

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Intitulé du thème :

Prise en charge de l'infertilité au
niveau des pharmacies

Présenté par : **Mr** BOUMEZRAG Mohamed

Mr ZIANE Achraf Oussama

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mme BENDAHMANE. M**

(Professeur/ UDL/SBA)

Examineur : **Mme ZAHZEH .T**

(Professeur/ UDL/SBA)

Examineur : **Mme BENABBOU**

(M.C.A/ UDL/SBA)

Promoteur : **Mr MAï**

(M.C.B/ UDL/SBA)

Année universitaire 2019 - 2020

Session : « Septembre »

Remerciement

Je tiens à remercier Madame BENDAHMEN Professeur à l'université Djillali Liabes, qui me fait l'honneur de présider le jury de ce travail. Je suis très reconnaissant ainsi à Madame ZAHZEH Professeur à l'université Djillali Liabes et Madame BENABBOU Maître de conférences (A) à l'université Djillali Liabes pour avoir accepté la charge de jury.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à Monsieur **MAI Hichem** Maître de conférences (B) à l'université Djillali Liabes pour avoir assuré de manière remarquable l'encadrement de mon mémoire. J'ai été très touché par la confiance qu'il m'a témoigné tout au long de mon travail et la liberté qu'il m'a laissée m'a permis la recherche dans les directions qui me motivaient. Grâce à vos efforts importants monsieur l'encadreur, durant les derniers mois, vous avez su créer les conditions du bon déroulement de notre mémoire. Vous avez également su contribuer à l'ambiance dans laquelle nous avons travaillé, ce qui est précieux, et je tiens également à vous en remercier beaucoup.

Je remercie vivement la promotion de master 2019-2020 notamment la filière biologie et physiologie de la reproduction

Je tiens en particuliers à remercier mes chers parents, qui sont certainement pour beaucoup dans mes passions pour ce travail. Merci pour tes nombreux conseils, et pour ton soutien constant et sans faille. Je souhaite remercier également avec la même intensité mon frère et mes sœurs. Merci pour vos confiances et pour vos soutiens irremplaçables.

Je tiens également à remercier tous mes proches qui ne font pas partie de ma famille mais dont la présence m'est néanmoins essentielle, je ne saurais oublier dans ces remerciements, l'ensemble du personnel, et tous ceux que j'ai oublié de citer, et qui j'espère, ne m'en tiendront pas rigueur.



Remerciement

Ce travail a été effectué au Département Biologie de l'Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes Faculté des Sciences de la nature et la vie. Je tiens à remercier Madame BENDAHMEN Professeur à l'université Djillali Liabes, qui me fait l'honneur de présider le jury de ce travail. Je suis très reconnaissant ainsi à Madame ZAHZAH Professeur à l'université Djillali Liabes et Madame BENABBOU Maître de conférences (A) à l'université Djillali Liabes pour avoir accepté la charge de jury.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à Monsieur **MAI Hichem** Maître de conférences (A) à l'université Djillali Liabes pour avoir assuré de manière remarquable l'encadrement de mon mémoire. J'ai été très touché par la confiance qu'il m'a témoigné tout au long de mon travail et la liberté qu'il m'a laissée m'a permis la recherche dans les directions qui me motivaient. Grâce à vos efforts importants monsieur l'encadreur, durant les derniers mois, vous avez su créer les conditions du bon déroulement de notre mémoire. Vous avez également su contribuer à l'ambiance dans laquelle nous avons travaillé, ce qui est précieux, et je tiens également à vous en remercier beaucoup.

Je remercie vivement la promotion de master 2019-2020 notamment le filière biologie et physiologie de la reproduction

Je tiens en particuliers à remercier mes chers parents, qui sont certainement pour beaucoup dans mes passions pour ce travail. Merci pour tes nombreux conseils, et pour ton soutien constant et sans faille. Je souhaite remercier également avec la même intensité mes frères et mes sœurs et ma mortifié Racha. Merci pour vos confiances et pour vos soutiens irremplaçables.

Je tiens également à remercier tous mes proches qui ne font pas partie de ma famille mais dont la présence m'est néanmoins essentielle, je ne saurais oublier dans ces remerciements, l'ensemble du personnel, et tous ceux que j'ai oublié de citer, et qui j'espère, ne m'en tiendront pas rigueur.



Dédicace

Je rends hommage à mon dieu tout puissant.

Ce travail est dédié à mes très chers parents.

Spéciale dédicace à mon Père qui a soutenu financièrement et
qui est le plus chère.

A ma douce Mère à qui je dois exprimer beaucoup de respect.
Elle m'a aidé péniblement pendant toute ma vie et m'a soutenu
ainsi moralement.

Je dédie ce modeste travail aussi à
mon frère issam,
à mes chères sœurs,
et à mes amis,
et à toute la promotion de master II biologie et physiologie de la
reproduction.
En fin à tous ceux qui ont aidés de près ou de loin accomplir ce
travail

Achraf Oussama



Dédicace

Je rends hommage à mon dieu tout puissant.

Ce travail est dédié à mes très chers parents.

Spéciale dédicace à mon Père qui a soutenu financièrement et
qui est le plus chère.

A ma douce Mère à qui je dois exprimer beaucoup de respect.
Elle m'a aidé péniblement pendant toute ma vie et m'a soutenu
ainsi moralement.

Je dédie ce modeste travail aussi à
mes frères ,

à mes chères sœurs, à ma moitié Racha qui m'a soutenu, à ma
belle sœur médecin généraliste Dr Nahel ahlam, mes collègues
de la protection civile
et à mes amis,

et à toute la promotion de master II biologie et physiologie de la
reproduction.

En fin à tous ceux qui ont aidés de près ou de loin accomplir ce
travail

Mohamed



L'infertilité concerne de nombreux couples et le pharmacien d'officine reste un interlocuteur privilégié vis-à-vis de ceux-ci, l'objectif de cette étude était de voir le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'infertilité féminine.

Nous avons établi un questionnaire relatif à la prise en charge de l'infertilité à l'officine que nous avons diffusé auprès de 80 pharmacies de la région Sidi Bel Abbès. Parmi les 80 pharmaciens questionnés, 70 ont accepté de nous répondre, 80% d'entre eux avaient déjà délivré un traitement d'infertilité, et cela pour la majorité à une fréquence de plusieurs fois par mois avec un pourcentage de 36%.

Concernant le type d'infertilité c'était l'infertilité primaire qui était la plus retrouvée avec 73% et la secondaire avec 27%.

Le type de prescription le plus souvent retrouvée avec un pourcentage de 72,9% est l'association d'un indicateur de l'ovulation et d'une gonadotrophine chorionique pour le déclenchement de l'ovulation.

Concernant le rapport au traitement contre l'infertilité, la majorité de pharmacies disent être à l'aise avec ces traitements en rapport à l'aspect anatomique et physiologique avec un pourcentage de 74,3%, 85,7% avec l'aspect pharmacologique, 78,6% avec les modalités de dispensation et 65,7 % avec les principaux effets secondaires.

80% des pharmaciens disent offrir des recommandations hygiéno-diététiques aux patientes venant pour un traitement contre l'infertilité

Le principal constat qui en ressort est que les pharmaciens ne se sentent pas toujours en mesure de fournir les informations nécessaires face aux prescriptions relatives au traitement de l'infertilité et aux interrogations de ces couples. Il serait donc recommandé de fournir des formations spécialisées sur l'infertilité et ses traitements pour les pharmaciens

Mot clés : Officine – Infertilité féminine – Pharmacien – Sidi bel Abbès –

يهتم العقم بالعديد من الأزواج ويظل الصيدلي محاورًا متميزًا اتجاهاً ، الهدف من هذه الدراسة هو معرفة دور الصيدلي في إدارة العقم الأنثوي ، وقد قمنا بإعداد استبيان يتعلق بمعالجة العقم عبر الصيدلية فقمنا بتوزيعه على 80 صيدلية في منطقة سيدي بلعباس

من بين 80 صيدلياً تم استجوابهم، وافق 70 منهم على الإجابة علينا، 80% منهم قد قدموا بالفعل علاجاً للعقم، وهذا بالنسبة للغالبية بتكرار عدة مرات في الشهر بنسبة 36%.

فيما يتعلق بنوع العقم، كان العقم الأولي الأكثر وجوداً بنسبة 73% أما الثانوي 27%.

نوع الوصفة الطبية الأكثر وجوداً بنسبة 72.9% هي مزيج من مؤشر الإباضة وموجهة الغدد التناسلية المشيمية لبدء التبويض.

فيما يتعلق بعلاج العقم ، تقول غالبية الصيدليات أنها تحبذ هذه العلاجات فيما يتعلق بالجانب التشريحي والفسولوجي بنسبة 74.3% ، و 85.7% بالجانب الدوائي ، و 78.6% عن طريق الاستغناء فيما كانت نسبة 65.7% بوجود آثار جانبية ثانوية.

80% من الصيادلة يقولون إنهم يقدمون توصيات تتعلق بالنظافة والنظام الغذائي للمرضى القادمين لعلاج العقم والنتيجة الرئيسية التي تظهر هي أن الصيادلة لا يشعرون دائماً بالقدرة على تقديم المعلومات اللازمة فيما يتعلق بالوصفات الطبية المتعلقة بعلاج العقم وأسئلة هؤلاء الأزواج

الكلمات المفتاحية : العقم الأنثوي – الوصفة - الصيدلي - سيدي بلعباس

Infertility concerns many couples and the pharmacist remains a privileged interlocutor vis-a-vis them, the objective of this study was to see the role of the pharmacist in the management of the female infertility we have drawn up a questionnaire relating to the management of infertility at the pharmacy that we have distributed to 80 pharmacists in the Sidi Bel Abbès region.

Among the 80 pharmacists questioned, 70 agreed to answer us, 80% of them had already delivered infertility treatment, and this for the majority at a frequency of several times a month with a percentage of 36%.

Regarding the type of infertility, it was primary infertility that was found the most with 73% more and secondary with 27%.

The type of prescription most often found with a percentage of 72.9% is the combination of an ovulation indicator and a chorionic gonadotropin for the onset of ovulation.

Regarding the relationship to treatment against infertility, the majority of pharmacists say they are comfortable with these treatments in relation to the anatomical and physiological aspect with percentage of 74.3%, 85.7% with the pharmacological aspect, 78.6% with the dispensing methods and 65.7% with the main side effects.

80% of pharmacists say they offer hygiene and dietary recommendations to patients coming for infertility treatment

The main finding that emerges is that pharmacists do not always feel able to provide the necessary information regarding prescriptions relating to the treatment of infertility and the questions of these couples.

