



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**LA PLACE DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES  
DANS LA LUTTE CONTRE L'INFERTILITE**

Présenté par Yolène CHAREYRE

Soutenu le 24 novembre 2023 devant le jury constitué de :

Aurélie URBAIN, Présidente

Chloé SPERY, Directrice de thèse

Émilie SICK, Membre du jury

Éléonore REAL, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de  
Strasbourg

# Liste des enseignants



<b>Doyen</b>	Ether HELLEBERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Jilien GEDET Esther HILFHALT Emilie SOX
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Léo FERRER-MELIHALK

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs:

Philippe	ELDHER
Nathalie	ELLANGER
Line	ELFEL
Rosal	EDER
Sidi	ENNAJR
Mélie	GEFFROY
Philippe	GERDEL
Jean-François	OES
Esther	HILFHALT
Ether	HELLEBERGER
Martine	LEMPY
Eric	MINDEN
François	MICERIN
Yves	MELY
Jean-Yves	PREZ
Françoise	TONI
Mélie	UDEN-ROTH
Florence	YON
Thierry	VIGNASSE
Catherine	VON-ROD
Rosal	WEILLÉ

### Professeurs-praticiens/hospitaliers

Jilien	GEDET	Biophysique - sciences des données
Jean-Marc	LEBONCER	Botanique
Etienne	MIGEL	Pharm. clinique-santé publique
Rudine	SILVAGSPAUZEL	Immunologie
Geneviève	LEON-DÉJER	Pharmacocinétique

### Enseignants contractuels

Alexandra	CHIFFERRE	Pharmacie d'officine
Mathieu	FOURER	Pharmacie d'officine
Philippe	GNAS	Droit et économie pharm.
Philippe	MINCE	Ingénierie pharmaceutique
Geoffrey	WILLER-WEILLÉ	Pharmacie d'officine

### Maîtres de Conférences:

Nodas	ANON	Pharmacie biogénétique
Françoise	BRICE	Botanique
Martine	BERGEMÉ	Chimie analytique
Ilse	EDERCA	Biophysique
Audie	ELFERROX	Pharmacochimie
Emmanuel	ELIANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	ERLEN	Physiologie et physiopath.
Ane	OSSET	Toxicologie
Thierry	CHAMPAGNE	Pharmacologie
Mirella	CHER	Pharmacie biogénétique
Guillaume	CHINTE	Pharmacogénétique
Mecelle	DEGODI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Grégoire	HANNARD-BOFF	Pathologie médicale
Gilbert	JACQUES	Chimie analytique
Jilie	KRENO	Pharmacochimie
Sonia	LODEL	Chimie analytique
Carine	MEDLING	Chimie physique
Rachel	MAZUEIRO	Pharmacologie
Gertraud	MEYER	Chimie
Nathalie	NEDER-OTER	Pharmacologie
Serge	ORCAJUELA	Pharmacocinétique
Stéphane	PERCEY	Pharmacologie
Romain	PERRELLI	Chimie en flux
Frédéric	PERRELLI	Statistiques
Patrice	PREZ	Microbiologie
Béatrice	REZ	Botanique
Andreas	REZ	Biophysique
Lucyline	REZ-VALDES	Analyse du médicament
Grégoire	RODIN	Toxicologie
Emilie	SOX	Pharmacologie
Yacine	SILVAG	Pharmacocinétique
Maria-Victoria	SPINOLA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRINO	Physiopathologie
Nassim	TOUS	Chimie physique
Audie	URBIN	Pharmacocinétique
Bruno	VANOVERDIP	Physiologie
Maria	ZENOU	Chimie analytique

### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Jilie	ELNET	Pharmacologie
Nelly	ÉBONNE-IBELLM	Pharmacologie - pharm. clinique

### Assistant hospitalier universitaire

Dirksen	FEDA	Botanique
---------	------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## Remerciements

À **Madame Chloé SPERY**, ma directrice de thèse, pour m'avoir si bien encadrée lors de ce travail. Je te remercie pour ton investissement, ta patience, ta disponibilité et tes relectures très attentives qui m'ont permis de progresser et de structurer ma pensée.

À **Madame Aurélie URBAIN**, vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde estime. Depuis le début de mes études de pharmacie, j'ai toujours apprécié votre manière de travailler et de penser afin de transmettre votre passion.

À **Madame Émilie SICK et Éléonore REAL**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À **ma maman et à ma sœur**, ces quelques mots de remerciements n'arriveront jamais à exprimer toute ma reconnaissance et mon amour envers vous.

Je vous remercie de m'avoir toujours poussée à donner le meilleur de moi-même, de m'avoir écoutée, guidée et conseillée depuis maintenant 24 ans. Merci d'avoir toujours cru en moi et en ce que je pouvais accomplir.

Si je suis là aujourd'hui c'est grâce à vous et à votre soutien infailible.

Merci Maman de t'être toujours autant montrée disponible, attentionnée et encourageante, merci de répondre à toutes mes questions et à tous mes appels quelle que soit l'heure. Merci de m'avoir transmis ta force, ta pugnacité et ton courage.

Merci Oriane, tu es mon inspiration, celle qui me persuade toujours que je peux donner le meilleur de moi-même. Merci d'être mon ange gardien, mon modèle, ma sœur.

Merci pour tout, merci d'être là pour moi.

Une pensée particulière pour **mes grands-parents**, tous deux partis rejoindre les anges, qui auraient tant aimé assister à cette consécration dans ma vie d'étudiante et qui veillent sur nous de là-haut. Merci d'avoir toujours montré tant de fierté dans vos yeux, elle m'a tant aidé à avancer.

**À Logan**, tu es toujours là pour moi, tu m'écoutes... beaucoup, que ce soient mes problèmes ou mes fiertés, tu sais me remonter le moral quand je suis triste et m'enquiquiner à longueur de journée. Merci pour tout ton amour.

**À Jeanne**, ma plus grande acolyte d'études, la mie de mon pain, mon p'tit pat, merci d'être ma personne et de me supporter moi et ma folie. Merci pour tous ces moments de rires et de joies, qui ne sont pas près de s'arrêter. Hâte de construire notre maison jumelle !

**À Céline**, merci pour ton amitié, ton soutien, ta bienveillance, ta joie et ton sourire qui ont toujours été présents quand j'en avais besoin. Tu pimenter ma vie avec le sel de ta fidélité. Je suis reconnaissante de te compter dans mes amis proches. Au plaisir de faire notre voyage puis de vieillir ensemble.

**À Lina**, mon aventurière qui me suis toujours dans mes idées les plus folles ! Merci pour ta gentillesse, tes conseils indispensables et ta bonne humeur qui illumine mes journées.

**À Isabelle et Thibault**, plus que des amis, une partie de mon cœur, merci de répondre toujours présents après toutes ces années. Merci pour votre générosité, votre authenticité et vos paroles qui m'aident à avancer.

**À mes amis,**

Merci à Maxime, Guillaume, Elodie, Mathias, Thomas, Romane et Romain, sans qui la PACES n'aurait pas été aussi agréable, merci pour votre soutien qui m'a porté à réussir.

Merci à Audrey, Selma, Jules, Marie R., Marie L., Rahim, sans qui ces années d'études de pharmacie n'auraient pas été les mêmes.

Merci à Yaniss et Lynn sans qui cette année de Master 2 n'aurait pas eu ce grain de folie et tant de pétillance.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des abréviations et leurs significations</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des figures et des tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
<b>Partie I : Les étiologies et le diagnostic de l'infertilité</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Chez la femme</b> .....	<b>13</b>
1.1 LES TROUBLES OVULATOIRES .....	13
1.2 LES TROUBLES TUBAIRES ET PERITONEAUX.....	14
1.3 ENDOMETRIOSE.....	15
1.4 LES ANOMALIES UTERINES/FACTEURS CERVICAUX .....	16
1.5 AUTRES INFERTILITES .....	16
<b>2 Chez l'homme</b> .....	<b>17</b>
2.1 FACTEURS PRE-TESTICULAIRES .....	17
2.2 FACTEURS TESTICULAIRES .....	18
2.3 FACTEURS POST-TESTICULAIRES .....	19
2.4 FACTEURS SPERMATIQUES .....	20
<b>3 Causes communes</b> .....	<b>22</b>
3.1 LES CAUSES ENVIRONNEMENTALES .....	22
3.2 CAUSES MEDICAMENTEUSES .....	24
3.3 CAUSES INEXPLIQUEES .....	25
<b>4 Le diagnostic</b> .....	<b>25</b>
4.1 LA PREMIERE CONSULTATION .....	26
4.2 INVESTIGATIONS CHEZ LA FEMME .....	27
4.3 INVESTIGATIONS CHEZ L'HOMME .....	28
<b>Partie II : Prendre en charge l'infertilité, un combat pour les patients et les professionnels de santé</b> .....	<b>30</b>
<b>1 La mise en place de mesures préventives pour améliorer la fertilité de manière naturelle</b> ...30	
1.1 LA FREQUENCE DES RAPPORTS SEXUELS .....	30
1.2 SURVEILLER LE MODE D'ALIMENTATION .....	31
1.3 AVOIR UNE BONNE HYGIENE DE VIE .....	32
1.4 PRISE DE CONSCIENCE DE L'AGE .....	33
<b>2 L'assistance médicale à la procréation</b> .....	<b>34</b>

2.1	INFORMATIONS GENERALES SUR L'AMP.....	34
2.2	LA STIMULATION OVARIENNE .....	35
2.3	INSEMINATION INTRA-UTERINE.....	36
2.4	FECONDATION IN VITRO CLASSIQUE ET ICSI.....	37
<b>3</b>	<b>Devenir parents grâce à un don et/ou en préservant sa fertilité.....</b>	<b>41</b>
3.1	PRESERVER LA FERTILITE .....	41
3.2	DONS DE GAMETES .....	42
<b>4</b>	<b>La démarche d'accompagnement.....</b>	<b>43</b>
4.1	SAVOIR EN PARLER .....	43
4.2	LA VIE AU QUOTIDIEN .....	44
4.3	LA GROSSESSE N'ABOUTIT PAS – LORSQUE L'AMP NE SE PASSE PAS BIEN .....	45
4.4	QUAND LA GROSSESSE ABOUTIT.....	45
4.5	LES ENJEUX DE L'EQUIPE MEDICALE.....	46
	<b>Partie III : La place des laboratoires pharmaceutiques dans la lutte contre l'infertilité.....</b>	<b>48</b>
<b>1</b>	<b>Éduquer, prévenir et soutenir la population non professionnelle de santé sur l'infertilité ...</b>	<b>48</b>
1.1	ANALYSE DE L'AXE 1 : APPORTER UN ENSEIGNEMENT AINSI QU'UNE INFORMATION COLLECTIVE SUR L'INFERTILITE ET SES FACTEURS D'ALTERATION .....	49
1.2	LA PLACE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE .....	51
1.3	EXEMPLE CONCRET.....	51
<b>2</b>	<b>Accompagner les professionnels de santé dans cette lutte contre l'infertilité .....</b>	<b>54</b>
2.1	ANALYSE AXE 3 : CONSOLIDER LA FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE .....	54
2.2	LA PLACE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE .....	56
2.3	EXEMPLE CONCRET.....	57
<b>3</b>	<b>Sensibiliser à la recherche sur l'infertilité .....</b>	<b>58</b>
3.1	AXE 5 : METTRE EN PLACE UNE STRATEGIE NATIONALE DE RECHERCHE GLOBALE ET COORDONNEE SUR LA REPRODUCTION HUMAINE ET L'INFERTILITE.....	58
3.2	LA PLACE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE .....	61
3.3	EXEMPLE CONCRET.....	63
<b>4</b>	<b>Participer à la coordination entre les acteurs de la prévention et la prise en charge de l'infertilité .....</b>	<b>64</b>
4.1	PARTICIPER A LA COORDINATION ENTRE LES ACTEURS DE LA PREVENTION .....	64
4.2	LA PLACE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE .....	65
4.3	EXEMPLES CONCRETS.....	66
	<b>Conclusion.....</b>	<b>70</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>71</b>

## Liste des abréviations et leurs significations

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**SOPK** : Syndrome des Ovaires Polykystiques

**AMP** : Assistance Médicale à la Procréation

**ITSS** : Séquelles d'Infection Transmissible Sexuellement et par le Sang

**INSEE** : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

**GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone

**FSH** : Hormone de Stimulation Folliculaire

**LH** : Hormone Lutéinisante

**OATS** : Oligo-Asthéno-Tératospermie

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**PE** : Perturbateur Endocrinien

**CSP** : Code de la Santé Publique

**ESHRE** : Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie

**PNNS** : Plan National Nutrition Santé

**IUI** : Inséminations Intra-Utérines

**FIV** : Fécondation In Vitro

**ICSI** : Micro-injection Intracytoplasmique

**TEC** : Transfert d'Embryons Congelés



# Liste des figures et des tableaux

## Figures

<b>Figure 1</b> - Schéma présentant les obstructions tubaires <sup>(15)</sup> .....	14
<b>Figure 2</b> - Représentation graphique de l'âge moyen de la mère à l'accouchement, données annuelles de 1994 à 2022 <sup>(24)</sup> .....	17
<b>Figure 3</b> - Éjaculation rétrograde <sup>(36)</sup> .....	20
<b>Figure 4</b> – Oligospermie <sup>(39)</sup> .....	20
<b>Figure 5</b> – Asthénospermie <sup>(39)</sup> .....	21
<b>Figure 6</b> – Tératospermie <sup>(39)</sup> .....	21
<b>Figure 7</b> – Azoospermie <sup>(39)</sup> .....	21
<b>Figure 8</b> - Diagramme présentant les tentatives d'AMP en 2020 <sup>(64)</sup> .....	35
<b>Figure 9</b> - Schéma de l'insémination intra utérine <sup>(67)</sup> .....	37
<b>Figure 10</b> - Schéma de la ponction folliculaire sous échographie vaginale <sup>(67)</sup> .....	38
<b>Figure 11</b> - Schéma de la fécondation ICSI <sup>(67)</sup> .....	39
<b>Figure 12</b> - Schéma du transfert embryonnaire <sup>(67)</sup> .....	39
<b>Figure 13</b> - Affiche de présentation du service d'accompagnement Fertility Support <sup>(80)</sup> .....	52
<b>Figure 14</b> - Fertility Support en pratique <sup>(79)</sup> .....	53
<b>Figure 15</b> - Capture d'écran du site OrganonPro dédié aux professionnels de santé <sup>(82)</sup> .....	57
<b>Figure 16</b> - Graphique présentant le classement des 30 premiers groupes en termes d'investissements Recherche et Développement en 2019 <sup>(85)</sup> .....	60

## Tableaux

<b>Tableau 1</b> - Recommandations simplifiées du PNNS pour un IMC sain <sup>(56)</sup> .....	32
<b>Tableau 2</b> - Limites d'âge pour bénéficier d'une prise en charge d'AMP selon le CSP <sup>(63)</sup> .....	34
<b>Tableau 3</b> - Indications FIV classique et FIV ICSI <sup>(67)</sup> .....	40
<b>Tableau 4</b> - Les enjeux de l'équipe médicale dans le parcours d'AMP <sup>(76)</sup> .....	46

# Introduction

Selon le nouveau rapport, publié en avril 2023, par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), de nombreuses personnes sont touchées par l'infertilité tout au long de leur vie. La question concerne environ 17,5 % de la population adulte, soit environ une personne sur six dans le monde, et concerne plus particulièrement 3.3 millions de Français, d'où le besoin de sensibiliser la population à l'infertilité (1,2).

L'infertilité est une maladie du système reproducteur masculin ou féminin, définie par l'incapacité d'obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés (1).

En France, il est important de savoir que (3):

- Un couple hétérosexuel sur sept consultera au cours de sa vie pour un problème de baisse de fertilité
- Un couple sur dix suit un traitement pour remédier à son infertilité

Ce sujet est d'autant plus d'actualité puisqu'il est porté par le gouvernement. En effet, pour agir à la suite de la modification de la loi de bioéthique du 2 août 2021, l'État a missionné le Professeur S. Hamamah et Mme S. Berlioux pour rédiger un rapport sur les causes de l'infertilité. Celui-ci a été publié en février 2022 et a pour objectif de « *dresser un état des lieux précis quant aux causes de l'infertilité et aux moyens existants pour combattre celle-ci, tout en formulant des propositions d'actions concrètes, afin d'engager une démarche active et coordonnée en France* » (2,4).

Certes l'infertilité ne fait pas de discrimination directe, mais elle crée indirectement des inégalités fortes, notamment au niveau de son diagnostic et de sa prise en charge sur tout le territoire français.

Face à cette problématique, les laboratoires pharmaceutiques jouent un rôle important dans la recherche de solutions médicales et thérapeutiques. Dans le contexte de l'infertilité, leur expertise se révèle importante, car ils sont à la pointe de la recherche, du développement et de la commercialisation en matière de médicaments et de thérapies destinés à offrir des solutions prometteuses aux couples désireux de fonder une famille.

Ainsi se pose la question : comment les laboratoires pharmaceutiques, au-delà de la mise à disposition de thérapies spécifiques et innovantes, peuvent-ils s'engager dans la lutte contre l'infertilité ?

Cette thèse a pour objectif d'analyser les problèmes de fertilité ainsi que leur prise en charge lorsque la médecine doit intervenir, et de mettre en avant le rôle possible du laboratoire pharmaceutique dans ce combat.

Dans un premier temps, nous examinerons la diversité des causes potentielles de l'infertilité, tout en explorant ensuite les multiples approches de prise en charge en seconde partie. Pour finir, nous étudierons la place qu'un laboratoire pharmaceutique peut tenir dans cette lutte contre l'infertilité.

## Partie I : Les étiologies et le diagnostic de l'infertilité

Pour un couple fertile âgé de 25 ans, la probabilité mensuelle d'obtenir naturellement une grossesse est de 25 %. Il est donc naturel que quelques mois soient nécessaires pour obtenir spontanément une grossesse. En revanche, après une année de tentatives sans contraception, 18 % à 24 % des couples hétérosexuels n'ont toujours pas d'enfants <sup>(3)</sup>.

L'**infertilité** se définit selon le dictionnaire Larousse comme un « *état caractérisé par l'impossibilité pour une femme de mettre au monde un enfant viable* » <sup>(5)</sup>. Cette définition se différencie de celle de l'OMS qui est : « *l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception* » <sup>(1)</sup>. Cet état n'est pas définitif et peut être résolu par des actes médicaux.

Il est intéressant de voir que même entre les différents ouvrages existants, les définitions divergent et marquent le début d'une incompréhension par la population.

La **stérilité**, quant à elle, se définit selon le Larousse comme « *l'impossibilité pour un être vivant de se reproduire, quelle qu'en soit la cause* » <sup>(6)</sup>. Cet état-là est définitif, et ne peut être résolu via des actes médicaux. On pourrait remplacer la stérilité par l'infécondité.

Ainsi, l'abus de langage veut que l'on confonde souvent ces deux termes. Cependant, l'un laisse une opportunité de conception possible par une intervention afin de remédier à la situation tandis que l'autre est à caractère définitif.

Environ 15 % des couples sont confrontés à une infertilité (soit environ 60 000 nouveaux cas/an), dont 30 % d'origine masculine, 30 % d'origine féminine 30 % d'origine mixte et 10 % des cas sont inexplicables <sup>(7,8)</sup>.

En raison des nombreuses étiologies de l'infertilité les prises en charge sont diverses, complexes, et il est donc essentiel de bien définir l'origine du problème pour accompagner au mieux le couple concerné.

# 1 Chez la femme

## 1.1 Les troubles ovulatoires

Les troubles de l'ovulation sont souvent la raison la plus remise en cause dans l'infertilité féminine, soit environ 20 % des infertilités. Nous allons voir qu'ils peuvent se manifester de différentes façons <sup>(9)</sup>.

### 1.1.1 Le Syndrome des Ovaires Polykystiques

Contrairement à son nom, le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) ne se manifeste pas par la présence de kystes/microkystes, mais par l'excès de follicules ovariens en croissance. Touchant environ 10 % des femmes, il se caractérise par un dérèglement hormonal associé à un excès de production de testostérone par les ovaires, ce qui entraîne une hyperpilosité et une absence d'ovulation chez la moitié des femmes concernées. C'est la première cause d'infertilité chez la femme jeune <sup>(10)</sup>.

Ses symptômes sont les suivants <sup>(11)</sup>:

- Trouble de l'ovulation : oligo-anovulation se traduisant par des cycles irréguliers, longs de plus de 35 à 40 jours, voir l'absence totale de règle (aménorrhée),
- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique : la production excessive de testostérone provoque un hirsutisme, une acné sévère et de l'alopecie,
- Syndrome métabolique : prédisposition à l'insulinorésistance et au diabète.

En l'absence d'une autre maladie entraînant la sécrétion d'androgènes (maladie génétique surrénalienne, des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes), si deux de ces trois symptômes sont présents, alors cela conduit à poser un diagnostic de SOPK <sup>(11)</sup>.

En France, le diagnostic d'un SOPK arrive souvent tardivement et 70 % des patientes ne sont pas correctement diagnostiquées ; le plus souvent, il est posé à la suite d'exams prescrits dans le cadre de difficultés à concevoir un enfant <sup>(12)</sup>.

### 1.1.2 Insuffisance ovarienne

L'insuffisance ovarienne est la première cause d'infertilité après l'âge de 35 ans. Elle peut être éventuellement corrigée par une Assistance Médicale à la Procréation (AMP), en faisant appel à un don d'ovocytes. Elle se détecte par des examens biologiques ou échographiques permettant un comptage folliculaire <sup>(10)</sup>.

