



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

LES MEDICAMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION

SOMMAIRE

CADRE REGLEMENTAIRE ET METHODOLOGIE GENERALE.....	5
RECOMMANDATIONS.....	8
1 - Introduction.....	9
2 - Prérequis	10
3 – Les différents médicaments inducteurs de l'ovulation.....	10
3.1 Le citrate de clomifène	10
3.2 Les gonadotrophines humaines d'origine urinaire et d'origine recombinante.....	12
3.3 Les agonistes de la GnRH	14
3.4 Les antagonistes de la GnRH	15
3.5 La GnRH pulsatile.....	16
4 – Les stratégies thérapeutiques.....	17
Tableau des médicaments de l'induction de l'ovulation disponibles en France	20

GROUPE DE TRAVAIL

Présidente : Docteur Joëlle BELAISCH-ALLART, gynécologue-obstétricienne, SEVRES
Chargées de projet : Docteur Catherine AZOULAY-BARJONET, gynécologue, CRETEIL
Docteur Michèle PLACHOT, biologiste de la reproduction, SEVRES
Coordinateur : Dr Guy ROSTOKER Afssaps

Professeur Jean-Marie ANTOINE, gynécologue-obstétricien, PARIS
Docteur Michèle BUVAT-HERBAUT, gynécologue, LILLE
Docteur Paul COHEN BACRIE, biologiste de la reproduction, PARIS
Docteur Marie de CRECY, gynécologue, STE GENEVIÈRE DES BOIS
Docteur Catherine DENIS, Afssaps
Docteur Lise DURANTEAU, Afssaps
Madame Raphaële HENNEQUIN, Afssaps
Docteur Nelly HOMASSON, gynécologue, PARIS
Professeur Jean-Noël HUGUES, gynécologue, BONDY
Docteur Ljilijana MILOSEVIC-KAPETANOVIC, Afssaps
Docteur Dominique LEGER, gynécologue, PARIS
Docteur Christophe LELAIDIER, gynécologue, MONTPELLIER
Professeur Patrice LOPES, gynécologue-obstétricien, NANTES
Docteur Laurence MOREAU, gynécologue, STRASBOURG
Professeur François OLIVENNES, gynécologue-obstétricien, CLAMART
Madame Marie-Laure VEYRIES, Afssaps
Professeur Jean-René ZORN, gynécologue-obstétricien, PARIS

GROUPE DE LECTURE

Professeur Paul BARRIERE, gynécologue-obstétricien, NANTES
Docteur Monique COMMENGES-DUCOS, endocrinologue, BORDEAUX
Docteur Suzanne DAT, gynécologue, TOULOUSE
Docteur Jean DERRIEN, gynécologue, LYON
Professeur Didier DEWAILLY, endocrinologue, LILLE
Docteur Sophie DUBOURDIEU-FONTAINE, endocrinologue, NANTES
Docteur Nathalie DUMARCET, Afssaps
Docteur Pierre GIACOMINI, gynécologue, REIMS
Professeur Michel HERLICOVIEZ, gynécologue-obstétricien, CAEN
Professeur Frédérique KUTTENN, gynécologue, PARIS
Docteur Marie-Chantal LANDEAU, gynécologue, PARIS
Docteur Patricia LECLERC, endocrinologue, ROUEN
Docteur Claire LECOMTE, gynécologue médicale, endocrinologue, TOURS
Professeur Dominique LE LANNOU, gynécologue-obstétricien, RENNES
Docteur Florence LESOURD, gynécologue, TOULOUSE
Docteur Philippe MERVIEL, gynécologue-obstétricien, PARIS
Professeur Patricia MONNIER-BARBARINO gynécologue-obstétricienne, PMA, NANCY
Docteur Françoise MOUSTEOU, gynécologue, CAGNES SUR MER
Docteur Brigitte OUVRY-NEVEU, gynécologue, ROUEN
Docteur Elisabeth PAGANELLI, gynécologue, TOURS
Professeur Jean PARINAUD, biologiste de la reproduction, TOULOUSE
Docteur Isabelle PARNEIX, gynécologue, BORDEAUX
Docteur Clara PELISSIER, gynécologue, PARIS
Professeur Jean-Luc POULY, gynécologue-obstétricien, CLERMONT-FERRAND
Docteur Betty ROSSIN-AMAR, gynécologue, MARSEILLE
Docteur Francis SAILLY, gynécologue, TOURCOING

