



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

LES MEDICAMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION

SOMMAIRE

CADRE REGLEMENTAIRE ET METHODOLOGIE GENERALE.....	7
RECOMMANDATIONS 10	
1 - Introduction.....	11
2 - Prérequis	12
3 – Les différents médicaments inducteurs de l’ovulation.....	12
3.1 Le citrate de clomifène.....	12
3.2 Les gonadotrophines humaines d’origine urinaire et d’origine recombinante.....	14
3.3 Les agonistes de la GnRH	16
3.4 Les antagonistes de la GnRH	17
3.5 La GnRH pulsatile.....	18
4 – Les stratégies thérapeutiques.....	19
Tableau des médicaments de l’induction de l’ovulation disponibles en France	22
ARGUMENTAIRE 26	
Le citrate de clomifène 27	
1-Mécanisme d’action des anti-estrogènes	27
2-Indications des anti-estrogènes	27
2.1 Hors assistance à la procréation médicalement assistée (PMA)	27
2.2 En association avec les inséminations intra-utérines (IIU)	31
2.3 En fécondation in vitro (FIV).....	34
3- Effets indésirables.....	35
3.1 Les grossesses multiples.....	35
3.2 Les fausses couches spontanées	36
3.3 Les grossesses extra-utérines	37
3.4 Les malformations.....	39
3.5 Les risques de cancer.....	41
3.6 Autres effets secondaires.....	43
4- Schéma thérapeutique	44
4.1 La dose	44
4.2 Les traitements adjuvants	47
4.3 Le nombre de cycles.....	47
Le tamoxifène.....	49
BIBLIOGRAPHIE	51
Les gonadotrophines 60	
1- Généralités	61
2- Induction simple (hors procréation médicalement assistée)	62
2.1 Induction de l’ovulation chez les femmes anovulatoires normogonadotropes	62
2.2 Induction de l’ovulation chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK, groupe IIB de l’OMS)	64
3- Induction en vue d’une insémination intra-utérine (IIU).....	71
3.1 Insémination intra-utérine pour stérilité cervicale	72
3.2 Insémination intra-utérine pour stérilité masculine.....	72
3.3 Insémination intra-utérine pour stérilité idiopathique.....	74
3.4 Comment stimuler en vue d’une insémination intra-utérine ?	75
4- Induction en vue d’une procréation médicalement assistée (PMA).....	77
4.1 Quelle gonadotrophine ?	78
4.2 Quelle dose ?	85
4.3 Études tenant compte des embryons congelés	85
4.4 Le cas des mauvaises répondeuses.....	86

5- Complications des gonadotrophines	88
5.1 Les réactions locales et générales.....	88
5.2 L'hyperstimulation ovarienne (HSO).....	89
5.3 Les fausses couches spontanées	90
5.4 Les grossesses multiples.....	90
5.5 La maladie thromboembolique.....	91
5.6 Le risque de cancer de l'ovaire	92
BIBLIOGRAPHIE	94
La GnRH pulsatile 101	
1- Gonadoreline (LHRH ou GnRH) pulsatile	102
2- Stérilité d'origine hypothalamique	102
3- Syndrôme des ovaires polykystiques (SOPK)	104
4- Complications de la gNrh pulsatile (Derman):	106
4.1 Complications veineuses	106
4.2 Hyperstimulation ovarienne et grossesses multiples.....	107
BIBLIOGRAPHIE	108
Les agonistes du GnRH 110	
1- Les agonistes du GnRH ou GnRHa	111
1.1 Protocole long	112
1.2 Protocole court	112
1.3 Protocole ultra-court.....	112
2- Etudes agoniste versus sans agoniste en PMA (méta-analyse).....	113
2.1 Méta-analyse	113
2.2 Etudes randomisées contrôlées.....	114
2.3 Dossier FIVNAT 2000	115
3- Protocole long ou protocole court ? (méta-analyse)	115
3.2 Etudes randomisées contrôlées.....	115
3.3 Dossier FIVNAT 2000	116
3.4 Etude rétrospective	116
4- Quel protocole long ?.....	117
4.1 Quel agoniste ?.....	117
4.2 Quelle dose ?	118
4.3 Quelle durée ?.....	119
5- Quel protocole court?.....	119
5.1 Quel agoniste ?	119
6- Quel protocole ultra-court?	120
7- Cas particuliers des mauvaises répondeuses.....	120
7.1 Adapter le protocole long	120
7.2 Existe-t-il un avantage au protocole court chez les mauvaises repondeuses?.....	121
8- Complications des agonistes du GnRH :	122
8.1 Hyperstimulation ovarienne	122
8.2 Kystes de l'ovaire	122
8.3 Autres signes	122
8.4 Agonistes du GnRH et grossesse	122
BIBLIOGRAPHIE	124

Les antagonistes du GnRH		126
1- Les antagonistes du GnRH ou GnRHant		127
2- Protocole monodose.....		128
2.1 Etude randomisée contrôlée versus agoniste du GnRH		129
2.2 Etude prospective non contrôlée		129
3- Protocole multidose		129
3.1 Méta-analyse		130
3.2 Etudes randomisées contrôlées.....		130
3.3 Etude prospective non contrôlée		131
3.4 Dossiers FIVNAT 2000 & 2001		131
4- déclenchement de l'ovulation par agoniste du GnRH		131
5- Complications des antagonistes du GnRH :.....		132
5.1 Réactions locales et générales		132
5.2 Hyperstimulation ovarienne		132
5.3 Antagonistes du GnRH et implantation embryonnaire		133
BIBLIOGRAPHIE		134

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 GENEVIERE 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	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin 	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p>
Niveau IV	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	

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
Gonadotrophines	Follitropine alfa (GONAL-F®)	<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.</p> <p>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).</p> <p>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>
	Follitropine bêta (PUREGON®)	<p>Anovulation (y compris dystrophie ovarienne polykystique (SOPK)) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.</p> <p>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>
	Ménotropine (MENOPUR®)	<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</p> <p>Induction de l'ovulation dans le cadre de la procréation médicalement assistée (FIV, GIFT...) Stérilité par insuffisance de production de glaire</p>
	Urofollitropine (FOSTIMON®)	<p>Anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques, SOPK) chez les femmes ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène.</p> <p>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 (LUVÉRIS®)</p>	<p>LUVÉRIS®, 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 align="center">OVITRELLE 250 µg Choriogonadotropine alfa</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>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 (DÉCAPEPTYI® 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>	

ARGUMENTAIRE

Le citrate de clomifène

Les anti-estrogènes et tout particulièrement le citrate de clomifène (CC) synthétisé en 1956 par Palopoli sont utilisés depuis plus de 40 ans en tant qu'inducteurs de l'ovulation.

1-Mécanisme d'action des anti-estrogènes

Les anti-estrogènes ont la capacité de se fixer sur les récepteurs hypothalamo-hypophysaires de l'estradiol. L'affinité aux récepteurs de l'estradiol est inférieure à celle de ce dernier, ce qui nécessite l'utilisation de doses relativement élevées. Ils sont transformés au niveau du foie en métabolites plus actifs. Du fait de leur accumulation dans le noyau des cellules cibles, ils peuvent induire des effets anti-estrogènes purs, ou à l'inverse, estrogéniques faibles (Dewailly, 1986 ; Dickey et Holtkamp, 1996).

Au niveau de l'hypothalamus les anti-estrogènes provoquent une augmentation de la GnRH, par levée du feed-back négatif exercé par des concentrations constantes de l'estradiol endogène. Plus précisément, la fréquence des pulses sécrétoires de la GnRH augmentent. Ils induisent une augmentation de la sécrétion de LH et surtout de FSH en début de cycle, ce qui stimule la maturation folliculaire et aboutit à l'ovulation .

2-Indications des anti-estrogènes

2.1 Hors assistance à la procréation médicalement assistée (PMA)

L'anovulation et la dysovulation

Le citrate de clomifène est le traitement de première intention de la stérilité chez les femmes ayant une anovulation ou une dysovulation à l'exception des insuffisances ovariennes et des aménorrhées centrales. Avant de prescrire ce traitement, il faut procéder à un bilan étiologique de la stérilité selon les recommandations de l'ANAES (au minimum contrôle de la perméabilité tubaire, dosages hormonaux de base et spermogramme). L'ovulation peut être obtenue chez 80 à 90% des femmes ayant une anovulation et des taux d'estrogènes normaux .

Asch et Greenblatt (1976) ont administré du CC à 2000 patientes ayant une anovulation ou une dysovulation. Les femmes recevaient 50 mg/j de CC pendant 5 jours. En cas de non réponse, la dose était augmentée à 100, voire 200 mg/j. Le taux d'ovulation et de grossesses était de 70% et 35%, respectivement.

Dans une revue de la littérature, ces mêmes auteurs montrent que le taux d'ovulation après administration de CC varie de 63 à 80% avec un taux de grossesse de 30 à 60%.

Taux d'ovulation et de grossesse après induction de l'ovulation par le CC

	Taux d'ovulation (%)	Taux de grossesse (%)
Kistner, 1966	70	40
Mc Gregor et al, 1968	70	31
Figueroa Casas et al, 1969	68.2	33.4
Roland et al, 1970	69	48
Bishop et al, 1972	72.4	45
Lamb, 1972	78	60
Vande Wiele, 1972	70	30
Insler et al, 1973	62.6	33.6
Kase, 1973	80	50
Poliack et al, 1973	66.7	34.7
Asch et Greenblatt, 1976	70.0	35

La différence entre taux d'ovulation et taux de grossesse peut s'expliquer par :

- des anomalies de la glaire cervicale
- une lutéinisation folliculaire (pseudo-ovulation)
- une insuffisance lutéale
- un effet propre au citrate de clomifène sur l'endomètre

En effet, **Gonen et Casper (1990)** ont montré chez 13 femmes ayant eu un premier cycle stimulé par CC/hMG (CC 100 mg/jour de J5 à J9 du cycle, hMG dose non mentionnée adaptée en fonction du taux d'estradiol) puis un second cycle stimulé par hMG seuls que l'épaisseur de l'endomètre était moins élevée après CC/hMG (0.58 ± 0.05 cm) qu'après hMG seuls (0.92 ± 0.05 cm), la seule différence étant l'administration de CC ($p < 0.0001$). Des résultats similaires ont été rapportés par **Mitwally et Casper (2001)** chez 10 patientes ayant reçu lors d'un premier cycle du CC (50 à 100 mg/jour pendant 5 jours en commençant à J3 ou J5 du cycle) puis du Letrozole, un inhibiteur de l'aromatase (2.5 mg/jour de J3 à J7). L'épaisseur de l'endomètre était de 0.81 ± 0.14 cm sous Letrozole et 0.62 ± 0.25 cm sous CC ($p < 0.01$).