Il existe 2 types d'insuffisance ovarienne <sup>(13)</sup> :

- L'insuffisance ovarienne simple ; correspond à une baisse de la réserve ovarienne et de la qualité des follicules, le tout lié à l'âge. Selon une étude s'intéressant aux changements des follicules ovariens humains liées à l'âge (*Gougeon A et al.1994*), environ 402 000 follicules sains sont présents par ovaire à la naissance et ce stock folliculaire est totalement épuisé vers l'âge de 74 ans.
- L'insuffisance ovarienne prématurée ; correspond à une perte folliculaire, anormalement importante associée à l'absence de cycle menstruel, avec une ménopause précoce survenant avant l'âge de 40 ans. Son origine peut être génétique, iatrogénique ou inexplicée, dans la plupart des cas. Cette pathologie touche 2 à 4 % des femmes en âge de procréer.

Ainsi, la déplétion du capital folliculaire serait principalement causée par l'atrésie folliculaire chez la femme jeune, et par l'entrée des follicules au repos en phase de croissance chez la femme âgée.

## 1.2 Les troubles tubaires et péritonéaux

La dysfonction tubaire correspond à une obstruction des trompes de Fallope ou à une dysfonction épithéliale dont les conséquences sont une altération de la motilité des ovocytes, des zygotes, et/ou des spermatozoïdes. Les anomalies structurales pelviennes peuvent empêcher la fécondation ou l'implantation <sup>(14)</sup>. Ces troubles représentent environ 30 % des infertilités <sup>(9)</sup>.

### 1.2.1 Les obstructions tubaires

L'obstruction tubaire (*figure 1*), peut avoir comme conséquence le blocage du passage des spermatozoïdes dans la trompe ou le passage de l'embryon vers la cavité utérine <sup>(14)</sup>.



**Figure 1-** Schéma présentant les obstructions tubaires <sup>(15)</sup>

Les trompes sont très étroites et délicates, l'obstruction peut être causée <sup>(16)</sup> :

- À la suite d'une inflammation ou à la cicatrisation après chirurgie pelvienne ou après une infection (péritonite, appendicite...)

- À des maladies sexuellement transmissibles comme la chlamydie (*Chlamydia trachomatis*) et la gonorrhée

### 1.2.2 Les Séquelles d'Infection Transmissible Sexuellement et par le Sang (ITSS)

Les salpingites, souvent causées par des maladies sexuellement transmissibles, sont des infections génitales hautes qui touchent les trompes de Fallope <sup>(17)</sup>. Elles vont créer une inflammation à la suite d'une <sup>(17)</sup> :

- Atteinte bactérienne, dans la majorité des cas ; *Chlamydiae trachomatis* (60 % des cas environ), *Neisseria gonorrhoeae* (5 à 10 %) et les mycoplasmes comme *Mycoplasma hominis* (5 à 20 %).
- Intervention médicale (cas rare) : interruption volontaire de grossesse avec curetage utérin (ou pose d'un dispositif intra-utérin)

À partir du vagin, les microbes traversent le col de l'utérus, remontent dans l'utérus, puis arrivent jusqu'aux trompes formant des infections génitales hautes. Asymptomatique clinique, elle est fréquemment non détectée (50 à 70 % des cas) et seulement diagnostiquée tardivement, lors d'un bilan pour stérilité, dont elle en est la cause <sup>(17)</sup>.

## 1.3 Endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique inflammatoire chronique fréquente qui touche près de 10 % des femmes en âge de procréer, parfois dès la puberté, puis régresse à la ménopause <sup>(8)</sup>.

Elle se caractérise par la présence anormale, hors de la cavité utérine, de tissu semblable à celui de la muqueuse de l'utérus, appelée endomètre <sup>(18, 19)</sup>.

La maladie peut être complètement asymptomatique. Dans ce cas, le diagnostic est souvent posé de façon fortuite lorsque la patiente consulte en raison d'une difficulté à concevoir un enfant. Son étiologie potentielle serait celle de l'implantation de matériel utérin provenant de menstruations rétrogrades. Au cours des règles, du sang peut passer par les trompes et parvenir à la cavité abdominale, transportant avec lui des fragments d'endomètre, voire des cellules pluripotentes capables de générer de nouveaux foyers endométriaux <sup>(18, 19)</sup>.

Ces foyers peuvent être localisés au niveau <sup>(18, 19)</sup>:

- Des ovaires : endométriomes ou kystes endométriosiques
- Des trompes de Fallope
- Des ligaments de l'utérus
- De l'utérus : endométriose interne appelée adénomyose

Cette présence d'amas de tissus, et notamment celle de kystes ovariens, peut créer une barrière mécanique à la fécondation dans le cas de lésions graves <sup>(18,19)</sup>.

Le risque de fausse-couche est augmenté de 10 % chez les endométriosiques <sup>(20)</sup>.

## 1.4 Les anomalies utérines/facteurs cervicaux

Elles se présentent comme des infertilités mécaniques nécessitant une prise en charge chirurgicale pour résoudre la situation.

### 1.4.1 Les polypes

Les polypes cervicaux concernent 2 à 5 % des femmes, ce sont des tumeurs bénignes fréquentes du col et de l'endocol. Ils peuvent être provoqués par une inflammation chronique <sup>(21)</sup>.

### 1.4.2 Les fibromes

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes développées à partir du muscle de l'utérus. Cette affection fréquente chez la femme jeune est liée à des facteurs favorisants comme l'hérédité ou l'importance des sécrétions hormonales (œstrogènes) <sup>(22)</sup>.

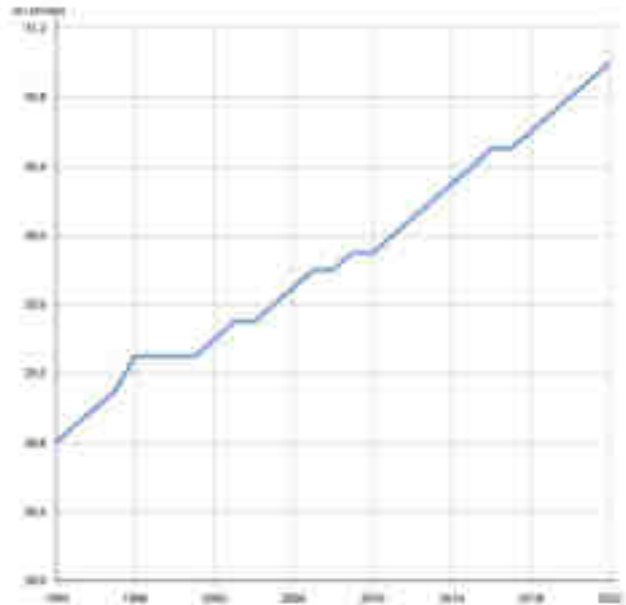
Pendant la grossesse, ils peuvent entraîner des fausses-couches spontanées récidivantes, des contractions prématurées ou une présentation fœtale anormales ou rendre une césarienne nécessaire <sup>(23)</sup>.

## 1.5 Autres infertilités

### 1.5.1 Age maternel avancé

La fertilité féminine est optimale entre 18 et 31 ans, au-delà de 40 ans la moitié des femmes ne peuvent plus concevoir et la fonction de reproduction devient quasi nulle après 45 ans. D'après les données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), l'âge moyen des mères au moment de la naissance d'un enfant est passé de 28,8 ans en 1994 à 30,6 ans en 2018 (*figure 2*). En 2016, la part des accouchements chez les femmes âgées d'au moins 35 ans était de 21,3 % <sup>(10,24)</sup>.





**Figure 2** - Représentation graphique de l'âge moyen de la mère à l'accouchement, données annuelles de 1994 à 2022 <sup>(24)</sup>

## 2 Chez l'homme

Chez l'homme, les problèmes de fertilité sont généralement découverts à l'âge adulte. Il arrive que la dysfonction érectile ou l'éjaculation rétrograde soient les causes de l'infertilité du couple. D'autres facteurs déclenchant potentiellement une infertilité masculine s'ajoutent et certains remontant parfois à l'enfance <sup>(25)</sup>.

### 2.1 Facteurs pré-testiculaires

Les facteurs pré-testiculaires sont des troubles qui affectent le développement et/ou la fonction testiculaire <sup>(26)</sup>.

#### 2.1.1 Hypogonadisme

L'hypogonadisme se définit par un déficit en testostérone avec des symptômes associés et/ou une diminution de la production de spermatozoïdes <sup>(27)</sup>. Il en résulte une anomalie des testicules, appelé l'hypogonadisme primitif ou un trouble de l'axe hypothalamo-hypophysaire, hypogonadisme secondaire <sup>(27)</sup>. Les deux peuvent être congénitaux ou acquis avec le vieillissement, une maladie, des médicaments ou d'autres facteurs <sup>(27)</sup>.

#### 2.1.2 Problèmes de thyroïde

L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie, caractérisent un défaut ou une production excessive d'hormones thyroïdiennes. Cela peut provoquer des altérations dans divers processus métaboliques, dont celui de la

maturation des spermatozoïdes. S'ajoute à ce trouble la qualité du sperme qui peut être affectée ; il en résulte une baisse du degré de fertilité<sup>(28)</sup>.

### 2.1.3 Hyperprolactinémie

La prolactine est une hormone sécrétée dans la partie antérieure de l'hypophyse, ce trouble se caractérise par sa production anormalement excessive. La prolactine va être responsable d'une inhibition de la sécrétion de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) et va entraîner une altération du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur la sécrétion de gonadotrophine (notamment, l'Hormone de Stimulation Folliculaire (FSH) et l'Hormone Lutéinisante (LH)). La LH contrôle la production de la testostérone, cette hormone est indispensable à la virilisation et, en conjonction avec la FSH, au déclenchement de la spermatogenèse<sup>(29)</sup>.

Ce trouble peut jouer un rôle sur la production de spermatozoïdes (spermatogénèse) et la perte du désir sexuel<sup>(30)</sup>.

## 2.2 Facteurs testiculaires

Les facteurs testiculaires font référence à tout élément ayant un impact direct sur les testicules<sup>(26)</sup>.

### 2.2.1 Anomalies génétiques

La spermatogenèse est un processus complexe qui se produit dans les testicules de l'homme. Ainsi, toute anomalie testiculaire aura un impact sur la fertilité de l'homme.

#### 2.2.1.1 Micro-délétion du chromosome Y

Le chromosome Y, se trouvant uniquement chez les hommes, joue un rôle essentiel dans la régulation de la spermatogénèse. Cinq à dix pour cent des cas d'azoospermie ou d'oligozoospermie sévère de type sécrétoire chez l'homme sont associés à des micro-délétions du chromosome Y, au locus AZF (Azoospermia Factor)<sup>(31)</sup>.

#### 2.2.1.2 Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter est une anomalie des chromosomes sexuels dans laquelle les garçons naissent avec au moins deux chromosomes X au lieu d'un seul, plus un chromosome Y (XXY), sa prévalence touche 1 nouveau-né garçon sur 500. Le résultat de cette anomalie chromosomique pendant la fécondation peut provoquer un hypogonadisme primitif, une faible taille des testicules ainsi qu'une faible concentration en testostérone<sup>(32)</sup>.

## 2.2.2 Pathologies testiculaires

### 2.2.2.1 Cryptorchidie

La cryptorchidie, ou testicule non descendu, correspond à l'absence d'un (80 % des cas) ou des deux testicules (20 % des cas) dans la bourse. Elle est due à un défaut de migration du testicule de l'abdomen vers les bourses pendant la vie fœtale et impact la fertilité de l'homme dès son jeune âge si une opération chirurgicale n'est pas réalisée<sup>(33)</sup>.

### 2.2.2.2 Varicocèle

Il s'agit d'une dilatation des veines du cordon spermatique retrouvée chez 15 à 20 % de la population générale masculine. Même si cette anomalie clinique reste la plus fréquente chez l'homme infertile, la majorité d'entre eux ne rencontrent pas de problèmes de fertilité. Néanmoins, pour les patients impactés, une Oligo-Asthéno-Téatospermie (OATS) modérée sera retrouvée<sup>(34)</sup>.

## 2.2.3 Infections génitales

Chez l'homme, les infections au niveau urogénital, depuis le testicule jusqu'au méat urétral, peuvent être d'origine urinaire, sexuelle dans le cadre d'une infection sexuellement transmise ou plus rarement hématogène. On retrouve, les infections de l'urètre (urétrites), de l'épididyme ou du testicule (orchio-épididymites), de la prostate (prostatites) ou du gland (balanites). L'évolution de ces infections est le plus souvent favorable, en revanche si le diagnostic tarde trop ou que le traitement n'est pas efficace, l'une de son évolution possible est l'infertilité séquellaire<sup>(35)</sup>.

## 2.3 Facteurs post-testiculaires

Ces troubles d'origine anatomiques sont dus à une fonction sexuelle perturbée.

### 2.3.1 Éjaculation rétrograde

L'éjaculation rétrograde est un trouble post-testiculaire caractérisé par le retour du sperme dans la vessie (*figure 3*). Par conséquent, les spermatozoïdes ne sortent pas par l'urètre, comme c'est généralement le cas. Elle peut être due à une intervention chirurgicale, à la prise de médicaments ou encore à une atteinte neurologique centrale (comme la sclérose en plaques) ou périphérique (comme le diabète)<sup>(36)</sup>.



**Figure 3 - Éjaculation rétrograde** <sup>(36)</sup>

### 2.3.2 Dysfonction érectile

Aussi connu sous le nom d'impuissance sexuelle, ce trouble reflète l'incapacité de l'homme à atteindre ou à maintenir une érection suffisamment longtemps pour accomplir l'acte sexuel. La prévalence de cette dysfonction est supérieure 50 % chez l'homme entre 40 et 70 ans, et augmente avec l'âge. Son origine peut être neuronale, hormonale, vasculaire ou médicamenteuse <sup>(37)</sup>.

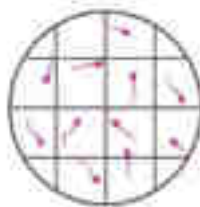
## 2.4 Facteurs spermatiques

Ces anomalies sont les plus fréquentes dans l'infertilité masculine. Elles peuvent concerner la quantité ou la qualité des spermatozoïdes. Ces anomalies spermatiques sont de mieux en mieux caractérisées, mais le plus souvent, leur responsabilité dans l'infertilité n'est pas toujours bien établie.

### 2.4.1 O.A.T.S

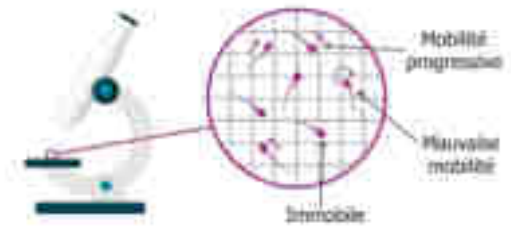
Définition des termes :

- Oligospermie : insuffisance du nombre de spermatozoïdes (*figure 4*) dans le sperme (moins de 15 millions de spermatozoïdes par millilitre) <sup>(38,39)</sup>.



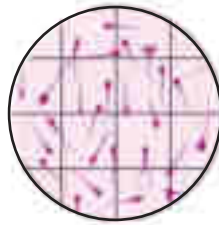
**Figure 4 – Oligospermie** <sup>(39)</sup>

- Asthénospermie : diminution de la mobilité des spermatozoïdes (moins de 32 % spermatozoïdes mobiles), dont le nombre reste normal (*figure 5*)<sup>(38, 39)</sup>.



**Figure 5 – Asthénospermie**<sup>(39)</sup>

- Tératospermie : spermatozoïdes présentant des défauts morphologies ; présence de moins de 4 % de formes normales, par la classification de Krüger – internationale (*figure 6*)<sup>(38, 39)</sup>.

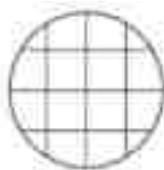


**Figure 6 – Tératospermie**<sup>(39)</sup>

- Nécrospermie : caractérisée par un pourcentage élevé de spermatozoïdes morts (> 50 %).

#### 2.4.2 Aspermie/Azoospermie

L'aspermie est l'incapacité de produire ou d'expulser du sperme. Cela se différencie de l'azoospermie qui se définit comme l'absence totale de spermatozoïdes dans le sperme (*figure 7*)<sup>(38, 39)</sup>.



**Figure 7 – Azoospermie**<sup>(39)</sup>

On identifie deux types d'azoospermie :

- Obstructive ou excrétoire : lorsqu'un obstacle empêche les spermatozoïdes fabriqués dans le testicule de passer dans le sperme éjaculé.
- Non-obstructive ou sécrétoire : lorsqu'il s'agit d'un défaut de la fabrication des spermatozoïdes dans le testicule. Dans ce cas, elle peut être d'origine testiculaire ou hypothalamo-hypophysaire.

## 3 Causes communes

Certains facteurs environnementaux et médicamenteux jouent également un rôle majeur dans les infertilités quel que soit le sexe. D'ailleurs, ce sont les causes qui sont le plus souvent méconnues/sous-estimées chez les patients. Parfois, même après de nombreux examens, l'infertilité est idiopathique, la plus difficile à comprendre.

### 3.1 Les causes environnementales

Le terme exposome désigne l'ensemble des expositions à des facteurs environnementaux (c'est-à-dire non-génétiques) que subit un organisme de sa conception à la fin de vie en passant par le développement *in utero*, complétant l'effet du génome <sup>(2)</sup>. Il met en évidence l'importance de prendre en compte l'ensemble des expositions environnementales au cours de la vie d'une personne pour comprendre les causes de l'infertilité et développer des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces <sup>(2)</sup>.

#### 3.1.1 Tabac

Le tabagisme actif concernerait environ 25 % des femmes en âge de procréer, 12 % des femmes pendant la grossesse et 25 % des hommes âgés de 25 à 44 ans <sup>(2)</sup>.

Chez l'homme, la consommation de tabac impacte la spermatogenèse et serait à l'origine <sup>(40)</sup> :

- D'une dysfonction érectile réversible à l'arrêt
- D'une altération des paramètres spermiologiques qui pourrait amener à une diminution du pouvoir fécondant (impact sur la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes).
- D'une altération du matériel nucléaire (fragmentation de l'ADN)

Ces étiologies augmentent le risque d'anomalies lors du développement *in utero* (mauvaise implantation, fausses couches précoces, etc.) et la survenue de risques pour la descendance <sup>(40)</sup>.

Chez la femme, la consommation de tabac diminue la fertilité par <sup>(40)</sup> :

- Une action endocrinienne antiœstrogénique de la nicotine avec, en particulier, une altération de la glaire cervicale
- Une action toxique directe sur l'ovaire des dérivés du tabac
- Des modifications de la fonction ciliaire des trompes

Le tabac impacte, directement la réserve ovarienne en la diminuant, augmente le risque de fausse-couche, et de grossesse extra-utérine. Il existe une relation dose-effet, réversible à l'arrêt de la

consommation. Ce risque est aussi valable pour le tabagisme passif. Dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation, la consommation de tabac chez la femme et chez l'homme est associée à une moins bonne réponse à la stimulation ovarienne, une baisse des taux de fécondation et d'implantation résultant au total en deux fois moins de grossesses et deux fois plus de fausses-couches <sup>(41)</sup>.

### 3.1.2 Alcool

Ses effets sur la fertilité ne sont pas encore totalement établis et encore restent mal identifiés. La consommation chronique d'alcool induirait chez l'homme l'atrophie des testicules, une baisse de la testostérone, la diminution de la libido et des altérations spermatiques, à la fois qualitatives et quantitatives <sup>(2)</sup>.

Chez la femme, dans le cadre d'un parcours d'assistance médicalisée à la procréation, elle augmenterait le délai nécessaire à concevoir, diminuerait la probabilité de grossesse et le taux d'implantation, avec altération du développement embryonnaire <sup>(2)</sup>.

### 3.1.3 Drogues

Le cannabis est l'une des drogues les plus anciennes et les plus couramment consommées en France et mondialement <sup>(42)</sup>.

Des récepteurs spécifiques au cannabis ont été identifiés au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse, des ovaires, de l'endomètre, du testicule et des spermatozoïdes, d'où un impact large sur la régulation hormonale, l'ovulation, la spermatogénèse, la fécondation et l'implantation <sup>(43)</sup>.

Une consommation pluri-hebdomadaire de cannabis sur 5 ans entraîne une diminution du volume et du nombre de spermatozoïdes, des altérations de leur aspect et de leur mobilité avec une hyperactivité de spermatozoïdes et diminution de la capacité à féconder <sup>(41)</sup>.

À la différence du tabac, le cannabis a une élimination très lente et les effets délétères sont plus importants <sup>(42)</sup>.

### 3.1.4 Le poids

Plusieurs études épidémiologiques ont observé une relation dose-effet entre l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et l'hypofertilité des couples. Chez l'homme, le surpoids et l'obésité sont associés à une altération des paramètres spermatiques. Chez la femme, le risque d'infertilité après un an de tentative est augmenté de 27 % en cas de surpoids et de 78 % en cas d'obésité. Le risque d'anovulation est multiplié par 3 à 4 pour un IMC supérieur à 32 kg/m<sup>2</sup> <sup>(10)</sup>.

De plus, les petites filles en excès de poids ont un âge plus précoce de puberté, amenant à un risque plus important de présenter plus tard un syndrome des ovaires polykystiques et de l'endométriose et donc un risque accru d'hypofertilité <sup>(43)</sup>.

