

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'assistance médicale à la procréation

NOR : AFSP1514918A

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 2141-1 et R. 2141-35 ;

Vu l'avis de l'Agence de la biomédecine en date du 5 novembre 2014, du 9 février 2015 et du 4 juin 2015 ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 10 décembre 2014,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne, y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'assistance médicale à la procréation, mentionnées à l'article L. 2141-1 du code de la santé publique, sont annexées au présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 22 juin 2015.

Pour la ministre et par délégation :

*Le directeur général
de la santé,*

B. VALLET

A N N E X E

BONNES PRATIQUES APPLICABLES À LA STIMULATION OVARIENNE Y COMPRIS LORSQU'ELLE EST MISE EN ŒUVRE INDÉPENDAMMENT D'UNE TECHNIQUE D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Préambule

Les règles de bonnes pratiques relatives à la stimulation ovarienne mentionnée aux articles L. 2141-1 et R. 2141-35 du code de la santé publique sont destinées à encadrer l'induction mono, pauci ou pluri-folliculaire de l'ovulation dans le cadre de la correction d'un trouble de l'ovulation, d'une insémination artificielle ou d'une fécondation *in vitro*.

La définition la plus fréquente de l'infécondité est le fait, pour un couple, de n'avoir pas obtenu de conception après douze mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés.

Cette définition englobe des situations de stérilité totale, sans espoir de conception naturelle, et une majorité de cas d'hypofertilité, c'est-à-dire de couples ayant des chances réduites d'obtenir une grossesse sachant que les chances de concevoir dans les douze mois après un an, voire deux ans sans conception, ne sont pas négligeables.

Actuellement, environ un couple sur sept en âge de procréer consulte pour infécondité.

Il est à noter que l'infécondité est souvent (environ 40 % des cas) d'origine mixte résultant d'une hypofertilité de la femme associée à une hypofertilité de l'homme.

L'infécondité est dite inexplicquée lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée après un examen clinique, un bilan hormonal de la femme, l'évaluation de la perméabilité des trompes et un spermogramme.

Il est important de rappeler que la fécondité naturelle d'un couple, même avec des rapports réguliers, n'excède pas 25 % par cycle ou par mois (25 % à 25 ans, 20 % à 30 ans et moins de 10 % après 40 ans).

En France, le couple infécond s'adresse en première intention soit au gynécologue, soit au médecin « de famille ». La prise en charge initiale se fait donc rarement en milieu hospitalier et auprès d'une équipe spécialisée.

L'induction mono, pauci ou pluri-folliculaire de l'ovulation

L'induction de l'ovulation *stricto sensu* (induction mono-folliculaire) désigne la pratique médicale qui consiste à provoquer l'ovulation chez une femme qui n'ovule pas normalement et désire, avec son conjoint, une grossesse qui ne peut être obtenue spontanément.

Les troubles de l'ovulation chez la femme seraient responsables de 34 % des cas d'infertilité.

Le but de l'induction mono-folliculaire de l'ovulation est d'obtenir une grossesse mono-fœtale évolutive. L'ovulation provoquée doit, par conséquent, être aussi proche que possible d'une ovulation normale : maturation d'un seul follicule jusqu'au stade de follicule préovulatoire, ovulation de ce follicule pour produire un ovocyte spontanément fécondable, grossesse mono-fœtale.

L'induction pauci ou pluri-folliculaire a pour but l'obtention de plusieurs ovocytes fécondables en maintenant la croissance de plusieurs follicules préovulatoires lors d'un cycle donné en vue d'une insémination artificielle ou d'une assistance médicale à la procréation pour une patiente.

Il est à noter que ce sont les mêmes médicaments, désignés sous les termes « inducteurs de l'ovulation », qui sont utilisés pour provoquer une induction mono, pauci ou pluri-folliculaire, les protocoles et les classes thérapeutiques employés étant toutefois différents selon le but recherché.