COMITE DE VALIDATION

Professeur Gilles BOUVENOT Président, Professeur de thérapeutique, MARSEILLE
Professeur Jean-François BERGMANN Vice-Président, Professeur de thérapeutique, PARIS
Professeur Charles CAULIN Président de la Commission d'AMM, PARIS
Professeur Bernard DUPUIS Président de la Commission de la Transparence, LILLE

Professeur Michel AUBIER, Pneumologue, PARIS
Professeur Bernard BANNWARTH, Pharmacologue, Rhumatologue, BORDEAUX
Docteur Chantal BELORGEY-BISMUT, Afssaps
Docteur Bruno CAMELLI, Omnipraticien, PARIS
Docteur Catherine DENIS, Afssaps
Docteur Nathalie DUMARCET, Afssaps
Docteur Frédéric FLEURETTE, Afssaps
Professeur Christian FUNK-BRENTANO, Pharmacologue clinicien, Cardiologue PARIS
Professeur Claire LE JEUNNE, Professeur de thérapeutique PARIS
Professeur Michel PETIT, Psychiatre, SOTTEVILLE LES ROUEN
Professeur Olivier REVEILLAUD, Omnipraticien, BIEVRES
Professeur Christian RICHE, Pharmacologue, BREST
Docteur Guy ROSTOKER, Afssaps
Professeur Claude THERY, Cardiologue, LILLE
Docteur François TREMOLIERES, Infectiologue, Interniste, MANTES LA JOLIE
Professeur Jean-Hugues TROUVIN, Afssaps
Docteur Olivier WONG, Omnipraticien, PARIS

CADRE REGLEMENTAIRE ET METHODOLOGIE GENERALE

Cadre réglementaire

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins a confié à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) la mission d'établir les références médicales et les recommandations de bonne pratique concernant le médicament. Elle stipule également que les références et recommandations de bonne pratique existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

C'est dans ce contexte et à la demande de la CNAMTS que l'Afssaps propose des recommandations sur " Les médicaments inducteurs de l'ovulation "

Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, ou éventuellement dangereux de faire dans une situation clinique donnée.

Méthodologie générale

Ces recommandations résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence et les données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance. Les sociétés savantes ont été consultées (*Société Française de Gynécologie, Groupe d'Etude de la Fécondation in vitro, Collège des Gynécologues médicaux, Collège national des Gynécologues-obstétriciens, Fédération des Biologistes des Laboratoires d'Etude de la Fécondation et de la Conservation de l'Oeuf (BLEFCO), Fédération Française d'Etude de la Reproduction*) pour proposer des représentants susceptibles de participer au groupe de travail et au groupe de lecture.

Le groupe de travail constitué par l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (gynécologie, obstétrique, endocrinologie), de mode d'exercice (hospitalo-universitaire ou hospitalier ou libéral) et d'origine géographique divers et des représentants de l'Afssaps. Le groupe de travail comprenait une présidente (Madame le Docteur Joëlle BELAISCH ALLART) qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres, deux chargés de projet (Madame le Docteur Catherine AZOULAY-BARJONET et Madame le Docteur Michelle PLACHOT) qui, en collaboration directe avec la présidente, ont analysé la littérature et rédigé le document.

La recherche bibliographique a été réalisée par l'interrogation des banques de données *Medline, Pascal, Healthstar, Cochrane Et Cabhealth*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1996.