### 3.1.5 Perturbateurs endocriniens

Selon la définition de l’OMS (2002), « *un Perturbateur Endocrinien (PE) désigne une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de sous-populations* » <sup>(2)</sup>.

Chez l’homme, l’exposition aux PE est associée en particulier à la réduction de la quantité et de la qualité spermatique, et à l’augmentation des cancers du testicule chez les hommes jeunes <sup>(2)</sup>.

Chez les jeunes filles, une puberté précoce est fréquemment observée en relation avec les expositions aux PE ante- ou postnataux. Cette puberté précoce a été associée à des risques accrus de développer un cancer du sein et des pathologies métaboliques et comportementales <sup>(2)</sup>.

### 3.1.6 Métaux lourds et polluants organiques persistants

L'exposition à des concentrations élevées de métaux lourds (mercure, plomb, molybdène, cadmium...) est associée à des effets reprotoxiques chez l'homme et la femme <sup>(2)</sup>.

Par exemple <sup>(2)</sup> :

- Le mercure provoque une altération des membranes des spermatozoïdes et réduit leur viabilité ;
- Le molybdène, un métal lourd utilisé dans l’industrie est associé à une baisse de la fertilité et les tissus testiculaires sont particulièrement sensibles au cadmium ;
- Certains solvants (éther de glycol ou éthanol) ont une action toxique directe sur les organes génitaux ;
- De nombreux autres composés ont des effets sur la santé reproductive. Les composés organiques volatiles sont présents par exemple dans les peintures, et les vernis.

## 3.2 Causes médicamenteuses

De nombreux traitements anti-cancéreux altèrent la fertilité par leur toxicité nécessaire pour traiter le cancer. Que ce soit la radiothérapie, la chimiothérapie ou une combinaison des deux, tous patients doit être informés sur les possibles conséquences de ces traitements et à le droit à une préservation de sa fertilité selon la loi <sup>(44)</sup>.

Le Code de la Santé Publique (CSP) définit à l’article L2141-11 <sup>(44)</sup> :

*I.-Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée peut bénéficier du recueil ou du prélèvement et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité ou en vue du rétablissement d'une fonction hormonale.*



### 3.3 Causes inexpliquées

L'infertilité inexpliquée est diagnostiquée lorsque les spermatozoïdes chez l'homme sont normaux, lorsque les ovules, l'ovulation, les trompes de Fallope et l'utérus sont normaux chez la femme, et lorsqu'aucune autre raison d'infertilité n'est identifiée <sup>(45)</sup>. Elle représente environ 10 % des infertilités <sup>(9)</sup>.

En l'absence d'une cause identifiée, la prise en charge de l'infertilité inexpliquée est traditionnellement empirique. L'efficacité, la sécurité, les coûts et les risques des options thérapeutiques n'ont pas fait l'objet d'une évaluation solide. Les lignes directrices existantes sur l'infertilité inexpliquée ont été publiées par la Société Canadienne de Fertilité et d'Andrologie (Buckett et Sierra) en 2019 et par l'*American Society for Reproductive Medicine* en 2020. Ces deux documents traitent exclusivement du traitement de l'infertilité inexpliquée. Compte tenu de l'absence de lignes directrices complètes, le *Special Interest Group Reproductive Endocrinology* de la Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie (ESHRE) a lancé l'élaboration d'une ligne directrice axée sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des couples souffrant d'infertilité inexpliquée <sup>(46)</sup>.

En 2023, des nouvelles recommandations ont été émises par l'ESHRE, elles ont pour objectif d'apporter aux cliniciens des conseils clairs sur les meilleures pratiques en matière de soins aux couples souffrant d'infertilité inexpliquée, sur la base des meilleures preuves actuellement disponibles. Ce guide fournit 52 recommandations pour aider les cliniciens à fournir les meilleurs soins aux couples souffrant d'infertilité inexpliquée. L'infertilité inexpliquée étant un diagnostic d'exclusion, la ligne directrice décrit les procédures diagnostiques de base que les couples devraient/pourraient subir au cours d'un bilan d'infertilité et explore le besoin d'examen supplémentaires. En outre, les stratégies de traitement ont été examinées, y compris les options de traitement supplémentaires et alternatives <sup>(46)</sup>.

## 4 Le diagnostic

Selon la définition de l'OMS, une consultation médicale devient appropriée lorsqu'un couple n'arrive pas à concevoir un enfant après 1 an de rapports réguliers (deux ou trois fois par semaine) aux périodes propices, en l'absence de contraception <sup>(1)</sup>. Pendant longtemps, il était admis qu'un bilan d'infertilité complémentaire n'était indiqué qu'après un délai de 18 à 24 mois de rapports réguliers sans contraception, car 80 % des couples avaient conçu spontanément dans ce délai <sup>(47)</sup>.

Dorénavant, cette consultation a lieu beaucoup plus tôt, souvent après 6 mois d'essais sans aboutissement à une grossesse, si la femme a plus de 35 ans ou s'il existe une maladie de l'appareil génital connue ou suspectée chez l'homme ou la femme pouvant être responsable d'une diminution de la fertilité <sup>(48)</sup>.

## 4.1 La première consultation

Ses objectifs sont multiples <sup>(48,49)</sup> :

- Instaurer une relation de confiance avec le couple qui sera essentielle afin que chacun se sente libre de s'exprimer sans aucun jugement
- Vérifier que toutes les conditions nécessaires à une fécondation naturelle soient réunies
- Préciser l'ancienneté de l'infertilité et son caractère primaire ou secondaire. L'infertilité est dite primaire si le couple rencontre des difficultés à concevoir un premier enfant ; elle est dite secondaire si les difficultés apparaissent après avoir déjà accouché d'un enfant. On parle aussi d'infertilité secondaire s'il y a déjà eu un début de grossesse qui n'a pas abouti : fausse-couche, interruption de grossesse, grossesse extra-utérine, etc.
- Dépister les facteurs de risque et des pathologies qui pourraient retentir sur la fertilité
- Vérifier les vaccinations et mettre en place des mesures pré-conceptionnelles (arrêt du tabac, régime, activité sportive...)
- Envisager, après un examen médical du couple, les examens complémentaires nécessaires

### 4.1.1 Anamnèse

La consultation médicale nécessite la présence des deux membres du couple, tous deux concernés par l'exploration de l'infertilité. Cette consultation se déroule en deux temps : un temps d'interrogatoire (anamnèse), et un temps d'examen clinique pour chacun <sup>(50)</sup>.

Pour le couple, l'interrogatoire porte sur <sup>(50)</sup> :

- La durée de vie commune, avec/sans contraception ;
- La fréquence des rapports sexuels, leur programmation en pré ovulatoire ou non ;
- La revue des antécédents médicaux et des traitements antérieurs ou en cours ainsi que des explorations préalablement réalisées.

### 4.1.2 Bilan pré conceptionnel

La consultation avant la grossesse dite « pré conceptionnelle » a pour but d'informer une femme qui souhaite avoir un enfant sur <sup>(51)</sup> :

- Son état de santé actuel
- Les complications possibles pour elle-même lors de la grossesse à venir,
- Les complications possibles pour l'enfant à naître
- De proposer des mesures pour les éviter ou les minimiser

- Les messages de prévention et des conseils d'hygiène de vie à partir de l'analyse des éventuels facteurs de risque liés au mode de vie et des conséquences pour leur santé et celle de l'enfant à venir
- Des interventions adaptées en réponse à un problème de santé identifié : tabagisme, consommation d'alcool et autres substances psychoactives, surpoids, etc.

Cette consultation est indispensable pour un couple qui rencontre des difficultés à concevoir. Le professionnel de santé juge de ce qui a besoin d'être actualisé ou reconduit en termes de recueil d'informations, d'examens cliniques et biologiques, d'informations, de messages et d'actions éducatives si la grossesse survient plus ou moins rapidement <sup>(51)</sup>.

## 4.2 Investigations chez la femme

À la suite de ce premier rendez-vous commun, il existe 3 grandes étapes qui peuvent se compléter par la suite, par des examens complémentaires <sup>(52)</sup>.

### 4.2.1 Étape 1 : la prise de sang

La prise de sang fait partie des premiers actes à réaliser, assez anodine, elle deviendra le fil rouge du parcours en AMP.

Dans cet examen, on contrôle :

- La FSH :
  - Si supérieure à la norme, on parle d'épuisement ovarien
  - Si inférieur à la norme, on parle d'anomalie hypophysaire
- La LH : diagnostic de la maladie des ovaires polykystiques. Si supérieure à la norme, on parle d'une déficience possible de l'ovulation ;
- Les hormones androgènes : si supérieur à la norme, on parle de dérèglement ovarien ;
- L'œstradiol : son taux doit être bas, il est le témoin de la réponse ovarienne ;
- L'hormone antimüllérienne : mesure la réserve ovarienne ;
- Les hormones thyroïdiennes : permettent la détection de pathologies pouvant interférer avec le bon déroulement de la grossesse <sup>(52)</sup>.

### 4.2.2 Étape 2 : l'échographie pelvienne

Cet examen non-invasif endovaginal permet une exploration plus précise du vagin. On contrôle :

- La réserve ovarienne ;
- Le nombre de follicules ;
- La taille de l'utérus ;

- L'épaisseur de l'endomètre ;
- La présence de kyste ou de fibromes <sup>(52)</sup>.

#### 4.2.3 Étape 3 : L'hystérosalpingographie

Cet examen radiologique implique l'utilisation de liquide de contraste iodé visible grâce aux rayons X. L'objectif va être de remplir l'utérus pendant la prise de cliché.

Pour ce faire, le radiologue place un speculum dans le vagin permettant l'accès au col de l'utérus, ensuite une canule permet l'insertion d'une sonde dans la cavité utérine. Cet examen peut être douloureux, et peu agréable surtout lorsqu'il faut tenir la pose afin de faire circuler le liquide dans les trompes.

On contrôle :

- La perméabilité des trompes ;
- La présence de fibromes ;
- Une possible malformation ;
- La présence de cicatrices intra-utérines de fibromes ou polypes <sup>(52)</sup>.

### 4.3 Investigations chez l'homme

Contrairement à la femme, la liste d'examens est plus courte et moins contraignante. Néanmoins, elle reste indispensable afin de mettre en avant une cause possible d'infertilité. Comme chez la femme certains test sont essentiels et d'autres peuvent s'ajouter à la demande du professionnel de santé <sup>(52)</sup>.

#### 4.3.1 Étape 1 : le spermogramme

Cet examen médical, à réaliser dans un laboratoire, vise à analyser les différentes caractéristiques du sperme. Avant de se rendre au laboratoire, pour nettoyer l'urètre, il est demandé au patient de s'hydrater suffisamment afin d'uriner abondamment avant le « prélèvement » / la masturbation ainsi qu'une abstinence de 2 à 5 jours

On contrôle :

- Le nombre de spermatozoïdes
- La mobilité et la vitalité des spermatozoïdes
- L'absence d'infection
- Le nombre de formes typiques (normales) <sup>(52)</sup>.

#### 4.3.2 Analyses complémentaires

À la suite de ce spermogramme, d'autres analyses vont être menées :

- La spermoculture : qui met en avant la présence de germes via une mise en culture du sperme,
- Le spermocytogramme : qui évalue de la forme des spermatozoïdes à la recherche d'anomalies

- Le test de migration de survie : qui met en avant la résistance des spermatozoïdes en recréant les différentes situations rencontrées dans l'appareil génital féminin <sup>(52)</sup>.

#### 4.3.3 Étape 2 « bonus » : l'échographie des testicules

Il arrive que le médecin prescrive en complément du spermogramme cette échographie, pour ce faire, le patient doit prendre rendez-vous avec un andrologue. Il permet de contrôler la présence éventuelle de varicocèles (dilatation des veines du cordon spermatique) <sup>(52)</sup>.

L'infertilité, en tant que défi médical et émotionnel, comme nous avons pu l'évoquer, nécessite une compréhension approfondie de ses étiologies et de ses méthodes de diagnostic. Entre la biologie, la médecine et la psychologie, le diagnostic de l'infertilité revêt une importance capitale pour guider les patients vers des traitements efficaces et adaptés à leurs besoins individuels. Les diverses étiologies de l'infertilité, allant des facteurs hormonaux et anatomiques à l'exposome et aux aspects psychosociaux, soulignent la complexité de ce problème de santé.

Les professionnels de santé jouent un rôle essentiel dans la démarche diagnostique, par leur expertise médicale, mais également par leur soutien émotionnel essentiel pour les individus et les couples affectés. En revanche, il est nécessaire de se rappeler que derrière des chiffres ou des statistiques, il y existe des individus et des couples avec des rêves, des espoirs et des préoccupations. En favorisant une approche globale, avec une compréhension approfondie des causes, les professionnels de la santé peuvent jouer un rôle décisif dans la réalisation du rêve de parentalité pour ceux qui font face à l'infertilité.

## Partie II : Prendre en charge l'infertilité, un combat pour les patients et les professionnels de santé

Lorsque la perspective de fonder une famille devient un objectif précieux, la question de la fertilité prend une importance toute particulière. Dans cette quête, de nombreux couples envisagent des approches naturelles pour optimiser leur fertilité, avant de se tourner vers des traitements médicaux, qui selon l'évolution de la situation deviennent parfois indispensables.

À partir de cet instant, un véritable parcours se déploie, et à mesure que le couple avance, tant les professionnels de santé que les partenaires eux-mêmes ont un rôle fondamental à jouer.

### 1 La mise en place de mesures préventives pour améliorer la fertilité de manière naturelle

La mise en place de mesures préventives, visant à améliorer la fertilité de manière naturelle, offre la possibilité aux individus et aux couples d'être acteurs de leur parcours et d'être conscients de leurs décisions.

Cette démarche repose sur la compréhension des facteurs qui peuvent influencer sur la fertilité et sur l'acceptation d'un changement de mode de vie et de pratiques, dans le but de favoriser la santé reproductive.

Qu'il s'agisse de l'homme comme de la femme dans un couple, il est important d'agir lorsque cela est possible afin de préserver sa fertilité.

Dans cette optique, explorons les différentes stratégies et conseils associés à la préservation de la fertilité de manière naturelle.

#### 1.1 La fréquence des rapports sexuels

La fréquence des rapports sexuels peut avoir un impact significatif sur la fertilité, bien qu'il ne soit pas le seul facteur déterminant. Avoir des rapports sexuels réguliers pendant la période fertile optimise les chances de conception <sup>(53)</sup>.

La fenêtre fertile est centrée autour de l'ovulation, processus au cours duquel un ovule mature est libéré par l'ovaire et est prêt à être fécondé par un spermatozoïde. La phase ovulatoire dure généralement entre 16 et 32 heures. Elle se termine par la libération de l'ovule, qui ne peut être fécondé que pendant les 12 heures qui la suivent. Les spermatozoïdes vivent 3 à 5 jours, de sorte qu'un ovule puisse être fécondé

même si les spermatozoïdes pénètrent dans l'appareil reproducteur avant l'ovulation. À chaque cycle, une grossesse peut survenir pendant une période d'environ 6 jours (fenêtre fertile). La fenêtre fertile commence généralement 5 jours avant l'ovulation et se termine 1 jour après l'ovulation. Le nombre réel de jours de la fenêtre fertile varie d'un cycle à l'autre et d'une femme à l'autre <sup>(53)</sup>.

Afin de déterminer la fenêtre de fertilité, il est souvent recommandé aux femmes de surveiller leur cycle menstruel, en tenant un calendrier, ou en s'aidant d'applications, des kits d'ovulation pour déterminer le moment approximatif de l'ovulation <sup>(53)</sup>.

## 1.2 Surveiller le mode d'alimentation

Une alimentation saine et variée fournit les nutriments nécessaires à une régulation optimale des hormones impliquées dans le cycle menstruel et l'ovulation, telles que les hormones sexuelles et les hormones régulant le métabolisme. Elle aide aussi à maintenir un poids corporel sain, ce qui est important pour la régulation hormonale et la santé reproductive <sup>(54)</sup>.

Un indice de masse corporelle supérieur à 25 peut déjà avoir un impact sur la fertilité, la fécondabilité étant réduite de 8 %, mais c'est surtout lorsqu'il est supérieur à 30 qu'il est négativement corrélé à l'infertilité, la fécondabilité étant alors réduite de 18 %. Chez l'homme, de plus en plus de données indiquent que surpoids et obésité affectent le spermogramme, la mobilité et l'ADN spermatique <sup>(55)</sup>.

Le Plan National Nutrition Santé (PNNS) a proposé des recommandations qui peuvent aider à tenir un IMC sain (*tableau 1*) <sup>(56)</sup> :

**Tableau 1 - Recommandations simplifiées du PNNS pour un IMC sain <sup>(56)</sup>**

AUGMENTER	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les fruits et légumes</li> <li>- Les légumes secs : lentilles, haricots, pois chiches, etc.</li> <li>- Les fruits à coque : noix, noisettes, amandes et pistaches non salées, etc.</li> <li>- Le fait maison</li> <li>- L'activité physique</li> </ul>
ALLER VERS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le pain complet ou aux céréales, les pâtes et le riz complets, la semoule complète</li> <li>- Une consommation de poissons gras et de poissons maigres en alternance</li> <li>- L'huile de colza, de noix et d'olive</li> <li>- Une consommation de produits laitiers suffisante mais limitée</li> <li>- Les aliments de saison et les aliments produits localement</li> <li>- Les aliments bio</li> </ul>
REDUIRE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'alcool</li> <li>- Les produits sucrés et les boissons sucrées</li> <li>- Les produits salés</li> <li>- La charcuterie</li> <li>- La viande (porc, bœuf, veau, mouton, agneau, abats)</li> <li>- Les produits avec un Nutri-Score D et E</li> <li>- Le temps passé assis</li> </ul>

Les prises en charge les plus précoces et personnalisées seraient les plus efficaces <sup>(43)</sup>. Il est donc nécessaire de sensibiliser les couples à l'importance d'une optimisation de leur mode d'alimentation dès le départ.

### 1.3 Avoir une bonne hygiène de vie

- Activité physique régulière : selon l'OMS il est essentiel, pour les adultes de 18 à 64 ans, de pratiquer une activité physique d'intensité modérée d'au moins 150 minutes par semaine <sup>(57)</sup>.



- Sommeil : une étude réalisée sur la mélatonine et la reproduction féminine met en avant l'impact de cette hormone sur l'oogenèse et l'ovulation, bien que modeste, elle pourrait néanmoins s'avérer précieuse dans le développement de nouveaux traitements pour certaines formes d'infertilité féminine. Ainsi, une bonne qualité de sommeil favoriserait la conception <sup>(58)</sup>.
- Gestion du stress : le stress chronique peut perturber indirectement les hormones et affecter la fertilité. Des techniques de gestion du stress comme la méditation, le yoga ou la respiration profonde sont conseillés pour appréhender la gestion de son stress <sup>(59)</sup>.
- Limiter l'impact des facteurs environnementaux : comme commenté dans la première partie, de nombreux facteurs peuvent altérer de diverses manières la fertilité. Parmi les recommandations, une bonne hygiène de vie, comme l'arrêt du tabac, de l'alcool et des substances illicites favoriserait considérablement les chances de concevoir. De plus, les perturbateurs endocriniens sont très présents dans notre environnement et sont à limiter voire éviter quand cela est possible (alimentation, atmosphère intérieure et extérieure, expositions professionnelles) <sup>(2)</sup>.

## 1.4 Prise de conscience de l'âge

En général, la fertilité commence à diminuer de manière significative chez les femmes à partir de la fin de la vingtaine et progressivement après 35 ans. Chez les hommes, bien que la baisse de fertilité avec l'âge soit moins marquée que chez les femmes, elle peut également avoir un impact sur la capacité à concevoir <sup>(41)</sup>.

L'âge moyen à la maternité continue de croître. Il atteint pour le premier enfant 30,8 ans en 2020, alors qu'il était de 30,7 ans en 2019, de 29,3 ans dans les années 2000 et de 24-25 ans en 1977. Le report de l'âge des maternités continue de progresser, ce qui ne favorise pas la fertilité comme expliqué dans la première partie <sup>(41)</sup>.

À savoir que la probabilité de ne pas devenir mère augmente à mesure que l'âge avance <sup>(41)</sup> :

- 4 % à 20 ans,
- 14 % à 35 ans,
- 35 % à 40 ans,
- 80 % après 45 ans.

Il est essentiel de reconnaître que le temps est un facteur clé dans la réussite de la conception, et que la prise de décisions éclairées en tenant compte de l'âge peut jouer un rôle déterminant dans l'infertilité <sup>(41)</sup>.

## 2 L'assistance médicale à la procréation

Lorsque les couples rencontrent des difficultés à concevoir un enfant de manière naturelle, l'AMP apparaît dans leur vocabulaire. Ce processus regroupe l'ensemble de techniques médicales utilisées qui facilitent la fécondation et la grossesse chez les personnes qui rencontrent des problèmes de fertilité <sup>(60)</sup>.

### 2.1 Informations générales sur l'AMP

#### 2.1.1 Qui est concerné ?

Selon le CSP, l'assistance médicale à la procréation correspond à toutes les « *pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in-vitro, [...], le transfert d'embryons et l'insémination artificielle (...)* » <sup>(61)</sup>.

L'Agence de la Biomédecine est une autorité de référence pour soutenir et aider des couples qui ont recours à cette méthode pour la procréation. Elle veille à toujours être alignée avec la loi de bioéthique française, loi qui encadre toutes les activités liées à l'AMP <sup>(62)</sup>.

L'AMP se pratique dans des établissements autorisés et par des praticiens compétents et agréés pour ces activités <sup>(62)</sup>.

