUNAL MC., BREGARDIS C.
Manuel Qualité du Centre d'Assistance Médicale à la Procréation du C.H.U de Nantes,
Août 2006 : 12

(36) DE LA ROCHEBROCHARD E., LERIDON H.
L'extension du recours à l'aide médicale pour procréer s'accompagne t-elle d'un sentiment croissant d'infertilité dans la population française ?
*XXV*e *Congrès International de la Population,* Tours 18-23 juillet 2005

(37) DOCUMENT INTERNE AU CENTRE D'AMP DU C.H.U DE NANTES A L'INTENTION DES PATIENTES
Mieux comprendre les étapes de l'insémination intra-utérine avec sperme de conjoint (IAC), Mars 2006

(38) DOCUMENT INTERNE AU CENTRE D'AMP DU C.H.U DE NANTES A L'INTENTION DES PATIENTES
Centre d'assistance médicale à la procréation du C.H.U de Nantes, Mars 2006

(39) LABORATOIRE ORGANON
Guide d'initiation aux techniques de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)
Document destiné aux patients, 2005 : 13-19

(40) LABORATOIRE ORGANON
Notice du médicament Gonadotrophine Chorionique Endo 5000 U.I/1 ml

(41) LABORATOIRE ORGANON
Notice d'information de l'utilisateur du Puregon® 300 UI/0,36 ml

(42) LABORATOIRE ORGANON
Stimulation ovarienne contrôlée : une nouvelle gonadotrophine recombinante à action prolongée, la corifollitropine alpha
Revue Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction, Mai-juin 2005 ;
Vol 7, N°3 : 163-169

(43) LABORATOIRE SERONO
Les différentes phases de la stimulation de l'ovulation
Dossier guide destiné aux patients, 2004

(44) LABORATOIRE SERONO
Les différentes phases de l'ICSI
Dossier guide destiné aux patients, 2004

(45) LABORATOIRE SERONO
Les différentes phases de la fécondation in vitro
Dossier guide destiné aux patients, 2004

(46) LABORATOIRE SERONO
Les différentes phases de l'insémination avec sperme de conjoint
Dossier guide destiné aux patients, 2004

(47) LABORATOIRE SERONO
Une offre globale au service de la fertilité : Gonal-F®, Ovitrelle®, Cetrotide®, Luvetris®
Brochure à l'intention des spécialistes en gynécologie, et/ou gynécologie-obstétrique, et/ou endocrinologie et métabolisme, 2006

(48) LANGLOIS ML.
La stimulation ovarienne
Cours donné pendant le stage hospitalier dans le service de Biologie du développement et de la Reproduction, 5ème année de pharmacie (2006-2007)

(49) LELIEVRE F.
Actualités des traitements d'induction de l'ovulation utilisés en FIV au C.H.U de Nantes
Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Nantes, 1999

(50) LESTEVEN F.
Hypofertilités féminines et prises en charge
Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Nantes, 2000 : p79

(51) MARTIN V.
Les traitements de multifolliculogenèse en fécondation *in vitro* : comparaison de deux hormones folliculostimulantes recombinantes : le Gonal-F® et le Puregon®
Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Nantes, 2006

(52) MIRALLIE S.
Epidémiologie de la fertilité
Cours du module Reproduction et Hormones, 3ème année de pharmacie (2004-2005)

(53) VILAIN A., DE PERETTI C., HERBET JB., BLONDEL B.
« La situation périnatale en France en 2003. Premiers résultats de l'Enquête Nationale Périnatale »
Etudes et Résultats (DRESS), 2005 : 1-7

BIBLIOGRAPHIE ELECTRONIQUE

(54) http://www.imr-marseille.com/stimulation_ovulation.htm

(55) http://www.procreanet.com/

(56) http://www.petitmonde.com/
Rubrique « Grossesse » puis sujet « L'infertilité... n'oubliez pas vos émotions »

(57) http://www.bebesitting.com/sterilite/

(58) http://fr.wikipedia.org/
Recherche folliculogénèse

(59) http://www.aufeminin.com/
Forum infertilité/stérilité

(60) http://www.unbebepourdemain

(61) http://www.fertility.com/
Rubrique « Traitements »
Rubrique « Expériences »