En l'absence d'autres facteurs d'infertilité, un taux de grossesse de 50% après 3 cycles et 80% après 6 cycles de CC peuvent être obtenus (Gorlitsky et al, 1978 ; Hammond et al, 1983), ce qui est proche du taux de fécondité des couples fertiles.

Messinis et Milingos (1997) ont traité de manière prospective 55 patientes ayant une anovulation et un syndrome des ovaires polykystiques (PCO) avec du CC (50 mg/j de J2 à J6 et jusqu'à 150 mg/j en cas de non réponse) pendant 6 cycles. Les 20 patientes qui n'avaient pas obtenu de grossesse sous ce traitement ont reçu de faibles doses d'hMG pendant les 6 cycles suivants.

Dans le protocole « faibles doses d'hMG » la dose de départ était de 75 UI/jour pendant 7 à 10 jours. En cas de non réponse ovarienne (aucun follicule > 10 mm à l'échographie), une dose additionnelle de 37.5 UI/jour tous les 7 jours était administrée. L'ovulation était déclenchée par une injection de 5000 UI d'hCG.

Résultats de l'induction de l'ovulation par le CC chez 55 femmes ayant une anovulation .

	CC	hMG	Total
Patientes	55	20	55
Cycles	211	73	284
Cycles ovulatoires (%)	164 (77.8)	66 (90.4)	230 (80.9)
Patientes ayant une ovulation (%)	51 (92.7)	20 (100)	55 (100)
Patientes enceintes (%)	35 (63.6)	15 (75.0)	50 (90.9)
Grossesses / cycle (%)	16.5	20.5	17.6
Grossesses / cycle ovulatoire (%)	21.3	22.7	21.7
Grossesses gémeillaires (%)	1 (2.8)	1 (6.6)	2 (4.0)
Fausse couches spontanées (%)	4 (11.4)	1 (6.6)	5 (10.0)
Grossesse extra-utérine (%)	1 (2.8)	1 (6.6)	2 (4.0)

Le CC est le traitement le moins cher pour l'induction de l'ovulation chez les patientes ayant une anovulation du à une PCO. Cette étude sur un nombre limité de patientes montre que, chez celles qui ne répondent pas au CC, l'administration de faibles doses d'hMG permet l'obtention de grossesses sans augmenter le taux de grossesses multiples. Un traitement comportant 12 cycles de CC ou 6 cycles de CC suivis de 6 cycles de faibles doses d'hMG sont comparables.

Kousta et al (1997) ont montré chez 128 patientes ayant une anovulation (14 ayant des ovaires normaux et 114 ayant un syndrome des ovaires polykystiques) qu'en l'absence d'autres facteurs d'infertilité, le taux cumulatif de grossesse augmente au cours des 6 premiers mois de traitement, et atteint un plateau à 12 mois, c'est-à-dire identique à celui de la population générale.

Taux cumulé de grossesses chez des femmes ayant reçu du CC jusqu'à 12 cycles : étude chez les 113 femmes ayant répondu au CC

Nombre de cycles	Taux de grossesse global en % (n = 113)	Taux de grossesse après exclusion des patientes ayant d'autres facteurs d'infertilité en % (n = 69)
1	17.7	23.2
2	26.6	32.6
3	32.7	39.0
4	36.0	42.5
5	45.2	51.5
6	51.4	61.2
> 6	56.6	67.3

Ainsi, les femmes ayant une anovulation répondant au CC devraient être traitées au moins 6 mois et au maximum 12 avant d'envisager d'autres méthodes d'induction de l'ovulation.

Dans une méta-analyse, **Hughes et al (1997)** ont montré qu'avec 50 à 250 mg/j de CC l'*odd ratio* pour l'obtention d'une ovulation est 6.82 (95% IC 3.92 - 11.85) et pour la grossesse 3.41 (95% IC 4.23 - 9.48) comparé aux cycles naturels.

L'infertilité inexpliquée

A ce jour, l'efficacité du CC n'est pas démontré dans les infertilités inexpliquées (Duckitt, Clinical Evidence, 1999). En effet, la littérature est conflictuelle.

Fisch et al (1989) ont réalisé une étude prospective randomisée en double aveugle comprenant 73 couples ayant une stérilité inexpliquée. Le traitement a consisté en 4 mois consécutifs de placebo ou de CC à raison de 100 mg/j de J5 à J9.

Taux de grossesse après 4 mois de traitement par le CC

	Placebo	CC
Patientes	36	37
Cycles	144	136
Grossesses (% par patiente)	0	7 (19%)

Les auteurs ont conclu que le CC était plus efficace que le placebo ($p < 0.04$) dans le traitement de la stérilité inexpliquée.

Hughes et al (1997) ont montré dans une méta-analyse comprenant 5 études que les odd ratios et les limites de confiance (95%) pour le taux de grossesse clinique par patiente et par cycle sont de 2.37 (1.22-4.62) et 2.5 (1.35-4.62), respectivement. Bien qu'il existe une certaine hétérogénéité entre les études, ces résultats ont montré une amélioration statistiquement significative du taux de grossesse dans les infertilités inexpliquées traitées par le CC. Cependant, cette amélioration est faible et doit être mise en balance avec les risques éventuels du CC.

Fujii et al (1997) dans une étude randomisée ont évalué l'effet du CC chez 33 femmes infertiles ayant une ovulation normale : 18 femmes ont reçu 50 mg/j de CC de J5 à J9 et 15 femmes n'ont eu aucune induction de l'ovulation. Les résultats sont exprimés dans le tableau suivant :

Résultats de l'utilisation du CC chez 33 femmes infertiles ayant une ovulation normale

	CC	Cycle spontané	P
Nombre de cycles	3.7±1.6	3.5±1.9	NS
Nombre de cycles jusqu'à la grossesse	2.6±1.7	2.9±1.8	NS
Nombre de grossesses / patientes	4 / 18 (22.2%)	11 / 15 (73.3%)	<0.005
Nombre de grossesses / cycles	4 / 66 (6.1%)	11 / 52 (21.2%)	<0.05
Nombre de FCS / grossesses	1 / 4 (25%)	3 / 11 (26.7%)	NS
Nombre de naissances / grossesses	3 / 4 (75%)	8 / 11 (73.3%)	NS

Ainsi, l'administration de CC à des femmes ayant une ovulation normale non seulement n'améliore pas le taux de grossesses mais il le diminue de manière significative.

2.2 En association avec les inséminations intra-utérines (IIU)

Hughes (1997) a réalisé une revue systématique de la littérature pour évaluer l'effet de l'IIU associée à l'induction de l'ovulation dans le traitement de la stérilité. Vingt deux études randomisées contrôlées et pertinentes publiées entre 1966 et 1997. Au total, 5214 cycles ont été rapportés, soit sans aucune induction de l'ovulation soit après induction de l'ovulation par le CC (7 études), soit après induction d'ovulation par la FSH.

Méthodologie et résultats des 7 études sur le CC

Auteurs	Participants	Interventions	Taux de grossesse / cycle
Deaton et al (1990)	Stérilité inexplicée : 67 couples, 298 cycles	CC 50 mg/j x 5 J + IIU versus rapports programmés	9.5% 3.3%
Martinez et al (1990)	Stérilité inexplicée : 21 couples et 144 cycles Stérilité masculine : 17 couples, 106 cycles	CC 100 mg/j x 5 J + IIU. versus CC + rapports programmés versus IIU programmée versus rapports programmés	14.3% 3.2% 9.4% 0
Karlstrom et al (1993)	Stérilité inexplicée : 148 couples et cycles	FSH + IIU versus CC + IIU	19% 4%
Arici et al (1994)	Femmes ayant des cycles ovulatoires 15 hommes à sperme normal (stérilité inexplicée) 14 hommes avec stérilité masculine au total 121 cycles	CC 50 mg/j x 5J + IIU versus IIU programmée en fonction du pic de LH	26.1% } pour la 5% } stérilité inexplicée Pas de différence pour la stérilité masculine (3.9% dans les 2 cas).
Balash et al (1994)	Stérilité masculine : 60 couples, 114 cycles Stérilité inexplicée > 2 ans : 40 couples, 78 cycles	FSH 75 mg/j /J + IIU versus CC 50 mg/j x 5 J + IIU	13% 4%
Aribarg et al (1995)	50 couples Femmes ayant des cycles ovulatoires; 495 cycles sperme : $1-20 \times 10^6$ /ml < 2 ans d'infertilité	CC 100 mg/j x 5 J + IIU. versus rapports programmés	3.16% 0.41%
Karande et al (1995)	Stérilité inexplicée : 53 couples et cycles	FSH + IIU versus CC + IIU	14.3% 0

Le tableau suivant compare les taux de grossesse avec ou sans IIU

	Nombre de grossesses par cycle	
	Cycles avec IIU	Cycles sans IIU
Stimulation de l'ovulation		
Pas de stimulation	80 / 1306 (6%)	27 / 1354 (2%)
CC	42 / 644 (7%)	5 / 54 (9%)
FSH	171 / 1156 (15%)	47 / 700 (7%)
Total	293 / 3106 (9.8%)	79 / 2108 (3.7%)

Dans les cycles avec IIU, le CC n'augmente pas le taux de grossesse comparé aux cycles naturels. En revanche, en considérant des variables indépendantes, la FSH (odd ratio 2.35 ; IC 1.87 – 2.94) et l'IIU (odd ratio 2.82 ; IC 2.18 – 3.66) se sont révélées supérieures aux cycles spontanés sans IIU.

Dickey et al (1993) ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective comparant différents types de traitements inducteurs de l'ovulation en association avec des IIU.

Efficacité de différents traitements en association avec les IIU

Traitement	Cycles	Nombre de grossesses (%)	Nombre de grossesses multiples	Nombre d'ampoules d'hMG
CC	524	59 (11%)	0	0
CC puis hMG	119	26 (22%)	7/21	8.6
CC + hMG	79	15 (19 %)	3/8	24.5
hMG	57	10 (18%)	3/12	24.5

Le CC suivi d' hMG conduit à un taux de grossesse double de celui du CC seul et égal à celui de l'hMG seul ou de CC+hMG avec un nombre moindre d'ampoules d'hMG utilisées.

Gallot-Lavallée et al (1995) ont fait une méta-analyse de 17 articles publiés entre 1985 et 1994 comparant les taux de grossesse obtenus après différents types d'induction de l'ovulation (cycle spontané, CC ou hMG) suivies d'IIU en fonction des différents types d'infertilité (idiopathique, masculine ou cervicale).