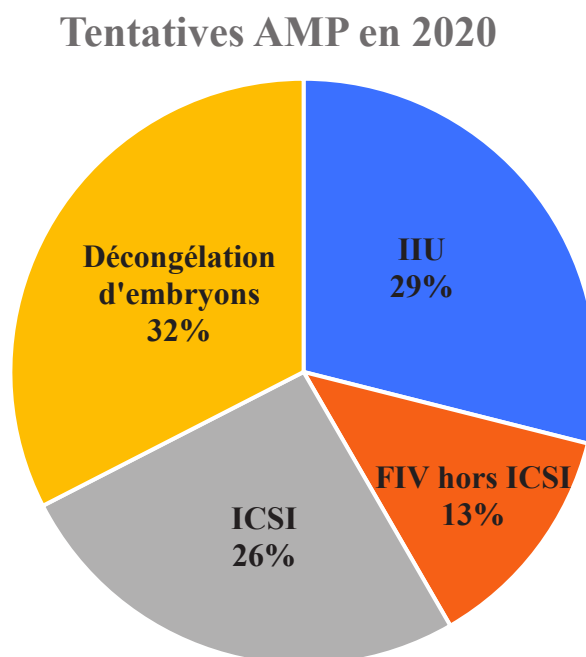
Des limites d'âge ont été promulguées pour bénéficier d'une prise en charge d'AMP selon le CSP (*tableau 2*) <sup>(63)</sup> :

**Tableau 2 - Limites d'âge pour bénéficier d'une prise en charge d'AMP selon le CSP** <sup>(63)</sup>

	<b>Chez la femme célibataire ou en couple</b>	<b>Chez l'homme</b>
<i>Prélèvements ou recueils des gamètes en vue d'une AMP</i>	Jusqu'à <b>43</b> ans	Jusqu'à <b>60</b> ans
<i>Autoconservation des gamètes en vue d'une réalisation ultérieure à une AMP</i>	De <b>29</b> à <b>37</b> ans	De <b>29</b> à <b>45</b> ans
<i>L'insémination artificielle, l'utilisation de gamètes ou de tissus germinaux recueillis, prélevés ou conservés à des fins d'AMP, ainsi que le transfert d'embryons</i>	Jusqu'à <b>45</b> ans	Jusqu'à <b>60</b> ans

### 2.1.2 Chiffres clefs

Les valeurs de tentatives d'AMP sont sourcées d'après le rapport de l'agence de la biomédecine (figure 8) : « En 2020, 123 174 tentatives d'AMP ont été recensées, regroupant les Inséminations Intra-Utérines (IIU), les Fécondations In Vitro (FIV) avec ou sans Micro-Injection Intracytoplasmique (ICSI) et les décongélations d'embryons congelés avec gamètes et embryons issus ou non d'un don. Les IIU occupent une large place au sein des activités d'AMP avec 35 631 tentatives. Parmi les fécondations in-vitro, nous observons 15 677 et 31 777 tentatives pour la FIV hors ICSI et ICSI respectivement. La décongélation d'embryons en vue de réaliser de Transferts d'Embryons Congelés (TEC) présente 40 089 tentatives ». <sup>(64)</sup>



**Figure 8** - Diagramme présentant les tentatives d'AMP en 2020 <sup>(64)</sup>

## 2.2 La stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne a pour objectif de stimuler la maturation d'un ou plusieurs follicules par chacun des ovaires de la femme. En augmentant le nombre d'ovocytes disponibles pour la fécondation, cela va renforcer les chances de développement d'embryons <sup>(65)</sup>.

L'ovaire est stimulé par deux glandes dans le cerveau qui lui envoient deux signaux (hormones) : la FSH qui stimule la croissance du follicule et la LH qui provoque la rupture du follicule engendrant l'ovulation <sup>(65)</sup>.

Les médicaments utilisés agissent à deux endroits, l'un au niveau du cerveau (hypothalamus, hypophyse), avec le citrate de clomifène, et l'autre directement sur l'ovaire, avec les gonadotrophines (FSH et LH). Différents schémas de stimulation sont disponibles, mais le plus souvent, on combine une

hormone favorisant la croissance des follicules ovariens avec une hormone inhibant la production des hormones hypophysaires naturelles<sup>(65)</sup>.

Ces traitements, appelés aussi inducteurs de l'ovulation, ont pour but principal d'induire une ovulation lorsque la femme n'arrive pas à le faire physiologiquement. Ils sont surveillés par des dosages hormonaux et des échographies. Il existe différents protocoles qui ne seront pas développés dans cette thèse<sup>(65)</sup>.

Ils s'utilisent aussi chez des femmes qui ovulent spontanément, mais cette fois-ci dans le but de recruter 2 à 3 follicules en vue d'une insémination *intra-utérine* ou une dizaine de follicules pour une fécondation *in-vitro* ou ICSI<sup>(65)</sup>.

## 2.3 Insémination intra-utérine

L'insémination intra-utérine, est la plus ancienne technique d'AMP. Cette intervention ne nécessite aucune hospitalisation. Elle consiste en la sélection de spermatozoïdes, pour les placer directement dans l'utérus. « *Le plus souvent, un traitement de stimulation préalable est prescrit à la femme afin d'obtenir le développement d'un ou deux follicules* »<sup>(66)</sup>.

Les spermatozoïdes sont sélectionnés en lavant un échantillon de sperme (recueilli préalablement par masturbation au laboratoire et préparé le jour de l'insémination). Ensuite, les médecins les déposent, à l'aide d'un fin cathéter (*figure 9*), dans l'utérus lors de l'ovulation. Les spermatozoïdes mobiles remontent naturellement vers les trompes à la rencontre de l'ovocyte<sup>(66)</sup>. Avant l'IIU, il est indispensable de s'assurer de la perméabilité tubaire et de la présence d'une quantité suffisante de spermatozoïdes mobiles progressifs (minimum 1 à 2 millions)<sup>(43)</sup>.

L'IIU est indiquée dans les cas<sup>(67)</sup> :

- D'infertilités inexplicables ou liées à des altérations de la glaire cervicale ou du sperme
- Lorsqu'un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles et à morphologie normale est obtenu après la préparation du sperme et qu'au moins une des deux trompes est perméable

## Insémination artificielle intra-utérine

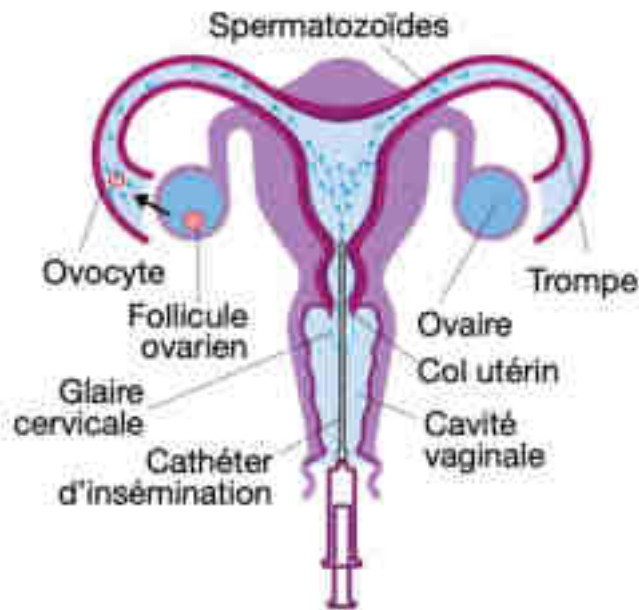


Figure 9 - Schéma de l'insémination intra utérine <sup>(67)</sup>

### 2.4 Fécondation *in vitro* classique et ICSI

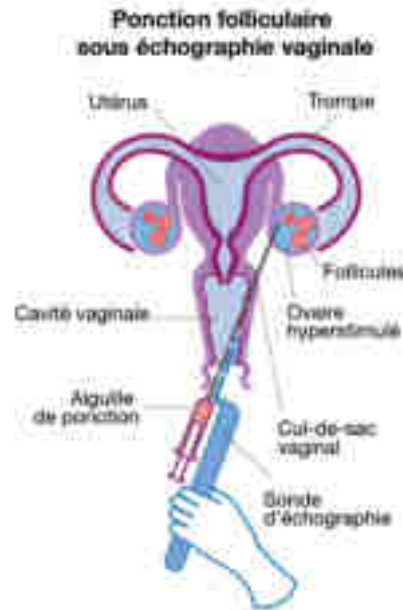
La FIV comporte plusieurs étapes, successivement : la stimulation ovarienne, la ponction des follicules, la fécondation *in vitro* par technique conventionnelle ou par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes puis le transfert des embryons dans l'utérus. Seule l'étape de fécondation diffère entre une FIV conventionnelle et une FIV-ICSI, les autres étapes sont identiques.

La FIV consiste à extraire les ovules de la femme par ponction des follicules ovariens puis de les fertiliser avec le sperme de l'homme dans un laboratoire (d'où le terme « *in vitro* » car la fécondation se passe à l'extérieur du corps de la femme). Les embryons obtenus sont ensuite transférés dans l'utérus de la femme <sup>(67)</sup>.

1<sup>ère</sup> étape : La stimulation ovarienne <sup>(67)</sup>

L'objectif du traitement administré par injection, est à la fois d'obtenir le développement simultané de plusieurs follicules et de pouvoir prélever des ovocytes. Cette technique est surveillée à travers des échographies et/ou des dosages hormonaux. Dès lors que les follicules sont matures, une nouvelle injection, avec un autre produit (hCG), est réitérée pour cette fois-ci déclencher l'ovulation. L'horaire de l'injection est précis car il détermine celui de la ponction folliculaire.

2<sup>ème</sup> étape : La ponction folliculaire (figure 10)<sup>(67)</sup> :



**Figure 10** - Schéma de la ponction folliculaire sous échographie vaginale<sup>(67)</sup>

Cet acte est réalisé par voie vaginale, sous contrôle échographique et sous analgésie/anesthésie générale ou locale.

3<sup>ème</sup> étape : La préparation des gamètes au laboratoire<sup>(67)</sup>

- La préparation des ovocytes

« Après la ponction, les liquides folliculaires contenant les ovocytes sont transmis au laboratoire. Tous les follicules ne contiennent pas forcément un ovocyte, et tous les ovocytes ne sont pas fécondables. »

- La préparation des spermatozoïdes en 2 options

- 1- Le sperme est recueilli et préparé au laboratoire le jour de la ponction ovarienne. Il peut être nécessaire de demander un second recueil.
- 2- Les spermatozoïdes sont congelés dans des paillettes (cas par exemple du don de spermatozoïdes). Les paillettes sont décongelées le jour de la ponction folliculaire afin de récupérer des spermatozoïdes mobiles

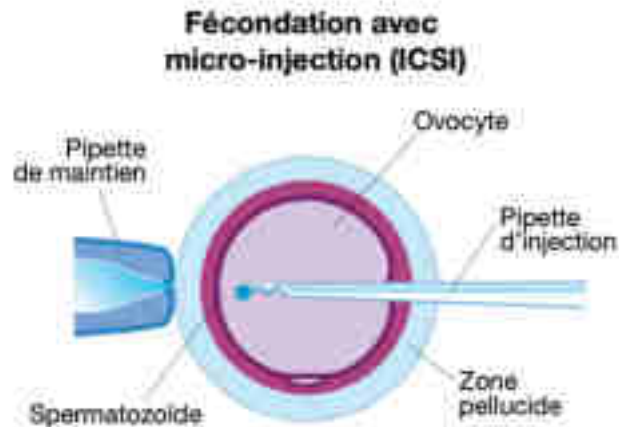
4<sup>ème</sup> étape : La mise en fécondation<sup>(67)</sup>

- La fécondation *in vitro* classique :

« Les spermatozoïdes préparés sont déposés au contact des ovocytes dans une boîte de culture contenant un milieu liquide nutritif et placés dans un incubateur à 37°C. Les spermatozoïdes mobiles viennent spontanément, sans aide extérieure, au contact de l'ovocyte. Mais un seul spermatozoïde fécondera celui-ci. »

- L'ICSI :

Il s'agit de l'injection d'un seul spermatozoïde dans l'ovocyte (*figure 11*). L'ICSI impose une préparation spéciale des ovocytes et des spermatozoïdes.

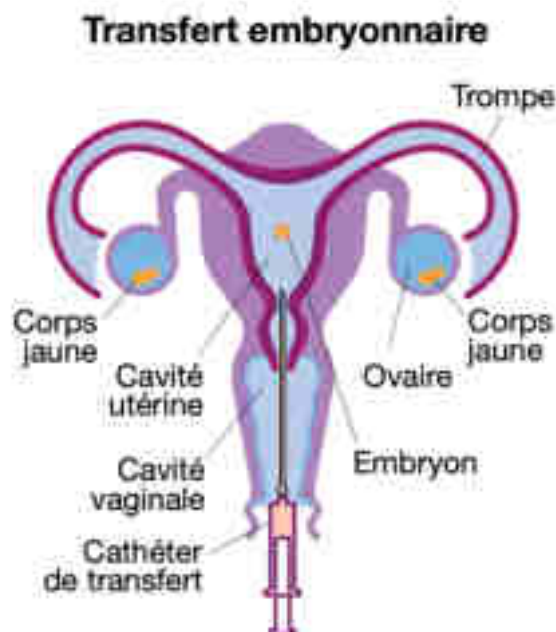


**Figure 11** - Schéma de la fécondation ICSI <sup>(67)</sup>

5<sup>ème</sup> étape : Le développement embryonnaire <sup>(67)</sup>

« Le lendemain de la ponction, les ovocytes fécondés (ou zygotes) sont identifiables par la présence de deux noyaux, appelés pronuclei : l'un provient de l'ovocyte, l'autre du spermatozoïde. Tous les ovocytes ne sont pas forcément fécondés. Les zygotes deviennent des embryons de deux à quatre cellules en 24 heures, puis de six à huit cellules 24 heures plus tard. Dans la majorité des cas, les embryons sont transférés dans l'utérus deux à trois jours après la ponction. »

6<sup>ème</sup> étape : Le transfert embryonnaire <sup>(67)</sup>



**Figure 12** - Schéma du transfert embryonnaire <sup>(67)</sup>

« C'est un geste simple et indolore qui est parfois pratiqué sous contrôle échographique. Il est réalisé au moyen d'un cathéter fin et souple introduit par voie vaginale dans l'utérus, la patiente est allongée en position gynécologique. L'embryon est déposé à l'intérieur de l'utérus et s'y développe jusqu'à son implantation (figure 12) ».

Le transfert d'embryon(s) après décongélation : le cycle comporte une surveillance, voire un traitement (comprimés ou injections), afin de déterminer les conditions optimales pour le réaliser et pour préparer l'endomètre à l'implantation du ou des embryon(s).

Il est cependant difficile de prévoir si un embryon supportera ou non la décongélation.

Le choix de la méthode peut se faire selon certains critères (tableau 3) :

**Tableau 3 - Indications FIV classique et FIV ICSI <sup>(67)</sup>**

FIV classique	FIV ICSI
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalie des trompes, absence ou obstruction, empêchant la rencontre naturelle des gamètes</li> <li>- Infertilités inexplicées</li> <li>- Infertilités masculines modérées</li> <li>- Après échecs des stimulation et inséminations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies spermatiques sévères affectant le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes</li> <li>- Après échecs de FIV classique</li> </ul>

Les FIV/ICSI sont principalement indiquées dans les cas de <sup>(43)</sup> :

- Pathologie tubaire ;
- D'infertilité inexplicée ;
- D'endométriase ;
- D'échecs d'induction simple d'ovulation ;
- D'échecs d'IIU ;
- D'anomalies spermatiques modérées à sévères.



## 3 Devenir parents grâce à un don et/ou en préservant sa fertilité

L'évolution des connaissances et des technologies dans le domaine de la médecine reproductive a ouvert de nouvelles voies pour répondre aux défis de l'infertilité. Parmi ces avancées, les dons de gamètes et la préservation de la fertilité ont émergé comme des solutions pour aider les individus et les couples à réaliser leur désir d'être parent.

La fertilité peut être influencée par une variété de facteurs, ces avancées médicales ont le potentiel de transformer les parcours de parentalité, offrant espoir et opportunités à ceux qui cherchent à fonder une famille.

### 3.1 Préserver la fertilité

La préservation de la fertilité est une approche médicale qui vise à protéger la capacité de concevoir des enfants à l'avenir. Cette démarche est particulièrement importante pour les personnes qui envisagent ou sont dans l'obligation de prendre des traitements médicaux ou de réaliser des interventions chirurgicales. Cela pourrait potentiellement compromettre leur fertilité. Cette préservation concerne aussi celles qui souhaitent retarder la parentalité pour des raisons personnelles ou professionnelles<sup>(68)</sup>.

Parfois, dans la vie d'un individu, des problèmes de santé imprévisibles tels que des cancers, des chirurgies lourdes peuvent survenir. Sa première volonté va être de se soigner, mais à quel prix pour son avenir ? En effet, le niveau de toxicité d'un traitement sur l'humain reste difficile à évaluer précisément car il dépend du type de molécules utilisées, de leurs doses et de la fonction ovarienne ou testiculaire au moment de la mise en œuvre du traitement<sup>(68)</sup>.

En France, la loi de bioéthique impose à tout professionnel de santé d'informer son patient des risques pour sa fertilité en cas de traitement toxique et de lui proposer la mise en place de techniques de préservation de la fertilité. Le patient doit signer un consentement obligatoire pour la conservation de ses gamètes (ovules ou spermatozoïdes) ou de ses tissus germinaux (ovariens ou testiculaires)<sup>(68)</sup>.

#### 3.1.1 Préservation de la fertilité masculine

Chez l'homme, il existe la cryoconservation du sperme. Les échantillons sont récupérés par masturbation. Cette technique peut permettre, après décongélation des spermatozoïdes, une IUI ou une FIV<sup>(68)</sup>.

Chez le garçon prépubère, le recueil d'échantillons par masturbation n'est pas réalisable. La solution est donc de prélever et de congeler du tissu testiculaire<sup>(68)</sup>.

### 3.1.2 Préservation de la fertilité féminine

Par une ponction transvaginale à la suite d'un traitement hormonal de ses ovocytes, cette technique permet de procéder à leur vitrification. Cela permet à la femme de conserver ses ovocytes. Dans les centres d'AMP, on peut aussi réaliser une cryoconservation des embryons. Chez les femmes pubères et prépubères il est aussi possible de prélever puis de congeler du tissu ovarien <sup>(68)</sup>.

L'utilisation d'embryons ou de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes matures) congelés, est associée à des chances de grossesse variant de 10 % à 22 % par tentative, en fonction des techniques de procréation médicalement assistée utilisées <sup>(68)</sup>.

## 3.2 Dons de gamètes

Pour certains individus ou couples, la seule solution pour optimiser leur chance de devenir parents, est de recourir aux dons de gamètes. En France, celui-ci, comme tous les dons d'éléments du corps humain, est encadré par la loi de bioéthique révisée en 2021. Il est réalisé par des professionnels de santé compétents dans des centres agréés et soumis à 3 grands principes <sup>(69)</sup> :

- Gratuit : toute rémunération du donneur pour son don est interdite par la loi. Elle prévoit en revanche la prise en charge totale des frais médicaux et non médicaux occasionnés par le don
- Anonyme : les donneurs et receveurs ne peuvent pas connaître leurs identités respectives afin de respecter l'anonymat. La loi précise que le recours au don de gamètes d'un même donneur ne peut pas conduire à la naissance de plus de 10 enfants, afin de diminuer les risques de consanguinité.
- Volontaire : le don est librement réalisé. Un consentement écrit est signé par le donneur lors d'une consultation en présence de l'équipe médicale. Celui-ci est révocable à tout moment, jusqu'au don. La donneuse est informée sur les conditions de réalisation du don, notamment sur les risques et contraintes liés à la stimulation et à la ponction ovocytaire.

### 3.2.1 Qui peut recevoir

Les dons de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes) peuvent être proposés <sup>(67)</sup> :

- à des couples hétérosexuels en âge de procréer ;
- à des couples risquant de transmettre une maladie génétique grave à leur enfant ;
- à des couples de femmes et des femmes célibataires en âge de procréer.

### 3.2.2 Qui peut donner

Selon la loi en vigueur, le donneur doit être âgé de 18 à 37 ans inclus pour les femmes et de 18 à 44 ans inclus pour les hommes et être en bonne santé. Ceci est applicable pour les femmes ayant eu ou non des enfants. Toutefois, les donneurs réalisent <sup>(67)</sup> :

- un bilan d'évaluation de leur fertilité,
- une étude génétique (consultation, caryotype),
- des tests sanitaires initiaux et de contrôle (VIH, hépatites...),
- un entretien psychologique.

### 3.2.3 Les derniers chiffres

L'activité de don de spermatozoïdes a permis de constater qu'entre le 1er janvier et le 30 juin 2022, 370 donneurs de spermatozoïdes ont été recensés en 6 mois auprès de 27 centres autorisés. Le stock de paillettes disponible est d'environ 90 000 au 30 juin 2022. Du côté des femmes, plus de 500 donneuses d'ovocytes ont été enregistrées au cours des 6 premiers mois de l'année 2022, alors qu'elles étaient près de 900 sur l'année 2021 <sup>(70)</sup>.

### 3.2.4 Dons d'embryons

Les embryons congelés restants après réalisation du projet parental peuvent, après consentement, être donnés. Ils bénéficient à des femmes non mariées ou des couples qui ne peuvent réaliser leur projet d'enfant par d'autres méthodes d'assistance médicale à la procréation. Les couples qui recourent à ce don présentent une double infertilité ou des risques de transmission d'une maladie génétique connue ou encore lorsque l'AMP a échoué <sup>(71)</sup>.