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Celle-ci a consisté en une analyse systématique des sommaires de revues générales (*British Medical Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine*) et de revues spécialisées définies par la présidente du groupe (*Human Reproduction, Fertility and Sterility, American Journal of Gynecology and Obstetrics*) de

début janvier 2001 à mai 2002. De plus, ces références bibliographiques citées dans les articles déjà identifiés ont fait l'objet d'une analyse. Enfin, les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants : La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants : Prematurity, ovarian hyperstimulation syndrome, multiple pregnancies, malformation, outcome pregnancy, abortion, ectopic pregnancy, GnRH, chorionic gonadotrophin, menopausal gonadotrophin, gonadotrophin, clomifen citrate, menotropin, human, drug, induction of ovulation, infertility (treatment), sterility, clinical assisted reproduction, intrauterine insemination, assisted reproductive technologies, fertility drugs, ovarian cancer, hypersensitivity reactions, gastrointestinal symptoms, breast tenderness, IVF.

Au total, 417 références ont été sélectionnées et analysées. Parmi elles, 302 références ont été utilisées pour l'élaboration du texte.

Les recommandations concernant ce thème ont été établies par le groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES (ANAES : les recommandations pour la pratique clinique – base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations – 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Pour ce faire, des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents ont été utilisées.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le groupe de lecture

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la validité scientifique des propositions, la qualité méthodologique du contenu ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Le Comité de Validation

Le texte a ensuite été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations de bonnes pratiques sur les produits de santé à l'Afssaps le 7 novembre 2002 puis transmis à la Commission de la transparence pour avis.

Le document a fait l'objet d'une actualisation au dernier trimestre de l'année 2003. Le document actualisé a été soumis à l'approbation du Comité de Validation le 3 février 2004. L'avis de la Commission de la transparence a été rendu le 11 mars 2004.

Tableau : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES (Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations : janvier 2000)

Niveau de preuve scientifique des études		Force des recommandations (Grade)
Niveau I	<ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p>
Niveau II	<ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p>
Niveau III Niveau IV	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p>

Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort (Accord professionnel).

RECOMMANDATIONS

1 - 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 : Ils sont en cause en France dans environ 32% des cas.
- Les pathologies tubo-péritonéales : comme, par exemple, l'hydrosalpinx, les adhérences post-infectieuses et l'endométriose, sont en cause dans 11 à 26 % des cas.
- Les anomalies de l'interaction glaire-spermatozoïde : Une glaire " hostile " peut être en cause dans 4 à 15% des stérilités.
- La stérilité masculine : Une cause masculine isolée est retrouvée dans 10 à 26% des cas ; elle est associée dans 39%, à un problème féminin.
- La stérilité inexplicée : La stérilité demeure inexplicée dans 8 à 30% des cas.

Après 2 ans, la fécondabilité d'un couple infertile non traité est de 4%, et de 0.4% après 5 ans.

En France, le couple infertile s'adresse de première intention soit au gynécologue, soit au médecin de famille. Ce dernier l'adressera au gynécologue pour la prise en charge. Le médecin de famille a un rôle majeur de promotion des mesures préventives de l'infertilité : 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.

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 de juillet 1994, aucune loi n'encadre la pratique des inductions de l'ovulation non suivies de FIV ou d'IIU. Néanmoins les médecins spécialistes de l'infertilité s'accordent unanimement sur le fait que le maniement des inducteurs de l'ovulation exige une formation médicale spécifique et une expérience professionnelle dans ce domaine thérapeutique. Tous les médicaments inducteurs de l'ovulation, à part le citrate de clomifène, ont, selon l'AMM, une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, et/ou gynécologie-obstétrique, et/ou endocrinologie et métabolisme.