Le résultat des études concernant la stérilité idiopathique est indiqué dans le tableau suivant :

Auteur	Type d'étude	Grossesses / couple (%)	Grossesses / cycle (%)
Cycles d'insémination intra-utérine sans stimulation de l'ovulation			
Byrd 1987	S	6 / 14 (42.8%)	
Melis 1987	C	1 / 16 (6.2%)	
Serhal 1988	C	1 / 15 (6.6%)	1 / 30 (3.3%)
Corson 1989	C		0 / 11
Irianni 1990	S		2 / 28 (7.1%)
Chaffkin 1991	S		0 / 11
Friedman 1991	S	14 / 59 (23.7%)	14 / 224 (6.2%)
Kirby 1991	R	6 / 73 (8.2%)	6 / 145 (4.1%)
Arici 1994	R		1 / 20 (5%)
Cycles d'insémination intra-utérine avec stimulation de l'ovulation			
Hewitt 1985	S	1 / 9 (11.1%)	1 / 12 (8.0%)
Melis 1987	C	0 / 9	
Corson 1989	C		1 / 3 (33.3%)
Allegra 1990	C	2 / 7 (28.8%)	2 / 35 (5.8%)
Deaton 1990	R	7 / 24 (29.2%)	7 / 72 (9.7%)
Irianni 1990	S		1 / 2 (50%)
Karlstrom 1993	R		1 / 17 (5.9%)
Arici 1994	R		6 / 23 (26.1%)

R : étude randomisée ; S : série de cas ; C : étude cas-témoins.

Taux de conception par cycle, obtenus par regroupement des données des publications. Analyse prenant en compte l'hétérogénéité entre les études, par la méthode de Williams

Indication	Sans stimulation	CC	hMG
Masculine	0.04 0.03-0.06	0.05 0.02-0.12	0.12 0.06-0.22
Cervicale	0.1 0.08-0.13	0.04 0.01-0.13	0.26 0.16-0.39
Idiopathique	0.05 0.03-0.09	0.11 0.04-0.26	0.19 0.09-0.35

Quelle que soit l'indication des inséminations, les résultats de cette méta-analyse sont en faveur des hMG.

Dans la stimulation de l'ovulation associée aux IIU, en dehors des indications féminines déjà mentionnées, le CC n'a pas démontré son efficacité.

3.3 En fécondation in vitro (FIV)

Massey et al (1994) ont réalisé une étude rétrospective sur 109 femmes de 25 à 42 ans ayant reçu 100 à 200 mg/j CC pour stimuler l'ovulation en vue de FIV. Ces patientes (n'ayant pas de prise en charge financière de leur cycle) avaient été sélectionnées pour ce traitement à cause de son faible coût (3000\$ versus 9000\$ pour la FIV avec stimulation par les gonadotrophines). Les résultats ont été comparés à ceux de la FIV conventionnelle avec stimulation par les gonadotrophines pendant la même période.

Taux de grossesse en FIV après stimulation de l'ovulation par le CC ou les gonadotrophines

	CC	Gonadotrophines
Taux de grossesses cliniques / cycle	24 / 165 (14.5%)	241 / 832 (29.0%)
Taux de grossesses cliniques / ponction	24 / 137 (17.5%)	241 / 617 (39.1%)
Taux de grossesses cliniques / transfert	24 / 109 (22.0%)	241 / 569 (42.4%)
Implantations / embryons transférés	24 / 207 (11.6%)	277 / 1893 (14.6%)
Accouchements / ponctions	20 / 137 (14.6%)	219 / 617 (35.5%)

Sur 165 cycles ayant conduit à 137 ponctions, 24 grossesses cliniques (17.5%) et 20 accouchements (14.6%) ont été obtenus. Au total, 16.9% des cycles avec CC ont été annulés pour pics de LH prématurés, faible recrutement folliculaire ou taux d'estradiol bas. Aucune grossesse n'a été obtenue après CC chez les femmes de plus de 40 ans ou chez celles qui avaient reçu 200 mg/j/ jour de CC. Bien que les résultats soient inférieurs à ceux obtenus avec les gonadotrophines, l'induction de l'ovulation avec le CC est d'un emploi facile et efficace chez les femmes de moins de 40 ans.

Mac Dougall et al (1994) ont comparé les résultats de la FIV en cycle naturel ou après stimulation par le CC (100 mg/j/J de J2 à J6). Les patientes ayant un cycle naturel ont plus de risque d'annulation, moins de follicules et d'ovocytes et moins de chance d'avoir un transfert que celles ayant reçu du CC. Cependant, les taux de grossesse restent bas : 0/14 en cycle naturel et 2/16 en cycle stimulé par le CC.

Taux de grossesse après FIV au cours d'un cycle naturel ou stimulé par le CC

	Cycle naturel (n=14)	CC (n=16)	p
Nombre de tentatives précédentes	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.5	NS
Cycles abandonnés	10	0	0.0001
Nombre de follicules > 14 mm	0.9 ± 0.2	2.4 ± 0.3	<0.0001
Nombre d'ovocytes	1.0	1.8 ± 0.3	NS
Taux de fécondation	100	81.1 ± 9.0	NS
Taux de clivage	100	78.2 ± 11	NS
Nombre de patientes ayant un transfert	4 (28.6%)	11 (69%)	NS
Grossesses	0	2	NS

Awonuga et Nabi (1997) ont rapporté les résultats lors de l'administration de 50 mg/j de CC de J1 à J5 à 31 femmes ayant peu ou pas répondu au traitement par buséreline (Bus)/hMG lors d'un précédent cycle de FIV. Ces patientes, représentant environ 10% de celles traitées, avaient aucun ou au maximum 1 follicule > 10 mm à J9 du traitement de superovulation et au total un maximum de 3 ovocytes recueillis lors de la ponction.

- 11 n'avaient pas répondu au traitement par Bus/hMG. Elles ont eu 30 cycles de CC et un taux de grossesse de 9.1% par cycle.
- 20 avaient peu répondu au traitement par Bus/hMG. Elles ont eu 53 cycles de CC et un taux de grossesse de 10%, ce qui n'est pas différent des 11.9% obtenus après Bus/hMG par cycle.

Les auteurs concluent qu'en cas de non réponse ou de mauvaise réponse à la stimulation par buséreline (Bus)/hMG, 3 cycles de CC représentent une alternative simple et peu coûteuse.

En conclusion, le CC a été utilisé antérieurement dans la stimulation de l'ovulation associée à la FIV et a montré une efficacité limitée, par rapport aux autres types d'induction de l'ovulation. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt du CC associé aux antagonistes de GnRH.

3- Effets indésirables

3.1 Les grossesses multiples

Tout type de stérilité confondu, le taux de grossesses multiples sous citrate de clomifène se situe, selon les études, entre 2 et 17% (Asch et Greenblatt, 1976 ; Correy et al, 1982 ; Duckitt, Clinical Evidence, 1999).

Dans une étude dirigée par le laboratoire Merrell, portant sur 2369 femmes enceintes après traitement par CC, le taux de grossesses multiples était de 7.9%, parmi lesquelles 6.9% étaient gémellaires, 0.5% triples, 0.3% quadruples et 0.13% quintuples.

Asch et Greenblatt (1976) ont fait une revue de la littérature :

	Pourcentage de grossesses multiples
Kistner, 1966	6.25
Goldfarb et al, 1968	12.3
Bishop et al, 1972	10.0
Hack et al, 1972	8.4
Vande Wiele, 1972	10
Kase, 1973	8.0
Asch et Greenblatt, 1976	8.0
<i>Laboratoire Merrell, 1972</i>	7.9

Le taux de grossesses multiples est supérieur à celui observé au cours des cycles spontanés (il est environ multiplié par 10). Il s'agit le plus souvent de grossesses gémellaires (Derman et Adashi, 1994). Il n'existe pas de corrélation entre la dose de CC administré et le risque de grossesse multiple, probablement parce que le nombre de follicules recrutés pour une dose donnée dépend de chaque patiente.

En conclusion, le traitement par citrate de clomifène augmente le taux de grossesses multiples.

3.2 Les fausses couches spontanées

Le taux de fausses couches spontanées varie de 10 à 30% selon les études, avec sur 3775 grossesses, un taux moyen de 16% (Correy et al, 1982).

Asch et Greenblatt (1976) ont fait une revue de la littérature :

	Taux de fausses couches (%)
Kistner, 1966	24
Goldfarb et al, 1968	11
Karow et al, 1968	15
Roland, 1970	30
Bishop et al, 1972	20 – 25
Vande Wiele, 1972	15 – 25
Kase, 1973	20
Poliack, 1973	20
Asch et Greenblatt, 1976	30.0

Ce taux est légèrement augmenté par rapport aux grossesses spontanées, mais il est difficile de faire la part des responsabilités de l'anti-estrogène de celles des facteurs d'infertilité. Le taux de fausses couches spontanées serait plus élevé chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques ou une insuffisance lutéale traitées par le CC.

Shoham et al (1991) ont fait également une revue de la littérature :

Références	Nombre de grossesses	Nombre de FCS (%)
Goldfarb et al, 1968	160	17 (11)
Karow and Payne, 1968	140	27 (15)
Ahlgren et al, 1976	159	16 (10)
Adashi et al, 1979	86	23 (26)
Mc Gregor et al, 1982	2196	374 (17)
Kurachi et al, 1983	1034	147 (14)
Total	3775	604 (16)

Bateman et al (1992) ont évalué le taux de grossesses biochimiques (GB) chez des patientes traitées par CC pour anovulation ou insuffisance lutéale. Ce taux était défini par un taux d'hCG ≥ 0.5 IU / L entre J11 et J16 post ovulation (d'après la courbe de température) et une phase lutéale de durée normale ($14 J \pm 2$). Ils l'ont comparé à celui de femmes témoin n'ayant pas de problèmes d'infertilité et n'ayant reçu aucun traitement.

Taux de grossesses biochimiques chez les femmes témoins ou traitées par le CC

	Témoins	Traitées au CC	p
Nombre de cas	47	92	
GB par cycle	4.3%	13.0%	0.09
GB par grossesse débutante	16.6%	50.0%	0.05

Le taux de grossesses biochimiques est plus élevé chez les femmes ayant une anovulation ayant reçu du CC que chez les femmes n'ayant pas de problème de fertilité et non traitées.

Venn et Lumley (1994) ont fait une revue de la littérature qui reprend nombre des articles cités dans les 2 précédentes revues. Il considère que les études portent de nombreux biais et qu'il est impossible de conclure à la possibilité ou non d'une augmentation du taux de FCS après administration de CC.

Conclusion : les données de littérature sont insuffisantes pour conclure en ce qui concerne le risque de fausse couche spontané.