(62) http://www.natisens.com/
Rubrique « Fécondation in vitro »

(63) http://pagesperso-orange.fr/FIVNAT.fr/

(64) http://www.agence-biomedecine.fr/
Rubrique « Assistance médicale à la procréation »

(65) http://www.maia-asso.org/
Rubrique « Infertilité »
Rubrique « AMP »

(66) http://pagesperso-orange.fr/cigognes.delanoue/sterilit/

(67) http://www.doctissimo.fr/
Rubrique « Grossesse puis infertilité »

(68) http://sante-medecine.commentcamarche.net/
Rubrique « Stérilité » puis « Se donner un maximum de chances pour avoir un enfant »

(69) http://www.fivfrance.com/
Rubrique « La fertilité naturelle »
Rubrique « L'assistance médicale à la procréation »

(70) http://www.lescheminsdelavie.com/

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ANATOMIE DES ORGANES GENITAUX FEMININS (VUE DE FACE)..... 7

FIGURE 2 : ANATOMIE DES ORGANES GENITAUX FEMININS (VUE DE PROFIL), SITUES PAR RAPPORT AU RECTUM, A L'ANUS ET LA VESSIE. 7

FIGURE 3 : FOLLICULOGENESE OU PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT D'UN FOLLICULE (58)..... 10

FIGURE 4 : SCHEMA DE SYNTHESE DU CYCLE DE LA FEMME ET SA REGULATION HORMONALE (58) 13

FIGURE 5 : REPARTITION DES ENFANTS NES EN FRANCE EN 2005 SUIVANT LA TECHNIQUE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION MISE EN ŒUVRE ET L'ORIGINE DES GAMETES (32)..... 25

FIGURE 6 : EVOLUTION DE L'ACTIVITE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION SELON LA TECHNIQUE ET QUELLE QUE SOIT L'ORIGINE DES GAMETES EN FRANCE ENTRE 2003 ET 2005 (32)..... 26

FIGURE 7 : EVOLUTION DE L'AGE DES FEMMES A LA PONCTION DANS LE CADRE DES FIV ET ICSI EN INTRACONJUGAL ENTRE 2002 ET 2005 (32)..... 27

FIGURE 8 : TAUX DE GROSSESSE PAR CLASSE D'AGE EN FIV (63)..... 30

FIGURE 9 : COURBE DE TEMPERATURE NORMALE (62) 40

FIGURE 10 : SCHEMA SYNTHETISANT LES DIFFERENTS TRAITEMENTS AMP AU CHU DE NANTES (35)..... 42

FIGURE 11 : MECANISME D'ACTION DES MOLECULES UTILISEES DANS UN PROTOCOLE DE STIMULATION DE L'OVULATION (4) 44

FIGURE 12 : EXEMPLE SCHEMATIQUE D'UNE INDUCTION DE L'OVULATION AVEC RAPPORTS SEXUELS PROGRAMMES UTILISANT UN TRAITEMENT ANTI-OESTROGENIQUE (« MEDICAMENT »). LE DEROULEMENT PROPOSE EST D'ORDRE INDICATIF. CHAQUE FLECHE BLEUE CORRESPOND A UNE PRISE DE MEDICAMENT PAR VOIE ORALE ET PAR JOUR. J1 : PREMIER JOUR DES REGLES (54)..... 61

FIGURE 13 : EXEMPLE SCHEMATIQUE D'UNE INDUCTION DE L'OVULATION AVEC RAPPORTS SEXUELS PROGRAMMES UTILISANT UN TRAITEMENT PAR GONADOTROPHINES (« INJECTION »). LE DEROULEMENT PROPOSE EST D'ORDRE INDICATIF. CHAQUE FLECHE BLEUE CORRESPOND A UNE PRISE DE MEDICAMENT PAR JOUR. J1 : PREMIER JOUR DES REGLES (54) 61

FIGURE 14 : EXEMPLE SCHEMATIQUE D'UNE STIMULATION DE L'OVULATION DANS LE CADRE D'UNE INSEMINATION ARTIFICIELLE. LE DEROULEMENT PROPOSE EST D'ORDRE INDICATIF. J1 : PREMIER JOUR DES REGLES (46) .. 63