Sauf précision contraire, dans cette annexe, le terme « induction de l'ovulation » sera utilisé pour désigner la correction d'un trouble de l'ovulation ou pour désigner un traitement visant à un recrutement pauci-folliculaire en vue d'une insémination intra-utérine ou pluri-folliculaire en vue d'une fécondation *in vitro*. Les termes « médicaments inducteurs de l'ovulation » renverront quant à eux à l'ensemble de ces médicaments qu'ils concernent l'induction mono, pauci ou pluri-folliculaire.

Bilan initial

Tout recours à un médicament inducteur de l'ovulation, y compris la prescription de citrate de clomifène, constitue un traitement dont les risques et les bénéfices doivent être évalués.

Aucun traitement de ce type ne peut être décidé sans la réalisation initiale d'un bilan étiologique de l'infertilité supposée du couple.

Le bilan initial doit, chez la femme, vérifier l'état des trompes et apprécier la qualité de l'ovulation et, chez l'homme, vérifier la qualité du sperme. Il comportera donc au minimum un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base et un spermogramme.

Les facteurs de risque d'une réponse ovarienne excessive et de maladie thromboembolique doivent être évalués en amont (interrogatoire à la recherche d'antécédents familiaux ou personnels).

Les résultats du bilan initial doivent figurer au dossier respectif des membres du couple.

Il est notamment rappelé :

- qu'en cas d'anovulation la recherche d'une étiologie précise est nécessaire (anamnèse, examen clinique, examens complémentaires biologiques et d'imagerie) ;
- que la découverte d'une anomalie tubaire nécessite une exploration avant toute décision ;
- que la mise en évidence d'une anomalie du sperme implique d'adresser le couple à un andrologue en lien avec une équipe de praticiens en assistance médicale à la procréation.

En cas de doute sur l'interprétation des résultats du bilan initial, le médecin consulté par le couple peut prendre l'avis d'un médecin expérimenté en médecine de la reproduction ou adresser le couple à une équipe clinico-biologique d'assistance médicale à la procréation.

Outre le bilan médical initial, il est indispensable, avant toute prescription d'un médicament inducteur de l'ovulation, d'évaluer l'ensemble des facteurs d'infertilité de chacun des membres du couple et de prendre en charge ceux qui peuvent l'être.

Il est notamment rappelé que :

- l'âge de la femme est un facteur important à prendre en compte, qui intervient sur la baisse de la fertilité dès 35 ans ; un traitement inducteur de l'ovulation n'est pas recommandé au-delà de 43 ans quel que soit le taux de base de la FSH ; en effet, les taux de grossesses à terme sont extrêmement faibles et les risques fœtaux et maternels augmentés dès 40 ans ;
- en cas de surcharge pondérale ou de maigreur, des mesures hygiéno-diététiques visant à rapprocher la patiente d'un poids optimal sont recommandées avant toute prescription d'un traitement inducteur de l'ovulation ;
- le cas échéant, l'arrêt du tabac chez les deux partenaires doit être préconisé ainsi que la prévention et le traitement des maladies sexuellement transmissibles des deux partenaires.

Dans toute la mesure du possible, le délai de prise en charge ne doit pas excéder un an après 38 ans et six mois après 40 ans.

Stratégie thérapeutique

La prescription d'inducteurs de l'ovulation destinée à corriger un trouble de l'ovulation doit être distinguée de celle destinée à un recrutement pauci-folliculaire en vue d'une insémination intra-utérine ou pluri-folliculaire en vue de fécondation *in vitro*.

Le type de traitement et le protocole d'administration sont décidés en fonction du diagnostic porté et du contexte général du couple dans une stratégie individualisée de prise en charge. Des facteurs tels que, par exemple, l'âge de la femme, son indice de masse corporelle, ses antécédents, la durée de l'infécondité du couple, le rang de la tentative, les éventuelles réponses ou échecs antérieurs doivent être pris en compte.

