

# **LES MEDICAMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION : LES GONADOTROPHINES**

## **RECOMMANDATIONS**

**Actualisation 2007**

## INTRODUCTION

Un couple infertile est un couple qui ne peut concevoir. Environ un couple sur six consultera pour demander une aide à la conception.

Les principales causes de stérilité sont :

- les troubles de l'ovulation,
- les pathologies tubo-péritonéales, post-infectieuses ou l'endométriose,
- les anomalies de l'interaction glaire-spermatozoïde,
- la stérilité masculine,
- la stérilité inexplicée.

Après 2 ans de rapports réguliers, la fécondabilité d'un couple infertile non traité (c'est-à-dire, la probabilité de concevoir par cycle) est de 4%, et de 0,4% après 5 ans.

Il faut promouvoir les mesures préventives de l'infertilité : prévention et traitement des maladies sexuellement transmissibles des deux partenaires, arrêt du tabac chez les deux partenaires, prise en charge nutritionnelle de la patiente pour se rapprocher du poids idéal, information précoce sur la diminution de la fertilité avec l'âge.

Quelle qu'en soit l'indication on doit d'emblée rappeler qu'aucune stimulation de l'ovulation ne doit être initiée sans avoir vérifié au préalable l'état des trompes et apprécié la qualité de l'ovulation et le sperme du conjoint.

Contrairement à la fécondation *in vitro* (FIV) et aux inséminations intra-utérines (IIU) régies par les lois dites de bioéthique d'août 2004 et le décret de décembre 2006, aucune loi n'encadre la pratique des inductions de l'ovulation non suivies de FIV ou d'IIU.

Il faut distinguer les inductions de l'ovulation destinées à corriger un trouble de l'ovulation de celles destinées à un recrutement paucifolliculaire en vue d'IIU, ou plurifolliculaire en vue de FIV.

Ces recommandations n'abordent ni les aspects économiques ni la sécurité virale des produits concernés, qui ne relèvent pas de la compétence de ce groupe de travail.

## 1. PREREQUIS

Le maniement des inducteurs de l'ovulation (lesquels, mis à part le citrate de clomifène, ont une prescription réservée aux spécialistes définis par l'AMM) exige une formation médicale adéquate et une expérience dans ce domaine.

Un bilan étiologique de la stérilité est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement (Accord professionnel). Ce bilan comportera au minimum un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base et un spermogramme (Accord professionnel).

En cas d'anovulation, la recherche d'une étiologie précise est nécessaire.

## 2. MISE A JOUR DES RECOMMANDATIONS SUR LE BON USAGE DES GONADOTROPHINES HUMAINES D'ORIGINE URINAIRE ET D'ORIGINE RECOMBINANTE

L'utilisation des gonadotrophines est recommandée dans :

1°) L'induction de l'ovulation hors procréation médicalement assistée

- en première intention, en cas d'aménorrhée avec un test aux progestatifs négatif, en cas d'impossibilité ou en alternative au traitement par administration pulsatile de GnRH (Grade A) ;
- en seconde intention, en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène (Grade A).

2°) L'induction de l'ovulation en vue d'insémination intra-utérine (Grade A).

3°) La stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde (Grade A).

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

## 2.1. EFFETS INDESIRABLES DES GONADOTROPHINES

Les couples doivent être informés des effets indésirables potentiels des gonadotrophines ; ceux-ci seront pris en compte par le prescripteur.

- *Grossesses multiples*

Elles sont observées plus fréquemment sous gonadotrophines que sous citrate de clomifène. Elles doivent être limitées par la réalisation d'un monitoring soigneux (échographies pelviennes et dosages d'estradiol afin d'apprécier la croissance folliculaire) et le respect des critères d'ovulation.

Au cours des fécondations *in vitro* le nombre d'embryons transférés doit être adapté au cas par cas à chaque patiente.