FIGURE 15 : SCHEMA PRESENTANT LES DIFFERENTES ETAPES D'UNE FIV CONVENTIONNELLE (45) 65

FIGURE 16 : EXEMPLE SCHEMATIQUE D'UNE STIMULATION DE L'OVULATION AVEC AGONISTE DE LA GNRH DANS LE CADRE D'UNE FIV. LE DEROULEMENT PROPOSE EST D'ORDRE INDICATIF. S1 : PREMIERE SEMAINE DE STIMULATION (45)..... 67

FIGURE 17 : EXEMPLE SCHEMATIQUE D'UNE STIMULATION DE L'OVULATION AVEC ANTAGONISTE DE LA GNRH DANS LE CADRE D'UNE FIV (45)..... 67

FIGURE 18 : LES PREMIERS STADES DE DIVISION DE L'EMBRYON (39) 69

FIGURE 19 : LA FIV AU LABORATOIRE : DU CONDITIONNEMENT DES GAMETES AU TRANSFERT EMBRYONNAIRE (45) 70

FIGURE 20 : INJECTION INTRA-CYTOPLASMIQUE DE SPERMATOZOÏDE (ICSI) (44) 71

FIGURE 21 : SCHEMA PRESENTANT LES DIFFERENTES ETAPES D'UNE FIV-ICSI (44) 72

FIGURE 22 : LES ETAPES D'UN PROTOCOLE AGONISTE LONG (DUREE TOTALE JUSQU'AU DECLENCHEMENT DE L'OVULATION = 27 A 30 JOURS). LES REPERES CHRONOLOGIQUES DE CE SCHEMA (JOUR DES ECHOGRAPHIES,

JOUR DU DECLENCHEMENT…) SONT DONNES A TITRE D'EXEMPLE. ILS VARIENT SELON LA REPONSE OVARIENNE DE CHAQUE FEMME (15) (21) (4) 77
FIGURE 23 : LES ETAPES D'UN PROTOCOLE ANTAGONISTE (DUREE TOTALE JUSQU'AU DECLENCHEMENT DE L'OVULATION = 13 A 16 JOURS). LES REPERES CHRONOLOGIQUES DE CE SCHEMA (JOUR DES ECHOGRAPHIES, JOUR DU DECLENCHEMENT…) SONT DONNES A TITRE D'EXEMPLE. ILS VARIENT SELON LA REPONSE OVARIENNE DE CHAQUE FEMME (15) (21) (4) 78
FIGURE 24 : LES ETAPES D'UN PROTOCOLE AGONISTE COURT (DUREE TOTALE JUSQU'AU DECLENCHEMENT DE L'OVULATION = 13 A 16 JOURS). LES REPERES CHRONOLOGIQUES DE CE SCHEMA (JOUR DES ECHOGRAPHIES, JOUR DU DECLENCHEMENT…) SONT DONNES A TITRE D'EXEMPLE. ILS VARIENT SELON LA REPONSE OVARIENNE DE CHAQUE FEMME (15) (21) (4) 79
FIGURE 25 : REPARTITION DES PATIENTES PAR CATEGORIES D'AGE 101
FIGURE 26 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LEUR MILIEU DE RESIDENCE 102
FIGURE 27 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LEUR CATEGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE 103
FIGURE 28 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LEURS ANTECEDENTS DE GROSSESSE 105
FIGURE 29: REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON LES CAUSES D'INFERTILITE DES COUPLES 106
FIGURE 30 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'INDICATION DU TRAITEMENT INJECTABLE 108
FIGURE 31 : REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON L'AUTEUR DE LA REALISATION DES INJECTIONS 109
FIGURE 32 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES REPONSES APPORTEES AUX QUESTIONS CONCERNANT LA COMPREHENSION ET L'INFORMATION APPORTEE SUR LE TRAITEMENT 111
FIGURE 33 : REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON LE CONSEIL APPORTE PAR LEUR PHARMACIEN 112
FIGURE 34 : REPARTITION DES 27% DE FEMMES QUI ONT CONSULTE LEUR PHARMACIEN EN FONCTION DE LEUR DEGRE DE SATISFACTION 112
FIGURE 35 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES SOURCES DE RENSEIGNEMENTS UTILISEES: EFFECTIFS ET POURCENTAGES 113
FIGURE 36 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'AIDE APPORTEE 114
FIGURE 37 : REPARTITION DES 23% DE PATIENTES AIDEES EN FONCTION DU TYPE D'AIDE REÇUE 115
FIGURE 38 : REPARTITION DES 98 PATIENTES QUI RECONNAISSENT LEUR TRAITEMENT INJECTABLE DOULOUREUX 117
FIGURE 39 : CLASSEMENT DES ELEMENTS CONTRAIGNANTS AU COURS DU TRAITEMENT SELON LES SCORES DONNES PAR LES PATIENTES 119
FIGURE 40 : REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON L'IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU TRAITEMENT 120
FIGURE 41 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES REPERCUSSIONS DU TRAITEMENT SUR LES PLANS PROFESSIONNEL, PERSONNEL ET SOCIAL 121