Keywords: female infertility – prescription - the pharmacist - Sidi Bel Abbès -

Remerciement.....	i
Dédicace.....	ii
Résumé	iii
Table des matières.....	vi
Liste des figures.....	ix
Liste des tableaux.....	x
Liste des abréviations.....	xi

Introduction générale

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Chapitre premier : L'INFERTILITÉ : DÉFINITIONS ET ÉPIDEMIOLOGIES

A_ FERTILITE ET INFERTILITE	2
A-1. La fécondabilité	2
A-2. L'hyperfertilité	4
A-3. L'hypofertilité.....	4
A-4. La stérilité.....	4
B_ ETIOLOGIES.....	4
B-1. Anomalies de l'ovulation	5
B-1-1. Origine ovarienne (anovulation primaire)	5
B-1-2. Origine centrale (anovulation secondaire)	6
B-2.Obstacles mécaniques.....	6
B-3. Causes cervicales.....	6
B-4. Endométriose.....	6
B-5. Exposition in utero au Distilbène.....	6
C_ FACTEURS DE RISQUE D'INFECONDITE	7
C-1. L'âge maternel.....	7
C-2. Infections génitales.....	7
C-3. Antécédents chirurgicaux	8
C-4. Facteurs hygiéno-diététiques.....	8

Chapitre II : MÉDICAMENTS ET INFERTILITÉ

A_ MEDICAMENTS POUR LE BLOCAGE DE L'HYPOPHYSE.....	9
A-1. Les agonistes de la GnRH.....	9
A-2. Les antagonistes du GnRH	9
B_ LES MEDICAMENTS DE LA STIMULATION OVARIENNE.....	10
B-1. Les anti-œstrogènes.....	11
B-2. Les gonadotrophine	12
B-2-1 Gonadotrophines urinaires ou HMG.....	13

B-3. Comparaison des gonadotrophines.....	14
C_ LES MEDICAMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION	16
C-1. Critères de déclenchement de l'ovulation.....	16
C-2. L'hormone chorionique gonadotrope : HCG.....	16
D_ LES MEDICAMENTS DU SOUTIEN DE LA PHASE LUTEALE.....	17
D-1. Les médicaments du soutien de la phase lutéale.....	18
MATERIEL ET MÉTHODE	
A_ Objectif de l'étude	20
B_ Endroit et durée de l'étude	20
C_ Collecte des données	20
D_ L'échantillon d'étude.....	20
E_ Analyse des données	21
RÉSULTATS	
I-DESCRIPTION DE L'OFFICINE	22
A_ Répartition selon le nombre de réponses au questionnaire.....	22
B_ Répartition selon les caractéristiques de la pharmacie.....	22
C_ Répartition des pharmacies selon leur délivrance d'ordonnance contre l'infertilité.....	23
D_ Répartition selon la fréquence de délivrance.....	24
E_ Répartition selon le type d'infertilités le plus rencontré.....	24
F_ Répartition selon le type de prescription le plus souvent retrouvé.....	25
II-CONNAISSANCES DES PHARMACIENS SUR L'INFERTILITE FEMININE ET SES TRAITEMENTS	25
G_ Répartition des pharmaciens selon leur rapport au traitement contre infertilités.....	25
H_ Répartition des pharmaciens selon les problèmes rencontrés.....	26
I_ Répartition des pharmaciens en fonction de leur rapport aux patientes.....	27
I_1 Les patientes semblent-elle en attente de conseils.....	27
I_2 Les questions posées concernent.....	27
J_ Répartition des pharmaciens en fonction de leur connaissance des recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité.....	28

III- LE RAPPORT DES PHARMACIENS A UNE FORMATION SUR

L'INFERTILITE28

K_ Répartition des pharmaciens selon leur avis sur une formation orienté sur l'infertilité et ses traitements28

 K_1 Les points à aborder.....29

DISCUSSION

Discussion.....30

CONCLUSION

Conclusion.....32

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie33

Figure 1 : Variation de la Fécondabilité des Couples Jeunes.....	3
Figure 2 : Pourcentage de Conception en Fonction du Jour du Cycle	3
Figure 3 : Répartition des Causes D'infertilité.....	5
Figure 4 : Représentation Moléculaires des Gonadotrophines FSH et LH.....	12
Figure 5 : Pourcentage des Pharmaciens ayant Répondu aux Questionnaires.....	22
Figure 6 : Répartition des Pharmacies selon leurs Délivrances D'ordonnance contre L'infertilité.....	23
Figure 7 : Répartition selon la Fréquence de Délivrance.....	24
Figure 8 : Répartition selon le Type D'infertilités le plus Rencontr.	24
Figure 9 : Répartition selon le Type de Prescription le Plus Souvent Retrouvé.....	25
Figure 10 : Répartition des Pharmaciens selon les Problèmes Rencontrés	26
Figure 11 : Répartition selon les Femmes en Attente de Conseil.....	27
Figure 12 : Répartition Selon les Questions Posées par les Patientes	27
Figure 13 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur connaissance des recommandations Hygiéno-diététiques pouvant Améliorer La Fertilité	28
Figure 14 : Répartition des Pharmaciens selon leur avis sur une Formation orienté sur L'infertilité et ses Traitements	28

Tableau 1 : Répartition des pharmaciens selon les caractéristiques de leur officine.....	23
Tableau 2 : Répartition des pharmaciens selon leur rapport au traitement contre infertilités.....	26
Tableau 3 : Répartition des réponses selon les points à aborder dans la formation.....	29

A

AMP = Assistance Médicale à la Procréation

D

DNC = Délai Nécessaire à Concevoir

F

FIV = Fécondation In Vitro

FSH = Hormone folliculo-stimulante

G

GnRH = Gonadotrophin Releasing Hormone

H

HMG = Human Menopausal Gonadotrophin

I

IBM SPSS = les logiciel des Analyses Statistiques

IM = Intramusculaire

L

LH = Hormone Lutéinisante

LH-RH = Luteinizing Hormon - Releasing Hormon

O

OMS = Organisation mondiale de la santé

S

SOPK = Syndrome des Ovaires Poly Kystiques

V

VIH = Virus d'Immunodéficience Humaine

j = jour

Km = Kilomètre

ml = Millilitre

Mg = Miligramme

/ = Par

> = Supérieur

< = Inférieur

% = Pourcentage

Introduction



1

2

3

4

5

6

Introduction générale

D'après la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on parle d'infertilité lorsqu'un couple désireux d'avoir un enfant, ne parvient pas à obtenir une grossesse après un an ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés [Maya N et al, 2012].

Les estimations de 1997 suggèrent que dans le monde, environ cinq pour cent de tous les couples ont un problème d'infertilité. Cependant, beaucoup plus de couples ne peuvent avoir d'enfant pendant au moins un an les estimations varient de 12% à 28% [Himmel W al, 1997].

L'infertilité masculine est responsable de 20 à 30% des cas d'infertilité, tandis que 20 à 35% sont dus à l'infertilité féminine et 25 à 40% sont dus à des problèmes combinés dans les deux sexes [Chowdhury SH et al, 2017 ; Cooper TG et al, 2010].

Dans 10 à 20% des cas, aucune cause n'est trouvée. Il existe de nombreuses causes d'infertilité, dont certaines qui peuvent être traitées par l'intervention médicale [Makar Rs et Toth TL, 2002].

L'ensemble des techniques qui visent à remédier aux problèmes d'infertilité sont regroupé sous le terme d' « assistance médicale à la procréation » ou AMP [El guerrab-demir, 2014].

Les étiologies d'infertilité sont complexes, nombreuses et parfois inexplicables. La PMA offre une alternative à la conception dite "naturelle" pour augmenter les chances de réussite [El guerrab-demir, 2014].

Les méthodes de traitement de l'infertilité se sont perfectionnées au cours des temps, il peut s'agir de traitements médicaux, hormonaux, chirurgicaux, ou une combinaison de ces éléments [Edmund S et Sabanegh, Jr, 2010].

Le passage par le pharmacien d'officine est ainsi une étape obligatoire dans ce parcours, son rôle est à la fois d'accompagner les patients concernés, tant sur le plan médical que psychologique, mais aussi les guider et diriger.

L'objectif de notre étude est de voir le rôle que joue le pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'infertilité féminine au niveau de la wilaya de Sidi Bel Abbes.

1

Chapitre

- L'INFERTILITÉ :
DÉFINITIONS ET
ÉPIDEMIOLOGIES

1

2

I. L'INFERTILITÉ : DÉFINITIONS ET ÉPIDEMIOLOGIES

A. FERTILITÉ ET INFERTILITÉ :

La fertilité est définie comme l'aptitude à concevoir. Un individu ou un couple est donc dit fertile s'il est apte à obtenir une grossesse. Dans le cas contraire, on parle d'infertilité : c'est l'incapacité à procréer [**Zorn et Savale, 2005**]

L'infertilité peut être primaire ou secondaire : elle est primaire en absence de grossesse après un minimum d'un an de rapports sexuels non protégés chez une femme qui n'a jamais eu d'enfants, et secondaire si cette femme a déjà eu une ou plusieurs grossesses [**Lansac et Guérif, 2005**]

Il existe plusieurs degrés de fertilité dont on verra les définitions, mais avant tout, il est nécessaire d'aborder la notion de fécondabilité.

A-1 La fécondabilité :

La fécondabilité représente la probabilité d'obtenir une grossesse à chaque cycle menstruel. Elle est utilisée aussi pour exprimer le degré de fertilité.

Pour une fertilité normale, elle sera de l'ordre de 25 %, mais elle varie de 0 à 65 % d'un couple à l'autre du fait de différents facteurs (Figure 1). Par exemple, la date des rapports sexuels dans le cycle menstruel a une influence (Figure 2) : elle est maximale au moment de l'ovulation, c'est-à-dire en moyenne entre le 13^{ème} et le 15^{ème} jour du cycle pour un cycle de 28 jours. On peut voir également que l'âge de la femme est un facteur majeur, puisque la fécondabilité passe de 25 % en moyenne à 20 ans, à une fécondabilité presque nulle à 45 ans [**Lansac et Guérif, 2005**].

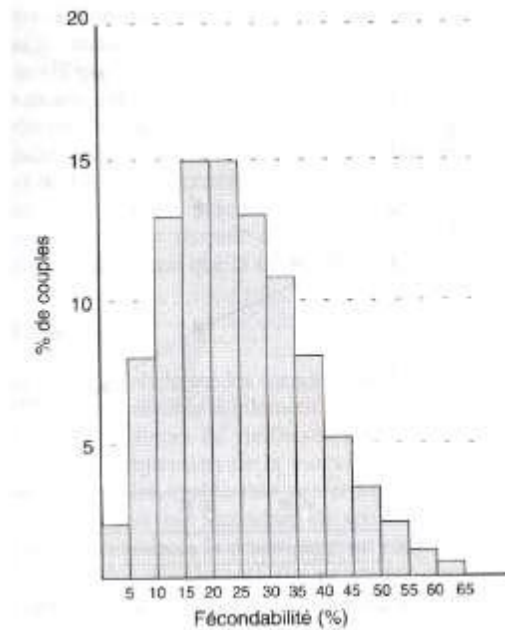


Figure 1 : Variation de la fécondabilité des couples jeunes [Lansac et Guérif, 2005].



Figure 2 : Pourcentage de conception en fonction du jour du cycle [Lansac et Guérif, 2005].

La fécondabilité dépend aussi d'un facteur intéressant : le **Délai Nécessaire à Concevoir** (DNC).

Ce délai est exprimé par le rapport $1/\text{fécondabilité}$, et se définit par le temps qui s'écoule entre l'arrêt de toute contraception et l'obtention d'une grossesse. Pour 80 % des couples français dont le taux de fécondabilité moyen est de l'ordre de 25 %, le DNC est de 4 cycles.

On le considère pathologique lorsqu'il dépasse 2 ans. Ce n'est en général qu'à ce terme que sont réalisés les explorations et les traitements de l'infertilité [Lansac et Guérif, 2005 ; Olivennes et Frydman, 2006]. Après la durée de l'infertilité, la conduite à tenir est aussi fonction de l'âge de la femme.

Les différents degrés de fertilité sont décrits de la manière suivante :

A-2 L'hyperfertilité :

C'est le cas de couples dont le taux de fécondabilité est supérieur à 50 %, ce qui correspond à un DNC inférieur à 2 cycles. Environ 5 % des couples en France seraient hyperfertiles [Lansac et Guérif, 2005].

A-3 L'hypofertilité :

Elle se définit par une difficulté à concevoir, qui se traduit en pratique par un allongement du délai de conception :

- Hypofertilité modérée : fécondabilité inférieure à 10 %,
- Hypofertilité sévère : fécondabilité inférieure à 5 %.

Dans ce cas, le DNC est supérieur à 10 cycles, ce qui concerne 15 % des couples [Zorn et Savale, 2005 ; Lansac et Guérif, 2005].

A-4 La stérilité :

C'est l'impossibilité totale de concevoir à un moment donné. Elle se définit également par une fécondabilité nulle, c'est-à-dire une incapacité totale de procréer naturellement temporairement et réversiblement, ou définitivement et irréversiblement selon les cas. La stérilité est toujours involontaire. Elle concernerait 2 à 5 % des couples [Zorn et Savale, 2005].

B. ÉTIOLOGIES :

L'infertilité représente un réel problème de santé publique puisqu'environ 15 % des couples consultent un médecin au moins une fois dans leur vie pour une infertilité primaire ou secondaire durant depuis plus de 1 an [Olivennes et Frydman, 2006].

Parmi les causes d'infertilité, 33% sont strictement féminines et 21% masculines. Majoritairement, dans 39% des cas, une cause à la fois féminine et masculine est découverte. Les 7% restant représentent l'infertilité inexplicée, c'est-à-dire l'absence de cause évidente. (figure3)

Chez la femme, la principale cause d'infertilité (30 à 35 %) est représentée par les troubles ovulatoires, suivie de près par les obstructions tubaires (26 %).