- *Hyperstimulation ovarienne*

Les hyperstimulations mineures (stade I<sup>1</sup>) sont fréquentes et sans conséquences dans tous les types de stimulation. La prévention des stades II<sup>2</sup> et III<sup>3</sup> de l'OMS doit être une priorité et repose sur un monitoring soigneux (dosages d'estradiol et échographies folliculaires) (Grade A).

Il faut savoir renoncer à l'administration d'hCG, à l'insémination intra-utérine ou au transfert d'embryons dans les cas où il existe un risque élevé d'hyperstimulation ovarienne sévère.

- *Fausse couches spontanées*

La fréquence des fausses couches spontanées semble augmentée par rapport aux grossesses spontanées. Cependant, pourraient aussi intervenir dans la survenue de cet effet indésirable, l'âge des patientes traitées et leur type d'infertilité.

- *Autres effets indésirables*

Les études rétrospectives n'ont pas démontré de lien entre l'administration de gonadotrophines et des malformations ou un cancer invasif de l'ovaire.

L'interrogatoire à la recherche d'antécédents familiaux ou personnels d'accidents thromboemboliques est nécessaire, du fait de l'augmentation de ce risque lié au traitement hormonal.

## 2.2. QUEL SCHEMA THERAPEUTIQUE RECOMMANDER ?

Le schéma thérapeutique doit être adapté à chaque patiente, en fonction de l'indication, de son âge, de sa réponse ovarienne, du rang de tentative et des effets indésirables potentiels (Accord professionnel).

Le monitoring de l'ovulation est indispensable (dosage d'estradiol, échographie folliculaire) pour prévenir la survenue de grossesses multiples et d'hyperstimulations ovariennes (Grade B). La décision de déclenchement doit tenir compte du nombre de follicules en croissance et du terrain.

### 2.2.1. Anovulation

Il est recommandé d'utiliser des doses initiales modérées et adaptées aux caractéristiques cliniques de la patiente puis d'ajuster les doses selon le protocole « chronic low dose step-up » en fonction des résultats du monitoring (Accord professionnel).

En cas de réponse insuffisante, il est proposé d'augmenter la dose quotidienne de gonadotrophines par paliers, correspondant en général à la demi-dose initiale, jusqu'à l'obtention d'une réponse (Grade B). Au bout de 6 cycles au maximum, la stratégie de prise en charge de l'infertilité doit être revue en cas d'échec.

---

<sup>1</sup> Inconfort et distension abdominale, nausées, vomissements et/ou diarrhée, ovaires augmentés de volume

<sup>2</sup> Critères du stade I + présence échographique d'une ascite

<sup>3</sup> Critères du stade II + ascite clinique et/ou hydrothorax avec dyspnée, hypovolémie, hyperviscosité sanguine, hypercoagulabilité et insuffisance rénale fonctionnelle

### 2.2.2. Induction de l'ovulation en vue d'une insémination intra-utérine

L'intérêt de l'administration de gonadotrophines n'est clairement démontré qu'en cas d'infertilité masculine modérée ou d'infertilité inexplicée. Le protocole utilise les gonadotrophines seules ou associées au citrate de clomifène avec des doses initiales adaptées au profil hormonal de la patiente et à ses réponses antérieures. Le but est d'obtenir une stimulation paucifolliculaire en tenant compte de l'ensemble des follicules, y compris de taille supérieure ou égale à 10 mm et du contexte clinique de la patiente (en particulier de l'âge).

Il convient de limiter à 6 le nombre de stimulations avec insémination intra-utérine (Grade B).

### 2.2.3. Stimulation de l'ovulation en vue de fécondation *in vitro*

Le protocole associe généralement une gonadotrophine à un analogue de la GnRH, agoniste ou antagoniste (Grade A).

Il n'y a pas d'intérêt démontré à dépasser 450 UI/j de gonadotrophines même chez les mauvaises répondeuses.