3.3 Les grossesses extra-utérines

La possibilité d'un risque accru de grossesses extra-utérines (GEU) après CC est conflictuelle dans la littérature.

Nunley et al (1985) ont évalué le risque de FCS et de GEU chez 488 femmes stériles ayant reçu du CC entre 1967 et 1980 à l'University Hospital de Virginie (USA). Deux cent neuf femmes ont ainsi pu concevoir. L'ensemble des informations a été obtenu pour 228 grossesses.

Devenir des grossesses au cours du cycle traité ainsi que celui des cycles suivants non traités

	Nombre de grossesses	Nombre de FCS	Nombre de GEU
Grossesses après CC	228	35 (15.4%)	10 (4.4%)
Grossesses ultérieures sans CC	107	20 (18.7%)	3 (2.8%)

Il n'existe aucune différence statistique entre les 2 groupes.

Marchbanks et al (1985) à l'inverse, ont observé un risque relatif de 10.0 (95% CL 1.8 – 56.8) de GEU chez les femmes ayant reçu du CC comparé aux témoins non traitées. Ils ont comparé 274 femmes ayant eu une grossesse ectopique entre 1935 et 1982 à Rochester (Minnesota, USA) à 548 témoins (2 par femme ayant eu une grossesse ectopique). Témoins et cas index étaient appariés par date approximative de conception et âge maternel. Cinq des 274 femmes ayant eu une grossesse ectopique avaient reçu du CC versus 1 / 548 chez les témoins.

Job-Spira et al (1993) ont mené une étude cas-témoins dans 14 maternités de la région Rhône-Alpes . Il ont recherché l'administration de CC chez 624 femmes ayant fait une GEU et 1247 femmes ayant eu une grossesse évolutive (témoins). Ils ont observé que 0.8% des femmes témoins avaient reçu du CC contre 2.2% des femmes ayant fait une GEU. Ces résultats montrent une augmentation significative du taux de GEU chez les femmes traitées par le CC (OR = 4.5, limite de confiance à 95% = 1.7-12.0).

Dickey et Holtkamp (1996) sur 1391 grossesses obtenues après CC dans leur centre n'ont observé aucune différence dans le taux de GEU (3.4%) par rapport aux 2086 grossesses spontanées (3.4%). Les mêmes conclusions ont été rapportées par Venn et Lumley (1994).

L'analyse de **FIVNAT** (registre français de l'Assistance Médicale à la Procréation), publiée en 1993, conduit aux mêmes conclusions sur 348 GEU observées parmi 6008 grossesses cliniques obtenues entre 1986 et 1990.

Taux de GEU après administration ou non de CC

CC	Grossesses cliniques	Effectifs GEU	% GEU
Oui	703	68	9.7
Non	5305	280	5.3

En analysant ensemble, dans un modèle logistique multivarié, les autres variables pouvant influencer le risque de GEU (année de traitement, âge de la femme, type de stérilité, indication, traitement post transfert et nombre d'embryons transférés) les auteurs ont retrouvé un effet de l'année ($p < 0.02$), de l'âge ($p < 0.001$) - le risque relatif étant divisé par 3 pour les femmes de plus de 40 ans par rapport à celles de moins de 30 ans -, de l'indication - les infécondités d'origine autre que tubaire ou idiopathique ayant un risque divisé par 2 -, et du CC, l'utilisation de celui-ci s'accompagnant d'un risque augmenté de 65%.

Taux de GEU selon l'administration ou non de CC et selon l'année du transfert

CC	1986	1987	1988	1989	1990
Oui	247 (12.6%)	291 (6.9%)	58 (8.6%)	55 (9.1%)	52 (13.5%)
Non	309 (4.9%)	969 (7.0%)	1120 (6.2%)	1319 (4.6%)	1588 (4.2%)
Global	8.1%	7.0%	6.4%	4.7%	4.5%

La diminution progressive du nombre de GEU entre 1986 et 1990 évolue de manière parallèle à la diminution de l'utilisation du CC en AMP.

En conclusion, pour la grande majorité des études, le CC augmente le risque de GEU.

3.4 Les malformations

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

Des études non contrôlées ont montré un taux de malformations après CC variant de 2 à 9%, similaire à ceux rapportés au cours de cycles naturels dans les registres nationaux des pays d'origine des différents auteurs (Asch et Greenblatt, 1976 ; Gorkitsky et al, 1978 ; Correy et al, 1982 ; Baker et Jaffe, 1995).

Kurachi et al (1983) ont montré dans une étude prospective contrôlée un taux de malformations majeures et mineures après CC de 1.0% et 1.3%, respectivement, et de 1.1% et 0.6% au cours de cycles naturels, ce qui n'est pas statistiquement significatif.

Taux de malformations des nouveaux-nés conçus au cours d'un cycle spontané ou stimulé

Ovulation	Nombre de nouveau-nés	Malformations		
		Majeures (%)	Mineures (%)	Total (%)
Spontanée	30033	332 (1.1)	188 (0.6)	520 (1.7)
CC	935	9 (1.0)	12 (1.3)	21 (2.2)
hMG-hCG	213	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.9)

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre la dose de CC administrée et le taux de malformations :

	CC en mg/j / jour			
	0	50	100	150
Nombre d'enfants	30033	467	291	135
Cas avec anomalies majeures	332	1	5	3
Pourcentage	1.1	0.2	1.7	2.2

Shoham et al (1991) ont « poolé » 9 études conduisant à l'analyse de 3751 enfants ; ils rapportent un taux moyen d'anomalies majeures de 1.07% et d'anomalies mineures de 2.18%, ce qui n'est pas différent des taux observés dans la population générale.

Malformations observées après traitement par le CC

Auteurs	Nombre de nouveau-nés	Malformations majeures	Malformations mineures
Goldfarb et al, 1968	166		2
Karow et Payne, 1968	134	4	1
Mc Gregor et al, 1968	1744	5	33
Hack et al, 1972	104	6	
Ahlgren et al, 1976	148	8	8
Harlap, 1976	225	2	20
Adashi et al, 1979	65	2	
Hack et Lunenfeld, 1979	240	4	6
Kurachi et al, 1983	935	9	12
Total (%)	3751	40 (1.07%)	82 (2.18%)

Cas particulier : les anomalies du tube neural

L'induction pharmacologique de l'ovulation induit un environnement biologique particulier au moment de la fécondation et au tout début de l'embryogenèse. Ces interférences, au moment de la fermeture du tube neural peuvent éventuellement induire des malformations. Les 2 premiers cas d'anomalies du tube neural après CC ont été décrits en 1973. D'autres cas ont régulièrement été rapportés dans la littérature après CC ou d'autres inducteurs de l'ovulation.

Mills et al (1990) ont réalisé une étude cas-témoins chez 571 femmes ayant eu un enfant avec anomalie du tube neural, 546 femmes ayant eu un enfant atteint d'un autre type de malformation, et 573 femmes ayant eu un enfant normal. Aucune corrélation n'a été trouvée entre la survenue d'une anomalie du tube neural et la prise d'un traitement inducteur de l'ovulation : odd ratio 1.28 (0.39 – 4.51).

Robert et al (1991) ont comparé le taux de femmes ayant reçu un inducteur de l'ovulation dans 2 populations en région Rhône-Alpes / Auvergne : 180 femmes ayant eu un enfant avec anomalie du tube neural et 4247 témoins.

Taux d'induction de l'ovulation dans les 2 groupes

Induction de l'ovulation	Anomalie du tube neural		Témoins	
	n	%	n	%
Oui	11	6.1	114	2.4
Non	169	93.9	4133	97.6
Total	180		4247	

Il y avait davantage d'induction de l'ovulation dans le groupe des femmes ayant eu un enfant avec anomalie du tube neural que dans le groupe témoin (odds ratio 2.36 [IC 95%, 1.25 – 4.46], p=0.013). Le type d'inducteur de l'ovulation n'était pas précisé.

Van Loon et al (1992), ont fait une recherche dans Medline et ont analysé les résultats des registres nationaux. Parmi les 14 publications de cas d'anomalies du tube neural après induction de l'ovulation, seule une est valide au plan statistique : celle de Mills et al (1990) rapportée précédemment. Ces résultats, 52 cas d'anomalies du tube neural sur un total de 27403 grossesses obtenues après induction de l'ovulation (1.9 pour 1000), ce qui est identique au taux observé dans la population générale, montrent qu'il n'y a pas de corrélation entre anomalies du tube neural et induction de l'ovulation.

Greenland et Ackerman (1995), ont fait une méta-analyse comprenant 10 études contrôlées. Le ratio estimé du risque d'anomalie du tube neural chez les enfants des femmes exposées au CC comparé à celui des femmes non-exposées variait selon les études de 0.55 à 5.73, mais cette variation était compatible avec une fluctuation due au hasard. Au total, le ratio du risque était 1.08, avec un intervalle de confiance de 0.76 et 1.51. Les auteurs ont conclu que, soit il n'existe pas de risque accru, soit il existe et dans ce cas il est inférieur à 2 fois celui des femmes non exposées.

Au total, les données actuelles ne permettent pas de conclure à une relation entre malformation du tube neural et citrate de clomifène.

3.5 Les risques de cancer

Les anti-estrogènes diffusent dans l'organisme et vont agir sur d'autres organes cibles que l'hypothalamus. Au niveau ovarien, ils sont susceptibles de modifier l'environnement hormonal du follicule. En effet, la concentration en androgènes dans le liquide du follicule dominant est plus élevée au cours des cycles induits par le CC qu'au cours des cycles spontanés.

Whittemore et al (1992) ont poolé et réanalysé les résultats de 12 études cas-témoins de cancer ovariens, parmi lesquelles 3 études contenaient des informations sur l'utilisation ou non d'inducteurs de l'ovulation. Ils concluent que l'administration de ces traitements augmente le risque de cancer ovarien, sauf lorsqu'une grossesse est survenue. Cette étude a été très critiquée du fait que ni l'indication, ni le type ni la durée du traitement n'étaient connus. Par ailleurs, l'estimation du risque portait sur un petit nombre de patientes.

Rossing et al (1994) ont évalué le risque de tumeur ovarienne dans une cohorte de 3857 femmes traitées pour stérilité entre 1974 et 1985 à Seattle (USA) : ils ont rapporté 11 cancers ovariens invasifs ou borderline versus 4.4 statistiquement attendus. Neuf des 11 patientes avaient reçu du CC. Le risque relatif de cancer de l'ovaire pour les femmes ayant reçu du CC par rapport aux autres femmes infertiles était 2.3 (intervalle de confiance à 95% : 0.5-11.4). Un risque significatif était observé seulement pour les 5 femmes ayant reçu du CC pendant plus de 12 mois. Contrairement à l'étude de Whittemore, le risque existait même en cas de grossesse.