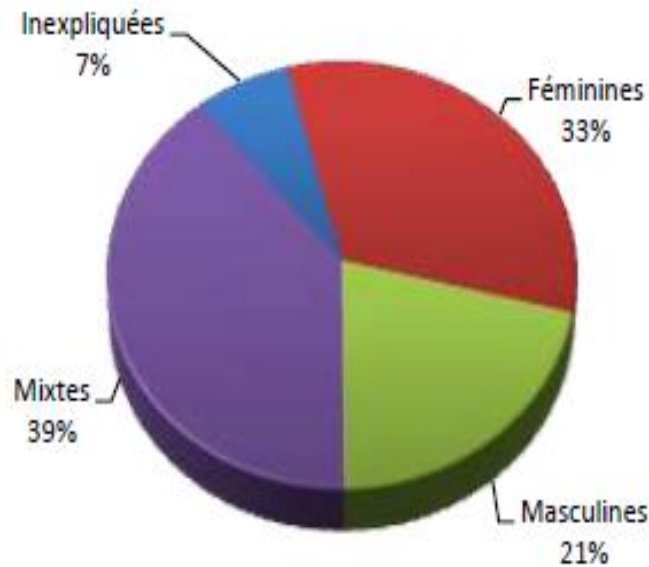


Figure 3 : Répartition des causes d'infertilité [Lansac et Guérif, 2005].

B-1 Anomalies de l'ovulation :

Elle est recherchée systématiquement lors d'une consultation.

L'ovulation peut être totalement absente (anovulation) ou présente mais de mauvaise qualité (dysovulation). Ceci se traduit par l'absence de production d'un ovocyte fécondable. Les troubles de l'ovulation peuvent être dus à un dysfonctionnement des ovaires eux-mêmes (origine ovarienne) ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire (origine centrale) [Vervloesen, 2012 ; Hull et Cahill, 1998].

B-1-1 Origine ovarienne (anovulation primaire) :

- Hypogonadisme ovarien congénital ou acquis : anomalie chromosomique (Syndrome de Turner), chimiothérapie, radiothérapie, toxiques, ménopause précoce (plus de follicule fonctionnel avant 40 ans), hypothyroïdie, infection par le VIH, maladies auto-immunes [Olivennes et Frydman, 2006 ; Jin et Huang, 2012].
- Dystrophie ovarienne : syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK) [Olivennes et Frydman, 2006].
- Tumeur ovarienne.
- Insuffisance lutéale

B-1-2 Origine centrale (anovulation secondaire) :

- Hypogonadisme hypo gonadotrope (maladie congénitale) [**Olivennes et Frydman, 2006**].
- Facteurs psychogènes : choc psychologique, anorexie, stress...
- Exercices intensifs : grandes sportives, les danseuses en compétition
- Tumeurs de l'hypophyse (hyperprolactinémie) [**Olivennes et Frydman, 2006**].

B-2 Obstacles mécaniques :

Au niveau des trompes ou de l'utérus, les obstacles mécaniques peuvent être la conséquence d'infections génitales ou survenir à la suite de manœuvres gynécologiques (après grossesse extra-utérine, post-partum, interruption volontaire de grossesse).

L'obstacle utérin peut avoir aussi pour origine une malformation, des polypes ou un fibrome. Ces obstacles vont empêcher la fécondation, voire la nidation [**Gruszka et Nowakowska, 2012**].

B-3 Causes cervicales :

La glaire cervicale peut être sécrétée de façon inadéquate (quantité, qualité, pH, présence d'anticorps anti-spermatozoïdes). De ce fait, les spermatozoïdes ne pourront pas féconder l'ovocyte. Ces anomalies peuvent être dues à des infections, des dysfonctionnements des glandes endocervicales ou être consécutives à des traitements de lésions du col de l'utérus (conisation, électrocoagulation) [**Le moniteur des pharmacies, 2007**].

B-4 Endométriose :

L'endométriose est caractérisée par des localisations anormales de la muqueuse utérine (ovaires, trompes, cavité péritonéale). Elle entraîne une inflammation locale et crée une résistance à la progestérone : la sortie de l'ovocyte, le transport du sperme ou de l'embryon (si une fécondation a eu lieu) seront compromis [**Koch et al, 2012**]. La muqueuse utérine est impropre à la nidation [**Le moniteur des pharmacies, 2007**].

B-5 Exposition in utero au Distilbène :

Le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène de synthèse (le premier à pouvoir être administré par voie orale) qui fut commercialisé sous le nom de Distilbène ou Stillbestrol Borne entre les années 1950 et 1977 en France. Malheureusement, ce médicament s'est révélé

être, à posteriori, nocif pour les enfants exposés in utéro à cette molécule, notamment les sujets de sexe féminin puisqu'il est responsable de malformations de l'utérus et d'anomalies de la glaire cervicale [**Le moniteur des pharmacies, 2007 ; Vervloesem, 2012**].

C. FACTEURS DE RISQUE D'INFÉCONDITÉ :

La fertilité peut être affectée par de multiples facteurs : âge de la femme et de l'homme, les maladies génétiques, diverses pathologies générales ou leurs traitements, l'exposition à certains produits toxiques, traumatismes, facteurs environnementaux, origine psychologique... Le médecin et le pharmacien pourront attirer l'attention sur certains comportements également susceptibles de diminuer les chances de procréer ou d'augmenter les complications durant la grossesse (fausse couche, malformations du fœtus...).

C-1 l'âge maternel :

L'âge maternel et les facteurs infectieux sont les facteurs de risque les plus déterminants.

La fécondabilité est maximale à l'âge de 25 ans pour devenir presque nulle à 45 ans. Aussi, à partir de 38 ans, il existe des risques d'anomalies génétiques non négligeables, comme la trisomie 21 [**Lansac et Guérif., 2005**].

C-2 Infections génitales :

Les femmes ayant été touchées par des infections génitales ont plus de chance d'avoir leur fertilité diminuée. En effet, à l'issue d'infections sexuellement transmissibles, le risque est multiplié par 7,5 chez les femmes présentant une infertilité primaire et par 5,7 dans le cas d'une infertilité secondaire [**Lansac et Guérif., 2005**].

Les infections génitales liées à Chlamydia [**Paavonen et Eggert-Kruse, 1999**] et Gonocoque entre autres, Multiplieraient les risques d'obstruction tubaire (représentant 26% des causes d'infertilité) par 32,1 pour une infertilité primaire et par 22 pour une infertilité secondaire [**Lansac et Guérif, 2005**].

C-3 Antécédents chirurgicaux :

Toute chirurgie abdominopelvienne peut être à l'origine d'adhérence tubopelvienne ou d'exérèse (ovaire, trompe...) : elle multiplie le risque d'infertilité primaire par 4,7 et secondaire par 7,1 [Lansac et Guérif, 2005].

C-4 Facteurs hygiéno-diététiques :

- **Tabac et excès d'alcool et de drogues :** le tabac allonge le délai de conception, diminue la réserve ovarienne [Berthiller et Sasco, 2005] et les taux de succès de l'AMP. Il augmente le risque de grossesse ectopique [Sépaniak et Monnier-Barbarino, 2006] et d'avortement spontané en début de grossesse [Berthiller et Sasco, 2005]. C'est un facteur de risque des désordres menstruels et de ménopause précoce car il diminue le taux d'œstradiol [De Mouzon et Belaisch-Allart, 2005].
- **Poids extrêmes :** que ce soit l'excès de poids (obésité) ou la maigreur excessive (anorexie) chez la femme, ils entraînent des troubles de l'ovulation avec aménorrhée ou oligo-aménorrhée [Stewart et al, 1990], diminuant ainsi la fertilité.
- **L'alimentation :** selon des données récentes, le statut nutritionnel d'une femme et son régime alimentaire auraient un rôle dans la fertilité. Des modèles diététiques spécifiques, riches en acides-gras oméga-3 et contenant des micronutriments, comme la vitamine D, ont révélé un impact sur la fertilité [Mmbaga et Luk, 2012].

2

Chapitre

- MÉDICAMENTS ET INFERTILITÉ

1

2

A. MÉDICAMENTS POUR LE BLOCAGE DE L'HYPOPHYSE : LES ANALOGUES DE LA GnRH

A-1 Les agonistes de la GnRH :

Les agonistes agissent en continu sur les récepteurs hypophysaires de la LH-RH qui, à l'état naturel, est sécrétée de façon pulsatile. Au cours de la première phase, il y a une libération massive de LH et de FSH. C'est ce que l'on appelle l'effet flare-up. Si cet effet peut être utilisé pour optimiser les effets de la stimulation dans certaines situations cliniques, en général elle en retarde d'autant son efficacité. La deuxième phase entraîne un effondrement des sécrétions de gonadotrophines, c'est ce que l'on appelle la désensibilisation. En effet, il faudra attendre au moins une dizaine de jours pour obtenir une désensibilisation, mettant l'hypophyse et par voie de conséquence l'ovaire au repos [Eibschitz et al, 1986]

Enfin, à partir de la troisième phase permet la programmation du démarrage de la stimulation et donc de l'ovulation. Ce facteur est primordial pour décider et choisir le jour du déclenchement [Eibschitz et al, 1986].

Grace à la programmation et aux excellents résultats obtenus relativement rapidement, l'utilisation des agonistes s'est largement imposée dans tous les centres d'AMP. Les agonistes ou analogues du GnRH ont été les premiers à être utilisés en clinique dans les années 1980 [Rizk et Smitz, 1992]

Les agonistes du GnRH ont connu une évolution favorable quant à leur galénique avec la mise au point de formes injectable et intranasale (qui reste d'un usage confidentiel en France). Les formes injectables sont à effet immédiat ou bien retardé.

Les plus communément utilisés sont le Decapeptyl Retard 3 mgR, le Decapeptyl quotidien à 0,1 mg, le GonapeptylR 3,75 mg très récemment et la buseriline par voie sous-cutanée ou le SynarelR qui, lui, est utilisé par voie nasale mais reste peu prescrit en France. [Rizk et Smitz, 1992].

A-2 Les antagonistes du GnRH :

C'est dans ce contexte que l'arrivée des antagonistes de la GnRH était très attendue. Ils agissent également en continu sur les récepteurs de la GnRH, mais ont une action immédiate, ce qui a pour effet d'entraîner une chute des taux de FSH et de LH dès la première injection [Albano et al, 1997].

Dans ces conditions, puisqu'il n'est pas nécessaire d'attendre la phase de désensibilisation comme les agonistes, ils sont utilisés en moyenne ou fin de phase folliculaire

Au moment où le risque d'ovulation prématurée est possible. Ils sont même capables d'interrompre un pic prématuré de LH qui débute. Deux composés différents sont disponibles : le cetrorelix (CetrotideR, Serono), et le ganirelix (OrgalutranR ou AntagonR, Organon). [Albano et al, 1997]

Dans le protocole dose unique, une dose plus importante (3 mg) est injectée en fin de phase folliculaire au moment du risque le plus important de pic de LH [Olivennes et al, 1995].

B. LES MÉDICAMENTS DE LA STIMULATION OVARIENNE :

La stimulation ovarienne : c'est quoi ?

Des hormones, appelées gonadotrophines, la LH et la FSH, permettent l'ovulation. C'est la LH qui déclenche le processus, mais un équilibre entre FSH et LH est nécessaire pour obtenir la maturation d'un "follicule ovarien", qui se rompra au moment de l'ovulation pour libérer l'ovule. La sécrétion de FSH et de LH est influencée par d'autres hormones. [SUC et Florence, 2003].

Schématiquement les hormones féminines sont sécrétées à trois niveaux :

- L'ovaire produit les œstrogènes et la progestérone ;
- L'hypophyse, à la base du cerveau sécrète les gonadotrophines : LH et FSH ;
- L'hypothalamus, au-dessus de l'hypophyse, sécrète la GnRH.

Ces trois étages communiquent entre eux, la GnRH modulant la sécrétion des gonadotrophines, qui, elles-mêmes, régulent la sécrétion des hormones sexuelles par l'ovaire. Les estrogènes freinent en retour la sécrétion de la GnRH, de la LH et de la FSH. [SUC et Florence, 2003].

La stimulation ovarienne peut donc agir sur ces trois niveaux et ainsi s'adapter au profil de chaque femme souffrant d'infertilité.

Il existe deux types de stimulation :

- La stimulation ovarienne simple qui est indiquée en cas de troubles de l'ovulation.
- La stimulation ovarienne dans le cadre d'un AMP (assistance médicale à la procréation) en vue d'une insémination artificielle ou d'une fécondation in vitro. [SUC et Florence, 2003].