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : MEDICAMENTS DE LA STIMULATION OVARIENNE (23) (4) 59
TABLEAU 2 : REPARTITION DES 36 QUESTIONS SELON LA METHODE D'ANALYSE UTILISEE 98
TABLEAU 3 : DISTRIBUTION DES PATIENTES PAR CATEGORIES D'AGE : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 101
TABLEAU 4 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LEUR MILIEU DE RESIDENCE : EFFECTIFS ET POURCENTAGES . 102
TABLEAU 5 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LEURS CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 103
TABLEAU 6 : ETUDE DES VARIABLES QUANTITATIVES : MINIMUM, MAXIMUM ET MOYENNE 104
TABLEAU 7 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LEURS ANTECEDENTS DE GROSSESSE : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 105
TABLEAU 8 : REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON LES CAUSES D'INFERTILITE DES COUPLES : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 106
TABLEAU 9 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'INDICATION DU TRAITEMENT INJECTABLE 108
TABLEAU 10 : REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON L'AUTEUR DE LA REALISATION DES INJECTIONS 109
TABLEAU 11 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES REPONSES APPORTEES AUX QUESTIONS CONCERNANT LA COMPREHENSION ET L'INFORMATION APPORTEE SUR LE TRAITEMENT 110
TABLEAU 12 : REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON LE CONSEIL APPORTE PAR LEUR PHARMACIEN : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 111
TABLEAU 13 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES SOURCES DE RENSEIGNEMENTS UTILISES : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 113
TABLEAU 14 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'AIDE APPORTEE : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 114
TABLEAU 15 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'APPREHENSION DE LEUR TRAITEMENT INJECTABLE : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 116
TABLEAU 16 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA DOULEUR PERÇUE LORS DE L'INJECTION 116
TABLEAU 17 : REPARTITION DES 98 PATIENTES QUI RECONNAISSENT LEUR TRAITEMENT INJECTABLE DOULOUREUX 117
TABLEAU 18 : CLASSEMENT DES ELEMENTS CONTRAIGNANTS AU COURS DU TRAITEMENT 118
TABLEAU 19 : REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON L'IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU TRAITEMENT 119
TABLEAU 20 : REPARTITION DE L'ECHANTILLON EN FONCTION DE LA COMPOSANTE PHYSIQUE OU PSYCHOLOGIQUE DE LA DOULEUR : EFFECTIFS ET POURCENTAGES 120
TABLEAU 21 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES REPERCUSSIONS DU TRAITEMENT SUR LES PLANS PROFESSIONNEL, PERSONNEL ET SOCIAL 121
TABLEAU 22 : DUREE DE VIE COMMUNE MOYENNE DES COUPLES PAR RAPPORT A L'AGE DES PATIENTES 122
TABLEAU 23 : COMPARAISON DES MOYENNES 2 A 2 PAR LE TEST DE TUKEY 122
TABLEAU 24 : TEMPS MOYEN DU DESIR D'ENFANT PAR RAPPORT A L'AGE DES PATIENTES 123
TABLEAU 25 : COMPARAISON DES MOYENNES 2 A 2 PAR LE TEST DE TUKEY 123
TABLEAU 26 : TEMPS MOYEN DEPUIS LA PREMIERE CONSULTATION DES COUPLES PAR RAPPORT A L'AGE DES PATIENTES 124
TABLEAU 27 : COMPARAISON DES MOYENNES 2 A 2 PAR LE TEST DE TUKEY 124
TABLEAU 28 : REPERCUSSION DU TRAITEMENT SUR LA VIE PROFESSIONNELLE DES PATIENTES SELON LEUR PROFESSIONS 125