Il faut distinguer les inductions de l'ovulation destinées à corriger un trouble de l'ovulation (le plus fréquemment aménorrhée post pilule ou ovaires polykystiques) de celles destinées à un recrutement paucifolliculaire en vue d'IIU, ou plurifolliculaire en vue de FIV.

2 - Prérequis

Le maniement des inducteurs de l'ovulation (lesquels, mis à part le citrate de clomifène, ont, selon l'AMM, une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, et/ou gynécologie-obstétrique, et/ou endocrinologie et métabolisme) exige une formation médicale adéquate et une expérience dans ce domaine médical (Accord professionnel). 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).

3 – Les différents médicaments inducteurs de l'ovulation

3.1 Le citrate de clomifène

Recommandations :

Le citrate de clomifène est recommandé comme traitement de première intention de la stérilité par anovulation ou dysovulation à l'exception des insuffisances ovariennes et des aménorrhées d'origine haute avec test au progestatif négatif (Grade : B).

Le citrate de clomifène n'est pas recommandé en pratique courante dans la stimulation de l'ovulation associée à la fécondation *in vitro* (FIV) (Accord professionnel).

Voir tableau en annexe

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

Les couples doivent être informés des effets indésirables potentiels du citrate de clomifène ; ceux-ci seront pris en compte par le prescripteur :

Grossesses multiples

Tout type de stérilité confondu, le taux de grossesses multiples sous citrate de clomifène varie de 2 à 17% suivant les études. Ce taux est supérieur à celui observé au cours des cycles spontanés (Niveau de preuve : I).

Fausses couches spontanées

Le taux de fausses couches spontanées (FCS) sous citrate de clomifène varie de 10 à 19% selon les études. Ce taux est légèrement augmenté par rapport aux grossesses spontanées (Niveau de preuve : II). Par contre, chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques ou une insuffisance lutéale, le taux de FCS est diminué par rapport aux grossesses spontanées.

Malformations

Aucune étude n'a montré une augmentation du taux de malformation à ce jour sous citrate de clomifène.

Grossesses extra-utérines (GEU)

Le citrate de clomifène augmente le risque de GEU (RR de 3 à 10 selon les études)(Niveau de preuve : II).

Cancer de l'ovaire

Les études rétrospectives n'ont pas montré de lien entre l'administration de citrate de clomifène et le cancer de l'ovaire, sauf une étude qui montrait une augmentation du risque après 12 cycles ou plus de citrate de clomifène (RR=2.3) (Niveau de preuve : III).

Quel schéma thérapeutique recommander ?**La dose**

Il est recommandé d'adapter la dose au poids de la femme, et de commencer, le plus tôt possible (J2) dans le cycle par 50 mg ou 100 mg/jour, avec une dose maximale de 150 mg/jour sur une durée de 5 jours(Grade : C).

En l'absence de réponse ovarienne (pas de follicule préovulatoire constaté à l'échographie), il est conseillé d'augmenter la dose par paliers de 50 mg/jour et par cycle (Grade : C).

Les traitements adjuvants

L'intérêt de l'administration de progestérone comme traitement de soutien en phase lutéale et/ou d'estrogènes en phase préovulatoire n'est pas démontré (Grade : B).

Le déclenchement systématique de l'ovulation par les gonadotrophines chorioniques n'a pas fait la preuve scientifique de sa supériorité (Grade : C). Il peut néanmoins être proposé en l'absence d'évidence d'ovulation (courbe de température plate ou progestérone non augmentée) ou pour cibler la rencontre des gamètes.

Le nombre de cycles

Il doit être modulé en fonction de l'âge de la patiente (Grade : B). En l'absence d'ovulation, la stratégie d'induction de l'ovulation doit être réévaluée après 6 à 9 cycles (Accord professionnel). La majorité des grossesses survient au cours des 4 premiers cycles traités.