## 4 La démarche d'accompagnement

Il est essentiel d'établir les responsabilités de chacun dans le parcours de lutte contre l'infertilité. Le but pour un couple, est, d'être tous les deux impliqués de manière égale. Le rôle des professionnels de santé est tout autant important, ils vont apporter un discours rassurant et accompagner au mieux le couple dans leur démarche. Il peut être recommandé de discuter avec un psychologue, afin de mieux comprendre les attentes de chacun, de parler de ce qu'implique le traitement de l'infertilité et du chemin à parcourir <sup>(72)</sup>.

### 4.1 Savoir en parler

- Partager ses doutes : la prise en charge de l'infertilité implique une lourde charge émotionnelle. Souvent, le premier réflexe est de garder pour soi les détails de son parcours. Or il est totalement possible, et même recommandé, de discuter de ses préoccupations et interrogations avec des

associations spécialisées, un psychologue, un groupe de parole ou toute personne qui puisse aider à se sentir soutenu<sup>(73)</sup>.

- La thérapie psychologique : ces sessions, réalisées avec un psychologue, aident souvent le couple à s'exprimer ouvertement et conjointement sur la situation qu'il traverse. Elles peuvent avoir lieu individuellement aussi. Les objectifs sont multiples ; faciliter l'expression des émotions, informer le couple concernant l'infertilité et s'assurer qu'ils possèdent les informations nécessaires afin de prendre des décisions sur les traitements auxquels ils vont se soumettre, fournir toutes les ressources disponibles pour les aider à mieux supporter la situation et faire face au processus, que ce soit individuellement ou par des groupes de soutien thérapeutique. Ces thérapies permettent parfois de mettre en avant une détresse psychique et de prescrire un arrêt de travail<sup>(73)</sup>.
- La thérapie sexuelle : la sexualité contribue au succès du parcours d'AMP, ainsi ces sessions peuvent aider à entretenir le désir et conserver l'envie de l'autre. On peut noter que 2,8 % des couples qui consultent pour une AMP ont des troubles sexuels responsables d'infertilité. Aussi, 70 à 80 % des couples en échec d'AMP souffrent de troubles sexuels, de dépressions et de difficultés rationnelles<sup>(73)</sup>.

## 4.2 La vie au quotidien

- Planifier des activités : tout au long de la prise en charge, il est recommandé de vivre le plus normalement possible. Par exemple, planifier des sorties, des vacances, des voyages, et de toujours garder des objectifs en tête à chaque étape du parcours<sup>(72)</sup>.
- Apprendre à gérer ses rendez-vous et traitements : anticiper les passages dans les officines pour ne pas se retrouver sans injections par exemple. Pour les rendez-vous médicaux qui peuvent être chronophages, le médecin peut fournir un certificat médical. Il existe diverses applications mobiles qui ont pour objectif de faciliter la gestion de son parcours d'AMP. Selon l'article L1225-16 du code du travail, la loi prévoit pour une salariée bénéficiant d'une AMP (pour tout acte médical obligatoire) et également le conjoint salarié (maximum 3 rendez-vous médicaux pour le conjoint) une autorisation d'absence sans diminution de la rémunération<sup>(74)</sup>.
- La prise en charge financière : les bilans et les soins pour infertilité peuvent être pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, selon une certaine réglementation<sup>(75)</sup> :

- une seule insémination artificielle par cycle menstruel, avec un maximum de six pour obtenir une grossesse
- quatre tentatives de fécondation in vitro pour obtenir une grossesse

Le document signé par le médecin est à adresser à la caisse d'assurance maladie pour en faire la demande. Cela permet de ne pas avancer d'argent dans certaines démarches (pharmacie et laboratoire) <sup>(67)</sup>.

### 4.3 La grossesse n'aboutit pas – lorsque l'AMP ne se passe pas bien

Lors du parcours de l'AMP, il peut arriver que le processus soit interrompu pour différentes raisons (non-réponse des ovaires à la stimulation, maturité des ovocytes, caractéristiques du sperme, potentiel évolutif des embryons, échec de la fécondation...). Malgré toutes les précautions mises en place, la possibilité d'une altération, de la qualité du sperme, des ovocytes ou des embryons liés à une défaillance de matériel ne peut être totalement exclue <sup>(67)</sup>.

- Les risques encourus : des incidents plus ou moins sévères peuvent survenir à chaque étape du processus de prise en charge, du fait des traitements administrés, des gestes de ponction et d'anesthésie.
- La réponse excessive à la stimulation ovarienne, appelée syndrome d'hyperstimulation ovarienne, peut survenir, et être à l'origine de symptômes plus ou moins graves. Elle se manifeste par une augmentation de la taille des ovaires, une gêne ou des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une diarrhée, et, dans des cas extrêmes mais exceptionnels une formation de caillots sanguins.

La décision de commencer un nouveau cycle de traitement appartient à chaque couple. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise décision. Si toutes les options sont épuisées et que le projet de parentalité reste présent, le recours à l'adoption reste une possibilité <sup>(67)</sup>.

### 4.4 Quand la grossesse aboutit

Le premier test de grossesse est réalisé environ quinze jours après l'insémination ou la ponction. S'il est positif, la grossesse démarre. Une première échographie est faite environ un mois après l'insémination ou le transfert. Elle permet de vérifier si c'est une grossesse unique ou multiple et si l'embryon se développe bien <sup>(67)</sup>.

## 4.5 Les enjeux de l'équipe médicale

Chaque interlocuteur rencontré par le couple ou la femme dans son parcours d'infertilité joue un rôle important (*tableau 4*)<sup>(76)</sup>.

**Tableau 4** - Les enjeux de l'équipe médicale dans le parcours d'AMP<sup>(76)</sup>

	Leur rôle
<b>Médecin traitant</b>	Le premier interlocuteur qui va aider le patient à comprendre la situation et l'orienter, si besoin, vers des équipes plus spécialisées.
<b>Gynécologue</b>	Initie la prise en charge, coordonne l'ensemble du processus, prescrit les bilans et interprète la majorité des examens nécessaires à la femme.
<b>Biologiste</b>	Réalise et interprète certains examens de laboratoire demandés par le gynécologue ; Réalise les manipulations de laboratoire les plus cruciales.
<b>Andrologue/ Urologue</b>	Sa spécialité : l'appareil génital masculin (andrologie) et la sphère urinaire (urologie) Cherche notamment des causes mécaniques de l'infertilité de l'homme, il peut proposer des actes chirurgicaux pour tenter de résoudre l'infécondité ?
<b>Psychologue</b>	Apporte le soutien psychologique et accompagne les couples tout au long de leur parcours.
<b>Professionnel diplômé en sexologie</b>	Il est à l'écoute et accompagne le couple à résoudre la problématique de la sexualité en AMP, qui peut être mise à mal par l'infertilité ou par les traitements préconisés, ce qui conduit à une obsession du rapport amoureux « au bon moment ».
<b>Infirmière</b>	Apporte un soutien traitement, au suivi des calendriers, à l'enseignement, et communique les résultats des tentatives.
<b>Sage-femme</b>	Présentes dans les services d'AMP (centres publics essentiellement) elles accompagnent les couples à différentes étapes de leur parcours ; Elles fournissent les explications et assurent la mise en place personnalisée du traitement prescrit par le médecin ; Elles peuvent pratiquer des échographies précoces de grossesse, dépister les urgences (hyperstimulations ovariennes, suspicion grossesse extra-utérine, grossesse non évolutive) <sup>(77)</sup> .

<b>Pharmacien</b>	Dernier professionnel de santé que la patiente voit avant de commencer son traitement ; Garant de l'obtention et de la disponibilité des traitements ; Il se doit aussi de vérifier si le patient ne présente aucune contre-indication au traitement, lui apporter des conseils d'administration et le rassurer sur les possibles effets indésirables/secondaires.
-------------------	--

La prise en charge de l'infertilité est un défi complexe et émotionnellement exigeant, qui unit patients et professionnels de santé dans un combat commun. Au-delà des conseils promulgués, des techniques médicales avancées, des approches scientifiques ou naturelles, c'est l'espoir, la compassion et la détermination qui rythment cette lutte partagée.

Les patients traversent un parcours souvent difficile, rempli d'attentes et de déceptions potentielles, mais également d'instant de joie et de victoires. Les professionnels de santé, quant à eux, apportent leur expertise médicale, leur soutien émotionnel et leur engagement indispensable pour les aider à réaliser le rêve de parentalité.

Alors que la recherche continue à avancer, que les techniques évoluent et que la sensibilisation grandit peu à peu, il est essentiel de maintenir un dialogue ouvert, de promouvoir l'éducation et d'apporter un soutien continu aux individus qui font face à des situations d'infertilité.

C'est dans ce contexte que les laboratoires pharmaceutiques peuvent s'engager et tenir une place importante au cœur de ce combat.

## Partie III : La place des laboratoires pharmaceutiques dans la lutte contre l'infertilité

Le sujet de la lutte contre l'infertilité n'est pas nouveau, mais bien trop souvent peu débattu. L'article 4 de la LOI n° 2021-1017 relative à la bioéthique promulguée le 2 août 2021 prévoit la mise en place d'un plan national pour lutter contre l'infertilité. Il dispose que « *les mesures nationales et pluriannuelles d'organisation concernant la prévention et l'éducation du public, l'information sur la fertilité féminine et masculine, la formation des professionnels de santé et la coordination en matière de recherche et de protocolisation pour lutter contre toutes les causes d'infertilité, notamment comportementales et environnementales, sont définies par arrêté conjoint des ministres chargés de l'éducation nationale, de la santé, de la recherche et de l'écologie* »<sup>(4)</sup>.

Le rapport sur les causes d'infertilité, rédigé par le Pr S. Hamamah et Mme S. Berlioux, a pour objectif de « *dresser un état des lieux précis quant aux causes de l'infertilité et aux moyens existants pour combattre celle-ci, tout en formulant des propositions d'actions concrètes, afin d'engager une démarche active et coordonnée en France* », et de remettre ce rapport au ministre des Solidarités et de la Santé et au secrétaire d'État en charge de l'Enfance et des Familles<sup>(2)</sup>. On y retrouve 21 recommandations réparties en six axes d'amélioration pour former le cadre d'un plan opérationnel de prévention. Les objectifs principaux sont d'une part, la compréhension des multiples causes d'infertilité avec leur identification, et d'autre part la mise en exergue d'une lutte contre toutes les causes d'infertilités<sup>(2)</sup>.

Cette 3<sup>ème</sup> partie a pour but d'analyser et de commenter certains axes de ce rapport de lutte contre l'infertilité tout en intégrant la manière dont les laboratoires pharmaceutiques peuvent participer et s'engager dans la stratégie nationale proposée.

### 1 Éduquer, prévenir et soutenir la population non professionnelle de santé sur l'infertilité

Dès notre plus jeune âge, l'éducation sociétale nous apprend la sexualité, la contraception, la reproduction...Mais ce n'est que très rarement, voire jamais, que l'on évoque la possibilité d'être infertile. Alors que l'infertilité est une réalité médicale complexe qui affecte des millions de personnes, elle reste souvent méconnue, mal comprise et entourée de tabous. Cette absence de sensibilisation a des conséquences profondes sur la vie des individus et des couples qui l'expérimentent, ainsi que sur la manière dont la société aborde cette question de santé.



## 1.1 Analyse de l'axe 1 : Apporter un enseignement ainsi qu'une information collective sur l'infertilité et ses facteurs d'altération

Le mot infertilité n'apparaît que trop tardivement dans le vocabulaire courant de la population, ce qui mène à une prise de conscience bien trop souvent retardée. La solution, selon le rapport sur les causes d'infertilité, serait d'ajouter un enseignement sur ce qu'est l'infertilité, si possible dès le plus jeune âge, afin que l'information ne soit pas perçue comme anxiogène (inquiéter les enfants sur des maladies) mais qu'elle reste neutre et exclusivement informative.

Pour améliorer le niveau de connaissance de chacun, des campagnes peuvent être mises en place, mais demande une maîtrise de l'information transmise. En effet, le but de la campagne n'est pas de culpabiliser ou de moraliser les couples, mais de les sensibiliser à l'infertilité afin de les accompagner à prendre les bonnes décisions avant que le parcours d'AMP devienne leur dernier espoir.

Une fois entrée dans le vocabulaire journalier de certaines femmes, l'infertilité reste un terme subissant une inégalité de genre dans la connaissance de sa prise en charge, en défaveur des hommes. Comme discuté dans les parties précédentes, l'homme est tout autant concerné vis-à-vis des troubles de la fertilité, néanmoins ceux-ci sont nettement moins examinés, interrogés, suivis et éduqués sur le sujet. Malheureusement, étant des sujets tabous et souvent stigmatisants, les hommes sont peu informés sur leur propre fertilité. On le remarque notamment lorsque la plupart des femmes viennent seules aux rendez-vous médicaux, car aux yeux de certains hommes, l'infertilité représente un sujet exclusivement féminin.

Il est donc important de concevoir une campagne qui parle et s'adresse à un public large, autant féminin que masculin, mais pas que les patients, il faut aussi y inclure les professionnels de santé, les sociétés savantes, etc. Tout le monde doit se sentir concerné, l'objectif principal étant d'initier une prise de conscience collective <sup>(2)</sup>.

### 1.1.1 Promouvoir la sensibilisation à l'infertilité au grand public

Comme dit précédemment, la manière dont le message est apporté est capitale, cela ne doit en aucun cas paraître comme une interdiction ou une peur à procréer. L'information clé à apporter est que le mode de vie actuel ainsi que l'évolution de l'environnement impactent fortement la fertilité, et que les techniques d'AMP ont leurs limites et ne sont pas des solutions qui répondent toujours efficacement au désir de grossesse. La sensibilisation à l'infertilité peut être portée de manière concrète et efficace grâce à une approche multidimensionnelle qui vise à informer, éduquer et créer un dialogue ouvert autour de ce sujet.

Différentes stratégies peuvent être mises en place pour promouvoir la sensibilisation à l'infertilité.

### 1.1.2 Campagnes médiatiques et sociales

Pour sensibiliser efficacement le public à l'infertilité, il est essentiel d'adopter une approche multi-plateforme. En utilisant les médias traditionnels tels que la télévision, la radio et la presse, ainsi que les médias sociaux, cela favorise la diffusion d'informations factuelles sur l'infertilité et ce, à une audience diversifiée. Cependant, pour susciter une réelle empathie et compréhension, il est tout aussi important de créer des campagnes visuelles et narratives engageantes. Mettre en avant les histoires de personnes touchées par l'infertilité humanise cette réalité complexe.

De plus, en organisant des campagnes de sensibilisation nationales et internationales, comme une journée ou un mois dédié à l'infertilité, nous pouvons mettre en lumière cette question à grande échelle, incitant les gouvernements à soutenir financièrement et à promouvoir des initiatives qui contribuent à briser les tabous entourant l'infertilité.

En collaborant avec des personnes d'influence et médiatisées qui ont elles-mêmes vécu l'infertilité, nous pouvons amplifier la portée de ces campagnes, offrant ainsi un espace pour partager des témoignages authentiques et inspirants.

L'un des objectifs du rapport sur les causes d'infertilité est de proposer la mise en place d'une stratégie de communication sur la prévention de l'infertilité. Afin de toucher les adolescents, le canal qui semble le plus propice est de faire appel aux *influenceurs* qui d'une part, utilisent un vocabulaire qui parle à un public jeune, et d'autre part disposent d'une capacité de mobilisation et d'influence parfois supérieur à celles des pouvoirs publics. L'une des populations la plus concernée et la plus difficile à atteindre est celle des jeunes adultes de 18 à 25 ans. Ils font partie le plus souvent d'une communauté suivant des influenceurs. Ainsi, la mobilisation des réseaux sociaux tels que les podcasts et les messages sur *Twitter* ou *Brut* serait la solution la plus efficace pour les toucher.

Cette approche globale est essentielle pour accroître la sensibilisation et l'empathie envers ceux qui font face à l'infertilité, et pour favoriser un dialogue ouvert et inclusif sur cette question de santé importante.

### 1.1.3 Sensibilisation précoce et collective

Pour favoriser une sensibilisation précoce et approfondie à l'infertilité, il est essentiel d'intégrer l'éducation sur la santé reproductive dans les programmes scolaires, informant ainsi les jeunes dès leur plus jeune âge sur les aspects fondamentaux de la reproduction et les éventuels défis qui peuvent survenir. En complément, l'organisation d'ateliers et de conférences dans les écoles et les universités crée un espace où les jeunes peuvent discuter ouvertement de ces sujets souvent tabous.

De plus, encourager les personnes touchées par l'infertilité à partager leurs témoignages et leurs expériences à travers des blogs, des vidéos, des articles ou des livres permet de briser la stigmatisation et d'offrir des perspectives authentiques.

Enfin, la création de groupes de soutien locaux et en ligne offre un lieu d'échange où les personnes touchées par l'infertilité peuvent partager leurs expériences en toute confiance, trouver du réconfort et bénéficier d'un soutien mutuel.

En encourageant également les organisations de patients à organiser des événements et des réunions, cela favorise la création de réseaux de soutien solides qui contribuent à mieux comprendre et à gérer l'infertilité.

Ces initiatives combinées contribuent à éduquer, à soutenir et à briser les barrières entourant l'infertilité dès les premiers stades de la vie.

## 1.2 La place du laboratoire pharmaceutique

Le laboratoire pharmaceutique peut s'associer aux institutions et/ou associations patients dans une campagne de sensibilisation. En effet, il peut trouver sa place en étant le lien entre toutes les parties. Selon le rapport sur les causes de l'infertilité, il est essentiel, lors de la construction d'une campagne, qu'elle soit cross-fonctionnelle, c'est-à-dire incluant ; des sociologues, des psychologues, des professionnels de santé, des représentants d'associations, et que toutes ces parties se rassemblent pour définir l'objectif, la forme des messages de prévention et leur canal de communication.

La firme pharmaceutique participe pleinement à ces comités puisqu'elle apporte son réseau, permettant de mettre en relation les professionnels de santé avec des associations patients, mais aussi en soutenant des campagnes de sensibilisation, en fournissant des ressources éducatives et en participant à des programmes de formation. Elle peut être à la fois l'organisatrice et l'intermédiaire entre toutes les parties constituant le comité, comme un catalyseur.

## 1.3 Exemple concret

Le collectif BAMP est une association de patients et d'ex-patients de parcours AMP, de personnes infertiles ou stériles ayant recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation. Elle a pour volonté d'apporter des témoignages, d'informer et d'agir sur les différents aspects de l'infertilité, de la stérilité, du recours à l'AMP et aux dons de gamètes, mais aussi d'accompagner et soutenir les personnes infertiles et stériles <sup>(78)</sup>.

L'une de leur mission est de promouvoir la *Semaine de Sensibilisation à l'Infertilité* et toutes les actions de sensibilisation et d'information. Le laboratoire pharmaceutique tient toute sa place dans cette mission, parce qu'il peut aider par sa notoriété en élargissant l'impact des actions, mais également par ses réseaux en mettant à disposition des professionnels de santé capables de répondre aux questions des patients, enfin, il pourrait apporter une aide financière aux projets nécessitant des budgets importants.

Prenons l'exemple du projet *Fertility Support* qui a pour objectif d'accompagner les futurs parents ou femmes lors de leur parcours de FIV dans leur vie quotidienne et de les soutenir dans la prise en charge de leur traitement (79,80).

*Fertility Support* est une action d'accompagnement à l'initiative de l'association Collectif BAMP et mise en œuvre par *Patientys* (société dédiée à la relation aux patients (81)) avec le soutien institutionnel du laboratoire pharmaceutique *Ferring*.

Les infirmières spécialisées de *Fertility Support* proposent une écoute, du soutien, un accompagnement lors de rendez-vous téléphoniques fixés aux moments clés d'un parcours d'AMP (figure 13).

**VOTRE SUIVI TÉLÉPHONIQUE PERSONNALISÉ**

Dès la réception du consentement signé par vos soins et par votre médecin, une infirmière Patientys dédiée à votre suivi vous contactera **dans les 24 heures pour vous présenter les prochaines étapes de votre suivi établi selon votre parcours de FIV\***.

*Fertility Support* organise des appels de suivi à différentes étapes de votre parcours de FIV pour vous accompagner, vous soutenir et répondre à vos questions\*\*. Votre consentement ou portabilité est un préalable à participer à ces appels s'il s'agit de soutien.

**Inscription** : L'infirmière vous appellera pour vous présenter le déroulé de votre parcours de FIV, les rendez-vous à prévoir, les rendez-vous de suivi, les soins à suivre, les soins à éviter, les soins à privilégier et les soins à éviter.

**Stimulation ovarienne** : L'infirmière vous appellera pour vous présenter les rendez-vous de suivi, les soins à suivre, les soins à éviter, les soins à privilégier et les soins à éviter.

**Fécondation et culture** : L'infirmière vous appellera pour vous présenter les rendez-vous de suivi, les soins à suivre, les soins à éviter, les soins à privilégier et les soins à éviter.

**Allevin** : L'infirmière vous appellera pour vous présenter les rendez-vous de suivi, les soins à suivre, les soins à éviter, les soins à privilégier et les soins à éviter.

**Test de grossesse** : Quel que soit le résultat, l'infirmière vous contactera pour vous accompagner dans vos prochaines étapes.