TABLEAU 29 : COMPREHENSION DU TRAITEMENT PAR LES PATIENTES SELON LEUR PROFESSION..... 126
TABLEAU 30 : APPREHENSION DU TRAITEMENT PAR LES FEMMES SUIVANT LA COMPREHENSION QU'ELLES EN ONT 127
TABLEAU 31 : APPRECIATION DE LA QUALITE DE L'INFORMATION APPORTEE SELON LA COMPREHENSION DU TRAITEMENT..... 128
TABLEAU 32 : IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU TRAITEMENT SELON L'AIDE APPORTEE AUX FEMMES 128
TABLEAU 33 : ETUDE DE CORRELATIONS PROPOSANT LA CAUSE DE L'INFERTILITE COMME VARIABLE DE GROUPE 129
TABLEAU 34 : ETUDE DE CORRELATIONS PROPOSANT LE MILIEU DE VIE DES PATIENTES COMME VARIABLE DE GROUPE 129
TABLEAU 35 : ETUDE DE CORRELATIONS PROPOSANT LA PROFESSION DES PATIENTES COMME VARIABLE DE GROUPE 129
TABLEAU 36 : ETUDE DE CORRELATIONS PROPOSANT LES ANTECEDENTS DE GROSSESSE COMME VARIABLE DE GROUPE 129
TABLEAU 37 : ETUDE DE CORRELATIONS PROPOSANT L'INDICATION DU TRAITEMENT INJECTABLE COMME VARIABLE DE GROUPE 130
TABLEAU 38 : ETUDE DE CORRELATIONS PROPOSANT LA REALISATION DES INJECTIONS COMME VARIABLE DE GROUPE 130
TABLEAU 39: ETUDE DE LA CORRELATION ENTRE LA COMPREHENSION DU TRAITEMENT ET LA PERCEPTION D EL DOULEUR..... 130

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS ..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