Bristow et Karlan, 1996 ont fait une revue critique de la littérature et sur 15 cas cliniques, 4 études cas-témoin, 3 analyses rétrospectives de cohorte et une méta-analyse, concluent que les femmes nullipares après échec des traitements de la stérilité ont un risque plus élevé de cancer

de l'ovaire, et que l'association apparente avec les traitements inducteurs de l'ovulation est due au fait que ces patientes stériles ont eu plus souvent recours aux traitements de la stérilité.

Shushan et al (1996) ont comparé l'utilisation d'inducteurs de l'ovulation chez 200 femmes de 36 à 64 ans ayant un diagnostic confirmé de tumeur de l'ovaire invasive ou borderline, et chez 408 femmes témoin habitant dans la même région.

Rôle du CC dans la survenue d'une tumeur épithéliale ou borderline de l'ovaire

Traitement	Toutes tumeurs épithéliales			Tumeurs borderline	
	Cas	Témoins	Odds ratio	Cas	Odds ratio
Aucun (%)	24 (12.0)	29 (7.1)	1.31 (0.63-2.74)	10 (27.7)	3.52 (1.23-10.09)
CC seul (%)	11 (5.9)	18 (4.5)	0.88 (0.33-2.34)	2 (5.5)	1.28 (0.25-6.87)

Les auteurs concluent qu'il n'existe aucune association entre les tumeurs épithéliales de l'ovaire et l'exposition au CC.

Mosgaard et al (1997) ont comparé, dans une étude cas-témoin, le taux de cancers de l'ovaire chez 684 femmes danoises ayant été traitées par des inducteurs de l'ovulation, et chez 1721 témoins. Le risque de cancer ovarien chez les femmes traitées infertiles versus les femmes non traitées infertiles était de 0.83 (intervalle de confiance 0.35 à 2.01) pour les femmes nullipares et 0.56 (intervalle de confiance 0.24 à 1.29) pour les femmes ayant accouché. Après stratification selon le type d'inducteur de l'ovulation utilisé (CC seul, CC + hCG ou hMG + hCG) aucune différence n'apparaît, mais le nombre de cas est faible.

Les auteurs concluent que :

- la nulliparité augmente le risque de cancer de l'ovaire d' 1.5 à 2 fois
- l'infertilité (sans traitement médical) chez ces patientes augmente encore ce risque
- l'induction de l'ovulation n'augmente pas le risque de cancer de l'ovaire comparé aux femmes stériles non traitées, que les femmes aient accouché ou pas.

Venn et al (1999) ont évalué le taux de cancer invasif du sein, de l'ovaire et de l'utérus chez 29 700 femmes, 20 656 ayant été exposées à un traitement inducteur de l'ovulation, et 9 044 ne l'ayant pas été.

Les taux de cancer du sein et de l'ovaire n'étaient pas différents chez les femmes exposées (au CC ou aux autres inducteurs de l'ovulation) et celles non exposées : le taux de cas observés / attendus était de 0.91 (0.74-1.13) pour le cancer du sein et 0.88 (0.42-0.84) pour le cancer de l'ovaire dans le groupe exposé et 0.95 (0.73-1.23) pour le cancer du sein et 1.16 (0.52-2.59) pour le cancer de l'ovaire dans le groupe non exposé.

Le cancer de l'utérus était observé plus fréquemment chez les femmes non exposées : 2.47 (1.18-5.18).

Les femmes ayant une stérilité inexplicquée avaient un taux de cancer de l'ovaire : 2.64 (1.10-6.35) et de l'utérus : 4.59 (1.91-11.0) plus élevé que le taux attendu.

Une exposition de plus de 12 mois aux inducteurs de l'ovulation augmentait le risque de cancer du sein : 1.96 (1.22-3.15) et de l'utérus : 4.96 (1.24-19.8).

L'augmentation de risque de cancer du sein ou de l'utérus lors d'un suivi d'un an peut s'expliquer soit par le fait que le diagnostic se fait plus tôt chez les patientes suivies régulièrement pour le traitement de leur infertilité, soit que le traitement stimule le développement de cancers pré-existants.

En conclusion, les études rétrospectives n'ont pas montré de lien de causalité évident entre l'administration de citrate de clomifène et le cancer de l'ovaire, sauf une, après 12 cycles ou plus de citrate de clomifène (Duckitt, Clinical Evidence, 1999).

3.6 Autres effets secondaires

Anomalies de la glaire cervicale

Randall et Templeton (1991) ont comparé les paramètres de la glaire cervicale et les résultats du test post-coïtal chez 22 patientes ayant une stérilité inexplicée, au cours d'un cycle spontané suivi d'un cycle stimulé dans lequel les patientes ont reçu 150 mg/j de CC de J5 à J9.

Score du mucus cervical dans les cycles spontanés ou traités par le CC

Cycles	Volume	Viscosité	Cristallisation en feuilles de fougères	Cristallisation en aiguilles	Score total
Spontanés (IC)	2.7 (2.4 à 3.0)	2.6 (2.3 à 2.9)	2.0 (1.7 à 2.3)	1.9 (1.7 à 2.1)	9.3 (8.4 à 10.2)
Sous CC (IC)	1.9 (1.5 à 2.3)	1.5 (1.2 à 1.8)	1.4 (1.0 à 1.8)	0.8 (0.6 à 1.0)	5.6 (4.6 à 6.6)
p	>0.01	>0.0001	>0.05	>0.0001	>0.001

IC : intervalle de confiance

Il existe donc une diminution du score de la glaire cervicale après CC comparé aux cycles spontanés.

Dix patientes ont eu un test post coïtal dans les 2 cycles (spontané et traité par le CC) ;

Score moyen du test post-coïtal au cours des 10 cycles :

- cycle spontané : 11.4 (IC 7.6 à 15.2)
- cycle traité par CC : 3.9 (IC 1.17 à 6.63) p<0.01.

Cela peut s'expliquer par l'effet anti-estrogénique direct du CC à ce niveau, mais aussi par le fait qu'il augmente légèrement la sécrétion de progestérone en fin de phase folliculaire. Environ la moitié des femmes traitées par le CC présentent des anomalies de la glaire cervicale. Cela est d'autant plus marqué que l'ovulation survient moins de 6 jours après l'arrêt du traitement. En cas d'anomalie persistante de la glaire, l'insémination intra-utérine est conseillée.

Gelety et al (1993) ont observé au niveau du canal endocervical, une diminution de la quantité et la qualité de la glaire. Le score modifié de Moghissi est considéré comme étant anormal lorsqu'il est inférieur à 10 (sur un total de 15).

Score de la glaire cervicale après traitement par différentes doses de CC ou après hMG

Témoins (n=35)	Toutes doses de CC (n=106)	50 mg/j de CC (n=26)	100 mg/j de CC (n=74)	≥150 mg/j de CC (n=6)	HMG (n=20)
12.1 ± 0.5 (11.11 à 13.0)	8.6 ± 0.5 (7.6 à 9.5) *	8.3 ± 0.9 (6.3 à 10.2) *	8.9 ± 0.5 (7.8 à 9.9) *	5.4 ± 2.5 (0 à 12.2)	11.0 ± 0.6 (9.8 à 12.2)

* p<0.001 comparé aux témoins

Les autres effets secondaires du CC ont été répertoriés sur 4098 cas (Mac Gregor et al, 1982).

Augmentation du volume des ovaires	13.9%
Bouffées de chaleur	10.7%
Pesanteur pelvienne	7.4%
Nausées, vomissements	2.1%
Tension mammaire	2.1%
Signes visuels	1.6%
Céphalées	1.1%

D'autres effets secondaires sont observés dans moins de 1% des cas : nervosité, vertiges, pollakiurie, règles abondantes, dépression, asthénie, urticaire, prise de poids, chute des cheveux. Dans tous les cas, ces effets disparaissent quelques jours après l'arrêt du traitement. Des résultats similaires ont été rapportés par Asch et Greenblatt (1976) dans une revue de la littérature.

Gorlitsky et al (1978) dans une étude sur 122 patientes et 438 cycles ont montré que le taux global d'effets secondaires n'augmente pas avec la dose quotidienne de CC administré (pendant 5 jours) :

- 50 mg/j : 14.3%
- 100 mg/j : 3.6%
- 150 mg/j : 5.8%
- 200 mg/j : 7.7%

Purvin (1995) ont suivi 3 femmes âgées de 32 à 36 ans, traitées pour infertilité par le CC pendant 4 à 15 mois. Ces patientes avaient des troubles visuels (palinopsie, photophobie) qui n'ont pas cessé à l'arrêt du traitement. Les patientes sont restées symptomatiques jusqu'à 7 ans après l'arrêt du traitement.

4- Schéma thérapeutique

4.1 La dose

Il est licite d'adapter la dose au poids de la femme, et de commencer, le plus tôt possible dans le cycle par 50 ou 100 mg/j/jour, avec une dose maximale de 150 mg/j (Gorlitsky et al, 1978 ; Baker et Jaffe, 1995 ; Biljan et al, 1999).

Shepard et al (1979) ont comparé les paramètres cliniques de 50 femmes initialement ayant une anovulation, et ayant ovulé après traitement par le CC (50 à 250 mg/j pendant 5 jours), à ceux de 12 femmes n'ayant pas répondu au traitement. Ces paramètres cliniques incluaient : l'âge, la durée de l'infertilité, le poids, les antécédents concernant les cycles menstruels et les

grossesses et la prise éventuelle de contraceptif. Seul, le poids était significativement différent entre les 2 groupes : 153.6 ± 5.4 livres anglaises pour les répondeuses et 203.1 ± 11.8 pour les non répondeuses ($p < 0.001$). Il existe une relation linéaire entre le poids et la dose nécessaire pour obtenir une ovulation.

Selon **Lobo et al (1982)** il existe une corrélation entre le poids de la femme et la réponse au CC : 85% des femmes entre 36 et 50 kg ovulent avec 50 mg/j de CC et les autres 15% avec 100 mg/j. Seules, 20% des femmes de 91 à 105 kg ovulent avec 50 mg/j et les autres avec 100 mg/j.

Si l'ovulation ne survient pas après des doses de 200 à 250 mg/j de CC il est possible d'augmenter la durée du traitement à 8 jours (Lobo et al, 1982). Ainsi, sur 13 femmes qui n'avaient pas ovulé après 250 mg/j de CC pendant 5 jours, 8 ont ovulé lorsque le traitement a duré 8 jours. Trois grossesses sur 25 cycles ont été obtenues dans ce dernier cas. Cependant il est souvent nécessaire et préférable dans ce cas de passer à une stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines.