Le suivi des femmes sous citrate de clomifène

Le suivi des femmes ne fait pas l'objet d'un consensus. Dans tous les cas, la courbe de température permet de s'assurer de la survenue d'une ovulation. Il peut être proposé pour le monitoring du premier cycle, une échographie folliculaire et un test post-coïtal (Accord professionnel). Il permet d'adapter les doses et de limiter les grossesses multiples. Au cours des cycles suivants le monitoring permet de limiter les grossesses multiples et d'optimiser les chances de succès.

3.2 Les gonadotrophines humaines d'origine urinaire et d'origine recombinante

Recommandations :

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 (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).

Voir tableau en annexe

A ce jour, l'efficacité des gonadotrophines avec rapports programmés n'a pas été démontrée en cas d'infertilité inexplicée (Niveau de preuve : I).

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 que sous citrate de clomifène (Niveau de preuve : I). Elles doivent être limitées par la réalisation d'un monitoring soigneux (échographies pelviennes et dosages d'estradiol afin d'apprécier la croissance folliculaire). 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 I¹) sont fréquentes et sans conséquences dans tous les types de stimulation. La prévention des stades II² et III³ 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.

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

² Critères du stade I + présence échographique d'une ascite

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

Fausses couches spontanées

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

Malformations

Aucune étude à ce jour n'a mis en évidence d'augmentation du taux de malformations après traitement par gonadotrophines

Cancer de l'ovaire

Les études rétrospectives n'ont pas démontré de lien entre l'administration de gonadotrophines et le cancer invasif de l'ovaire

Quel schéma thérapeutique recommander ?

Il doit être adapté à chaque patiente, en fonction de l'indication, de son âge et de sa réponse ovarienne (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.

Anovulation

Il est recommandé d'utiliser des doses progressives et d'adapter les doses en fonction des résultats du monitoring (Accord professionnel).

En cas de réponse insuffisante, il est proposé d'augmenter la dose journalière de gonadotrophines par paliers hebdomadaires de 37,5 à 50 UI jusqu'à l'obtention d'une réponse (Grade : B). Au bout de 6 cycles, la stratégie de prise en charge de l'infertilité doit être revue en cas d'échec.

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

Le protocole utilise des gonadotrophines seules ou associées au citrate de clomifène, les doses étant adaptées à la patiente et à ses réponses antérieures (Grade : A).

Le but est d'obtenir une stimulation paucifolliculaire.

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

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. (Niveau de preuve : II).

Quelles gonadotrophines choisir ?

Utilisées depuis plus de 40 ans les gonadotrophines humaines d'origine urinaire n'ont fait l'objet d'aucun cas rapporté de contamination virale ou par agents non conventionnels. Les gonadotrophines humaines d'origine recombinante sont produites par génie génétique.

Hors fécondation *in vitro*

Aucune différence significative n'a été démontrée en terme de grossesses cliniques entre les gonadotrophines humaines d'origine urinaire et les gonadotrophines humaines d'origine recombinante.

En fécondation *in vitro*

La majorité des études montrent une efficacité légèrement supérieure des gonadotrophines humaines d'origine recombinante par rapport aux gonadotrophines d'origine urinaire en termes du nombre d'ovocytes recueillis et du nombre d'embryons totaux obtenus (Niveau de preuve : II). Néanmoins, les taux de grossesses après transfert d'embryons ne sont pas significativement différents lorsque les patientes reçoivent des gonadotrophines d'origine recombinante ou des gonadotrophines humaines d'origine urinaire (Niveau de preuve : I).

3.3 Les agonistes de la GnRH

Recommandations :

L'utilisation des agonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée (Grade : A).

Voir tableau n° 1

Les couples doivent être informés des effets indésirables potentiels des agonistes de la GnRH ; ceux-ci seront pris en compte par le prescripteur :

Kystes ovariens fonctionnels

Ils sont liés à l'effet gonadotrope stimulant initial des agonistes de la GnRH.