B-1 Les anti-œstrogènes :**• Citrate de clomifène**

Bien que conçu en 1956 et ayant fait l'objet de plus de 8 000 publications, le citrate de clomifène reste encore mystérieux de par certains de ses mécanismes d'action. Son intérêt clinique n'est cependant pas contestable et il est considéré à juste titre comme le premier agent thérapeutique à recommander dans l'induction d'ovulation. Néanmoins, ses effets secondaires ne doivent pas être méconnus et impliquent certaines précautions lors de sa prescription.

• Structure chimique et mécanisme d'action

Le clomifène appartient à la famille des « triphenylethylènes », composés chimiques qui interagissent avec les récepteurs des œstrogènes. La nature de l'effet exercé est le plus souvent de type antagoniste (antiœstrogène). [Thibault, Noémie, 2012].

Le citrate de clomifène agit de façon quasi physiologique en initiant artificiellement la séquence des événements hormonaux qui se succèdent au cours de la phase inter cycle.

En tant qu'antiœstrogène, l'effet classique du citrate de clomifène est d'inhiber le rétrocontrôle négatif qu'exerce l'œstradiol sur la sécrétion de FSH et donc d'imiter les effets physiologiques de sa chute en fin de phase lutéale. Cela suppose d'une part l'accélération de la pulsativité de la GnRH (*via* des mécanismes encore incertains) et, d'autre part, un effet direct sur l'hypophyse dont l'existence est soupçonnée par des expériences sur culture hypophysaire.

L'administration de citrate de clomifène initie une élévation rapide des taux de FSH telle qu'elle se produit au cours d'une période inter-cycle naturelle, suivie d'une montée des taux d'inhibine B. Des lors, les taux de FSH vont ensuite diminuer avant même la fin de la séquence thérapeutique qui dure habituellement 5 jours.

Cependant, le mimétisme avec la phase inter cycle naturelle n'est pas parfait car le citrate de clomifène induit de façon concomitante une élévation de la sécrétion de LH, pouvant parfois être délétère sur la maturation folliculaire et ovocytaire car elle se prolonge volontiers au-delà de la séquence thérapeutique. Son action au niveau de l'utérus se situe à deux niveaux :

- réduction de la sécrétion de mucus cervical observée de longue date en clinique.
- effets endométriaux : développement irrégulier de l'endomètre avec œdème du stroma responsable d'une asynchronie de maturation pouvant perturber le processus d'implantation. Si ces effets utérins sont probablement le fait d'une action antiœstrogénique du citrate de clomifène, on ne peut exclure qu'il puisse être lié à un effet propre de la molécule. [Thibault et Noémie, 2012]

- **Effets secondaires :**

Des effets secondaires mineurs ont été décrits après administration de citrate de clomifène, tels des troubles visuels qui peuvent être gênants mais tout à fait réversibles. En fait, une des préoccupations principales, plus récemment mise en évidence, se situe dans le risque potentiel d'induire un cancer ovarien ou une tumeur épithéliale « border line » de l'ovaire. Il est particulièrement recommandé au prescripteur de ne pas prolonger l'utilisation de citrate de clomifène au-delà de 6 à 9 mois, si la grossesse n'est pas obtenue. Il est alors tant d'envisager le recours aux gonadotrophines exogènes. [Thibault et Noémie, 2012]

B-2 Les gonadotrophines

Elles assurent la croissance folliculaire en ayant pour but d'obtenir un ou plusieurs ovocytes de qualité. Les gonadotrophines utilisées en thérapeutique sont d'origine urinaire ou produites par génie génétique.

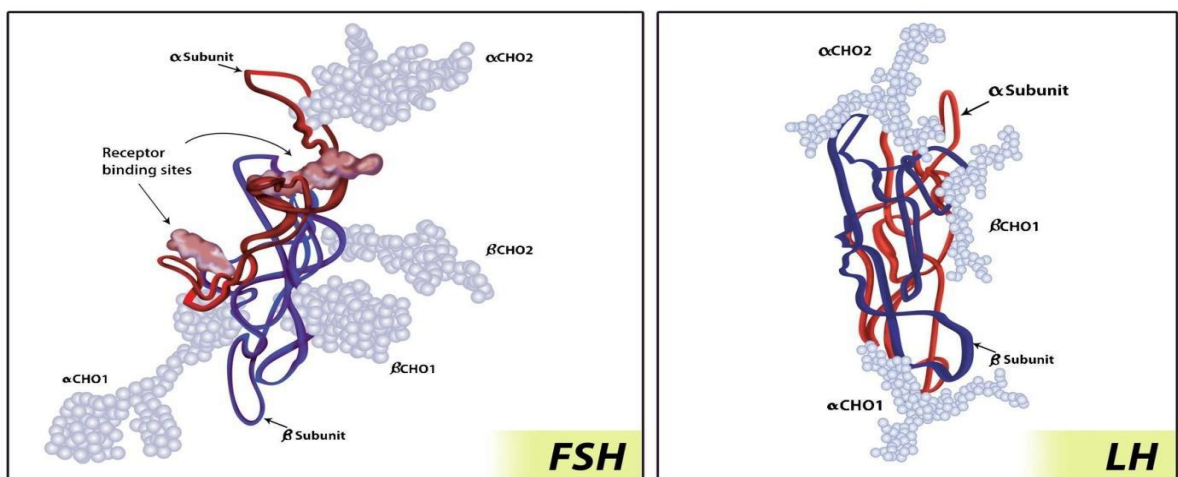


Figure 3: Représentation moléculaire des gonadotrophines FSH et LH [Leão et al, 2014]

Les sous-unités alpha et bêta sont représentées par des brins, respectivement rouge et bleu, alors que les chaînes glucidiques sont représentées par des boules bleu clair.

La FSH est une glycoprotéine composée de deux sous-unités, la sous-unité alpha et la sous-unité bêta. Il y a quatre sites de fixation d'hydrates de carbone, deux dans chaque sous-unité.

La LH est une glycoprotéine avec deux sous-unités, la sous-unité alpha, qui est similaire à la FSH, avec deux sites de fixation d'hydrates de carbone, et la sous-unité bêta avec un seul site de liaison d'hydrate de carbone.

Dans cette partie les différentes gonadotrophines utilisées en thérapeutique sont traitées : la FSH urinaire, la FSH produite par génie génétique, la LH et les spécialités regroupant les deux [Leão et al, 2014]

B-2-1 Gonadotrophines urinaires ou HMG :

- **Mécanisme d'action :**

Les gonadotrophines agissent, comme leurs homologues endogènes, directement au niveau des follicules ovariens possédant leurs récepteurs.

Elles assurent la croissance folliculaire afin d'obtenir un ou plusieurs ovocytes de qualité. Elles peuvent donc être utilisées dans tous les troubles de l'ovulation dès lors qu'il existe des follicules antraux (possédant les récepteurs) et sont inefficaces en cas d'insuffisance ovarienne.

En phase folliculaire précoce, la FSH induit l'activité aromatasase de la granulosa permettant à celle-ci de convertir les androgènes, sécrétés par la thèque interne sous l'action de LH, en œstrogènes. La FSH stimule la croissance folliculaire et auto-amplifie son action par l'augmentation du nombre de ses récepteurs.

La concentration en FSH a une influence essentielle sur le déclenchement et la durée du développement folliculaire, ainsi que sur le nombre de follicules parvenant à maturité.

En phase folliculaire tardive, la FSH induit les récepteurs à la LH dans les cellules de la granulosa. La LH, en se fixant sur ses récepteurs, stimule la production d'œstrogènes par le ou les follicules en croissance. Par synergie et complémentarité avec la FSH, elle contribue au développement et à la maturation du complexe folliculo-ovocytaire. Ainsi, la LH participe à la dernière étape de la maturation folliculaire qui aboutit par l'ovulation et la formation du corps jaune.

En phase lutéale, la LH est nécessaire au maintien du corps jaune progestatif et à la sécrétion de progestérone.

La FSH peut donc à elle seule assurer une maturation folliculaire complète ; toutefois la LH a une action positive sur l'étape finale de la maturation [Empeaire, 2013].

- **Indication :**

Les follitropines sont indiquées pour le traitement de l'infertilité féminine dans les situations cliniques suivantes :

- _ Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène ;

_ Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation. Actuellement les recommandations concernant les gonadotrophines (émises par l'ANSM) préconisent que les gonadotrophines à base de FSH soient utilisées dans :

_ 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 intra-cytoplasmique de spermatozoïde [Empeiraire, 2013].

- **Contre-indications :**

Les gonadostimulines ne doivent pas être utilisées en cas de :

- _ Tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires ;
- _ Cancer de l'ovaire, de l'utérus ou du sein ;
- _ D'ovaire hypertrophié ou kyste non imputable à un syndrome des ovaires polykystiques ;
- _ D'hémorragie gynécologique d'étiologie inconnue ;
- _ Hypersensibilité aux gonadostimulines ou à l'un des excipients contenus dans ces préparations.

Par ailleurs, s'il est estimé qu'une réponse efficace au traitement ne sera pas obtenue (insuffisance ovarienne primaire, fibrome utérin empêchant une éventuelle grossesse...), les gonadostimulines seront aussi contre-indiquées [Empeiraire, 2013].

- **Prescription, délivrance et prise en charge :**

Toutes les gonadotrophines nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement et leur prescription est réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique, en endocrinologie et métabolisme ou en urologie [Empeiraire, 2013].

B-3 Comparaison des gonadotrophines

Les gonadotrophines actuellement utilisées n'ont pas la même composition, la même origine ni le même coût. Alors quelle gonadotrophine choisir ?

Tout d'abord, toutes les gonadotrophines utilisées sont susceptibles d'induire des réactions inflammatoires ou allergiques. Toutefois les gonadotrophines urinaires contiennent des protéines parasites qui augmentent les risques d'allergies, alors que les gonadotrophines recombinantes en sont dépourvues. Les risques de syndrome d'hyperstimulation ovarienne existent avec toutes les gonadotrophines.

De nombreuses études ont été menées afin de déterminer s'il y avait des différences d'efficacité entre les deux types de gonadotrophines à activité FSH seule. Ces études sont contradictoires. En effet certaines études ne montrent pas de différence d'efficacité [**AL-Inany et al, 2003 ; Gelder P, 2010 ; Balen et al, 2007**] certaines montrent plus d'embryons de grade 1 sous FSH urinaire [**Selman et al, 2002**] alors que d'autres concluent en faveur de la FSH recombinante [**Cheon et al, 2004 ; Huang et al, 2004**]

D'autres travaux s'accordent pour affirmer que le nombre d'ovocytes obtenus avec les FSH recombinantes est supérieur à celui obtenu avec les urinaires. Les produits recombinants ont globalement une durée de stimulation plus courte avec moins d'ampoules utilisées, plus d'ovocytes recueillis, une meilleure qualité des ovocytes, plus d'embryons congelés et plus de grossesses après transfert des embryons frais et congelés. Cependant le coût des gonadotrophines recombinantes est supérieur à celui des urinaires [**OUT et al, 1995**]

La comparaison entre les gonadotrophines à activité mixte HMG hautement purifiées et les FSH recombinantes a également été effectuée par de nombreuses études. Les données de la littérature sont très partagées : en faveur de la FSH recombinante [**Trew et al, 2010 ; Lehert P et al, 2010**] ne montrant pas de différence [**Nahuis Marleen et al, 2009**] ou en faveur de l'hMG [**Coomarasamy A et al, 2008**] Globalement les deux types de produits montrent donc peu de différences en termes d'efficacité et de coût

Cependant la plus grande inquiétude actuelle concerne le risque de transmission de maladies à prions, telles que l'encéphalopathie spongiforme transmissible. En effet une étude récente a mis en évidence la présence de protéine prion dans l'urine et dans les préparations de gonadotrophines extractives [**Van Dorselaer et al, 2011**]

A la suite de cette publication scientifique l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenu ANSM depuis) et l'Agence de la biomédecine ont réalisé une analyse conjointe du risque d'utilisation des hormones gonadotrophines d'origine urinaire en particulier en ce qui concerne la transmission d'agents infectieux non conventionnels du type protéine prion [**ANSM, 2012**] Cette analyse globale conclut à l'absence d'éléments de nature à remettre en cause le niveau de sécurité des hormones extractives et les pratiques médicales actuelles.

B. LES MÉDICAMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION :**C-1 Critères de déclenchement de l'ovulation :**

Le déclenchement de l'ovulation ne peut s'inscrire évidemment que dans un contexte de monitoring hormonal et échographique permettant de programmer idéalement le test post-coïtal, l'insémination intra-utérine ou la ponction ovocytaire [Zorn, 2006].