Wu et Winkel (1989) ont évalué l'effet du CC débuté de J2 à J5 chez 87 femmes anovulatoires au cours de 414 cycles.

Taux d'ovulation et de grossesse en fonction du moment du début du traitement

	Début du citrate de clomifène			
	J2	J3	J4	J5
Cycles	92	105	132	85
Ovulation normale	39 (42%)	56 (53%)	75 (57%)	42 (49%)
Taux de grossesse / cycle	6.5%	5.7%	6.8%	9.4%

Ils n'ont observé aucune différence significative en fonction du moment du début du traitement pour ce qui concerne le taux d'ovulation, et le taux de grossesse par cycle. Au total 31% des couples ont obtenu une grossesse avec un taux de FCS de 19%, sans aucune différence entre les 4 groupes.

Le monitoring du premier cycle doit comporter au moins une échographie et un test post-coïtal. Les résultats de l'échographie permettent d'adapter les doses et de limiter les grossesses multiples. Au cours des cycles suivants le monitoring est recommandé pour limiter les grossesses multiples et optimiser les chances de succès.

En l'absence de réponse ovarienne (pas de follicule préovulatoire), il est recommandé d'augmenter la dose par palier de 50 mg/j (Gorlitsky et al, 1978 ; Lobo et al, 1982).

Massey et al (1994) ont évalué la réponse folliculaire en FIV en fonction de la dose de CC administré (100 à 200 mg/j / J) de J5 à J9 :

	CC 100 mg/j	CC 150 mg/j	CC 200 mg/j
Nombre de cycles	49	79	9
Nombre d'ovocytes	2.3 ± 1.5	2.8 ± 1.9	1.8 ± 0.8
Nombre d'embryons transférés	1.3 ± 1.1	1.7 ± 1.2	1.5 ± 0.9
Taux de grossesse	9 (18.4%)	11 (13.9%)	0

Ces résultats montrent qu'à la dose de 200 mg/j le nombre d'ovocytes recueillis est plus faible qu'avec les autres dosages et le taux de grossesse est nul. Il est néanmoins important de signaler que cette dose était administrée aux femmes mauvaises répondeuses et aux femmes âgées. En tout état de cause, 100 et 150 mg/j donnent les meilleurs résultats.

La corrélation entre la dose de CC, le taux de grossesse et le caractère monofoetal ou non des grossesses a été évaluée. Le tableau suivant a été fait selon Dickey et Holtkamp (1996) :

Dose de CC en mg/j	Nombre de cycles	Nombre de grossesses (%)	Nombre de naissances multiples (%)
25	145	10 (6.9)	0
50	1202	107 (8.9)	8 (11.3)
75	203	33 (16.2)	2 (10.5)
100	902	96 (10.6)	6 (9.0)
150	335	44 (13.1)	2 (8.0)
200	48	7 (14.6)	0
250	6	0	0
	2841	297 (10.4)	16 (8.3)

Le taux de grossesses augmente avec la dose de CC ; le taux de naissances multiples , en revanche, n'augmente pas avec la dose de CC

Biljan et al (1999) ont étudié l'effet du CC associé à l'insémination intra-utérine chez 23 femmes ayant une stérilité inexplicée, lorsque le CC est débuté à J1 ou J5 au cours de 45 cycles. A chaque cycle, les femmes étaient randomisées et recevaient soit 100 mg/j de CC de J1 à J5 et du placebo de J5 à J9, soit l'inverse, placebo de J1 à J5 et 100 mg/j de CC de J5 à J9.

Efficacité du CC en fonction du moment du début du traitement

	CC J1-J5	CC J5-J9	P
Nombre de cas	24	21	
Nombre de jours pour obtenir un follicule mûr	11 (9-19)	13 (11-16)	0.0005
Nombre de jours entre l'arrêt du CC et l'obtention d'un follicule mûr	8 (4-14)	6 (2-7)	0.0002
Nombre de follicules préovulatoires le jour de l'hCG ou du pic de LH	2.5 (1-6)	3 (1-8)	NS
Taux de grossesse par cycle (%)	25	0	0.04

Bien que le nombre de cycles soit limité, ces résultats montrent que le CC commencé à J1 plutôt qu'à J5 conduit à une croissance folliculaire plus rapide, une période sans CC avant l'IIU plus longue et un taux de grossesses plus élevé.

4.2 Les traitements adjuvants

L'administration de progestérone et d'estradiol a été proposée, mais leur efficacité n'a pas été démontrée.

Le déclenchement systématique de l'ovulation n'a pas fait la preuve de sa supériorité. Il peut néanmoins être proposé en l'absence d'évidence d'ovulation (courbe de température ou dosage de progestérone), ou pour cibler la rencontre des gamètes.

4.3 Le nombre de cycles

Il ne doit pas dépasser 6 (avec ovulation démontrée) ou 9 (sans grossesse). En l'absence d'ovulation, la stratégie d'induction de l'ovulation doit être réévaluée. Le nombre de cycles ne doit jamais dépasser 9 car la majorité des grossesses survient au cours des 4 premiers cycles (Dickey et Holtkamp, 1996).

Le tableau suivant est adapté de MacGregor et al (1967). Il rapporte le taux d'ovulations et de grossesses chez 3220 patientes dysovulantes traitées par le CC.

Cycle de traitement	Nombre de patientes ayant ovulé	Nombre de conceptions	% de grossesses cliniques
1	1750	373	21.3
2	1321	279	21.1
3	876	176	20.1
4	488	101	20.7
5	234	46	19.7
6	158	23	14.6
7	98	16	16.3
8	74	10	13.5
9	37	5	13.5
10	21	3	14.3
Total	5057	1032	20.4

La relation entre le taux de grossesse et de naissances après CC et IIU a également été évalué. Le tableau suivant est fait selon Dickey et al (1992)

Cycle de traitement	Nombre de patientes	Nombre de grossesses (%)	Nombre de naissances (%)
1	1268	140 (11.0)	100 (7.9)
2	730	83 (11.4)	58 (7.9)
3	406	40 (9.8)	33 (8.1)
4	202	19 (9.4)	13 (6.4)
5	102	10 (9.8)	10 (9.8)
6	59	5 (8.5)	4 (6.8)
7	35	4 (11.4)	2 (5.7)
8	15	0	0
9	10	0	0
10	9	1 (11.1)	1 (11.1)
11	3	0	0
12	2	0	0
Total	2841	302 (10.6)	221 (7.8)

Les taux de grossesse et de naissance restent identiques pendant les 6 – 7 premiers cycles, puis chutent puisqu'une seule grossesse a été obtenue sur 39 cycles après le 7^{ème} cycle de traitement.

Des résultats identiques ont été rapportés par Gorkitsky et al (1978).

Imani et al (1998 et 2000) ont étudié les marqueurs prédictifs de la réponse des patientes au citrate de clomifène afin de sélectionner les patientes susceptibles de répondre à cette stimulation. A partir de deux études ayant inclus des femmes normogonadotrophiques et oligo-aménorrhéiques, ils ont conclu que les marqueurs de la sensibilité à l'insuline (IG FBP-1 et insuline) sont associés à une réponse ovarienne anormale, ceci est en corrélation avec les concentrations d'androgènes. La leptine est le meilleur marqueur prédictif de la réponse ovarienne au citrate de clomifène.

Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer la valeur prédictive de la leptine sur la réponse ovarienne sous citrate de clomifène, pour connaître les concentrations qui permettent à titre individuel de prédire l'absence de réponse au citrate de clomifène et pour étudier la leptine comme marqueur prédictif de la réponse aux gonadotrophines.

Le tamoxifène

Le tamoxifène (TAM) est comme le citrate de clomifène (CC) un anti-estrogène dérivé du triphényléthylène. Il a été utilisé dans les mêmes indications que le CC. **Cependant, le tamoxifène n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France.**

Gerhard et Runnebaum (1979) ont traité par le TAM 48 femmes dysovulantes. Elles ont reçu 20 mg/j de TAM de J3 à J8. Trente d'entre elles ont ovulé au cours du premier cycle (62.5%). Vingt trois patientes ont eu un deuxième cycle au cours duquel 14 ont ovulé (60.8%).

Trente patientes ont reçu du CC (100 mg/j pendant 5 jours) avant ou après les cycles traités au TAM : 50% ont ovulé. La séquence des cycles (TAM ou CC) n'influence pas le taux d'ovulation. De même, il n'existe pas de différence dans les taux d'ovulation entre les 2 traitements.

Les effets secondaires étaient plus prononcés après CC qu'après TAM. Après CC, toutes les patientes se sont plaintes de nausées, de vertiges, de céphalées, de bouffées de chaleur et de gain de poids, chacun de ces signes isolément ou plusieurs simultanément. Seules, 50% des patientes ayant reçu du TAM présentaient ces signes. Une augmentation du volume des ovaires était notée chez 40% des femmes ayant reçu du CC, contre 20% seulement après TAM. Les auteurs concluent que le TAM peut être une alternative à l'utilisation du CC chez les femmes dysovulantes.

Messinis et Nillius (1982) ont également comparé l'efficacité du TAM (20 mg/j) et du CC (50 mg/j) pendant 5 jours pour induire l'ovulation chez 46 femmes ayant une anovulation. Les femmes recevaient les 2 traitements de manière alternée : si un cycle était traité par le TAM le suivant était traité par le CC et vice versa. Le taux d'ovulation était identique dans les 2 traitements : 56.2% après TAM et 62.9% après CC.

Les auteurs concluent que le le tamoxifène est aussi efficace que le citrate de clomifène pour induire l'ovulation.

Tsuiki et al (1984) ont administré du TAM (20 à 60 mg/j de J5 à J10) à 33 femmes ayant différentes formes de stérilité par anovulation au cours de 66 cycles. L'induction de l'ovulation a été de :

- 100% chez les femmes ayant une anovulation sporadique
- 83.3% chez celles ayant une anovulation persistante
- 70% chez les first grade amenorrhée de type I
- 66.7% chez les first grade amenorrhée de type II

Le TAM s'est révélé totalement inefficace dans les second grade amenorrhée

Le taux de grossesse global était de 15.4%.

Le tamoxifène n'a pas prouvé sa supériorité par rapport au citrate de clomifène .

Buvat et al (1987) comparent, dans une étude randomisée ouvert, l'efficacité du CC et du TAM de manière randomisée chez 66 femmes présentant soit une anovulation (26 cas) soit une insuffisance lutéale (40 cas). Le traitement était administré de J5 à J9 du cycle. La dose initiale était de 20 mg/j pour le TAM et 25 ou 50 mg/j pour le CC. En cas de réponse ovarienne inadéquate la posologie était doublée.