A l'exception du citrate de clomifène, les médicaments inducteurs de l'ovulation ont, selon leur autorisation de mise sur le marché, une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie et métabolisme.

En tout état de cause, le maniement des inducteurs de l'ovulation, y compris la prescription de citrate de clomifène, exige une formation médicale spécifique et une expérience professionnelle dans ce domaine. Il relève de médecins impliqués dans la prise en charge de l'infécondité et travaillant en lien avec des équipes d'assistance médicale à la procréation.

Au total, le prescripteur doit connaître et maîtriser les indications précises, les protocoles d'administration et les risques des différents médicaments inducteurs de l'ovulation qu'il utilise. Il doit être en mesure de justifier le choix thérapeutique qu'il fait.

Les précisions relatives au type de médicament utilisé, à son protocole d'administration, aux éléments de surveillance de l'induction ou de la stimulation, le cas échéant, au déclenchement de l'ovulation doivent figurer au dossier médical de la patiente.

En cas d'insémination artificielle, la collaboration entre le clinicien et le biologiste médical est impérative et établie dès la réalisation du bilan du couple. Le biologiste médical participe notamment à la décision de prise en charge du couple et il n'assure la préparation du sperme qu'à condition de disposer des informations prévues par la réglementation et d'obtenir toutes les informations qu'il juge utiles et tout particulièrement l'indication de l'insémination.

Le citrate de clomifène ne doit pas être prescrit chez une femme/un couple dont l'infécondité n'est pas liée à un trouble de l'ovulation. Dans cette circonstance, il est susceptible de provoquer une grossesse multiple et des complications qui auraient pu être évitées.

Surveillance

Toute prescription d'un médicament inducteur de l'ovulation doit être accompagnée d'une surveillance de la patiente permettant de suivre les effets du médicament, d'adapter la stratégie, le cas échéant, d'arrêter le processus.

En cas d'utilisation du citrate de clomifène, il est recommandé de contrôler la réponse ovulatoire. L'échographie pelvienne permet d'apprécier la présence et la taille de follicules et le risque de grossesse multiple, le cas échéant, d'arrêter le traitement.

En cas d'insémination artificielle, la stimulation de la croissance folliculaire vise à obtenir la maturation d'un à trois follicules au maximum. La surveillance du traitement (échographies pelviennes, dosages plasmatiques) permet de surseoir à l'insémination si plus de trois follicules préovulatoires matures sont mis en évidence.

En cas de fécondation *in vitro*, conformément à l'arrêté du 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, l'induction pluri-folliculaire vise à obtenir un nombre raisonnable d'ovocytes matures tout en limitant le risque d'hyperstimulation ovarienne sévère chez la patiente. La surveillance de la stimulation repose sur un suivi échographique et, éventuellement, hormonal. La surveillance échographique se fait de préférence par voie vaginale. La mesure des diamètres folliculaires est répétée en fonction de la réponse de chaque patiente : trois ou quatre échographies sont en général suffisantes. L'étude de l'épaisseur et des caractéristiques de l'endomètre peut y être associée. En cas de refus de la conservation embryonnaire par le couple, le choix d'une stimulation pauci-folliculaire est à privilégier.

Risques liés à l'induction de l'ovulation

Doivent être notamment signalés, selon les médicaments et les techniques utilisés, outre les effets indésirables des médicaments, les risques d'hyperstimulation ovarienne, de grossesses multiples avec leurs complications ou de kystes ovariens fonctionnels.

Le prescripteur doit être en mesure de prouver qu'il a pris en compte ces risques dans la démarche thérapeutique et qu'il a mis en place les actions préventives permettant de limiter au maximum leur survenue.

Les femmes et les couples doivent être informés des effets indésirables potentiels des médicaments inducteurs de l'ovulation, de la manière de les prévenir et des options prises par le prescripteur dans ce cadre.