Les critères de déclenchement reposent donc sur des données biologiques (taux d'œstradiol par follicule mature) et échographiques (diamètre folliculaire) [Zorn, 2006].

D'autres données échographiques pourraient préjuger du pronostic implantatoire (aspect, épaisseur, echogenicité, vascularisation de l'endomètre, vascularisation des follicules, Doppler utérin) [Zorn, 2006].

Les résultats conceptionnels sont comparables quel que soit le moment de l'insémination intra-utérine entre la 28e et la 48e heure post-hCG. Les taux de succès étant significativement inférieurs pour des inséminations plus précoces [Zorn, 2006].

En FIV, la ponction ovocytaire est réalisée environ 36 à 40 heures après l'injection, avant l'ovulation [Zorn, 2006].

Il n'existe pas de critères consensuels en ce qui concerne le jour du déclenchement. Ce qui est communément admis est un déclenchement pas avant le 10e jour du cycle, temps nécessaire à une maturation cytoplasmique de l'ovocyte. Chaque équipe a ses propres critères de déclenchement comprenant le jour du cycle, le nombre de follicules et leur taille, le taux d'œstradiol voire de progestérone, le démarrage spontané d'une élévation de LH et les résultats des traitements antérieurs s'ils existent [Zorn, 2006].

C-2 L'hormone chorionique gonadotrope : HCG :

Pour déclencher l'ovulation en thérapeutique, c'est à l'hormone chorionique gonadotrope extraite des urines de femmes enceinte (μ HCG) que l'on s'est adressé dès les débuts de la stimulation ovulatoire. Plus récemment une hormone chorionique gonadotrope recombinante a été synthétisée et est aujourd'hui celle qui est le plus couramment utilisée. La LH n'ayant pratiquement jamais été disponible de façon isolée, ce sont ces deux HCG (extractive et recombinante) que l'on utilise pour déclencher l'ovulation.

L'HCG a la particularité de mimer les effets de la LH puisqu'elle a une spécificité stricte pour le récepteur LH [Zorn, 2006]

- **Mécanisme d'action**

La choriogonadotropine se lie aux cellules de la thèque (et de la granulosa) de l'ovaire, par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire commun avec l'hormone lutéinisante, le récepteur LH/HCG. L'activité pharmacodynamique principale chez la femme est la reprise de la méiose de l'ovocyte, la rupture folliculaire (ovulation), la formation du corps jaune et la production de progestérone et d'œstradiol par le corps jaune. L'HCG, agissant comme substitut de libération de la LH, est utilisée pour déclencher la maturation folliculaire finale, l'ovulation et ainsi que la lutéinisation précoce en permettant le développement du corps jaune et la stimulation de la sécrétion de progestérone. [Zorn, 2006]

- **Indications**

L'HCG est indiquée pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire dans :

- le traitement des femmes adultes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation ;
- le traitement des femmes adultes anovulatoires ou oligo-ovulatoires. [Zorn, 2006].

- **Effets indésirables**

La choriogonadotropine α produit autant d'effets indésirables que la gonadotrophine chorionique d'origine urinaire. Ayant une demi-vie plus longue (environ 30 heures) que la LH endogène, elle présente un risque accru d'hyperstimulation ovarienne.

D'autres effets indésirables sont rapportés comme :

- une réaction au site d'injection ;
- des céphalées ;
- des vomissements, nausées, douleurs abdominales, diarrhées ;
- des douleurs mammaires ;
- de la fatigue. [Zorn, 2006].

D. LES MÉDICAMENTS DU SOUTIEN DE LA PHASE LUTÉALE

La phase lutéale s'étend du déclenchement de l'ovulation jusqu'à l'arrivée des règles ou à un début de grossesse. Après l'ovulation, le corps jaune sécrète de l'œstradiol et de la progestérone sous l'effet d'une stimulation pulsatile de LH plus lente (3 à 5 pulsations/24

heures) qu'en phase folliculaire (toutes les 90 minutes). En cas de grossesse, l'HCG sécrétée par le sac embryonnaire maintient la trophicité du corps jaune et stimule la sécrétion des deux stéroïdes.

Entre la 5^{ème} et la 7^{ème} semaine de grossesse, le placenta prend le relais. Une phase lutéale déficiente est donc de nature à compromettre les chances de grossesse. Cette insuffisance lutéale est avérée au cours des cycles de stimulation multifolliculaire sous analogues de la GnRH. En effet ils entraînent un blocage de l'hypophyse et donc du pic LH. L'absence de ce pic induit une insuffisance du corps jaune (production insuffisante de progestérone et d'œstrogènes) se traduisant par un défaut de qualité de l'endomètre. [Dorosz, 2011]

D-1 Les médicaments du soutien de la phase lutéale

Deux thérapeutiques sont utilisées pour soutenir la phase lutéale : l'HCG et la progestérone.

- **L'HCG**

L'HCG est indiquée à la fois pour le déclenchement de l'ovulation et pour son action de lutéinisation. L'HCG se fixe sur les récepteurs LH/HCG des cellules lutéales et stimule la sécrétion d'œstradiol et de progestérone. La poursuite de l'administration d'HCG pendant la phase post-ovulatoire représente un soutien lutéal très efficace. L'inconvénient majeur du soutien par l'hCG est le risque significativement accru d'hyperstimulation ovarienne. [CNHIM, 2013].

- **La progestérone**

C'est elle qui assure le soutien lutéal de la quasi-totalité des cycles FIV, avec une efficacité équivalente quelque soit la voie d'administration, même si la voie vaginale reste la voie la plus utilisée. Il existe :

- la progestérone naturelle micronisée par voie vaginale (ou orale) ;
- la progestérone injectable IM ;
- la dydrogestérone per os :

Ces spécialités ont les mêmes propriétés que la progestérone naturelle, en particulier gestagène en permettant la nidation de l'œuf, son maintien et son développement ; et antiœstrogène qui limite l'hyper-œstrogène due à la stimulation ovarienne. [CNHIM, 2013]

Les indications de la progestérone par voie vaginale sont :

- Substitution en progestérone au cours des insuffisances ovariennes ou des déficits complets des femmes ovarioprives (dons d'ovocytes).
- Supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV).
- Supplémentation de la phase lutéale au cours de cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire, notamment par dysovulation.

En cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^{ième} semaine de grossesse. [CNHIM, 2013]

Matériels

Et

Méthodes

1

2



A. Objectif de l'étude :

L'objectif de cette étude était d'analyser le rôle et l'impact du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'infertilité féminine, afin d'apporter des éclaircissements sur la connaissance des pharmaciens sur l'infertilité et ses traitements, leur relation avec les femmes infertile et les conseils qu'ils peuvent leur apporter.

B. Endroit et durée de l'étude :

L'étude s'est déroulée au niveau de la willaya de Sidi Bel Abbes, de décembre 2019 à février 2020

Pendant cette période le questionnaire a été distribué à 80 officines de la willaya.

C. Collecte des données :

Les données de l'étude ont été collectées grâce à un questionnaire établi spécialement pour répondre à l'objectif de recherche,

Ce questionnaire se focaliser sur 3 aspects principaux :

- La description de l'officine
- Les connaissances des pharmaciens sur l'infertilité féminine, ses traitements, et leurs effets secondaires
- La présence d'une demande de la part des pharmaciens d'officine pour la mise en place de formations dans ce domaine

Le questionnaire a été préparé en étant simple et concis, afin d'optimiser un bon nombre de réponse et ainsi, obtenir des données suffisamment informatives et interprétables.

Le choix était laissé au pharmacien pour répondre au questionnaire ou non.

D. L'échantillon d'étude :

Afin d'avoir un échantillon varié et un maximum d'information, le questionnaire a été distribué dans un groupe de régions différentes en termes de population, en particulier :

La campagne (<2000 personnes), les régions semi-rurale (entre 2000 et 10000 personnes), et les zones urbaines (> 10000 personnes).

E. Analyse des données :

Les données collectées ont été analysés avec le logiciel IBM SPSS version 25, les analyses statistiques utilisées sont principalement les statistiques descriptives, les pourcentages de réponses pour chaque question ont été calculés.

Les résultats sont donnés en forme de tableaux, histogrammes et diagrammes en secteur.

Résultat

1

2



I-DESCRIPTION DE L'OFFICINE :**A. Répartition selon le nombre de réponses au questionnaire**

Au cours de la période d'étude, 80 pharmaciens d'officine de la région de Sidi Bel Abbès ont été questionnés, 70 ont accepté de répondre au questionnaire, donnant un pourcentage de réponse de 87.7% (Figure 05).

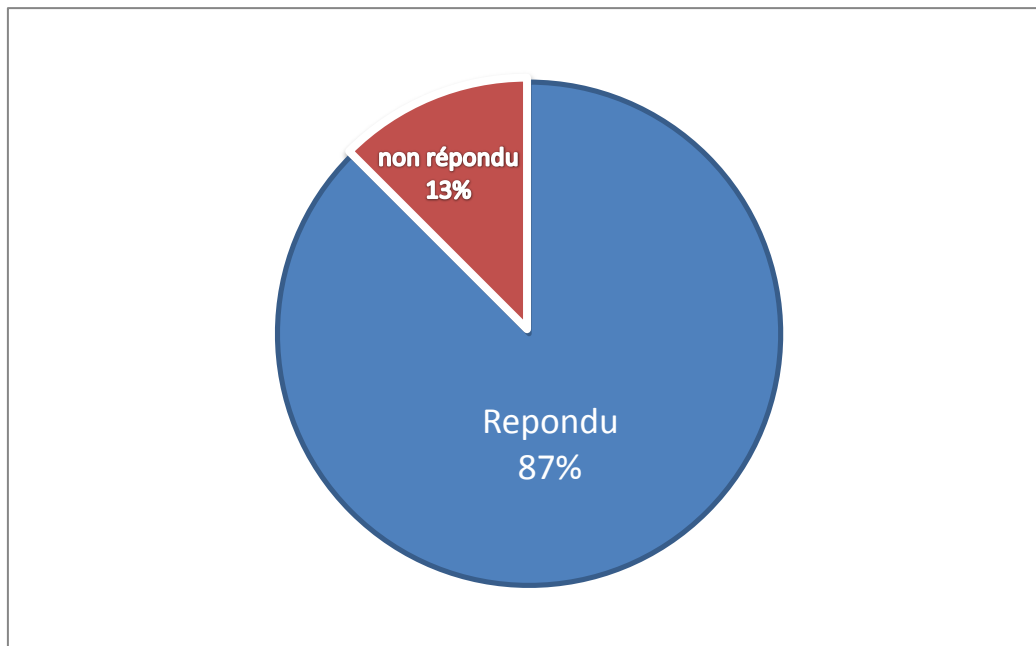


Figure 5 : Pourcentage des pharmaciens ayant répondu aux questionnaires

B. Répartition selon les caractéristiques de la pharmacie

Parmi les pharmaciens questionnés la majorité était des hommes avec 52,9 %, pour l'emplacement 44,3% se trouvait dans un milieu urbain, La plupart des pharmacies sont proches des médecins spécialistes en gynécologie avec 55,7%, et des médecins généraliste avec 42,9% (Tableau 01).

Tableau 01 : Répartition des pharmaciens selon les caractéristiques de leur officine

Paramètre		N	%
Sexe	Homme	37	52,9
	Femme	33	47,1
Emplacement de l'officine	Rural (<2000 habitants)	10	14,3
	Semi-rural (entre 2000 et 10 000 habitants)	29	41,4
	Urbain (> 10 000 habitants), centre-ville	31	44,3
A Proximité d'un médecin spécialiste en gynécologie	1Km	39	55,7
	5Km	22	31,4
	10Km	6	8,6
	Plus de 10 Km	3	4,3
Environnement médical	Médecins généralistes	30	42,9
	Gynécologue	15	21,4
	Hôpital	25	35,7

C. Répartition des pharmacies selon leur délivrance d'ordonnance contre l'infertilité

La grande majorité des pharmaciens ont déjà délivré une ordonnance contre l'infertilité féminine avec 80 % (Figure 06).