SOMMAIRE **2**

LISTE DES ABRÉVIATIONS **3**

INTRODUCTION **4**

PREMIERE PARTIE **6**

A. LA PROCREATION NATURELLE CHEZ LA FEMME 7

1. Rappels physiologiques *7*

1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin 7

1.1.1. Les ovaires 8

1.1.2. Les voies génitales 8

1.1.3. Les organes génitaux externes 9

1.2. Les fonctions de l'appareil génital féminin 9

1.3. L'ovogenèse et la folliculogenèse 10

1.3.1. La folliculogenèse 10

1.3.2. L'ovogenèse 12

1.4. Le cycle menstruel et l'ovulation 12

1.4.1. La régulation hormonale 13

1.4.2. La phase folliculair 15

1.4.3. L'ovulation 16

1.4.4. La phase lutéale 16

1.5. La fécondation 17

1.5.1. Le trajet des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin 17

1.5.2. La rencontre des gamètes 17

1.5.3. La fécondation et la naissance du zygote 18

2. Conseils aux femmes qui désirent un enfant *18*

2.1. Comprendre la reproduction naturelle et s'y adapter 18

2.1.1. Déterminer la meilleure période pour concevoir un bébé 18

2.1.2. Arrêter la contraception 19

2.1.3. Faire l'amour régulièrement 19

2.1.4. Apprendre la patience 19

2.1.5. Ne pas attendre trop tard pour décider d'avoir un enfant 20

2.1.6. Repérer les anomalies qui peuvent se traiter 20

2.1.7. Accepter de consulter un médecin pour en parle 20

2.2. Conseils hygiéno-diététiques 21

2.2.1. Surveiller le poids et manger équilibré 21

2.2.2. Eviter le tabac 22

2.2.3. Eviter l'alcool 22

2.2.4. Eviter toute boisson contenant de la caféine 23

2.2.5. Apprendre à gérer son stress 23

B. L'INFERTILITE : LE CHEMIN VERS LE DIAGNOSTIC 24

1. Epidémiologie de l'infertilité et de l'AMP en France *24*

1.1. Les naissances sous AMP ... 24
1.2. Evolution de l'activité d'AMP en France entre 2003 et 2005 ... 25
1.3. Age des femmes prises en charge pour infertilité ... 26
1.4. Exemple d'un suivi statistique pour 1000 tentatives de Fécondation In Vitro d'après le registre National FIVNAT
2. Facteurs de risque d'infertilité ... 29
2.1. Facteurs liés au couple ... 29
2.1.1. Fréquence des rapports sexuels ... 29
2.1.2. L'âge des deux partenaires ... 29
2.2. Facteurs féminins ... 30
2.2.1. Infections génitales ... 30
2.2.2. Antécédents chirurgicaux et gynécologiques ... 30
2.2.3. Les toxiques ... 31
2.2.4. Le poids ... 31
2.2.5. L'exposition au Distilbène® (DES) in utero ... 31
2.3. Facteurs masculins ... 32
2.3.1. Antécédents traumatiques ou chirurgicaux ... 32
2.3.2. Les toxiques ... 32
2.3.3. Les infections génitales ... 32
2.3.4. La température ... 32
3. Les causes d'infertilité ... 33
3.1. Causes féminines ... 33
3.1.1. Troubles de l'ovulation ... 33
3.1.2. Atteinte des trompes de Fallope ou anomalies tubaires ... 33
3.1.3. Endométriose ... 34
3.1.4. Facteurs cervicaux et utérins ... 34
3.2. Causes masculines ... 34
3.2.1. Perturbations spermatiques ... 34
3.2.2. Facteurs immunitaires ... 35
3.2.3. Infertilité inexpliquée ... 35
4. De la première consultation au bilan de l'infertilité ... 35
4.1. La première consultation ... 35
4.1.1. Evaluation du couple ... 35
4.1.2. Interrogatoire de la femme ... 36
4.1.3. Examen clinique de la femme ... 37
4.1.4. Examen clinique de l'homme ... 37
4.2. Le bilan d'infertilité ... 38
4.2.1. Chez le couple : le test post-coïtal ou test de Hühner ... 38
4.2.2. Chez la femme ... 39
i. L'exploration de la fonction ovarienne ... 39
ii. L'exploration des voies génitales féminines ... 41
iii. Examen de la glaire cervicale ... 41
C. L'ARSENAL THERAPEUTIQUE : LES TRAITEMENTS D'INDUCTION DE L'OVULATION ... 42
1. La place de la stimulation de l'ovulation dans un protocole d'AMP ... 42
1.1. L'objectif thérapeutique de la stimulation de l'ovulation ... 43
1.2. Le principe de la stimulation ... 43
2. La désensibilisation de l'hypophyse ... 44