Les auteurs n'ont observé aucune différence dans le taux cumulatif de grossesse après TAM ou CC chez les femmes ayant une anovulation (80% à 9 mois). Sur cette petite série, et pour les 2 indications confondues, 6 grossesses se sont terminées par une FCS, 4/11 après TAM (36%) et 2/19 après CC (11%).

Les effets secondaires étaient identiques pour les 2 traitements : 17% après TAM et 20% après CC. Les problèmes visuels étaient légèrement supérieurs après CC : 7.5% versus 2.7% après TAM.

Les auteurs concluent que le tamoxifène permet d'induire l'ovulation mais ne présente aucun avantage par rapport au citrate de clomifène, d'autant que le taux de FCS est plus élevé sous TAM dans cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

- Adashi EY, Rock JA, Sapp KC et al.
Gestational outcome of clomiphene-related conceptions.
Fertil Steril 1979 ; 31 : 620.
- Ahlgren M, Kallen B, Rannevik G.
Outcome of pregnancy after clomiphene therapy.
Acta Obstet Gynecol Scand 1976 ; 55 : 371.
- Allegra A, Volpes A, Coffaro F et al.
Superovulation with buserelin and gonadotropins dramatically improves the success rate of intrauterine insemination with husband's washed semen.
Acta Eur Fertil 1990 ; 21 : 101.
- Aribarg A et Sukcharoen N.
Intrauterine insemination of washed spermatozoa for treatment of oligozoospermia.
International Journal of Andrology 1995 ; 18 suppl 1 : 62 – 66.
- Arici A, Byrd W, Bradshaw K et al.
Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment : a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles.
Fertil Steril 1994 ; 61 : 314 – 318.
- Asch RH, and Greenblatt RB.
Update on the safety and efficacy of clomiphene citrate as a therapeutic agent.
The Journal of Reproductive Medicine, 1976 ; 17 : 175 – 180.
- Awonuga AO, Nabi A.
In vitro fertilization with low dose clomiphene citrate stimulation in women who respond poorly to superovulation.
J Assist Reprod Genet 1997 ; 14 : 503-507.
- Baker VL, Jaffe RB.
Clinical use of antiestrogens.
Obstetrical and Gynecological survey 1995 ; 51 : 45-59.
- Balash J, Balleca JL, Pimentel C et al.
Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles.
Hum Reprod 1994 ; 9 : 1863 – 1866.
- Bateman BG, Kolp LA, Nunley WC et al.
Subclinical pregnancy loss in clomiphene citrate – treated women.
Fertil Steril, 1992 ; 57 : 25 – 27.
- Biljan MM, Mahutte NG, Tulandi T et al.
Prospective randomized double-blind trial of the correlation between time of administration and antiestrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs.
Fertil Steril 1999 ; 71 : 633-638.

Bishop PMF.

Clomiphene therapy.

Postgrad Med J 1972 ; 48 : 24 – 26.

Brigs GG, Bodendorfer TW, freeman RK et al.

Drugs in pregnancy and lactation : reference guide to fetal and neonatal risk.

Baltimore : williams and Wilkins 1983, 213-225.

Bristow RE et Karlan BY.

Ovulation induction, infertility and ovarian cancer risk.

Fertil Steril 1996 ; 66 : 499-507.

Buvat J, Buvat – herbaut M, Marcolin G, et al.

Antiestrogens as treatment of female and male infertilities.

Hormone Res. 1987 ; 28 : 219 – 229.

Byrd W, Ackerman GE, Carr BR et al.

Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination of washed spermatozoa.

Fertil Steril 1987 ; 48 : 921.

Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA et al.

A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG/J) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone.

Fertil Steril 1991 ; 55 : 252.

Correy JF, Marsden DE, Schokman FCM.

The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation.

Aust. N.Z.J. Obstet Gynaec, 1982 ; 22 : 18 – 21.

Corson SL, Batzer FR, Gocial B et al.

Intrauterine insemination and ovulation stimulation as treatment of infertility.

J Reprod Med 1989 ; 34 : 397.

Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM et al.

A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis.

Fertil Steril 1990 ; 54 : 1083 – 1088.

Derman SG, Adashi EY.

Adverse effects of fertility drugs.

Drug safety 1994 ; 11 : 408-421.

Dewailly D.

Choix et maniement pratique des anti-estrogènes.

In : Progrès en gynécologie. Induction et stimulation de l'ovulation. Coordinateurs J. Buvat et J. Bringer, Doin editeur, 1986, 87-93.

Dickey RP, Olar TT, Taylor SN et al.

Sequential clomiphene citrate and human menauposal gonadotrophin for ovulation induction : comparison to clomiphene citrate alone and human menauposal gonadotrophin alone.

Hum reprod 1993 ; 8 : 56-59.

Dickey RP, Holtkamp DE.

Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate.

Hum Reprod Update 1996 ; 2 : 483-506.

Duckitt K.

Infertility and Subfertility.

Clinical Evidence 1999 ; 2 : 706-726.

Figueroa Casas P, Figueroa Casas PR.

Clomiphene citrate in sterility. Results of a nationwide compilation, 720 cases.

Obstet Ginecol Lat Am 1969 ; 27 : 287 – 289.

Fisch P, Casper RF, Brown SE et al.

Unexplained infertility : evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin.

Fertil Steril 1989 ; 51 : 828-833.

FIVNAT.

Facteurs de risque de grossesse extra-utérine lors de procréation médicalement assistée.

Contracept Fertil Sex 1993 ; 21 : 358 – 361.

Friedman AJ, Juneau-Norcross M, Sedensky MT et al.

Life table analysis of intrauterine insemination pregnancy rates for couples with cervical factor, male factor, and idiopathic infertility.

Fertil Steril 1991 ; 55 : 1005.

Fujii S, Fukui A, Fukushi Y et al.

The effects of clomiphene citrate on normally ovulatory women.

Fertil Steril 1997 ; 68 : 997-999.

Gallot-Lavallée P, Ecochard R, Mathieu C et al.

Citrate de clomifène ou hMG : quelle stimulation ovarienne choisir avant inséminations intra-utérines ? les apports d'une méta-analyse.

Contracept Fertil Sex. 1995 ; 23 : 115-121.

Gelety TJ et Buyalos RP.

The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in anovulatory cycles.

Fertil Steril 1993 ; 60 : 471 – 476.

Gerhard I et Runnebaum B.

Comparison between tamoxifen and clomiphene therapy in women with anovulation.

Arch gynecol 1979 ; 227 : 279 – 288.

Goldfarb AF, Morales A, Rakoff et al.
Critical review of 160 clomiphene-related pregnancies.
Obstet Gynecol 1968 ; 31 : 342 – 345.

Gonen Y, Casper RF
Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth.
Hum Reprod 1990 ; 5 : 670-674

Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L.
Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate.
Obstet Gynecol, 1978 ; 51 : 265 – 269.

Greenland S, Ackerman DL.
Clomiphene citrate and neural tube defects : a pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies.
Fertil Steril 1995 ; 64 : 936-941.

Hack M, Brish M, Serr DM et al.
Outcome of pregnancy after induced ovulation. Follow-up of pregnancies and children born after clomiphene therapy.
JAMA 1972 ; 220 : 1329 – 1333.

Hack M, Lunenfeld B.
The influence of hormone induction of ovulation on the fetus and newborns.
Pediatr Adolesc Endocrinol 1979 ; 5 : 191.

Hammond MG, Halme JK, Talbert LM.
Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation.
Obstet Gynecol, 1983 ; 62 : 196 – 202.

Harlap S.
Ovulation induction and congenital malformations.
Lancet 1976 ; 1 : 961.

Hewitt J, Cohen J, Krishnaswamy V et al.
Treatment of idiopathic infertility cervical mucus hostility, and male infertility : artificial insemination with husband's semen or in vitro fertilization ?
Fertil Steril 1985 ; 44 : 350.

Hughes EG.
The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility : a meta-analysis.
Hum Reprod 1997 ; 12 : 1865 – 1872.

Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P.
Clomiphene citrate versus placebo or no treatment in unexplained subfertility.
Cochrane Library 1997.

Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P.

Clomiphene citrate versus placebo for ovulation induction in oligo-amenorrhoeic women.
Cochrane Library 1997.

Imani B, Eijkemans M J.C, de Jong FH et al.

Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility.

J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 676-682

Imani B, Eijkemans M J.C, te Velde ER et al.

Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility.

J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 2361-2365

Insler V, Zakut H, Serr DM.

Cycle pattern and pregnancy rate following combined clomiphene-estrogen therapy.

Obstet Gynecol 1973 ; 41 : 602 – 607.

Irianni FM, Acosta AA, Oehninger S et al.

Therapeutic intrauterine insemination (TII). Controversial treatment for infertility.

Archiv Androl 1990 ; 25 : 147.

Job-Spira N, Collet P, Coste J, et al.

Risk factors for ectopic pregnancy. Results of a case-control study in the Rhône-Alpes region.

Contracept Fertil Sex 1993 ; 21 : 307-312.

Karande VC, Rao R, Pratt DE et al.

A randomized prospective comparison between intrauterine insemination and fallopian sperm perfusion for the treatment of infertility.

Fertil Steril 1995 ; 64 : 638 – 640.

Karlstrom PO, Bergh T, Lundkvist O.

A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menauposal gonadotropin or clomiphene citrate.

Fertil Steril 1993 ; 59 : 554 – 559.

Karow WG, Payne SA.

Pregnancy after clomiphene citrate treatment.

Fertil Steril 1968 ; 19 : 351 – 362.

Kase N.

Induction of ovulation with clomiphene citrate.

Clin Obstet Gynecol 1973 ; 16 : 192 – 200.

Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM et al.

A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse.

Fertil Steril 1991 ; 56 : 102.

Kistner RW.

Use of clomiphene citrate, human chorionic gonadotrophin and human menopausal gonadotrophin for induction of ovulation in the human female.

Fertil Steril 1966 ; 17 : 569 – 583.

Kousta E, White DM, Franks S.

Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation.

Hum Reprod Update 1997 ; 3 : 359-365.

Kurachi K, Aono T, Minagawa J et al.

Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation.

Fertil Steril , 1983 ; 40 : 187-189.

Lamb EJ, Colliflower WW, Williams JW.

Endometrial histology and conception rates after clomiphene citrate ;

Obstet Gynecol 1972 ; 39 : 389 – 396.

Lobo RA, Granger LR, Davajan V et al.

An extended regimen of clomiphene citrate in women unresponsive to standard therapy.