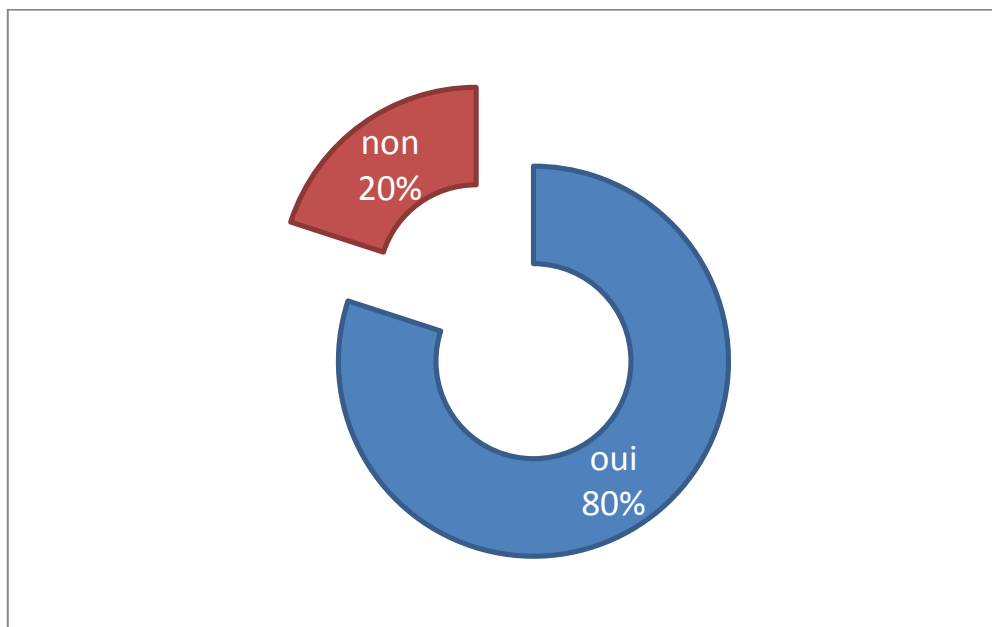


Figure 06 : Répartition des pharmacies selon leurs délivrances d'ordonnance contre l'infertilité.

D. Répartition selon la fréquence de délivrance

La fréquence de délivrance d'ordonnance contre l'infertilité la plus retrouvée était de 38% (plusieurs fois par mois et plus) (Figure 07).

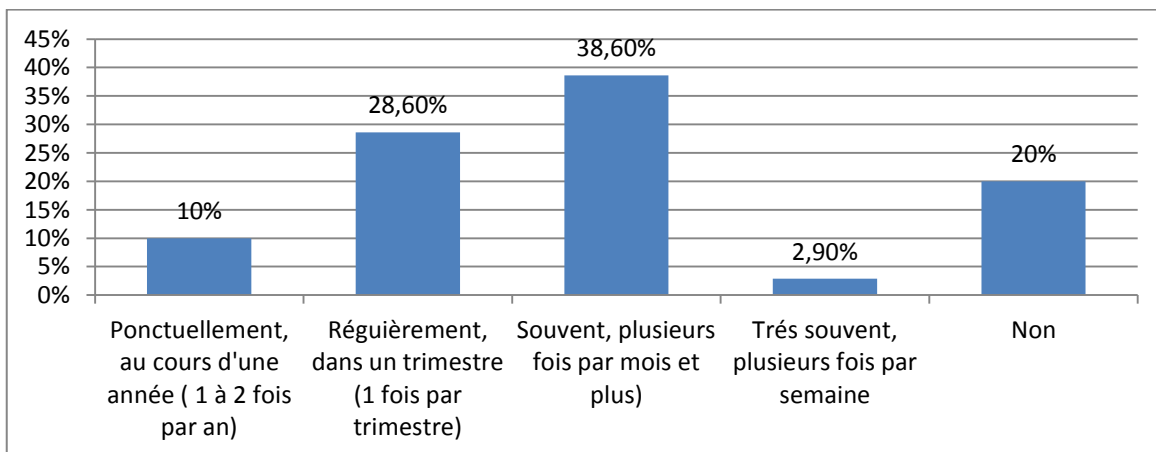


Figure 07 : Répartition selon la fréquence de délivrance

E. Répartition selon le type d'infertilités le plus rencontré

Concernant le type d'infertilité c'était l'infertilité primaire qui était la plus retrouvée avec 73% plus et la secondaire avec 27% (Figure 08).

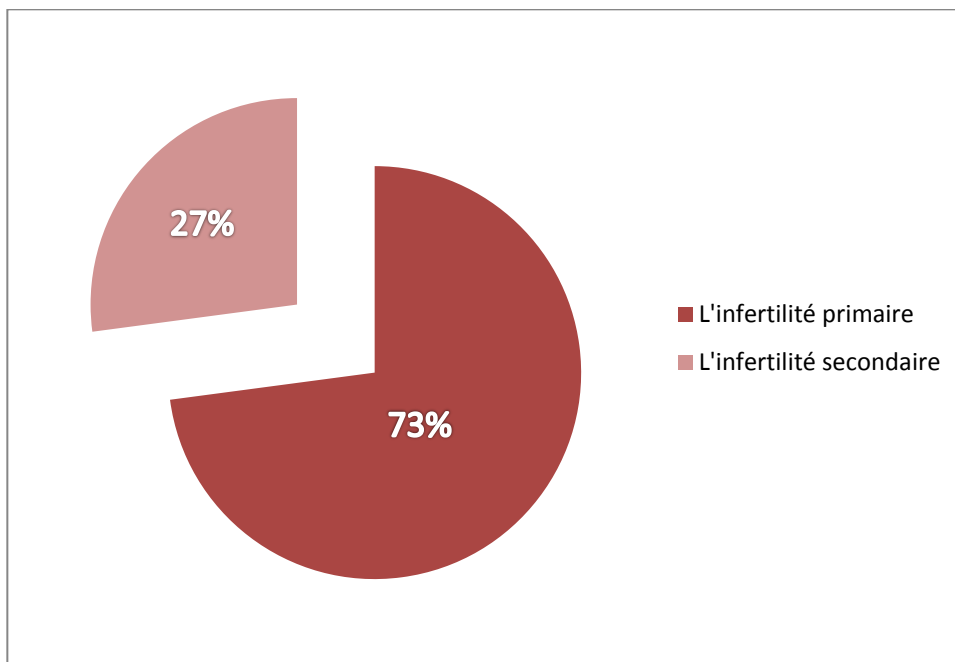


Figure 08 : Répartition selon le type d'infertilités le plus rencontré

F. Répartition selon le type de prescription le plus souvent retrouvé

Le type de prescription le plus souvent retrouvé avec pourcentage 72,9% est l'association d'un inducteur de l'ovulation et d'une gonadotrophine chorionique pour le déclenchement de l'ovulation (Figure 09).

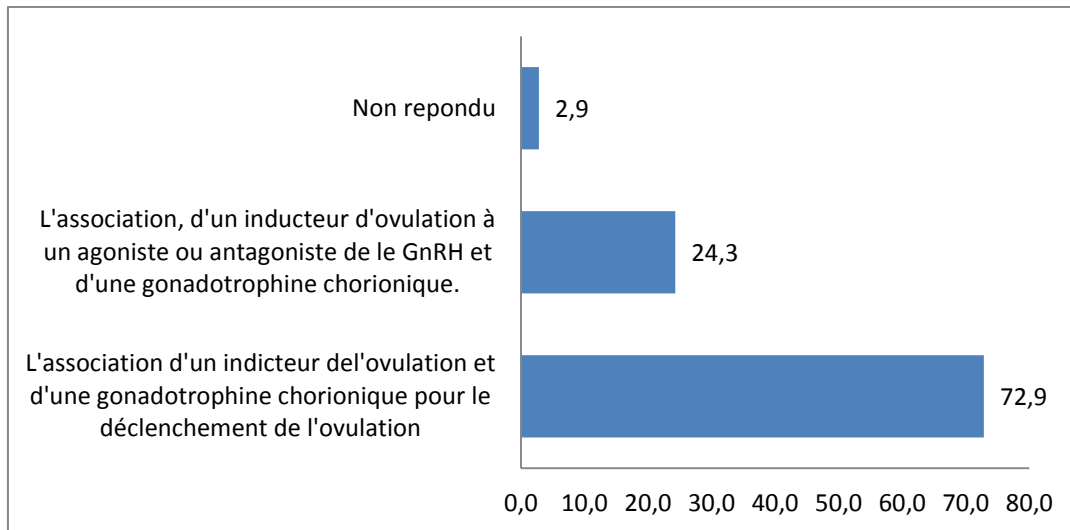


Figure 09 : Répartition selon le type de prescription le plus souvent retrouvé

II- CONNAISSANCES DES PHARMACIENS SUR L'INFERTILITE FEMININE ET SES TRAITEMENTS :

G. Répartition des pharmaciens selon leur rapport au traitement contre infertilités :

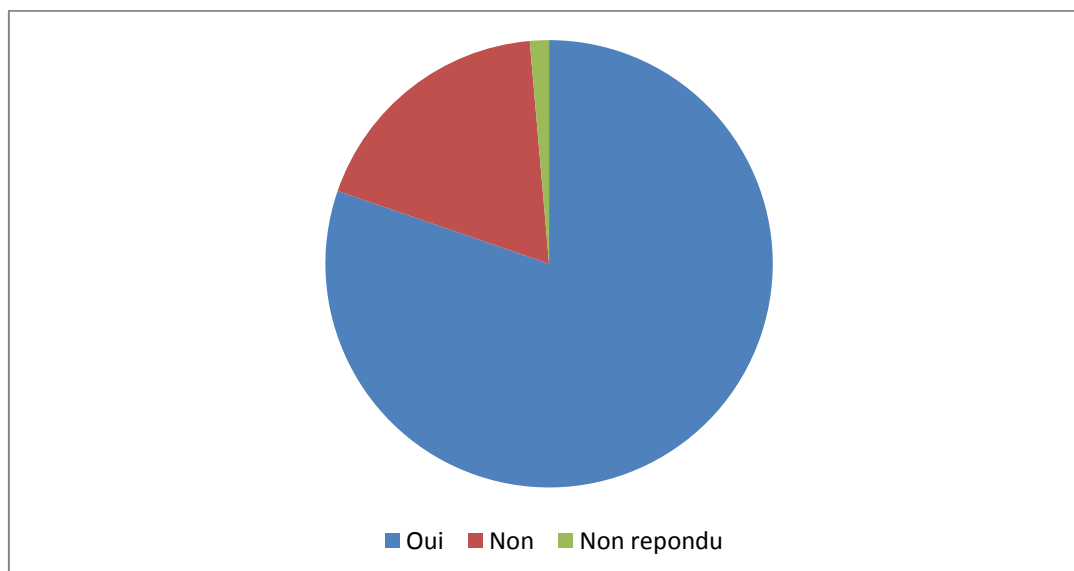
Concernant le rapport au traitement contre infertilités, la majorité de pharmacies avaient disent être à l'aise avec ces traitements en rapport à l'aspect anatomique et physiologique avec pourcentage de 74,3%, 85,7% de pharmacologie, 78,6% avec les modalités de dispensation et 65,7 % avec les principaux effets secondaires (Tableau 02).

Tableau 02 : Répartition des pharmaciens selon leur rapport au traitement contre infertilités

Vous sentez vous-alaise avec ce type de traitement en rapport à l'aspect		N	%
Anatomie et physiologie	Oui	52	74,3
	Non	17	24,3
	Non répondu	1	1,4
Pharmacologie	Oui	60	85,7
	Non	7	10,0
	Non répondu	3	4,3
Modalités de dispensation	Oui	55	78,6
	Non	11	15,7
	Non répondu	4	5,7
Principaux effets secondaire	Oui	46	65,7
	Non	23	32,9
	Non répondu	1	1,4

H. Répartition des pharmaciens selon les problèmes rencontrés :

80% des pharmaciens ont déjà rencontré un problème lors de la délivrance d'un traitement pour infertilité (Figure 10).

**Figure 10** : Répartition des pharmaciens selon les problèmes rencontrés

I. Répartition des pharmaciens en fonction de leur rapport aux patientes :

I-1 Les patientes semblent-elle en attente de conseils :

Parmi les pharmaciens questionnés la majorité sont d'accord avec cette proposition, 80% d'entre eux estiment que les patientes semblent en attente de conseils sur leur problème d'infertilité et leur traitement (Figure 11).