Un numéro vert est disponible 24h sur 24 à 22h

**0 805 891 448**

\* FIV ou FIV avec PMA. \*\* FIV ou FIV avec PMA sans traitement de soutien à la grossesse.

Figure 13 - Affiche de présentation du service d'accompagnement *Fertility Support* (80)

L'infirmière de *Patientys* a comme rôle de contacter la patiente à chaque étape clé du parcours de FIV afin de faire le point et de la soutenir émotionnellement et psychologiquement, avec des appels prévus dans le programme jusqu'à 3 cycles de FIV (figure 14) :



**Figure 14 - Fertility Support en pratique** <sup>(79)</sup>

Le soutien financier et la notoriété apportés par les laboratoires pharmaceutiques dans des projets mutualisés avec des associations de patients jouent un rôle fondamental dans l'amélioration du parcours des patients atteints d'infertilité. Cette collaboration démontre l'impact positif de l'engagement conjoint de l'industrie pharmaceutique des acteurs de la santé pour promouvoir des soins plus complets, un soutien émotionnel plus fort et, finalement, une meilleure qualité de vie pour ceux qui font face à cette épreuve.

## 2 Accompagner les professionnels de santé dans cette lutte contre l'infertilité

Le laboratoire pharmaceutique peut intervenir dans différentes phases de l'infertilité en tant que soutien aux professionnels de santé. De l'enseignement, à la sensibilisation à l'infertilité, en passant par la formation au bon usage des thérapies actuelles sur le marché jusqu'au soutien logistique ou scientifique dans les centres de FIV, la firme pharmaceutique peut s'essayer de répondre le mieux possible aux besoins de chacun <sup>(2)</sup>.

### 2.1 Analyse axe 3 : Consolider la formation des professionnels de santé

La compréhension des causes, des diagnostics, des traitements et de l'aspect psychosocial de l'infertilité est importante pour proposer aux patients les meilleurs soins possibles. Cependant, la formation spécifique sur l'infertilité est souvent sous-estimée et insuffisante dans de nombreuses filières médicales et paramédicales. Dans cette perspective, consolider la formation des professionnels de santé sur l'infertilité devient une priorité pour améliorer la prise en charge.

#### 2.1.1 Diagnostic précis et rapide

Une formation adéquate permet de reconnaître et de diagnostiquer rapidement les problèmes liés à l'infertilité. Cela améliore la prise en charge précoce, adaptée et à des résultats plus positifs. On retrouve dans le rapport sur les causes de l'infertilité, l'axe 4, qui met en exergue un déficit dans l'identification et le diagnostic des causes d'infertilité et demande son amélioration. Des programmes de formation spécialisés, proposés par les laboratoires pharmaceutiques, peuvent aider les médecins à reconnaître les signes et les symptômes de l'infertilité, à effectuer des évaluations approfondies et à recommander des traitements adaptés.

#### 2.1.2 Choix éclairé des traitements

Une compréhension approfondie de l'infertilité permet aux professionnels de santé de connaître les médicaments disponibles sur le marché. Ils peuvent conseiller les patients sur les options de traitement les plus appropriées en fonction de leurs circonstances médicales et de leurs préférences.

### 2.1.3 Réduction des traitements inutiles

Les professionnels médicaux formés sont mieux équipés pour identifier les cas où les traitements de fertilité pourraient être inutiles voire inefficaces, ce qui évite des procédures médicales lourdes, sans résultats et potentiellement nuisibles, ainsi que les désillusions des patients à concevoir un enfant.

### 2.1.4 Amélioration de la communication

De nombreux livres expliquent le parcours de l'AMP, mais il est connu que les patients font encore plus confiance à leurs professionnels de santé. S'ils sont bien formés, les professionnels de santé peuvent communiquer efficacement avec les patients, expliquer les diagnostics et les traitements de manière compréhensible, en vulgarisant le vocabulaire scientifique. Ils peuvent aussi répondre aux questions de manière approfondie afin de rassurer les couples et les femmes traversant cette situation.

### 2.1.5 Gestion des aspects psychologiques

L'infertilité impacte émotionnellement et psychologiquement les patients. Si les experts de ce domaine sont bien formés à ce que signifie l'infertilité pour ceux qui la traversent, ils peuvent fournir un soutien approprié afin de les aider à faire face aux défis psychologiques associés. Au besoin, le professionnel peut prendre en compte les aspects éthiques et culturels.

### 2.1.6 Mise à jour des connaissances

Le domaine de l'infertilité est en pleine expansion, son évolution constante demande une formation continue pour assurer que le corps médical soit au courant des derniers développements et des meilleures pratiques pour accompagner au mieux les patientes dans leurs parcours.

### 2.1.7 Harmonisation du savoir

Les problèmes liés à l'infertilité peuvent nécessiter la collaboration de divers professionnels de la santé, tels que les gynécologues, les endocrinologues, les psychologues et les conseillers en génétique. Une formation adéquate, globale et un alignement des connaissances favorisent une communication fluide et une coordination efficace entre ces spécialités.

### 2.1.8 Réduction des stigmates et des tabous

Les troubles de la reproduction sont encore très tabous de nos jours, notamment chez les hommes. La formation peut contribuer à sensibiliser les professionnels de santé à traiter les patients sans jugement ni préjugés, contribuant ainsi à réduire les stigmates sociaux.

Les professionnels de santé constituent des vecteurs d'informations, ainsi en les formant à l'infertilité, on améliore non seulement la qualité des soins fournis aux patients, mais on contribue également à des résultats plus positifs et à une meilleure expérience de soins pour les personnes touchées par ce problème.

## 2.2 La place du laboratoire pharmaceutique

Les laboratoires pharmaceutiques jouent un rôle actif dans la formation des professionnels de santé à l'infertilité en utilisant divers moyens et ressources éducatives.

### 2.2.1 Créer et proposer des ressources pédagogiques

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent fournir des ressources éducatives, telles que des brochures, des vidéos ou des manuels, pour aider les médecins à expliquer aux patients les différentes étapes de l'AMP, les protocoles de stimulations, les effets secondaires et le bon usage des médicaments disponibles sur le marché actuellement.

Les firmes pharmaceutiques possèdent des départements de formation et de marketing qui ont pour mission de créer et fournir des contenus informatifs aux professionnels de santé.

### 2.2.2 Séminaires et conférences

Les laboratoires pharmaceutiques organisent régulièrement des séminaires, des ateliers et des conférences sur l'infertilité, auxquels les professionnels de santé sont invités à participer. Ces événements permettent de présenter les dernières avancées dans le domaine de la fertilité et d'approfondir la compréhension des diagnostics et des traitements.

Contrairement aux associations de patients, la firme pharmaceutique atteint plus facilement les professionnels de santé, par sa notoriété, son réseau et ses financements. En touchant les médecins, ils peuvent aussi intervenir dans l'éducation des patients. Le manque de financement (par exemple pour embaucher une agence de création, de développement, de communication, etc.) peut être un frein à l'aboutissement de certains projets lancés par des collectifs, à la différence des entreprises qui disposent de budget spécifique pour la formation des professionnels de santé.

### 2.2.3 Soutenir les protocoles de traitements personnalisés

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent mettre à la disposition des professionnels de santé, leur réseau interne ou externe de médecins, d'experts scientifiques. Cela favorise l'entraide et le partage de connaissances, puisque certains auront les réponses aux questions sur les médicaments, d'autres sur les protocoles de traitement, ou sur les interactions médicamenteuses des molécules indispensables au parcours AMP, etc.

Cette collaboration peut aider les médecins à élaborer ensemble des protocoles de traitement personnalisés pour maximiser les chances de réussite de l'AMP, et inciter la collaboration scientifique dans les études cliniques, le tout pour accompagner au mieux les patients.

Ces partages d'expériences et de connaissances peuvent avoir lieu lors d'un *board* organisé par le laboratoire pharmaceutique par exemple. Un *board* est une réunion entre experts et industriels de la santé

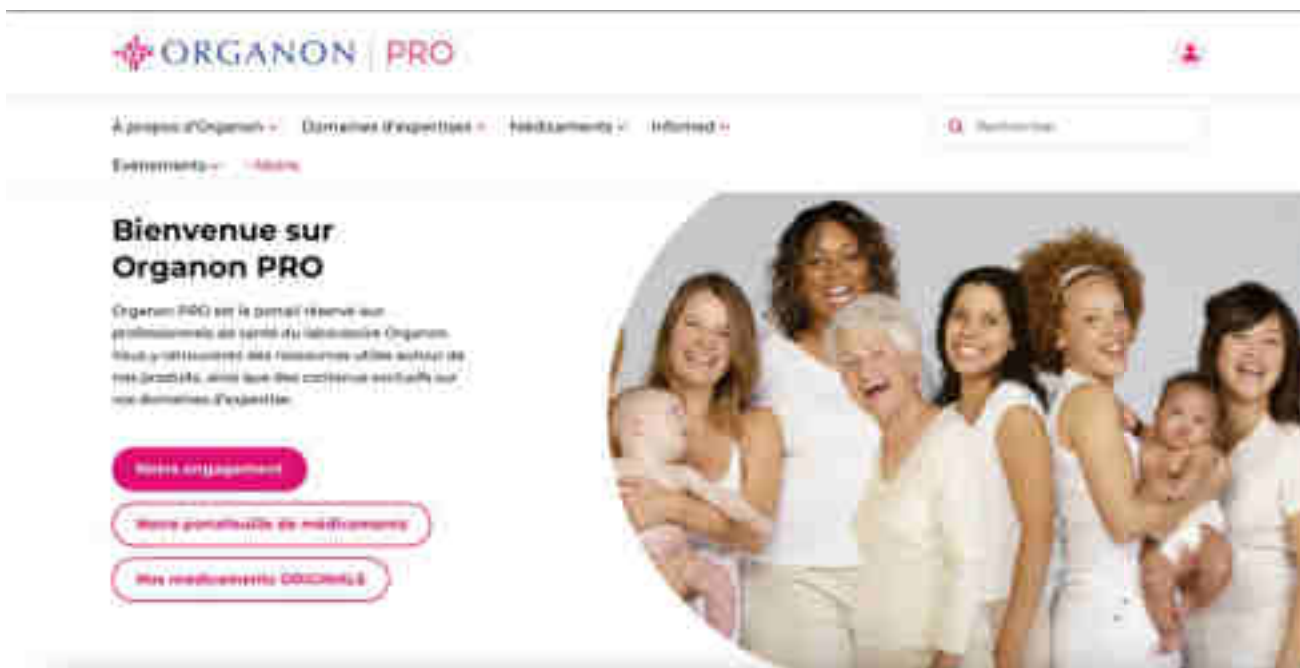


sur la mise en place de programmes éducatifs, points à améliorer, mise en place d'une feuille de route et d'un plan d'action éducative. Elle a pour objectif de recueillir les retours sur la pratique clinique des experts, et sur les tendances actuelles de prise en charge par exemple, le tout dans le but de l'améliorer et d'établir des stratégies efficaces.

## 2.3 Exemple concret

L'une des responsabilités du laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la fertilité est d'apporter de l'information continue aux professionnels de santé, de les renseigner sur les nouvelles avancées (recherche et développement), et de les aider à appréhender le mieux possible l'accompagnement de leur patient dans leur parcours pour concevoir un enfant.

La firme pharmaceutique peut mettre en place un site internet (*figure 15*) destiné aux professionnels de santé, afin de leur fournir du contenu scientifique tel que des brochures sur le don d'ovocytes/sperme, ainsi que des conseils sur la gestion d'un parcours AMP. En outre, elle pourrait y ajouter un article portant sur la nouvelle loi bioéthique promulguée en 2022.



**Figure 15** - Capture d'écran du site OrganonPro dédié aux professionnels de santé <sup>(82)</sup>

Organon, comme d'autres laboratoires pharmaceutiques, propose un site internet dédié aux professionnels de santé <sup>(82)</sup>.

Pour un laboratoire pharmaceutique, proposer un site internet dédié aux professionnels de santé comporte plusieurs avantages stratégiques et pratiques.

Le site peut servir de plateforme pour fournir des informations médicales à jour sur les produits pharmaceutiques, les traitements et les avancées scientifiques. Cela permet aux professionnels de santé

d'accéder rapidement à des données fiables pour prendre des décisions éclairées. Il sert aussi de catalogue pour les médicaments commercialisés par le laboratoire pharmaceutique, avec la mise à disposition facile du résumé caractéristique du produit et de sa notice. Si l'on prend *OrganonPro*, un onglet est dédié à l'information médicale, permet un accès facile pour contacter le laboratoire pharmaceutique ou pour signaler un événement indésirable lié à l'utilisation de médicaments commercialisés par *Organon*.

Cette plateforme peut aussi proposer des modules de formation en ligne et des ressources éducatives pour les professionnels de santé. Cela favorise la formation continue et la mise à jour des connaissances, ce qui est essentiel dans le domaine médical en constante évolution.

Les professionnels de santé peuvent accéder aux essais d'essais cliniques menés sur les aires thérapeutiques du laboratoire pharmaceutique.

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent publier des actualités, des communiqués de presse et des mises à jour sur les produits directement sur le site, ce qui permet aux professionnels de santé de rester informés des derniers développements.

Les sites peuvent également servir de plateforme pour (re)découvrir certaines interventions ayant déjà eu lieu, au travers des replays reprenant les différentes thématiques abordées lors de l'événement.

Ainsi, proposer un site internet dédié aux professionnels de santé est une stratégie essentielle pour les laboratoires pharmaceutiques, car cela renforce la communication, facilite l'accès à l'information médicale, soutient la formation continue et renforce la confiance des professionnels de santé dans les produits et les services du laboratoire pharmaceutique. C'est un moyen efficace de favoriser une collaboration entre l'industrie pharmaceutique et la communauté médicale pour améliorer la qualité des soins de santé.

### 3 Sensibiliser à la recherche sur l'infertilité

Les laboratoires pharmaceutiques apportent un soutien essentiel en s'engageant dans les recherches cliniques dans la lutte contre l'infertilité. Leur expertise scientifique, leurs ressources financières et leur accès à des médicaments et à des traitements spécifiques les placent dans une position favorable pour contribuer au progrès de la recherche dans ce domaine.

#### 3.1 Axe 5 : Mettre en place une stratégie nationale de recherche globale et coordonnée sur la reproduction humaine et l'infertilité

##### 3.1.1 Aider et favoriser les recherches cliniques dans cette discipline

Selon le rapport, l'infertilité ne figure pas parmi les priorités de recherche fixées par le gouvernement, pourtant dans le contexte de diminution durable et constante de la fertilité des hommes et des femmes,

la lutte contre l'infertilité constitue un défi sociétal et démographique important. En effet, les priorités stratégiques de l'État en matière d'investissement d'avenir sont : « *l'intelligence artificielle, les sciences humaines et sociales, les technologies quantiques, l'autisme au sein des troubles du développement, la recherche translationnelle sur les maladies rares et la production de biomédicaments* »<sup>(2)</sup>. Il devient donc essentiel d'inscrire le terme de « *santé reproductive* » dans les priorités gouvernementales en matière de santé. Ce sujet de recherche n'apparaît pas non plus dans les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique financés par la Direction Générale de l'Offre de Soins du Ministère chargé de la santé qui pourtant pourrait empêcher l'errance des patients et prévenir des AMP inutiles (âge avancé, absence de diagnostic médical clair, traitements répétés sans succès antérieur...) <sup>(83)</sup>.

À savoir que le coût annuel estimé en nombre de mois nécessaire à la recherche serait de 150 millions d'euros. Or, l'Agence Nationale de la Recherche consacre un budget annuel moyen pour la recherche sur la reproduction humaine et la reproduction de 2,5M €. De plus, jusqu'en 2015, l'agence de biomédecine finançait des projets de séquençages génomiques visant à déterminer les causes de l'infertilité, alors qu'en 2022 un budget de seulement 100 000 € est alloué pour répondre aux appels d'offres de recherche. Ces conditions financières inférieures aux budgets alloués découragent fortement les équipes de chercheurs, qui selon le rapport passent plus de temps à chercher des financements qu'à effectuer leurs recherches <sup>(2)</sup>.

C'est dans cette situation que le laboratoire pharmaceutique trouve toute son importance, voici les missions qu'il peut mener afin de soutenir la recherche fondamentale sur la thématique de la reproduction humaine et la fertilité.

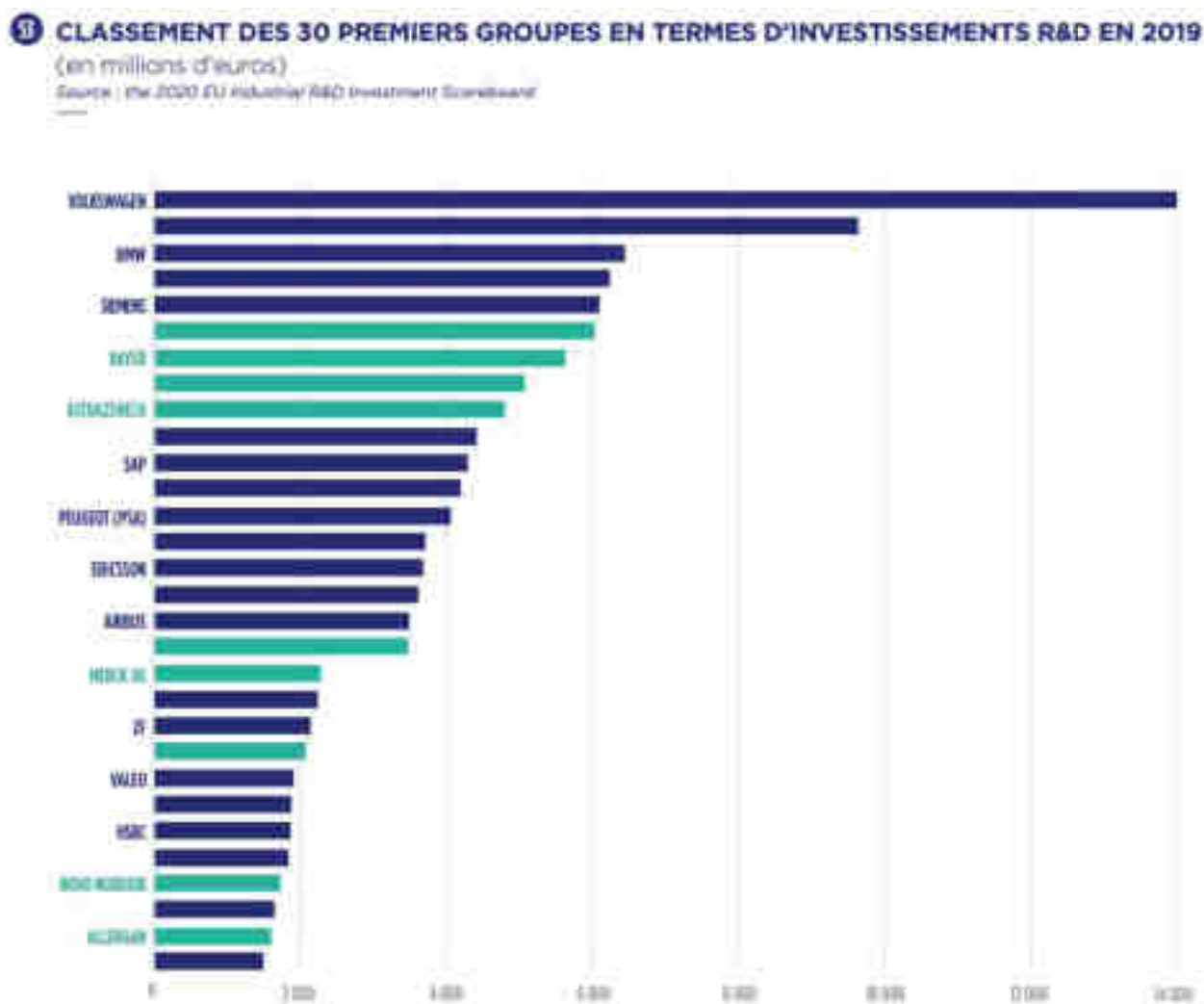
### 3.1.2 Financer et soutenir la recherche

Ce qui manque le plus aux chercheurs sont des budgets, les laboratoires pharmaceutiques peuvent fournir des financements pour des études cliniques axées sur la recherche de nouvelles approches de traitement de l'infertilité, l'évaluation de l'efficacité de médicaments existants ou le développement de nouvelles thérapies. Ils peuvent continuer à investir dans la recherche et dans le développement de nouvelles molécules et thérapies pour améliorer les résultats de l'AMP. De plus, ils peuvent apporter leur soutien financier en parrainant des projets de recherche sur l'infertilité, en établissant des collaborations avec des chercheurs et des universités, dans le but d'approfondir la compréhension des causes de l'infertilité, d'explorer de nouvelles options de traitement, et de développer des stratégies de prévention.

Il est important de préciser que les industriels peuvent être promoteurs d'un essai clinique. « *C'est-à-dire les entités qui assument la responsabilité des essais cliniques – sont le plus souvent des organismes de recherche publics ou des hôpitaux (recherche académique), ou encore des laboratoires pharmaceutiques.* »<sup>(84)</sup>.

En pratique, le promoteur a pour responsabilité d'organiser, de mettre en place, et d'assurer le suivi de l'essai clinique <sup>(84)</sup>.

Les laboratoires pharmaceutiques ont une réelle place à tenir en termes d'investissement dans la recherche et dans le développement (*figure 16*).