Hyperstimulation ovarienne

L'association agonistes de la GnRH et gonadotrophines induit un risque d'hyperstimulation ovarienne plus élevé que celui observé avec les gonadotrophines seules (Niveau de preuve : I)

Malformations

Il n'a pas été constaté d'effet tératogène des agonistes de la GnRH, même en cas de prise inappropriée en début de grossesse (Niveau de preuve: III).

Autres effets indésirables

Des métrorragies et quelques signes fonctionnels mineurs et transitoires liés à l'hypoestrogénie ont été rapportés.

Des réactions allergiques locales et générales ainsi que des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale et des céphalées ont été décrites.

Quel schéma thérapeutique recommander ?

Deux protocoles sont recommandés (Accord professionnel) :

Protocole long

Il a été le premier décrit et reste le plus utilisé en France. Ce protocole induit une désensibilisation hypophysaire pour obtenir une quiescence ovarienne avant la stimulation par gonadotrophines. L'agoniste de la GnRH peut être commencé en phase lutéale du cycle précédent (J21, J22 ou J23) ou en phase folliculaire précoce du cycle considéré (J1 à J2). En général, il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG (Grade : B).

Protocole court

Ce protocole induit une libération initiale des hormones gonadotropes endogènes qui permet, en association avec les gonadotrophines exogènes un recrutement folliculaire. L'agoniste est commencé en phase folliculaire précoce entre le premier et le troisième jour du cycle. Il est poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG. Secondairement, il induit une désensibilisation hypophysaire et est maintenu jusqu'à l'administration d'hCG (Grade : B).

Quel agoniste de la GnRH choisir ?

Aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée entre les diverses molécules.

Comparativement aux formes à action rapide, les formes à libération prolongée induisent une désensibilisation hypophysaire plus profonde et plus durable que les formes à action rapide, dont il faut tenir compte dans l'utilisation des gonadotrophines (Niveau de preuve : II).

Les traitements adjuvants en soutien de la phase lutéale chez les femmes traitées par agonistes du GnRH (hCG/Progestérone) sont recommandés.

3.4 Les antagonistes de la GnRH***Recommandations :***

Les antagonistes de la GnRH sont d'un usage plus récent. Leur place exacte dans la stratégie thérapeutique de l'assistance médicale à la procréation est en cours de définition. L'utilisation des antagonistes de la GnRH est recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée au cours d'une stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée (Grade : A).

Voir tableau en annexe

Les couples doivent être informés des effets indésirables potentiels des antagonistes de GnRH ; ceux-ci seront pris en compte par le prescripteur :

Hyperstimulation ovarienne

Leur fréquence nécessite d'être évaluée. La majorité des études retrouve une incidence des hyperstimulations ovariennes plus basse dans le groupe antagoniste.

Autres effets indésirables

Des réactions allergiques locales ou générales ont été décrites.

Quel schéma thérapeutique recommander ?

Il est recommandé d'administrer l'antagoniste de la GnRH soit à jour fixe au cours de la stimulation, soit en fonction de la réponse ovarienne, selon deux schémas (Accord professionnel) :

Protocole monodose

Il consiste en l'administration d'une injection de 3 mg, dont l'efficacité est d'environ 96 heures (Grade : A).

Protocole multidose

Il consiste en l'administration d'une injection quotidienne de 0,25 mg jusqu'au jour du déclenchement inclus (Grade : A).

Il n'y a pas d'étude disponible comparant les divers produits entre eux, ni les différents protocoles.

3.5 La GnRH pulsatile

Recommandations :

L'utilisation de la GnRH pulsatile est recommandée dans l'induction de l'ovulation : d'emblée en cas d'anovulation fonctionnelle d'origine hypothalamique (type I de l'OMS) (Grade : B), en seconde intention en cas d'échec du citrate de clomifène dans les aménorrhées de type IIa de l'OMS (Grade : B).