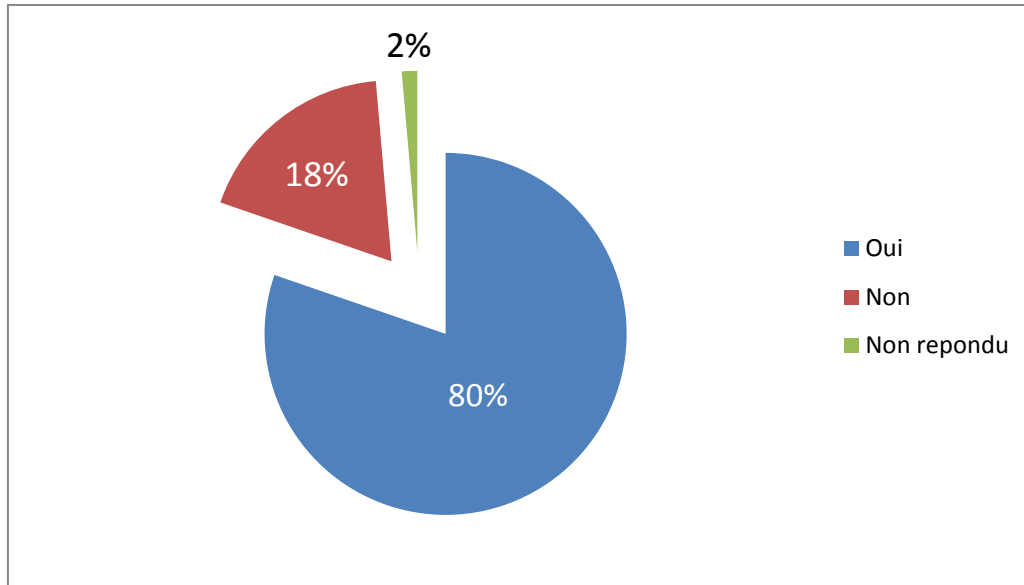


Figure 11 : Répartition selon les femmes en attente de conseil.

I-2 Les questions posées concernent :

67,7% des questions posées par les patientes portent sur les traitements médicamenteux (posologie, mode d'administration, effets secondaires) (Figure 12).

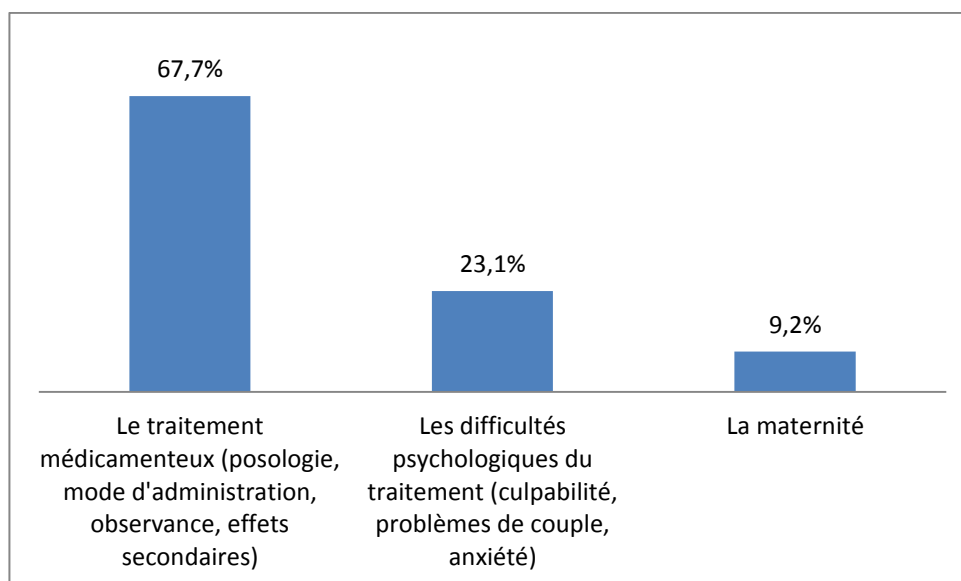


Figure 12 : Répartition selon les questions posées par les patientes.

J. Répartition des pharmaciens en fonction de leur connaissance des recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité :

80% des pharmaciens offrent des recommandations hygiéno-diététiques aux patientes venant pour traitement contre l'infertilité (Figure 13).

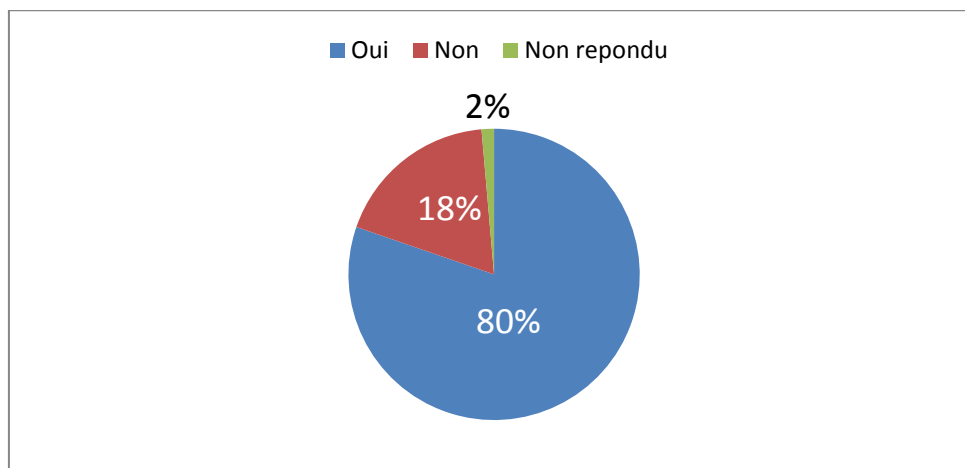


Figure 13 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur connaissance des recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité

III- LE RAPPORT DES PHARMACIENS A UNE FORMATION SUR L'INFERTILITE :**K. Répartition des pharmaciens selon leur avis sur une formation orienté sur l'infertilité et ses traitements :**

La majorité des pharmaciens 81% sont d'accord avec le fait de suivre une formation orientée sur l'infertilité et ses traitements pour améliorer leurs connaissances dans ce domaine (Figure 14).

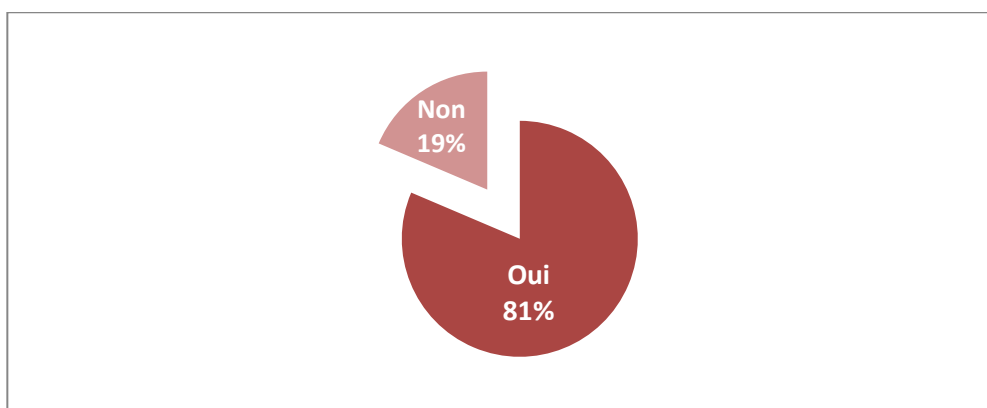


Figure 14 : Répartition des pharmaciens selon leur avis sur une formation orienté sur l'infertilité et ses traitements

K-1 Les points à aborder :

Concernant la formation de l'équipe officinale sur l'infertilité et ses traitements les pharmaciens questionnés étaient majoritairement d'accord avec une formation axée sur les médicaments de l'infertilité avec 52,9%, et les différents bilans d'infertilité que ça soit féminin ou masculin avec 45,7% (Tableau 03).

Tableau 03 : répartition des réponses selon les points à aborder dans la formation

Points à aborder		N	%
Physiopathologie de la fertilité	Oui	26	37,1
	Non	32	45,7
	Non répondu	12	17,1
Les facteurs de risques de l'infertilité	Oui	32	44,3
	Non	26	38,6
	Non répondu	12	17,1
Les bilans d'infertilité (chez l'homme et la femme)	Oui	32	45,7
	Non	26	37,1
	Non répondu	12	17,1
Les médicaments de l'infertilité (molécules, posologie, effets secondaire, ...)	Oui	37	52,9
	Non	21	30,0
	Non répondu	12	17,1
Les résultats de la médecine de la procréation	Oui	19	27,1
	Non	39	55,7
	Non répondu	12	17,1
Les questions éthiques soulevées par la médicalisation du désir d'enfant	Oui	17	24,3
	Non	41	58,6
	Non répondu	12	17,1

Discussion

1

2



Les rôles et les responsabilités des pharmaciens évoluent rapidement dans l'environnement actuel des soins de santé [Scott A et al, 2007]. En particulier pour les patients souffrant de maladies chroniques comme le diabète [Krass I et al, 2009]. Les maladies cardiovasculaires ou rénales [Parham R et al, 2009 ; Morrow DG et al, 2007]. Les maux de tête [Wenzel RG et al, 2007] l'asthme [Saini B et al, 2008] la polyarthrite rhumatoïde [Garfield S et al, 2007] ou les maladies psychiatriques [Finley PR et al, 2003]. La relation patiente - pharmacien représente une opportunité unique d'améliorer la prestation de soins de santé et de faciliter le travail d'autres prestataires.

Alors que les étiologies de l'infertilité ont largement été étudiées [Norman RJ et al, 2007 ; Tariverdian N et al, 2009] la dynamique patient-pharmacien n'a jusqu'à présent pas été spécifiquement étudiée dans un contexte de médecine de la reproduction.

L'objectif de cette étude était d'évaluer cette relation pharmacien-patient et la prise en charge de l'infertilité au niveau de l'officine

Cette enquête a permis d'aboutir à plusieurs conclusions intéressantes.

Les pharmaciens, en général, ont un bon niveau de connaissances sur les plans de traitement et les médicaments pour infertilité.

Les patientes ignorent généralement tous des traitements, suppléments hormonaux et autres médicaments requis pour les cycles d'induction de l'ovulation représentent des facteurs de stress potentiels importants de l'expérience du traitement de l'infertilité. [Sills et al, 2009] ainsi la connaissance des pharmaciens permet de réduire ce stress et mieux guider les patientes dans leurs parcours.

Une méconnaissance du pharmacien sur les différents traitements d'infertilité peut mener à des erreurs qui vont avoir des conséquences désastreuses sur la reproduction si elles ne sont pas découvertes et corrigées, comme cela a été dans des études précédentes [Sills ES, et al 2000]

En ce qui concerne la connaissance des effets indésirables des traitements de l'infertilité, 65% des sondés disent les connaître. Ce chiffre est important mais il devrait être plus élevé pour éviter tout problème.

Ces chiffres montrent un manque d'information des pharmaciens sur ces traitements qui sont généralement très peu abordés pendant le cursus universitaire.

Cela dit ce chiffre est bien plus élevé que celui cité par l'étude de [Moresi, 2013] qui ont trouvé que 52% des pharmaciens questionnés disent connaître ces effets indésirables

Les résultats ont montré que 80% des pharmaciens disent que les patientes sont en attentes de conseils

Ces chiffres montrent que les patientes considèrent le pharmacien comme un interlocuteur privilégié

Ce chiffre est bien plus élevé à celui identifié par l'étude de [Moresi, 2013] qui ont trouvé que seulement 51% des pharmaciens disent avoir des patientes qui leur demandent conseils.

La façon dont les patients infertiles choisissent une pharmacie particulière est une question complexe, et les facteurs influençant le choix de la pharmacie varient selon la région de pratique. Une étude faite à ce sujet a montré après entretiens avec les patientes que la proximité et la commodité sont de loin les considérations la plus importante [Sillis et al, 2009].

Conclusion

1

2



Conclusion générale

Le pharmacien d'officine a un rôle évident à jouer dans la prise en charge de l'infertilité. Pourtant, l'analyse des réponses au questionnaire que nous avons diffusé au niveau de la willaya de Sidi bel Abbés démontre clairement que les pharmaciens semblent dépourvus face aux couples infertiles se présentant à leur officine.

Le rôle du pharmacien d'officine est de délivrer les médicaments nécessaires à la stimulation ovarienne et au déclenchement de l'ovulation. Il joue donc un rôle considérable en conseillant la patiente à propos de l'utilisation de ces médicaments. Il joue également un rôle dans la prévention et l'accompagnement d'éventuels effets indésirables chez la patiente.