**Figure 16 - Graphique présentant le classement des 30 premiers groupes en termes d'investissements Recherche et Développement en 2019 <sup>(85)</sup>**

### 3.1.3 Faciliter l'accès simple aux médicaments et traitements

Certains laboratoires pharmaceutiques disposent des ressources pour fournir les médicaments nécessaires pour la stimulation ovarienne contrôlée, la maturation des ovules et d'autres traitements liés à l'AMP, tels que les gonadotrophines, les agonistes ou les antagonistes de la GnRH, les progestatifs, etc, sans qu'aucun résultat ne serait possible. Ils peuvent fournir des médicaments nécessaires pour mener les essais cliniques, ce qui peut réduire considérablement les coûts associés à la recherche.

D'ailleurs, ils ont pour responsabilité de gérer leurs stocks de médicaments, vis-à-vis de l'approvisionnement en temps opportun, et de travailler en étroite collaboration avec les professionnels de santé pour répondre à leurs questions lorsqu'il y a des ruptures de stocks afin de garantir un accès

opportun à ces options de traitement. Ainsi, lorsqu'une nouvelle thérapie ou un nouveau médicament est développé et prouvé efficace, ils peuvent veiller à ce qu'il soit accessible aux patients les plus nécessiteux (86).

### 3.1.4 Coopérer avec des chercheurs et des institutions

Les industries pharmaceutiques peuvent collaborer avec des chercheurs et des institutions de recherche pour concevoir et mener des études cliniques de haute qualité. Ils peuvent partager leurs connaissances sur les médicaments et les mécanismes biologiques pour améliorer la conception de l'étude. Ces partages peuvent se faire dans les centres d'excellence « COE », ce sont des réunions de professionnels de santé dans des centres hospitaliers qui discutent autour de thématiques et réalisent des ateliers pratiques (2).

À la suite d'une audition de l'ensemble des experts nationaux et internationaux, les groupes de travail du Comité de pilotage, désignés dans le rapport sur les causes de l'infertilité, ont défini des objectifs de recherche prioritaires en santé reproductive et sexuelle en cohérence avec les besoins de la population. De nombreux thèmes de recherches sont proposés et mis en exergue, comme : « *la recherche sur la mesure de l'infertilité, sur les déterminants environnementaux de l'infertilité, sur les déterminants et mécanismes génétiques (leurs interactions avec les facteurs environnementaux et leurs conséquences physiopathologiques), ou une recherche clinique et préclinique sur la prise en charge des couples infertiles.* » (2).

## 3.2 La place du laboratoire pharmaceutique

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent jouer un rôle majeur dans le développement d'outils et d'infrastructures pour soutenir la recherche dans le domaine de la lutte contre l'infertilité. Voici des solutions qu'ils pourraient proposer :

### 3.2.1 Constituer des plateformes de recherche collaboratives

Les laboratoires pharmaceutiques pourraient créer des plateformes en ligne. Cela permettrait aux chercheurs, cliniciens et institutions de collaborer et de partager leurs connaissances, leurs données et leurs ressources. Ces plateformes faciliteraient la coopération internationale et la mise en commun des informations.

### 3.2.2 Développer la collecte d'échantillons

Pour permettre aux chercheurs d'accéder à des informations essentielles pour leurs études, les firmes pharmaceutiques pourraient développer des bases de données centralisées, ou améliorer celles déjà existantes, contenant des informations sur les essais cliniques, les résultats de recherche, les données

généétiques et les profils de patients. Le rapport met en avant le besoin de soutenir les centres de conservation de ressources biologiques utilisés par les chercheurs comme ressource principale d'échantillons biologique de qualité. Le laboratoire pharmaceutique pourrait s'engager financièrement auprès de ces centres.

### 3.2.3 Mettre à disposition des outils d'analyse de données avancés

Les laboratoires pharmaceutiques commencent à prendre le virage numérique, avec les intelligences artificielles, la programmation, etc. Ils pourraient développer des logiciels et des outils d'analyse de données avancés pour aider les chercheurs à interpréter les résultats de leurs études.

Ils pourraient aussi fournir un soutien technique et logistique aux chercheurs, tels que l'accès à des équipements de pointe, des laboratoires de recherche et des installations de test.

### 3.2.4 Créer des bourses et proposer des subventions pour la recherche

Les laboratoires pharmaceutiques ont pour la plupart l'ambition d'innover, de trouver des traitements inexistants. Ils pourraient créer des programmes de financement pour soutenir la recherche indépendante dans le domaine de l'infertilité. Cela pourrait inclure des subventions pour les chercheurs en début de carrière, les projets novateurs et les études cliniques à grande échelle, et justement contribuer à donner l'envie et les budgets nécessaires aux chercheurs émergents.

### 3.2.5 Engager la recherche sur des thèmes prioritaires

Les laboratoires pharmaceutiques, en collaboration avec les institutions françaises, pourraient créer des plateformes en ligne offrant des cours, des webinaires et des ressources éducatives sur les dernières avancées dans le domaine de la lutte contre l'infertilité. Cela permettrait aux chercheurs et aux cliniciens de rester informés et à jour.

Les réunions professionnelles régionales sont des réunions initiées par le terrain (responsables scientifiques régionaux/ *medical science liaison*) avec des professionnels de santé. À cette occasion, les dernières études et stratégies thérapeutiques sont à l'ordre du jour pour ouvrir un débat.

### 3.2.6 Élaborer des partenariats avec des institutions académiques

Les laboratoires pharmaceutiques pourraient établir des partenariats avec des universités et des instituts de recherche pour développer conjointement des infrastructures de recherche et des projets de recherche interdisciplinaires.

À leur côté, ils peuvent participer à des campagnes de sensibilisation du public pour mettre en avant l'importance de la prévention et de la prise en charge de l'infertilité, et pour encourager un dialogue ouvert autour de cette question.

### 3.2.7 Accroître l'attractivité de cette discipline

Les efforts de marketing, de communication et de sensibilisation jouent un rôle clé pour accroître la notoriété d'un laboratoire pharmaceutique, en particulier auprès du grand public. Ils pourraient organiser des conférences, des ateliers et des symposiums axés sur la recherche clinique dans le domaine de l'infertilité, encourageant ainsi la collaboration et le partage des connaissances.

## 3.3 Exemple concret

En initiant des projets et en développant des outils, les laboratoires pharmaceutiques peuvent jouer un rôle moteur dans l'avancement de la recherche et de la compréhension de l'infertilité, contribuant ainsi à développer de nouvelles approches de prévention et de traitement.

Un exemple concret d'un laboratoire pharmaceutique qui s'engage activement dans la recherche clinique sur l'infertilité est *Merck KGA*. Cette entreprise pharmaceutique internationale, opérant sous le nom de *Merck* dans le domaine de la santé reproductive, est impliquée dans la recherche et le développement de traitements pour l'infertilité<sup>(86)</sup>.

*Merck* a développé plusieurs médicaments utilisés dans les traitements de procréation médicalement assistée, tels que *Gonal-f*<sup>®</sup>, qui contient de la FSH et est utilisé pour stimuler l'ovulation chez les femmes ayant des problèmes de fertilité. Ils ont mené des essais cliniques approfondis pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces médicaments<sup>(86)</sup>.

De plus, *Merck* collabore avec des chercheurs, des cliniciens et des experts en fertilité du monde entier pour soutenir la recherche clinique dans le domaine de l'infertilité. Leurs investissements dans des projets de recherche visent à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de l'infertilité, à améliorer les protocoles de traitement et à développer de nouvelles thérapies pour les couples confrontés à des problèmes de fertilité<sup>(86)</sup>.

L'une de leur collaboration avec d'autres entreprises pharmaceutiques, appelée *Global Fertility Alliance* (GFA), a pour objectif d'harmoniser les pratiques au sein des laboratoires de procréation médicalement assistée à l'échelle mondiale. L'accent est mis sur une approche à trois volets pour promouvoir la normalisation : l'intégration de plusieurs technologies de fertilité de pointe, l'aide à l'élaboration de normes mondiales et l'élaboration de ressources éducatives pour les professionnels de la santé du monde entier<sup>(86)</sup>.

L'infrastructure appelée *ARTinnovations*, est aussi à l'initiative d'une collaboration entre *Merck* et *Genea Biomedx*. *ARTinnovations* est un incubateur d'idées et d'innovations dans le domaine du traitement de la fertilité. Il vise à développer une gamme innovante de technologies et de services qui fourniront aux professionnels de la santé les informations objectives dont ils ont besoin pour prendre des décisions importantes en matière de traitement. Par exemple, *ARTinnovations* a été le moteur de l'incubateur de

paillasse *Geri*<sup>TM+</sup>, qui permet aux embryologistes d'accéder à l'analyse des embryons. Elle a également développé le système de témoignage et de suivi *Gidget*<sup>TM</sup> qui réduit le potentiel d'erreur et soutient les flux de travail des laboratoires <sup>(86)</sup>.

Ces exemples démontrent comment l'industrie pharmaceutique peut jouer un rôle clé dans la recherche clinique sur l'infertilité, en travaillant en partenariat avec la communauté médicale pour améliorer les options de traitement et l'espoir pour les personnes touchées par ce problème médical.

## 4 Participer à la coordination entre les acteurs de la prévention et la prise en charge de l'infertilité

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent jouer un rôle significatif dans la coordination entre les acteurs impliqués dans la prévention et la prise en charge de l'infertilité. Voici des idées qui leur permettraient de contribuer à cette coordination.

### 4.1 Participer à la coordination entre les acteurs de la prévention

#### 4.1.1 Construire des projets avec les collectifs médicaux

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent collaborer avec les associations médicales et les sociétés de fertilité pour organiser des conférences, des ateliers et des séminaires sur l'infertilité, réunissant ainsi différents acteurs pour discuter des meilleures pratiques et des dernières avancées.

#### 4.1.2 Rassembler les experts médicaux

Les laboratoires pharmaceutiques disposent d'un grand réseau de professionnels de santé, ils pourraient l'utiliser pour mettre en étroite collaboration des experts médicaux, des chercheurs et des cliniciens spécialisés dans le domaine de l'infertilité. Ensemble, ils pourraient développer des lignes directrices basées sur des preuves et des meilleures pratiques pour la prise en charge de l'infertilité. Dans la même idée que les recommandations de l'ESHRE sur la FIV, un comité consultatif pourrait être créé. Il serait composé d'experts médicaux, de chercheurs, de représentants de collectifs de patients et d'autres parties prenantes pour discuter et élaborer des lignes directrices et de recommandations pour la prévention et la prise en charge de l'infertilité.

Dans ce comité, la firme pharmaceutique aurait comme mission de s'engager à divulguer toutes les informations pertinentes sur leurs produits et à fournir des données objectives sur leur efficacité et leurs effets secondaires, contribuant ainsi à une prise de décision éclairée.



## 4.2 La place du laboratoire pharmaceutique

De nos jours, de nombreux laboratoires pharmaceutiques réalisent déjà des rencontres entre les professionnels de santé. En effet, plusieurs types d'activités sont mises en place afin de transmettre une information de haute qualité, garantissant ainsi que les nouvelles avancées médicales importantes soient discutées dans des contextes variés, allant des congrès internationaux aux réunions éducatives plus restreintes.

- Le congrès : c'est un rassemblement de spécialistes et de tous les acteurs de santé d'une aire thérapeutique pour échanger sur les actualités scientifiques et études sur un ou des thèmes scientifiques précis. Les contenus sont divers, comme des posters, des ateliers de formations (pratique et théoriques), des conférences (sociétés savantes, groupes de recherches), symposia (place du laboratoire pharmaceutique) et des stands (présence du marketing et du médical du laboratoire pharmaceutique).
- Le symposium : c'est une session parrainée et organisée par un laboratoire pharmaceutique dans le cadre d'un congrès. Elle a pour objectif de s'inscrire comme un partenaire long terme des professionnels de santé, de participer à la montée en expertise des médecins et de donner accès aux dernières informations médicales (environnement, produit) à l'ensemble des médecins.
- Les standalones : ce sont des événements initiés et mis en place par les laboratoires pharmaceutiques autour d'une pathologie, d'un lancement d'un produit, de stratégies thérapeutiques, etc. Cette occasion permet de réunir de nombreux médecins et industriels du même laboratoire pharmaceutique. Ils ont comme objectif de marquer les esprits des clients (médecins), de renforcer l'empreinte de l'entreprise tout en s'inscrivant comme un partenaire privilégié des acteurs de santé, de donner accès aux dernières actualités médicales susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients et assurer une bonne dissémination des nouvelles données, de mettre en place un événement dont le format et le contenu répondent aux besoins des médecins, mais aussi de favoriser les échanges entre pairs.

Les laboratoires pharmaceutiques pourraient certainement s'impliquer dans la mise en place de bonnes pratiques et de recommandations pour la prise en charge de l'infertilité. Leur expertise dans le développement de médicaments et de traitements liés à la fertilité, ainsi que leurs ressources scientifiques et financières, pourraient être mises à profit pour contribuer à l'amélioration des soins aux patients atteints d'infertilité.

## 4.3 Exemples concrets

Les 1ères rencontres Fertilité sont organisées par Organon France, elles ont comme volonté de sensibiliser et de répondre aux questions sur le domaine de la fertilité.

Voici quelques sujets de sessions (liste non-exhaustive) qui ont été abordés lors de cet événement :

- Dans le cadre de la thématique du « partage d'expériences européennes », l'un des sujets discutés était la prise en charge de l'autoconservation ovocytaire pour des raisons non-médicales.
- Concernant la thématique des innovations techniques et thérapeutiques, le débat portait sur l'automatisation au laboratoire.

Lors de cet événement, des créneaux étaient aussi organisés pour favoriser les échanges interdisciplinaires.

Cette journée a pu offrir une plateforme d'apprentissage et de partage d'informations essentielles dans le domaine de la fertilité. Elle a aussi permis aux professionnels de santé, tels que les gynécologues, les endocrinologues et les spécialistes de la reproduction, de se tenir informés des dernières avancées scientifiques, des nouvelles recherches et des développements thérapeutiques dans le domaine de l'infertilité. Les conférences, les ateliers et les présentations présentent des données cliniques, des études de cas, et des perspectives nouvelles, enrichissant ainsi leurs connaissances et leur expertise. Ceci les aidant ainsi à offrir un meilleur soutien et des options de traitement plus efficaces à leurs patients confrontés à des problèmes de fertilité. De plus, c'était aussi une opportunité pour le réseautage et la collaboration entre les professionnels de la santé, ce qui peut conduire à une meilleure coordination des soins et à une approche plus holistique de la prise en charge des patients infertiles. En fin de compte, cela a profité aux patients puisque certains collectifs patients étaient présents pour représenter leur voix lors de cette journée.

Fort de son succès, le séminaire a été reconduit pour une deuxième année, en 2023, dans l'espoir de regrouper encore plus de professionnels de santé et de continuer à apporter un soutien inestimable dans le domaine de la fertilité.

Un autre exemple possible, serait la mise à jour des bonnes pratiques et recommandations dans le domaine de l'infertilité. Bien que des efforts considérables aient été déployés pour comprendre et traiter l'infertilité, il n'existe pas de recommandations universelles et standardisées couvrant tous les aspects de la prise en charge de l'infertilité. En effet, il existe des lignes directrices internationales et nationales qui traitent de divers aspects de la fertilité, comme par exemple en France avec les des recommandations énoncées par l'*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, sur le bon usage des inducteurs de l'ovulation datant de 2007 ou des recommandations émises par la *Haute Autorité de Santé* sur la contraception – prescription et conseils aux femmes, datant de 2013 (mis à jour en 2019) <sup>(87,88)</sup>.

Ces différents événements sont des occasions où un grand nombre de professionnels de la santé se rassemblent, offrant ainsi l'opportunité de discuter, de trouver un consensus et d'harmoniser au mieux les pratiques individuelles en ce qui concerne l'infertilité.

Quelques étapes clés sont à suivre afin d'élaborer de telles recommandations <sup>(89)</sup>.

#### 4.3.1 Constituer d'un groupe d'experts

Comme dit précédemment, afin d'émettre des lignes directrices, un groupe multidisciplinaire d'experts médicaux, de chercheurs, de cliniciens, de représentants de laboratoires pharmaceutiques (si approprié) et d'autres parties prenantes doit être mis en place. Cette diversité d'expertise permet de garantir des perspectives complètes et générales dès lors de l'élaboration des recommandations.

#### 4.3.2 Faire de la veille bibliographique de la littérature scientifique

Il faut ensuite effectuer une revue approfondie de la littérature scientifique et médicale actuelle concernant les différentes approches de prise en charge de l'infertilité. Le département des affaires médicales du laboratoire pharmaceutique peut participer à cette étape.

#### 4.3.3 Mettre en exergue des meilleures pratiques

En se basant sur la revue de la littérature et l'expertise du groupe, le groupe d'experts devra identifier les meilleures pratiques pour la prévention, le diagnostic et le traitement de l'infertilité. Cela pourrait inclure des informations sur les traitements médicaux, les interventions chirurgicales, les thérapies psychologiques et d'autres approches.

#### 4.3.4 Proposer des lignes directrices

Une fois les informations collectées, regroupées et classées le groupe tient assez de ressources pour rédiger des recommandations claires et précises pour la prise en charge de l'infertilité. Les recommandations doivent être basées sur des preuves solides, pratiques et réalisables dans différents contextes de soins de santé.

#### 4.3.5 Faire examiner par les pairs

Afin d'être le plus large et exhaustif possible, il est essentiel de faire examiner les recommandations par des pairs, d'autres experts et des praticiens de la santé pour recueillir des commentaires et des suggestions. Cela garantit que les recommandations sont robustes et applicables dans la pratique clinique.

#### 4.3.6 Demander un point de vue et avis externe

Même si le groupe peut être composé de collectifs associatifs ou de représentants de la santé publique France, il est fortement recommandé des montrer le travail les recommandations à des organismes de santé ou à des associations médicales pertinents pour obtenir leur validation et leur soutien. Leur implication renforce la crédibilité, le futur impact et l'acceptation des recommandations.

#### 4.3.7 Diffuser et mettre en application

Une fois les recommandations finalisées, la firme pharmaceutique, aidée par son réseau en externe influant, mais aussi en interne par le marketing et les acteurs du terrain (les délégués médicaux) peut les diffuser auprès des professionnels de la santé, des patients et du grand public. Le laboratoire pharmaceutique peut mettre en place des formations et des ressources éducatives pour aider à la mise en œuvre des recommandations dans la pratique clinique.

#### 4.3.8 Mettre à jour régulièrement

Les recommandations doivent être périodiquement révisées et mises à jour à mesure que de nouvelles preuves et des avancées médicales deviennent disponibles.

#### 4.3.9 S'assurer du suivi

La dernière étape, qui est l'une des plus importantes et de suivre la mise en œuvre des recommandations et son impact sur les résultats cliniques et la qualité des soins aux patients. Cela permet d'apporter des ajustements si nécessaire.

En fin de compte, la création de recommandations de prise en charge de l'infertilité est essentielle pour améliorer la qualité des soins, promouvoir la normalisation des pratiques, et garantir que les patients bénéficient des traitements les plus appropriés pour leurs besoins individuels.

Le laboratoire pharmaceutique joue donc un rôle plus qu'essentiel pour la lutte contre l'infertilité. En effet, toutes ces actions qu'il pourrait mener ou mettre en place répondent à un besoin réel mis en exergue tout au long du rapport sur les causes de l'infertilité. Par ailleurs, le dernier axe présenté par la Mission explique un projet concret auprès duquel les laboratoires pharmaceutiques pourraient s'engager de manière active. L'axe 6 du rapport suggère la mise en place d'un « Institut national de la fertilité » incarnant la discipline, garant de la coordination des acteurs de la prévention et de la prise en charge de l'infertilité pour répondre au déficit d'harmonisation dans cette politique de prévention. La problématique soulevée par le rapport sur les causes d'infertilité marque le manque de coordination et de liens transversaux entre les différents acteurs, amenant les associations ainsi que les centres d'AMP à agir de manière dispersée, n'assurant pas une égalité des accès aux soins de qualité sur l'ensemble du

territoire. La création d'un institut pourrait être une solution pour incarner la fertilité et l'installer durablement comme priorité nationale de Santé Publique et qui aurait pour mission de <sup>(2)</sup> :

- *« Concevoir, déployer et financer une stratégie de recherche globale sur la fertilité et la santé reproductive (en collaboration avec les organismes nationaux de recherche),*
- *Définir et animer une stratégie de communication intégrant l'éducation, l'information, le dépistage et la prévention précoces, la formation des professionnels de santé et la mobilisation des acteurs institutionnels,*
- *Coordonner et faire évoluer l'offre de prise en charge des patients (réseau centres experts) avec pour objectif le développement des compétences des experts et la diminution des inégalités territoriales en matière de prise en charge des patients »*

## Conclusion

L'infertilité est un défi rencontré par de nombreux couples avec des répercussions nombreuses. Cette pathologie a même été qualifiée par le directeur général de l'OMS de « *problème sanitaire majeur dans tous les pays du monde* », car elle touche aujourd'hui les pays développés et les pays émergents. La question de l'engagement des laboratoires pharmaceutiques dans la lutte contre l'infertilité est capitale et légitime, puisque l'infertilité est aujourd'hui au cœur des questions de santé publique, son importance ayant notamment fait l'objet d'un rapport national dédié en 2022 mettant en avant différents leviers et axes de travail pour l'ensemble des parties prenantes et s'inscrivant dans le prolongement de la loi bioéthique de 2021. Malheureusement, à ce jour, aucune action concrète issue de ce rapport n'a encore été mise en place par le gouvernement.