Voir tableau n° 1

Les couples doivent être informés des effets indésirables potentiels de la GnRH pulsatile ; ceux-ci seront pris en compte par le prescripteur :

Complications locales

Les complications locales sont rares et inhérentes à la voie d'administration du produit (hématomes et réactions inflammatoires).

Grossesses multiples et hyperstimulation ovarienne

Elles sont plus rares qu'avec les autres inducteurs de l'ovulation (Niveau de preuve : II)

Autres effets indésirables

Des allergies locales ou générales ont été décrites.

Quel schéma thérapeutique recommander ?

Il est recommandé de commencer le traitement dès le début du cycle spontané ou provoqué ; celui-ci sera maintenu au minimum jusqu'à l'obtention, soit de l'ovulation, soit d'un développement folliculaire (Accord professionnel).

La dose doit être progressive, adaptée à la voie d'administration, au poids et aux réponses antérieures (Accord professionnel). Les doses usuellement recommandées sont de 20 µg/bolus pour la voie sous-cutanée, et 5 µg/bolus pour la voie intra-veineuse (Grade : B).

La fréquence usuellement recommandée des bolus est toutes les 90 minutes, sans modification entre la phase folliculaire et la phase lutéale (Grade : B).

Le déclenchement de l'ovulation peut être réalisé par hCG en cas de retrait de la pompe en période ovulatoire (Grade : A). Les données actuelles ne permettent pas de privilégier une des deux attitudes suivantes (maintien du GnRH pulsatile ou arrêt puis injection d'hCG) (Niveau de preuve : II).

Une échographie hebdomadaire est recommandée pour juger de l'efficacité thérapeutique et prévenir les grossesses multiples (Accord professionnel).

Il est recommandé, afin de prévenir la survenue de grossesses multiples, d'utiliser une posologie adaptée et de ne pas répéter l'administration d'hCG en phase lutéale (Grade : A).

4 – Les stratégies thérapeutiques

Rappel

Le but du traitement est d'obtenir une grossesse 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 et des facteurs associés (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 en gynécologie, et/ou gynécologie-obstétrique, et/ou endocrinologie et métabolisme.

Un bilan étiologique est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement (Grade : A). Ce bilan comporte au minimum un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base, un spermogramme (Grade : A).

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).

Réserve ovarienne (FSH élevé en début de cycle)

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).

Âge

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).

Anovulation d'origine hypothalamique

Des mesures hygiéno-diététiques et une prise en charge psychologique éventuelle 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'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples avec la GnRH pulsatile qu'avec les gonadotrophines (niveau de preuve : I).

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 alors indispensable. Le déclenchement de l'ovulation doit tenir compte du risque de grossesses multiples et d'hyperstimulation ovarienne.

Stimulation d'une femme normo-ovulante en vue d'une insémination intra-utérine

Le citrate de clomifène seul n'a pas démontré son efficacité. Son usage n'est pas recommandé (Grade : B).

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'augmenter de façon limitée le nombre de follicules en croissance. Le monitoring est indispensable. La décision de déclenchement de l'ovulation doit tenir compte du risque de grossesses multiples.

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 dans un centre agréé.

Le protocole long agoniste du GnRH est le plus utilisé en France actuellement car le plus efficace.

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 de la consommation des gonadotrophines par cycle.

La majorité des études montre une efficacité légèrement supérieure des gonadotrophines humaines d'origine recombinante par rapport aux gonadotrophines humaines d'origine urinaire en terme du nombre d'ovocytes recueillis et du nombre d'embryons totaux obtenus (Niveau de preuve : II). Néanmoins, les taux de grossesses après transfert d'embryons ne sont

pas significativement différents lorsque les patientes reçoivent des gonadotrophines humaines d'origine recombinante ou des gonadotrophines humaines d'origine urinaire (Niveau de preuve : I).