Sa proximité avec la patiente et sa disponibilité en font un professionnel de santé de premier ordre.

En effet, l'accompagnement peut bien sûr être médical, mais aussi psychologique face à des couples parfois un peu perdus dans l'envergure de la procédure.

Les recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité ne sont pas toujours assimilées, ainsi que les effets secondaires imputables aux médicaments de la stimulation ovarienne.

Les pharmaciens ne se sentent pas forcément à l'aise pour dialoguer avec les patients. Ils sont même majoritairement favorables à l'existence de formations dans ce domaine, avec une demande s'orientant préférentiellement vers la physiopathologie, les facteurs de risque, le déroulement du bilan féminin et masculin et les médicaments de l'infertilité.

En vue du nombre en croissance constante des couples infertile il semble important de mettre en place des formations destinées aux pharmaciens d'officine sur l'infertilité dans leur secteur afin d'améliorer leurs connaissances sur les définitions relatives à l'infertilité, le déroulement du bilan d'infertilité pour un même couple, ainsi que les différentes techniques d'AMP utilisées à l'heure actuelle, les conseils pour optimiser les chances de grossesse, ceci devrait améliorer le rôle important d'éducation que joue le pharmacien auprès de cette population.

- [1] **Albano C, Smitz J, Camus M.** (1997) Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 67: 917-22
- [2] **AL-inany H, Aboulghar M, Mansour R,** Meta-analysis of recombinant versus urinaryderived FSH: an update. *Human reproduction*: 2003, vol. 18, n°2. – pp305-313.)
- [3] **ANSM** (avant AFSSAPS). Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines. *Recommandations. Actualisations* : Avril 2007
- [4] **Balen A, Platteau p, Nyboe Andersen A,** Highly purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO Groups II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial. *Human reproduction*: 2007, vol. 22, n°7. –pp 1816-1823
- [5] **Berthiller, J., et Sasco, A.-J.,** Smoking (active or passive) in relation to fertility, medically assisted procreation and pregnancy], *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005, vol. 34 Spec No 1, p. 3S47-54.
- [6] **Cheon KW, Byun HK, Yang KM.** Efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in improving oocyte quality in assisted reproductive techniques. *J Reprod Med*: 2004, 49, 9.–pp 733-8.)
- [7] **Chowdhury SH, Cozma AI, Chowdhury JH.** Infertility. Essentials for the Canadian Medical Licensing Exam: Review and Prep for MCCQE Part I. 2nd edition. Wolters Kluwer. Hong Kong. 2017.
- [8] **CHU de Toulouse** (page consultée le 16 octobre 2012). L'infertilité.
- [9] **CNHIM** (Conseil National Hospitalier d'Information sur le Médicament). Inducteurs de l'ovulation et fécondation in vitro. *Evaluation thérapeutique*. 1998
- [10] **Coomarasamy A.** Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*: 2008, Vol.23, 2. –pp 310-315
- [11] **Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM** (2010). "World Health Organization reference values for human semen characteristics". *Hum. Reprod. Update*. 16 (3): 231–45.
- [12] **De Mouzon, J, et Belaisch-Allart, J,** Consequences on women's fecundity and on assisted reproductive technology, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005, vol. 34 Spec No 1, p. 3S112-118.
- [13] **Dorosz Ph.** *Guide Pratique Des Médicaments 2011* (30ième édition). Lonrai : Maloine, 2010. -1892p
- [14] **Edmund S. Sabanegh, Jr.** (20 October 2010). *Male Infertility: Problems and Solutions* . Springer Science & Business Media. pp. 82–83. ISBN 978-1-60761-193-6.

- [15] **Eibschitz I, Belaisch-Allart J, Frydman R** (1986) In vitro fertilization management and results in stimulated cycles with spontaneous LH discharge. *Fertil Steril* 45: 231-4
- [16] **EL Guerrab-Demir Amel**, l'assistance médicale à la procréation: médicaments et prise en charge officinale, université Toulouse III Paul Sabatier faculté des sciences pharmaceutiques, 2014.
- [17] **Empereire Jen-Claude**. Pratique de la stimulation ovulatoire par les gonadotrophines. Paris : 2013-175p.
- [18] **Finley PR, Crismon ML, Rush AJ**. Evaluating the impact of pharmacists in mental health: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1634-44. doi: 10.1592/phco.23.15.1634.31952
- [19] **Garfield S, Smith F, Francis SA, Chalmers C**. Can patients' preferences for involvement in decision-making regarding the use of medicines be predicted? *Patient Educ Couns*. 2007;66:361-7. doi: 10.1016/j.pec.2007.01.012.
- [20] **Gruszka, M., Wilczyński, J., et Nowakowska, D.**, Prevalence of uterine malformations and their impact on fertility, *Ginekol. Pol.*, 2012, vol. 83, p. 517-521.
- [21] Himmel W, Ittner E, Kochen MM, Michelmann HW, Hinney B, Reuter M, Kallerhoff M, Ringert RH (1997). "Voluntary Childlessness and being Childfree" . *British Journal of General Practice*. 47 (415): 111-8. PMC 1312893 . PMID 9101672.
- [22] **Huang FJ, Lan KC, Kung FT**, Human cumulus-free oocyte maturational profile and in vitro developmental potential after stimulation with recombinant versus urinary FSH. *Human Reprod*: 2004, 19. -pp 306 315
- [23] **Jin M, Yu, Y, et Huang. H**, An update on primary ovarian insufficiency, *Sci China Life Sci*, 2012, vol. 55, p. 677-686.
- [24] **Koch, J, Rowan, Rombauts, L, Yazdani, A, Chapman, M, et Johnson, N**, Endometriosis and Infertility - a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence), *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012.
- [25] **Krass I, Delaney C, Glaubitz S, Kanjanarach T**. Measuring patient satisfaction with diabetes disease state management services in community pharmacy. *Res Social Adm Pharm*. 2009;5:31-9.
- [26] **Lansac, J., et Guérif, F., AMP**: l'assistance médicale à la procréation en pratique. Elsevier Masson, 2005.

- [27] "L'assistance Médicale à La Procréation". Le moniteur des pharmacies, Cahier II : formation - ordonnance, 2007, 2680, p. 6-15.
- [28] **Leão, Rogériode Barros F., Sandro C. Esteves, Rogériode Barros F. Leão, et Sandro C. Esteves.** « Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech ». *Clinics* 69, no 4 (2014): 279-93. doi:10.6061/clinics/2014(04)10
- [29] **Lehert P.** Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *Biology and Endocrinology*: 2010, 8,112
- [30] **Makar RS, Toth TL** (2002). "The evaluation of infertility". *Am J Clin Pathol.* 117 (Suppl): S95–103.
- [31] **Maya N. Mascarenhas, Seth R. Flaxman, Ties Boerma, Sheryl Vanderpoel, Gretchen A. Stevens.** National, regional, and global trends in infertility: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLOS Médecine* 9(12): e1001356
- [32] **Michael G.R. Hull, David J. Cahill,** Female infertility, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998, vol. 27, p. 851-876.
- [33] **Mmbaga, N., et Luk, J.,** The impact of preconceptional diet on the outcome of Reproductive treatments, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2012, vol. 24, p. 127-131.
- [34] **Morrow DG, Weiner M, Steinley D, Young J, Murray MD.** Patients' health literacy and experience with instructions: influence preferences for heart failure medication instructions. *J Aging Health.* 2007;19:575–93. doi: 10.1177/0898264307304448.
- [35] **Moresi Charlène,** Le Pharmacien d'Officine face à la prise en charge de l'Infertilité en Lorraine, Université De Lorraine, Faculté De Pharmacie, 2013
- [36] **N. Vervloesem** (page consultée le 16 octobre 2012). Natisens: site d'information sur la procréation médicalement assistée.
- [37] **Nahuis Marleen.** Review of the safety, efficacy, costs and patients acceptability of recombinant follicle-stimulating hormone for injection in assisting ovulation induction in infertile women. *International Journal of Women's Health*: 2009, 1. –pp 205-211.
- [38] **Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE.** Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370:685–97. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2
- [39] **Olivennes, F., Hazout, A., et Frydman, R.,** Assistance médicale à la procréation. Elsevier Masson, 2006.
- [40] **Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P.** (1995) Scheduled administration of GnRH antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 10: 1382-6
- [41] **Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG,** A prospective, randomized, assessor-blind, multicenter study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone in in vitro fertilization. *Human Reprod*: 1995, 10. –pp 2534-2540

- [42] **Paavonen, J, et Eggert-Kruse, W.**, Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction, *Hum. Reprod. Update*, 1999, vol. 5, p. 433-447.
- [43] **Parham R, Riley S, Hutchinson A, Horne R.** Patients' satisfaction with information about phosphate-binding medication. *J Ren Care*. 2009;35:86–93. doi: 10.1111/j.1755-6686.2009.00063.x.
- [44] **Rizk B, Smitz J** (1992) Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using LH-RH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod* 7: 320-7.
- [45] **Saini B, Filipovska J, Bosnic-Anticevich S, Taylor S, Krass I, Armour C.** An evaluation of a community pharmacy-based rural asthma management service. *Aust J Rural Health*. 2008;16:100–8. doi: 10.1111/j.1440-1584.2008.00975.x
- [46] **Scott A, Bond C, Inch J, Grant A.** Preferences of community pharmacists for extended roles in primary care: a survey and discrete choice experiment. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:783–92. doi: 10.2165/00019053-200725090 00006.
- [47] **Selman HA, DE Santo M, Sterzik K,** Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril*: 2002, 78. –pp 1061-1067
- [48] **Sépaniak, S., Forges, T., et Monnier-Barbarino, P.,** Cigarette smoking and fertility in women and men, *Gynecol Obstet Fertil*, 2006, vol. 34, no 10, p. 945-949.
- [49] **Sills ES, Poynor EA, Moomjy M.** Ovarian hyperstimulation and oophorectomy following accidental daily clomiphene citrate use over three consecutive months. *Reprod Toxicol*. 2000 ;14:541–3. doi: 10.1016/S0890-6238(00)00103-9.
- [50] **Sills, E. S., Shurpyak, S. A., Gorman, D. J., Shkrobot, L. V., Murray, G. U., O'Connor, B. M., Rapple, U. E., Fogarty, A. O., Sarkova, P., Brickell, K. M., & Walsh, D. J.** (2009). Fertility patients and their prescriptions: a two-year audit of patient-pharmacist interactions in a reproductive endocrinology practice. *International archives of medicine*, 2(1), 24
- [51] **Stewart, D E, Robinson, E, Goldbloom, D S., et Wright, C.,** Infertility and eating disorders, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, vol. 163, p. 1196-1199.
- [52] **SUC, Florence.** La stimulation ovarienne dans l'assistance médicale à la procréation : médicaments et pratique officinale. Th. D : Pharmacie ; Clermont-Ferrand, 2003. -130p
- [53] **Tariverdian N, Siedentopf F, Rücke M, Blois SM, Klapp BF, Kentenich H, Arck PC.** Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2009;80:80–90. doi: 10.1016/j.jri.2008.12.005
- [54] **Thibault, Noémie.** L'assistance médicale à la procréation chez la femme: le rôle du pharmacien d'officine. Th. D: Pharmacie; Angers : UFR Sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, 2012.-90p.
- [55] **TREW G.** In vitro fertilization with recombinant follicle stimulating hormone requires less IU usage compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: results from a

European retrospective observational chart review. *Reproductive Biology and endocrinology*: 2010, 8,137

[56] **Van Gelder P, AL-inany H.** Effect of urinary versus recombinant FSH on clinical outcomes after frozen-thawed embryo transfers: a systematic review. *Reproductive Biomedicine online*: 2010, vol.21, -pp 151-158)

[57] **Van Dorselaer A.** Detection of prion protein in urine-derived injectable fertility products by a targeted proteomic approach. *Plos One*: 2011: 6 (3) e17815.

[58] **Wenzel RG, Schommer JC, Marks TG.** Morbidity and medication preferences of individuals with headache presenting to a community pharmacy. *Headache*. 2004;44:90–4. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04016.x.

[59] **Zorn, J.-R., et Savale, M.,** Stérilité du couple. Elsevier Masson, 2005.

[60] **Zorn Jean-René.** Induction de l'ovulation In : Assistance médicale à la procréation/Merviel Philippe.Paris : ESKA, 2006. -pp. 65-77.