2.1. Les agonistes de la GnRH ... 45
2.1.1. Propriétés et mode d'action ... 45
2.1.2. Les différentes molécules commercialisées et leur utilisation par les patientes ... 45
2.1.3. Les effets indésirables ... 46
2.2. Les antagonistes de la GnRH ... 46
2.2.1. Propriétés et mode d'action ... 46
2.2.2. Les différentes molécules commercialisées et leur utilisation par les patientes ... 47
2.2.3. Leurs intérêts ... 47
2.2.4. Leurs effets indésirables ... 48
3. Les molécules utilisées pour la stimulation des ovaires ... 48
3.1. Les gonadotrophines ... 48
3.1.1. Leurs propriétés et leur mode d'action ... 49
3.1.2. Les différentes molécules commercialisées et leur utilisation par les patientes ... 49
i. La ménotropine ou hMG (Menopur®) ... 50
ii. Les FSH ... 50
iii. La lutropine alfa (Luveris®) ... 51
3.1.3. Les effets indésirables des gonadotrophines ... 51
i. L'hyperstimulation ovarienne ou Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHO) ... 52
ii. Les grossesses multiples ... 52
iii. Autres effets indésirables ... 53
3.1.4. Les perspectives thérapeutiques : la corifollitropine alpha ... 53
3.2. Les anti-oestrogènes : le citrate de clomifène ... 53
3.2.1. Propriétés et mode d'action des anti-oestrogènes ... 54
3.2.2. Son utilisation par les patientes ... 54
3.2.3. Les effets secondaires du citrate de clomifène ... 55
4. Le déclenchement de l'ovulation ... 55
4.1. Les molécules commercialisées et leur utilisation par les patientes ... 55
4.2. Propriétés et mécanisme d'action de l'hCG ... 56
4.3. Les effets secondaires ... 56
D. LES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION ... 60
1. La stimulation simple de l'ovulation ... 60
2. L'insémination artificielle ... 62
2.1. Indications de l'insémination artificielle ... 62
2.2. La stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une insémination artificielle ... 63
2.3. Le recueil du sperme ... 63
2.4. L'insémination en pratique et les résultats attendus ... 64
3. La fécondation in vitro conventionnelle ... 65
3.1. La FIV conventionnelle en pratique ... 65
3.2. Les indications de la FIV ... 66
3.3. La stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une FIV ... 66
3.4. Le déclenchement de l'ovulation ... 67
3.5. La ponction folliculaire et le recueil des ovocytes ... 68
3.6. Recueil des spermatozoïdes ... 68
3.7. La mise en fécondation au laboratoire ... 69
3.8. Le transfert embryonnaire dans l'utérus ... 69
3.9. Le test de grossesse ... 70
4. La fécondation in vitro avec ICSI ... 71

4.1. Les indications de l'ICSI ... 71
4.2. L'ICSI en pratique ... 72
5. Le transfert embryonnaire ... 72
6. La maturation In Vitro (MIV) ... 73
6.1. Le principe de la MIV ... 73
6.2. Réalisation de la MIV ... 73
6.3. A qui s'adresse la MIV et quel est son intérêt ? ... 73
6.4. La MIV dans le futur ... 74
E. EN PRATIQUE ... 75
1. Les protocoles de stimulation ... 75
1.1. Le protocole agoniste long ... 76
1.2. Le protocole antagoniste « court » ... 77
1.3. Le protocole agoniste « court » ... 79
2. Le suivi des traitements : le monitorage ... 80
2.1. Clinique ... 81
2.2. Dosages hormonaux ... 81
2.3. Monitorage échographique ... 82
2.4. Les stimulations et le monitorage jour après jour dans la vie des patientes ... 83
3. L'impact du traitement de stimulation sur la vie des patientes ... 84
3.1. Un rythme de vie modifié ... 84
3.2. Répercussion du traitement dans la vie professionnelle de la femme ... 85
3.3. Les difficultés physiques impliquées dans le traitement ... 86
3.4. Les difficultés psychologiques impliquées dans le traitement : « l'ascenseur émotionnel » ... 87
3.5. Les relations du couple pendant le traitement ... 88
4. Conseils du Pharmacien face à une patiente prise en charge pour infertilité avec un traitement injectable de stimulation de l'ovulation ... 89
4.1. Le suivi médical ... 89
4.2. Comment réussir les injections sous-cutanées ... 89
4.3. Comment utiliser le stylo de gonadotrophine injectable ... 90
4.4. Surveiller les effets indésirables ... 90
4.5. Se méfier de l'automédication ... 91
4.6. Respecter les règles de conservation des produits ... 91
4.7. Juste après le transfert ... 91
4.8. Comment réagir après un échec ? ... 92
4.9. La prise en charge médicale ... 92
DEUXIEME PARTIE ... 94
A. PATIENTES ET METHODE ... 95
1. Critères d'inclusion ... 95
2. Analyse du questionnaire ... 95
B. ANALYSE STATISTIQUE ... 97
C. LIMITES DE L'ENQUETE ... 99
D. RESULTATS DE L'ENQUETE ... 101
1. Analyse sociodémographique : caractéristiques des couples ... 101
1.1. Age de la femme ... 101
1.2. Durée de vie commune du couple ... 102