## 2.3. QUELLES GONADOTROPHINES CHOISIR ?

Des gonadotrophines d'origines différentes sont actuellement en France à la disposition des cliniciens prenant en charge les inductions de l'ovulation :

- Les gonadotrophines humaines d'origine urinaire, qui ont une activité hMG -mélange d'activité FSH et LH- (ménotropine), ou bien ont une activité exclusivement FSH (FSHu : urofollitropine) ou exclusivement hCG (gonadotrophine chorionique).
- Les gonadotrophines humaines d'origine recombinante produites par génie génétique, qui ont une activité exclusivement FSH (FSHr : follitropine  $\alpha$ , follitropine  $\beta$ ), exclusivement LH (lutropine  $\alpha$ ) ou exclusivement hCG (choriogonadotropine  $\alpha$ ).

### 2.3.1. Hors fécondation *in vitro*

Aucune différence significative n'a été démontrée en termes de grossesse clinique entre les gonadotrophines humaines d'origine urinaire FSH et hMG et les gonadotrophines humaines d'origine recombinante FSH.

### 2.3.2. En fécondation *in vitro*

De même aucune différence significative n'a été observée pour les taux de grossesse clinique entre les gonadotrophines humaines d'origine urinaire FSH et hMG et les gonatrophines humaines d'origine recombinante FSH. Les données disponibles concernant le nombre d'ampoules utilisées et le nombre d'ovocytes recueillis sont hétérogènes et diffèrent selon les produits comparés.

#### • *FSHr versus hMG*

- dose : il n'y a pas de différence significative entre les groupes dans 5 études sur 9<sup>4</sup> ; il y a significativement moins d'unités utilisées avec l'hMG dans 3 études sur 9 et significativement plus d'unités utilisées dans une étude ;
- ovocytes : il n'y a pas de différence entre les groupes dans 6 études sur 9 ; il y a significativement plus d'ovocytes recueillis avec la FSHr dans 3 études sur 9 ;
- taux de grossesse clinique : il n'y a aucune différence entre les traitements ;
- taux de naissance : il n'y a aucune différence entre les traitements ; l'information n'est pas disponible pour toutes les études.

#### • *FSHr versus FSHu*

- dose : il n'y a pas de différence entre les groupes dans 4 études sur 9 ; il y a significativement moins d'ampoules utilisées avec la FSHr dans 5 études sur 9 ;
- ovocytes : il n'y a pas de différence entre les groupes dans 5 études sur 9 ; il y a significativement plus d'ovocytes recueillis avec la FSHr dans 4 études sur 9 ;

---

<sup>4</sup> Etudes publiées dans une revue à comité de lecture avant le 1<sup>er</sup> septembre 2006.

- taux de grossesse clinique : il n'y a aucune différence entre les traitements ; une étude tenant compte des grossesses obtenues après transfert d'embryons congelés a montré une supériorité de la FSHr ;
- taux de naissance : il n'y a aucune différence entre les traitements ; l'information n'est pas disponible pour toutes les études.

### 2.3.3. Conclusion sur le choix de la gonadotrophine

Dans tous les cas, les taux de grossesses cliniques observés ne sont pas différents lorsque les patientes reçoivent des gonadotrophines humaines d'origine recombinante ou des gonadotrophines humaines d'origine urinaire. Ces produits de mode de fabrication différents sont disponibles en administration sous-cutanée et/ou pour certains en intramusculaire. Les FSH recombinantes sont disponibles en stylo injecteur simplifiant l'administration. Dans l'attente d'études complémentaires prenant en compte l'ensemble des critères de succès du traitement, il appartient au médecin de choisir le produit le plus adapté au traitement de ses patientes.

### 2.3.4. Intérêt de l'apport de LH exogène recombinante

Il n'y a pas à ce jour de preuve formelle de l'intérêt d'adjonction de LHR à la FSHr, en termes de taux de grossesse. Néanmoins, la réponse ovarienne semble être améliorée dans deux sous-groupes particuliers de patientes (avec une concentration plasmatique de LH endogène <1,2 UI/L) :

- chez les patientes de plus de 35 ans ou nécessitant des fortes doses de FSH recombinante lors de protocoles utilisant des doses quotidiennes d'agoniste du GnRH,
- ou chez des patientes présentant une stagnation de la réponse ovarienne lors de protocoles avec agonistes du GnRH à libération prolongée.