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

Tableau des médicaments de l'induction de l'ovulation disponibles en France

CLASSES THERAPEUTIQUES	SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	INDICATIONS RETENUES PAR A.M.M.
<p style="text-align: center;">Citrate de clomifène</p>	<p style="text-align: center;">(CLOMID[®], PERGOTIME[®])</p>	<p>Traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • stérilité par anovulation ; • stérilité par dysovulation : • “ corps jaune inadéquat ”, • phase lutéale courte, • syndrome des ovaires polykystiques. <p>Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV).</p>

CLASSES THERAPEUTIQUES	SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	INDICATIONS RETENUES PAR L'AMM
<p>Gonadotrophines</p>	<p>Follitropine alfa (GONAL-F®)</p>	<p>Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. 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 in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intrabulaire de sygotes (ZIFT). 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 < 1,2 UI/l</p>
	<p>Follitropine bêta (PUREGON®)</p>	<p>Anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique (SOPK)) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène. Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée (par exemple fécondation in vitro avec transfert d'embryon (Fivete), transfert de gamètes dans les trompes (Gift), injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)).</p>
	<p>Ménotropine (MENOPUR®)</p>	<p>Traitement de la stérilité, le plus souvent en association avec les hCG, dans les cas où l'anovulation est la seule cause de stérilité : anovulation d'origine hypothalamo-hypophysaire ; dysovulation Induction de l'ovulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée (FIV, GIFT...) Stérilité par insuffisance de production de glaire</p>
	<p>Urofollitropine (FOSTIMON®)</p>	<p>Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène. Hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation telles que la fécondation in vitro (FIV), le transfert intratubaire de gamètes (GIFT) et le transfert intratubaire des sygotes (ZIFT).</p>

CLASSES THERAPEUTIQUES	SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	INDICATIONS RETENUES PAR L'AMM
<p align="center">Gonadotrophines (Suite)</p>	<p align="center">Lutropine alpha (LUVERIS®)</p>	<p>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.</p>
	<p align="center">GONADOTROHINE CHORIONIQUE ENDO 1 500 UI/l lyophilisat et solution pour usage parentéral intramusculaire</p>	<p>Leurs indications thérapeutiques sont : Chez la femme : en association avec les FSH ou HMG : traitement de la stérilité par anovulation ou dysovulation, déclenchement de l'ovulation dans le cadre des procréations médicalement assistées quelques heures avec la ponction.</p>
	<p align="center">GONADOTROHINE CHORIONIQUE ENDO 5 000 UI/l lyophilisat et solution pour usage parentéral intramusculaire</p>	<p>Traitement des femmes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation telle que la fécondation in vitro (FIV) : Ovitrelle est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.</p>
	<p align="center">OVITRELLE 250 µg Choriogonadotropine alfa</p>	<p>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.</p>

CLASSES THERAPEUTIQUES	SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	INDICATIONS RETENUES PAR A.M.M.
Analogues de la GnRH	A G O N I S T E S	<p>Triptoréline (DÉCAPEPTY1® 0.1 & LP 3 mg)</p> <p>Buséréline (SUPREFACT®)</p> <p>Nafaréline (SYNAREL®)</p> <p>Traitement complémentaire, en association avec les gonadotrophines (hMG, FSH, hCG), au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon (Fivete).</p> <p>Préparation à l'induction de l'ovulation pour la fécondation in vitro (FIVETE)</p> <p>Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons. Non remboursé dans cette indication.</p>
	A N T A G O N I S T E S	<p>Ganirélix (ORGALUTRAN®)</p> <p>Cétrorélix (CETROTIDE® 0.25 & 3mg)</p> <p>Prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).</p> <p>Prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée</p>
Gonadoréline	(LUTRELEF®)	<p>Induction de l'ovulation pour le traitement de la stérilité dans les anovulations d'origine hypothalamique.</p> <p>Selon la classification des anovulations par l'OMS, seules la classe I et la classe II a, en cas d'échec de citrate de clomifène relèvent de l'administration de GnRH.</p>