1.3. Lieu de résidence ... 102
1.4. Profession des patientes ... 103
1.5. Désir d'enfant ... 104
1.6. Durée avant la première consultation ... 104
1.7. Antécédents de grossesse ... 105
1.8. Causes de l'infertilité des couples ... 106
2. Analyse de la prise en charge des patientes ... 107
2.1. Les spécialités médicamenteuses administrées aux patientes ... 107
2.2. Indications du traitement injectable chez les patientes ... 108
2.3. Réalisation des injections de gonadotrophines ... 109
2.4. Compréhension du traitement injectable et appréciation de la qualité de l'information apportée ... 110
2.5. Conseils du Pharmacien ... 111
2.6. Sources de renseignements des patientes au sujet de leur traitement ... 113
2.7. Aide apportée aux patientes ... 114
2.8. Observance du traitement ... 115
3. Perceptions du traitement injectable ... 116
3.1. Appréhension du traitement ... 116
3.2. Evaluation de la douleur du traitement ... 116
3.3. Moment du ressenti de la douleur ... 117
3.4. Contraintes rencontrées ... 118
3.5. Impact psychologique du traitement ... 119
3.6. Les éléments psychologiques les plus mal vécus ... 120
3.7. Composantes de la douleur ... 120
3.8. Répercussions du traitement dans la vie des patientes ... 121
4. Comparaison des temps moyens pour les 4 catégories d'âge ... 122
4.1. Relation entre l'âge des patientes et la durée de vie commune de leur couple ... 122
4.2. Relation entre l'âge des patientes et le temps depuis lequel le couple désire un enfant ... 123
4.3. Relation entre l'âge des patientes et le temps depuis lequel les couples consultent pour infertilité ... 124
5. Recherche des corrélations ... 125
5.1. Corrélations entre les professions exercées par les patientes et la répercussion du traitement sur leur vie professionnelle ... 125
5.2. Corrélations entre les professions exercées par les patientes et la compréhension de leur traitement ... 126
5.3. Corrélations entre la compréhension du traitement et son appréhension ... 127
5.4. Corrélations entre la compréhension du traitement par les patientes et l'appréciation de l'information apportée 127
5.5. Corrélations entre l'aide apportée aux femmes et l'impact psychologique du traitement injectable ... 128
5.6. Autres croisements de variables sans corrélations significatives ... 129
E. PARTIE DISCUSSION ... 131
CONCLUSION ... 137
ANNEXES ... 139
BIBLIOGRAPHIE ... 147
TABLE DES ILLUSTRATIONS ... 156
TABLE DES MATIERES ... 161

Nom – Prénom : DELPECH Sophie

Titre de la thèse : PERCEPTIONS ET ATTENTES A PROPOS DE L'UTILISATION DES GONADOTROPHINES INJECTABLES CHEZ LES FEMMES PRISES EN CHARGE POUR INFERTILITÉ : ENQUÊTE RÉALISÉE AU CHU DE NANTES

Résumé de la thèse :

Depuis les années 80, l'Assistance médicale à la procréation (AMP) redonne l'espoir aux couples qui ne peuvent procréer naturellement. Les traitements inducteurs de l'ovulation sont très souvent impliqués dans un protocole de prise en charge en infertilité et imposent aux femmes la pratique d'injections quotidiennes associée à un suivi rigoureux à l'hôpital. Cette organisation perturbe souvent leur vie quotidienne, aussi bien personnelle que professionnelle. Afin d'évaluer la perception et les attentes des femmes ayant bénéficié d'un traitement de stimulation de l'ovulation, une étude statistique a été réalisée auprès de patientes reçues dans le service de Biologie de la Reproduction du CHU de Nantes entre avril 2007 et novembre 2007. Les résultats de cette enquête sont destinés aux professionnels de santé. Ils doivent permettre de mieux cibler l'aide à leur apporter. Ils sont aussi et surtout destinés aux femmes prises en charge car ils leur permettront de comprendre que d'autres femmes partagent les mêmes difficultés.

MOTS-CLÉS :

- CONSEILS PHARMACEUTIQUES
- ENQUETE
- GONADOTROPHINES INJECTABLES
- INFERTILITE
- PSYCHOLOGIE
- STIMULATION DE L'OVULATION

Adresse de l'auteur : Sophie DELPECH
44 bis, route de Dissignac
44600 Saint-Nazaire