### 2.3.5. hCG

Aucune différence significative n'a été observée entre l'hCGu et l'hCGr.

## 2.4. LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES

### 2.4.1. Rappel

Le but du traitement est d'obtenir une grossesse monofœtale évolutive. Il est donc indispensable d'évaluer l'ensemble des facteurs d'infertilité du couple.

La stratégie thérapeutique devra tenir compte de l'âge de la femme, de la durée de l'infécondité, des facteurs associés et des réponses antérieures (Grade A).

Le maniement des inducteurs de l'ovulation nécessite une formation médicale spécifique et une expérience adaptée (Accord professionnel). Tous les médicaments inducteurs de l'ovulation, à part le citrate de clomifène, ont une prescription réservée aux spécialistes définis par l'AMM.

Un bilan étiologique est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement. Ce bilan comporte au minimum un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base, un spermogramme et la recherche de facteurs de risque thromboembolique (Accord professionnel).

Il est recommandé d'une manière générale de promouvoir des mesures préventives : la prévention et le traitement des maladies sexuellement transmissibles des deux partenaires, un arrêt du tabac chez les deux partenaires, une prise en charge nutritionnelle de la patiente pour se rapprocher du poids idéal, un abaissement de l'âge de la première grossesse, par une information sur la diminution de la fertilité avec l'âge (Grade C).

Il n'y a pas d'intérêt à proposer un traitement inducteur de l'ovulation en cas de taux de FSH endogène de base franchement et constamment augmenté, quel que soit l'âge de la femme (Grade A).

#### 2.4.2. Stratégies en fonction des facteurs de risque

- *Age*

Un traitement inducteur de l'ovulation n'est pas recommandé après 45 ans, quel que soit le taux de base de la FSH, parce que les taux de grossesses à terme sont extrêmement faibles et les risques fœtaux et maternels maximum (Grade B). A partir de 43 ans, les indications de traitement doivent être exceptionnelles pour les mêmes raisons (Grade B).

- *Surpoids, obésité et maigreur*

Des mesures hygiéno-diététiques visant à amener la patiente à un poids optimal sont recommandées avant toute stimulation de l'ovulation (Grade B).

#### 2.4.3. Stratégies en fonction des indications

- *Anovulation d'origine hypothalamique*

Des mesures hygiéno-diététiques et une prise en charge psychologique sont un préalable indispensable à toute stimulation de l'ovulation (Grade B).

L'administration pulsatile de GnRH, ou l'administration conjuguée de FSH et de LH ou d'HMG avec un monitoring soigneux (dosages hormonaux, échographie folliculaire) sont recommandés en première intention (Grade A).

A taux égal de grossesses, il y a moins d'hyperstimulations ovariennes et de grossesses multiples avec la GnRH pulsatile qu'avec les gonadotrophines.

- *Syndrome des ovaires polykystiques*

Le citrate de clomifène est le traitement de première intention (Grade A).

En cas d'échec, il est recommandé d'avoir recours à l'utilisation prudente des gonadotrophines en protocoles avec paliers d'adaptation posologique progressive (Grade B). Le monitoring (échographies folliculaires et dosages hormonaux) est indispensable. Le déclenchement de l'ovulation doit tenir compte du nombre de follicules de plus de 10 mm en croissance afin de réduire le risque de grossesse multiple et d'hyperstimulation ovarienne.

- *Stimulation d'une femme normo-ovulante en vue d'une insémination intra-utérine (IIU)*

L'association d'une stimulation de l'ovulation chez une femme normo-ovulante et d'une IIU est d'usage courant ; son intérêt n'est formellement démontré qu'en cas d'infertilité masculine modérée ou en cas d'infertilité inexplicée.

L'usage du citrate de clomifène en vue d'une IIU n'a pas démontré son efficacité.

Les gonadotrophines peuvent s'utiliser seules ou en association au citrate de clomifène (dans le but de diminuer le nombre d'unités utilisées) et sont proposées en première intention (Grade B). L'objectif est d'obtenir un nombre limité de follicules en croissance. Le monitoring est indispensable. La décision de déclenchement de l'ovulation doit tenir compte du risque de grossesse multiple (nombre de follicules et âge).