Les laboratoires pharmaceutiques ont le potentiel d'être des acteurs majeurs de cette lutte et de jouer un rôle significatif dans le parcours des couples en quête de fonder une famille ; grâce à leurs engagements dans la recherche et le développement de solutions thérapeutiques innovantes, ainsi qu'au support scientifique, financier et matériel qu'ils sont en mesure d'apporter aux professionnels de santé et aux patients, ils peuvent largement contribuer à dépasser les limites scientifiques et améliorer la prise en charge.

La lutte contre l'infertilité représente un défi complexe qui exige une approche multidisciplinaire, et il est impératif que l'ensemble des parties prenantes, aussi bien les instances gouvernementales, les acteurs du système de santé et les laboratoires pharmaceutiques, travaillent main dans la main à la mise en place opérationnelle d'une stratégie nationale, dans un environnement favorable à l'accès au marché de l'innovation. Les prochaines décennies pourraient notamment voir l'émergence de protocoles avec un rapport bénéfices/risques plus favorable et/ou une meilleure efficacité, d'approches personnalisées en relation avec des diagnostics plus précis et d'une meilleure compréhension globale de l'infertilité, ce qui ouvrira de nouvelles perspectives pour de nombreux couples.

# Bibliographie

1. Communiqué de presse OMS. Publié le 04 avril 2024. Cité le 2 août 2023. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>.
2. S. Hamamah, S. Berlioux. Rapport sur les causes d'infertilité : vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. Février 2022. Cité le 14 février 2023.
3. Dossier Ameli. Comprendre l'infertilité. Publié le 02 janvier 2023. Cité le 9 août 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/comprendre-sterilite>
4. Article 4 - LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique. Cité le 2 août 2023.
5. Larousse É. Définitions : infertilité. Dictionnaire de français Larousse. Cité le 31 janvier 2023.
6. Larousse É. Définitions : stérilité. Dictionnaire de français Larousse. Cité le 31 janvier 2023.
7. Association Française d'Urologie. Référentiel du Collège d'Urologie. 5<sup>ème</sup> édition. Chapitre 2. Stérilité du couple : conduite de la première consultation. Cité le 4 février 2023. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-durologie-5eme-edition/chapitre-02-sterilite-du-couple-conduite-de-la-premiere-consultation/>
8. Communiqué de presse Inserm. Fertilité, endométriose : l'Inserm fait le point sur les recherches. Publié 30 avril 2019. Cité le 9 février 2023. Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/fertilite-endometriose-linserm-fait-le-point-sur-les-recherches/34633/>
9. Manuel MSD. Édition professionnelle. Gynécologie et obstétrique. Revue générale des infertilités. Cité 16 janvier 2023.
10. Dossier Inserm. Infertilité : Des difficultés à concevoir d'origines multiples. Publié le 19 septembre 2019. Cité le 4 février 2023. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
11. Dossier Inserm. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Publié le 27 août 2019. Cité le 4 février 2023. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
12. Association Française et Europe de lutte contre le SOPK. Cité le 4 février 2023. Disponible sur : <https://www.sopkeurope.org>
13. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod.* 1994 Mar ;50(3) :653-63. Doi : 10.1095/biolreprod50.3.653. PMID : 8167237. Cité le 5 février 2023.
14. Manuel MSD. Édition professionnelle. Gynécologie et obstétrique. Dysfonctionnement des trompes et anomalies pelviennes. Cité le 8 février 2023.
15. Dr. José Luis Gómez Palomares, Dr. Rubén Baltá I Arandes, Silvia Azaña Gutiérrez et Cristina Algarra Goosman. La chirurgie comme solution aux problèmes de trompes de Fallope. Publié le 23 novembre 2021. Cité le 13 septembre 2023. Disponible sur : <https://www.invitra.fr/chirurgie-pour->

resoudre-problemes-trompes-fallope/

16. Manuel MSD. Édition Grand Public. Problèmes d'infertilité liés aux trompes de Fallope et anomalies au niveau du pelvis. Cité le 9 août 2023.
17. Dossier Ameli. Salpingite : définition et causes. Cité le 9 mai 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/salpingite/definition-causes-facteurs-risque>
18. Dossier Ameli. Comprendre l'endométriose. Cité le 9 février 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>
19. Dossier Ameli. Symptômes et bilan de l'endométriose. Cité le 9 août 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/endometriose/symptomes-diagnostic-evolution>
20. Article Inserm. Un lien entre endométriose et fausses couches ? Cette fois, c'est sûr ! Publié le 03 mai 2016. Cité le 9 février 2023. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/actualite/lien-entre-endometriose-et-fausses-couches-cette-fois-c-est-sur/>
21. Manuel MSD. Édition professionnelle. Gynécologie et obstétrique. Polypes cervicaux. Cité le 9 février 2023.
22. Dossier Ameli. Qu'est-ce qu'un fibrome de l'utérus ? Cité 9 févr 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibrome-uterin/definition-apparition>
23. Manuel MSD. Édition professionnelle. Gynécologie et obstétrique. Fibromes utérins. Cité le 9 février 2023.
24. Insee. Statistiques et études. Âge moyen de la mère à l'accouchement. Données annuelles de 1994 à 2022. Publiées le 17 janvier 2023. Citées le 9 février 2023. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390#graphique-figure1>
25. Association Française d'Urologie. Infertilité masculine : suis-je stérile et pourquoi ? 2022. Cité le 10 février 2023]. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/2022/09/26/infertilite-masculine-suis-je-sterile-et-pourquoi/>
26. Dr. Ana María Segura Paños, Dr. Elena Izquierdo Trechera, Dr. Emilio Gómez Sánchez et al. Stérilité masculine : définition, symptômes et causes. Publié le 12 février 2019. Cité le 12 février 2023. Disponible sur : <https://www.invitra.fr/sterilite-masculine/>
27. Manuel MSD. Édition professionnelle. Troubles génito-urinaires. Hypogonadisme masculin. Cité le 12 février 2023.
28. IVI France. Hyperthyroïdie et fertilité : symptômes et traitement en cas d'infertilité. Publié le 24 janvier 2023. Cité le 9 août 2023. Disponible sur : <https://ivi-fertilite.fr/blog/hyperthyroidie-et-fertilite/>
29. Méduri G, Courtillot C, Lahuna O, et al. Spermatogenèse normale chez un homme avec défaut génétique de la LH. Med Sci (Paris) 2010 ; 26 : 690-3. Cité le 15 septembre 2023.
30. Charlotte S, Jacques Y, et Nadine B. Hyperprolactinémie et infertilité, une nouvelle approche physiopathologique. Med Sci (Paris) 2013 ; 29 : 242–244. Cité 7 janvier 2024.
31. Définition. Orphanet. Délétion partielle du chromosome Y. Cité le 12 février 2023. Disponible



sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=1646](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=1646)

32. Manuel MSD. Édition professionnelle. Pédiatrie. Syndrome de Klinefelter (47, XXY). Cité le 12 février 2023.
33. Dossier Ameli. Comprendre la cryptorchidie ou testicule non descendu. Publié le 13 janvier 2023. Cité le 12 février 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cryptorchidie-testicule-non-descendu-ectopie-testiculaire/comprendre-cryptorchidie>
34. Association Française d'Urologie. Recommandations du Comité d'Andrologie et de Médecine Sexuelle de l'AFU concernant la prise en charge de la Varicocele. Cité le 13 février 2023. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-dandrologie-et-de-medecine-sexuelle-de-lafu-concernant-la-prise-en-charge-de-la-varicocele/>
35. Association Française d'Urologie. Référentiel du Collège d'Urologie. 5<sup>ème</sup> édition. Chapitre 12. Infections sexuellement transmissibles. Cité le 13 février 2023. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-durologie-5eme-edition/chapitre-12-infections-sexuellement-transmissibles/>
36. Dr. Jon Ander Agirregoikoa, Zaira Salvador et Marie Tusseau. La stérilité masculine due à un facteur post-testiculaire. Publié le 25 février 2019. Cité le 12 février 2023. Disponible sur : <https://www.invitra.fr/sterilite-masculine-due-a-un-facteur-post-testiculaire/>
37. Manuel MSD. Édition professionnelle. Troubles génito-urinaires. Troubles de l'érection. Cité le 12 février 2023.
38. A. Salonia, C. Bettocchi, P. Capogrosso et al. European Association of Urology. Updates Guidelines on Male Infertility. 2023. Cité le 12 février 2023.
39. Dr. Concha Leal Cariñena, Dr. Emilio Gómez Sánchez, José Antonio Sánchez Férez, Rebeca Reus et Marie Tusseau. Quelles anomalies des spermatozoïdes produisent l'infertilité. Publié le 2 octobre 2018. Cité le 12 février 2023. Disponible sur : <https://www.invitra.fr/anomalies-des-spermatozoides/>
40. Haute Autorité de Santé. Recommandation de Bonne Pratique. Grossesse et tabac. Publiées le 15 juin 2012. Citée le 15 février 2023.
41. Dossier Ameli. Baisse de la fertilité et de la fécondité : pourquoi ? Cité le 31 janv 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/baisse-de-la-fertilite-et-de-la-fecondite-pourquoi>
42. Huestis MA. Cannabis (Marijuana) Effects on Human Performance and Behavior. Forensic Sci Rev. Févr 2002 ;14(1-2) :15-60. Cité le 16 février 2023.
43. Santulli P, Chapron C. Protocoles cliniques de Port-Royal pour la prise en charge de l'infertilité. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson. Avril 2023.p28, 29, 76, 82. Cité le 5 septembre 2023.
44. Code de la Santé Publique. Article L2141-11. Cité le 9 août 2023.
45. Manuel MSD. Édition professionnelle. Gynécologie et obstétrique. Infertilités inexplicées. Cité le 20 février 2023.

46. 2023 Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology on Unexplained Infertility. Cité le 12 septembre 2023.
47. CNOGF. Stérilité du couple : conduite de la première consultation. Chapitre 6. Item 37. Collection Les Référentiels des Collèges 3e édition Elsevier Masson. 2015. Cité le 20 février 2023. Disponible sur : <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/CH-13.html>
48. Dossier Ameli. Infertilité : quel bilan médical ? Cité le 20 février 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/bilan-medical-infertilite-sterilite>
49. Jean-Claude Empereire. Infertilité primaire, infertilité secondaire, hypofertilité, stérilité, ce que les mots veulent dire. 2020. Cité le 10 septembre 2023. Disponible sur : <https://jean-claude-empeire.com/infertilite-primaire-infertilite-secondaire-hypofertilite-sterilite-ce-que-les-mots-veulent-dire/>
50. Société Française d'Endocrinologie. Item 38\_ Stérilité du couple : conduite de la première consultation. 2020. Cité le 31 janvier 2023. Disponible sur : <https://www.s fendocrino.org/item-38-infertilite-du-couple-conduite-de-la-premiere-consultation/>
51. Haute Autorité de Santé. Recommandation de Bonne Pratique. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. Mise à jour le 15 février 2013. Cité le 25 février 2023.
52. Salvat M. Le kit de survie à la PMA. Le-Perreux-sur-Marne. Discus édition. 2020. Chapitre : les examens à effectuer chez le couple. Cité le 1<sup>er</sup> août 2023.
53. Manuel MSD. Edition Grand Public. Problèmes de santé de la femme. Le cycle menstruel. Cité le 10 août 2023.
54. Bamp Collectif. Alimentation et santé reproductive. Cité le 17 mars 2023. Disponible sur : <https://www.bamp.fr/2023/07/26/alimentation-et-sante-reproductive/>
55. Frydman R. Infertilité : prise en charge globale et thérapeutique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2016. Pratique en gynécologie-obstétrique. Cité le 21 juillet 2023.
56. Santé Publique France. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes. Cité le 20 mars 2023. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/recommandations-relatives-a-l-alimentation-a-l-activite-physique-et-a-la-sedentarite-pour-les-adultes>
57. Dossier OMS. Activité physique. Publié le 5 octobre 2022. Cité le 2 novembre 2023. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
58. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. F Front. Endocrinol., 06 March 2020. Sec. Reproduction. Volume 11 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00085>. Cité le 29 juillet 2023.
59. Shekufe A, Michele M, Rich A, Maiying K, Kira C.T: The impact of periconceptional maternal stress on fecundability, Elsevier, Publié en octobre 2016. Cité 10 août 2023.

60. Procréation médicalement assistée (PMA). Cité le 10 août 2023. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F31462>
61. Code de la Santé Publique. Article L2141-1. Cité le 20 mars 2023.
62. AMP - Agence de la biomédecine - Ce que dit la loi bioéthique qui encadre l'assistance médicale à la procréation. Cité 20 mars 2023. Disponible sur : <https://www.procreation-medicale.fr/ce-que-dit-la-loi/>
63. Décret n° 2021-1243 du 28 septembre 2021 fixant les conditions d'organisation et de prise en charge des parcours d'assistance médicale à la procréation. 2021-1243 sept 28, 2021.
64. Agence de la biomédecine. Assistance médicale à la procréation : principaux chiffres de l'activité. 2021. Cité le 20 mars 2023. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>
65. CNGOF. L'infertilité. Cité le 10 août 2023. Disponible sur : <https://cngof.fr/espace-grand-public/infertilite/>
66. Assistance médicale à la procréation. La technique de l'insémination artificielle en France (IA). Cité le 26 mars 2023. Disponible sur : <https://www.procreation-medicale.fr/insemination-artificielle-ia/>
67. Agence de la Biomédecine. Brochure à destination des patients : Le guide de l'assistance médicale à la procréation (p.8-9, 16-36). Publié en août 2022. Cité 26 mars 2023. Disponible sur : <https://www.procreation-medicale.fr/wp-content/uploads/2022/08/Brochure-patients-AMP-2022.pdf>
68. Dossier Inserm. Techniques de préservation de la fertilité. Actualisé le 01 mars 2018. Cité le 26 mars 2023. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/techniques-preservation-fertilite/>
69. Agence de la biomédecine. Brochure : Don de gamètes. Cité le 01 avril 2023. Disponible sur : <https://www.dondegametes.fr/>
70. Agence de la biomédecine. Communiqué de presse. Publié le 20 octobre 2022. Cité le 26 mars 2023. Disponible sur : <https://presse.agence-biomedecine.fr/mise-en-oeuvre-de-la-loi-de-bioethique-lagence-de-la-biomedecine-presente-les-derniers-resultats-de-ses-enquetes-a-loccasion-du-4eme-comite-de-suivi/>
71. Agence de la biomédecine. Brochure à destination des patients : Le devenir des embryons congelés (p.13-17). Publié en août 2022. Cité le 1 avril 2023. Disponible sur : <https://www.procreation-medicale.fr/wp-content/uploads/2022/08/Brochure-patients-Don-et-conservation-embryons-2022.pdf>
72. Site internet du laboratoire Merck : MaFertilité.fr - Bienvenue, publié en mai 2023. Cité le 31 janv 2023. Disponible sur : <https://www.fertility.com/fr-fr.html>
73. Laboratoire Theramex - Site internet onglet fertilité - Magazine Positives n°6 : Parcours d'AMP : quelle place pour la sexualité ? (p.5-6, 10-11, 15). Publié en mars 2023. Cité le 2 avril 2023. Disponible sur : <https://www.fiv.fr/media/magazine-positives-6.pdf>
74. Code du Travail. Article L1225-16. Cité le 2 avril 2023.
75. Dossier Ameli. Prise en charge financière de l'AMP. Cité le 8 janvier 2024. Disponible sur :

- [https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/remboursements/rembourse/assistance-medicale-la-procreation-amp/prise-en-charge-de-l-assistance-medicale-la-procreation-amp#text\\_191601](https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/remboursements/rembourse/assistance-medicale-la-procreation-amp/prise-en-charge-de-l-assistance-medicale-la-procreation-amp#text_191601)
76. Agence de la biomédecine. Assistance médicale à la procréation. Les professionnels de santé qui vous accompagnent. Cité le 2 avril 2023. Disponible sur : <https://www.procreation-medicale.fr/le-parcours-amp-vos-interlocuteurs-professionnels/>
77. Collège Nationale des Sages-Femmes de France. Rôle des sages-femmes en service d'Aide Médicale à la Procréation (AMP). Cité le 2 avril 2023. Disponible sur : <https://static.cnsf.asso.fr/wp-content/uploads/2019/07/cnsf-AMP.pdf>
78. BAMP Collectif. Infertilités : tous concernés ! Cité le 2 août 2023. Disponible sur : <https://www.bamp.fr/>
79. Ella J. Webhelp Medica. 2023. Fertility Support : Accompagner les futurs parents en parcours de FIV. Cité le 11 septembre 2023. Disponible sur : <https://webhelpmedica.com/fertility-support-accompagner-les-futurs-parents-en-parcours-de-fiv/>
80. BAMP Collectif. Fertility Support : Soutenir les personnes en parcours de FIV. Cité le 11 septembre 2023. Disponible sur : <https://www.bamp.fr/2023/05/02/fertility-support-soutenir-les-futurs-parents-en-parcours-de-fiv/>
81. Patientys. Site Internet <https://www.patientys.com/>. Cité le 11 septembre 2023.
82. Site internet OrganonPro - page d'accueil. Cité le 13 septembre 2023. Disponible sur Site internet <https://organonpro.com/fr-fr/>.
83. Ana M<sup>a</sup> Villaquirán Villalba, Miguel Dolz Arroyo, Óscar Oviedo Moreno et al. Nombre de tentatives en PMA : quand abandonner ? Publié le 10 octobre 2020. Cité le 7 août 2023. Disponible sur : <https://www.invitro.fr/nombre-de-tentatives-en-procreation-assistee/>
84. Dossier Inserm. L'INSERM et La Recherche Clinique. Publié le 17 avril 2019. Cité le 07 janvier 2024. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/inserm-et-recherche-clinique/>
85. LEEM. Recherche et développement. Un processus indispensable à l'innovation. Publié le 24 janvier 2023. Cité le 11 août 2023. Disponible sur : <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
86. Dossier LEEM. Responsabilité Sociétale des Entreprises du Médicament. Cité le 13 septembre 2023. Disponible sur <https://www.leem.org/responsabilite-societale-des-entreprises-du-medicament>
86. Site internet du laboratoire Merck Fertility - Expertise © 2017 – 2023 Merck KGaA. Cité le 11 septembre 2023. Disponible sur : <https://www.merckgroup.com/en/expertise/fertility.html>
87. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. Sept 2007 ;35(9) :918-22. Cité le 15 septembre 2023.
88. Haute Autorité de Santé. Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. Mis à jour en juillet 2019. Cité le 15 septembre 2023. Disponible sur : [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e\\_maj\\_contraception\\_prescription-conseil-femmes-](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraception_prescription-conseil-femmes-)

060215.pdf

89. Haute Autorité de Santé. Méthodes d'élaboration des recommandations de bonne pratique. Cité le 9 août 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique)

**Nom** : Chareyre Fouquart    **Prénom** : Yolène

**Née le** : 22 septembre 1999

## **TITRE DE LA THÈSE :**

### **LA PLACE DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES DANS LA LUTTE CONTRE L'INFERTILITE**

**Date et lieu de la soutenance** : 24 novembre 2023 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

**N° d'ordre** :

## **RÉSUMÉ :**

La lutte contre l'infertilité vise à aider les couples et les individus qui rencontrent des difficultés à concevoir un enfant. Ce combat concerne 3.3 millions de Français.

Afin de répondre à cette problématique, diverses approches ont été développées, notamment la recherche des causes sous-jacentes de l'infertilité, le diagnostic des problèmes de fertilité, et le développement de traitements et de solutions adaptées. Les avancées médicales, telles que l'assistance médicale à la procréation et les options thérapeutiques, ont permis à de nombreuses personnes de réaliser leur rêve de devenir parents.

L'article 4 de la LOI n° 2021-1017 relative à la bioéthique promulguée le 2 août 2021 prévoit la mise en place d'un plan national pour lutter contre l'infertilité. Le rapport sur les causes d'infertilité, rédigé par Professeur S. Hamamah et Mme S. Berlioux x, a pour objectif de « *dresser un état des lieux précis quant aux causes de l'infertilité et aux moyens existants pour combattre celle-ci, tout en formulant des propositions d'actions concrètes, afin d'engager une démarche active et coordonnée en France* ». C'est dans ce contexte que les laboratoires pharmaceutiques ont un impact positif à apporter dans cette lutte, que ce soit d'un point de vue innovation médicale, sensibilisation de la population et accompagnement des professionnels de santé.

## **MOTS- CLÉS :**

Infertilité - Laboratoire pharmaceutique - Étiologie - Prise en charge - Défis

## **ABSTRACT:**

The combat against infertility aims to help couples and individuals who are having difficulty conceiving a child. This battle concerns 3.3 million French people.

Various approaches have been developed in response to this problem, including research into the underlying causes of infertility, diagnosis of fertility problems, and the development of appropriate treatments and solutions. Medical advances such as assisted reproduction and fertility treatments have enabled many people to realize their dream of becoming parents.

Article 4 of LAW no. 2021-1017 on bioethics, promulgated on 2 August 2021, provides for the introduction of a national plan to combat infertility. The report on the causes of infertility, written by Professor S. Hamamah and Mrs. S. Berlioux, aims to "*draw up a precise inventory of the causes of infertility and the existing means of combating it, while formulating concrete proposals for action, in order to initiate an active and coordinated approach in France*". It is in this context that pharmaceutical companies have a positive role to play in the fight against infertility, from medical innovation to awareness-raising and healthcare professionals' support.

## **KEY WORDS:**

Infertility - Pharmaceutical laboratory - Etiology - Treatment - Challenges