Le bénéfice des agonistes du GnRH, en vue d'une IIU n'est pas démontré dans la population générale.

L'usage des antagonistes du GnRH, en vue d'une IIU a été proposé hors fécondation *in vitro* ; son intérêt est en cours d'évaluation.

- *Fécondation in vitro*

La ponction folliculaire et le transfert d'embryons au cours de fécondation *in vitro* ou de techniques apparentées ne peuvent être réalisés que par des praticiens agréés dans un centre autorisé dans un centre autorisé selon le décret de décembre 2006.

Les protocoles longs utilisant les agonistes du GnRH sont les plus utilisés en France actuellement.

La place exacte des antagonistes du GnRH dans la stratégie thérapeutique en vue de fécondation *in vitro* est en cours de définition. Les antagonistes du GnRH permettent une réduction de la durée de traitement, du nombre d'injections et (dans certaines études) du risque d'hyperstimulation. Il n'y a pas assez d'études pour conclure sur l'efficacité respective des différents types de protocoles (dose flexible ou fixe, multiple ou unique).

La politique de transfert et de congélation doit être discutée avec le couple. Le nombre d'embryons transférés doit tenir compte de l'âge et du terrain de la patiente, des tentatives antérieures, du taux de fécondation et de la qualité embryonnaire (Grade A).

**ANNEXE - LES GONADOTROPHINES**

ACTIVITE HORMONALE	DCI	INDICATIONS del'AMM
<b>FSH (hormone folliculo-stimulante)</b>	<b>Follitropine alfa</b> ( <i>recombinante</i> ) (Gonal-f®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.</li> <li>- Stimulation de la croissance folliculaire multiple chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation <i>in vitro</i> (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire de zygotes (ZIFT).</li> <li>- Gonal-f®, en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène &lt; 1,2 UI/l.</li> </ul>
	<b>Follitropine bêta</b> ( <i>recombinante</i> ) (Puregon®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique (SOPK)) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.</li> <li>- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée (par exemple fécondation <i>in vitro</i> avec transfert d'embryon (Fivete), transfert de gamètes dans les trompes (GIFT), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)).</li> </ul>
	<b>Urofollitropine</b> ( <i>urinaire</i> ) (Fostimon®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.</li> <li>- Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation telles que la fécondation <i>in vitro</i> (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire des zygotes (ZIFT).</li> </ul>
<b>LH (hormone lutéinisante)</b>	<b>Lutropine alfa</b> ( <i>recombinante</i> ) Luveris®	Luveris®, en association avec une préparation à base de FSH est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux plasmatique de LH endogène < 1,2 UI/l.
<b>hMG (hormone gonadotrophine post-ménopausique : activité FSH et LH)</b>	<b>Ménotropine</b> ( <i>urinaire</i> ) (Menopur®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de la stérilité dans les cas où l'anovulation est la seule cause de stérilité : anovulation d'origine hypothalamo-hypophysaire ; dysovulation.</li> <li>- Induction de l'ovulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée (FIV, GIFT...).</li> <li>- Stérilité par insuffisance de production de glaire.</li> </ul>
<b>hCG (hormone gonadotrophine chorionique)</b>	<b>Choriogonadotrophine alfa</b> ( <i>recombinante</i> ) Ovitrelle®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des femmes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation telle que la fécondation <i>in vitro</i> (FIV) : Ovitrelle® est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.</li> <li>- Traitement des femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires : Ovitrelle® est administré pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les patientes anovulatoires ou oligo-ovulatoires après stimulation de la croissance folliculaire.</li> </ul>
	<b>Gonadotrophine chorionique</b> ( <i>urinaire</i> ) Gonadotrophine Chorionique Endo®	<p>Chez la femme : en association avec les FSH ou HMG :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation,</li> <li>- déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avec la ponction.</li> </ul>