Fertil Steril, 1982 ; 37 : 762 – 766.

Lobo RA, Gysler M, March CM et al.

Clinical and laboratory predictors of clomiphene response.

Fertil Steril, 1982 ; 37 : 168 – 174.

MacDougall MJ, Tan S-L, Hall V et al.

Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization : a prospective, randomized trial.

Fertil Steril 1994 ; 61 : 1052-1057.

Mac Gregor AH, Johnson JE, Bunde JE.

Further clinical experience with clomiphene citrate.

Fertil Steril 1982 ; 37 : 161-167.

Marchbanks PA, Coulam CB, Annegers JF.

An association between clomiphene citrate and ectopic pregnancy : a preliminary report.

Fertil Steril 1985 ; 44 : 268-270.

Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ et al.

Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors : a prospective, randomized, controlled study.

Fertil Steril 1990 ; 53 : 847 – 853.

Massey JB, Ingargiola PE, Tucker MJ et al.

Minimal stimulation with simplified monitoring for in vitro fertilization.

J of Ass. Reprod. and Genet. 1994 ; 11 : 353-358.

Melis GB, Paoletti AM, Strigini F et al.

Pharmacologic induction of multiple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility.

Fertil Steril 1987 ; 47 : 441.

Merrell National Laboratories, Division of Richardson Merrell Inc.

Cincinnati, Ohio.

Product Information, 1972.

Messinis IE et Milingos SD.

Current et future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome.

Hum Reprod Update 1997 ; 3 : 235 – 253.

Messinis IE, Nillius SJ.

Comparison between Tamoxifen and Clomiphene for induction of ovulation.

Acta Obstet gynecol Scand, 1982 ; 61 : 377 – 379.

Mills JL, Simpson JL, Rhoads GG et al.

Risk of neural tube defects in relation to maternal fertility and fertility drug use.

The Lancet 1990 ; 336 : 103-104.

Mitwally MFM, Casper RF

Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate.

Fertil Steril 2001 ; 75 : 305-309

Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kruger Kjaer S et al.

Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer : a case-control study.

Fertil Steril 1997 ; 67 : 1005 – 1012.

Nunley WC, Bateman BG, Kitchin JD et al.

Reproductive performance of patients treated with Clomiphene citrate.

Southern Medical Journal, 1985 ; 78 : 31 – 33.

Poliak A, Smith JJ, Romney SL.

Clinical evaluation of clomiphene : clomiphene and human chorionic, and estrogens in anovulatory cycles.

Fertil Steril 1973 ; 24 : 921 – 925.

Purvin VA.

Visual disturbance secondary to Clomiphene citrate.

Arch Ophtalmol 1995 ; 113 : 482 – 484.

Randall JM et Templeton A.

Cervical mucus score and in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles.

Fertil Steril 1991 ; 56 : 465 – 468.

Robert E, Pradat E, Laumon B.

Ovulation induction and neural tube defects : a registry study

Reproductive Toxicology 1991 ; 5 : 83 – 84.

Roland M.

Problems of ovulation induction with clomiphene citrate with report of a case of ovarian hyperstimulation.

Obstet Gynecol 1970 ; 35 : 55 – 62.

Rossing MA, Daling JR, Weiss NS et al.

Ovarian tumors in a cohort of infertile women.

N Engl J Med 1994 ; 331 : 771-776.

Serhal PF, Katz M, Little V et al.

Unexplained infertility. The value of pergonal superovulation combined with intrauterine insemination.

Fertil Steril 1988 ; 49 : 602.

Shepard MK, Balmaceda JP, Leija CG.

Relationship of weight to successful induction of ovulation with clomiphene citrate.

Fertil Steril 1979 ; 32 : 641 – 645.

Shoham Z, Zosmer A, Insler V.

Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins), in vitro fertilization, and gamete intrafallopian transfer.

Fertil Steril 1991 ; 55 : 1-11.

Shushan A, Paltiel O, Iscovich J et al.

Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer.

Fertil Steril 1996 ; 65 : 13 – 18.

Sitti-Amina A, Mares P.

Données récentes sur le traitement des stérilités inexplicées par le citrate de clomifène, les inséminations intra-utérines, et la fécondation in vitro.

Contracept. Fertil. Sex. 1997 ; 25 : 95-100.

Tsuiki A, Uehara S, Kyono K et al .

Induction of ovulation with an estrogen antagonist, tamoxifen.

Tohoku J exp Med 1984 ; 144 :21-31.

Van Loon K, Besseghir K, Eshkol A.

Neural tube defects after infertility treatment : a review.

Fertil Steril, 1992 ; 58 : 875 – 884.

Vande Wiele RL.

Treatment of infertility due to ovulatory failure.

Hosp Pract 1972 ; 7 : 119 – 126.

Venn A, Lumley J.

Clomiphene citrate and pregnancy outcome.

Aust N Z J Obstet Gynaecol 1994 ; 34 : 56-66.

Venn A, Watson L, Bruinsma F et al.

Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation.

The lancet 1999 ; 354 : 1586-1590.

Whittemore AS, Harris R, Itnyre J et al.

Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. II . Invasive epithelial ovarian cancers in white women.

Am J Epidemiol 1992 ; 136 : 1184-1203.

Wu CH et Winkel CA.

The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy.

Fertil Steril 1989 ; 52 : 564 – 568.

Les gonadotrophines

Les Gonadotrophines

1- Généralités

La FSH ou hormone folliculo-stimulante est une hormone glycoprotéique d'origine hypophysaire qui contrôle, avec la LH, le développement et la maturation folliculaire ainsi que les fonctions endocrines de l'ovaire. Elle est formée de 2 chaînes polypeptidiques α et β , portant des résidus carbohydrates reliés à des résidus asparagine. La sous-unité α est commune à tous les membres de la famille des hormones glycoprotéiques, tandis que la sous-unité β , diffère dans chaque hormone du groupe et confère la spécificité d'action (Simoni, 1995).

La première grossesse obtenue par stimulation de l'ovulation par des gonadotrophines humaines (à l'époque extraites d'hypophyse) date de 1960. Les gonadotrophines furent ultérieurement dérivées des urines de femmes ménopausées (1^{ère} grossesse en 1960) et de nouvelles préparations apparaissent régulièrement.

Deux classes de gonadotrophines sont actuellement en France à la disposition des cliniciens prenant en charge les inductions de l'ovulation. Leur emploi est réservé aux spécialistes : gynéco-obstétriciens, gynécologues médicaux et endocrinologues.

1- les gonadotrophines humaines d'origine urinaire :

Les **HMG** (Human Menopausal Gonadotropins), extraites d'urines de femmes ménopausées, présentent une activité FSH et LH équivalente (75 UI/ampoule). Elles étaient commercialisées sous le nom de *Ménogon*[®] (Ferring). Elles ont été utilisées pendant 15 ans pour l'induction de l'ovulation et l'hyperstimulation contrôlée en Procréation Médicalement Assistée (AMP) par voie intramusculaire. Cependant, plusieurs inconvénients se sont présentés : le contrôle de leur source était extrêmement difficile, le produit final, variable d'un lot à l'autre, était contaminé par plus de 95% de protéines induisant des réactions allergiques au point d'injection (Devroey, 1998). Une forme purifiée par chromatographie d'HMG ou HMGp, bénéficiant d'une bioéquivalence avec le *Ménogon*[®], est commercialisée sous le nom de *Ménopur*[®]. Son administration se fait par voie sous-cutanée.

Dans le but d'éliminer la LH des HMG, une purification des HMG fut menée, conduisant à la commercialisation de FSH urinaire ou FSHu qui contenait très peu de LH. Cette préparation a été beaucoup utilisée dans les années 80. Elle est actuellement commercialisée sous le nom de *Fostimon*[®].

Au début des années 90, grâce à la technologie de l'immunoprécipitation sélective, des préparations de FSH urinaires purifiées dites «pures», ou FSHp ont été mises sur le marché : *Métrodine HP*[®]. La survenue de réactions allergiques était moindre et l'injection était possible en sous-cutanée.

2- les gonadotrophines humaines d'origine recombinante (ou FSHr), sont produites par des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) après transfection du gène de la FSH. L' α FSH, ou follitropine α est commercialisée sous le nom de *Gonal-F*[®] (37.5, 75 & 150 UI/ampoule ; Serono), la β FSH, ou follitropine β est commercialisée sous le nom de *Puregon*[®] (50, 75, 100, 150 & 200 UI/ampoule, Organon).

Les séquences et la structure des aminoacides des FSHr sont identiques à celles de la FSH naturelle. De légères modifications des chaînes C-terminales leur confèrent cependant des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes (Prevost, 1998).

	HMG	HMGp <i>MÉNOPUR</i> [®]	FSHu <i>FOSTIMON</i> [®]	FSHp	FSHr α & β <i>PUREGON</i> [®] <i>GONAL-F</i> [®]
Origine	Urines femmes ménopausées	Urines femmes ménopausées	Urines femmes ménopausées	Urines femmes ménopausées	Production par cellules CHO
Voie d'administration	IM	s/c	IM ou s/c	s/c	s/c
Activité FSH (UI/ampoule de 75 UI)	75	75	75	75	75
Activité LH (UI/ampoule de 75 UI)	75	75		<0.001	0
Activité FSH-spécifique (UI/mg protéine)	75	> 2 000	4200	10 000	10 000
Protéines non-FSH /ampoule de 75 UI	>95%	0		<1%	0

Tableau 1 : Comparaison des préparations d'HMG, HMGp, FSHu, FSHp et FSHr. Les produits actuellement commercialisés en France sont en gras. (d'après Strowitzki, 1997)

Les gonadotrophines peuvent être utilisées en induction de l'ovulation, de quatre façons différentes (Inslar, 1996) :

-Traitement substitutif, chez les patientes présentant une aménorrhée par hypogonadisme hypogonadotrophique (Groupe I de l'OMS), comme alternative à la GnRH pulsatile. Les résultats dans cette indication seront discutés dans la section «traitement par GnRH pulsatile».

-Traitement stimulateur, chez les patientes anovulatoires chroniques normogonadotropes et normoprolactinémiques (groupe IIa de l'OMS), en cas d'échec du citrate de clomiphène.

-Traitement régulateur chez les patientes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK, groupe IIb de l'OMS), ayant une anovulation ou une dysovulation, en cas d'échec du citrate de clomiphène.

-Traitement hyperstimulateur, en cas de procréation médicalement assistée (AMP) [insémination intra-utérine (IIU), fécondation *in vitro* (FIV), transfert intra-tubaire de gamètes (GIFT), transfert embryonnaire tubaire (TET), transfert intra-tubaire de zygote (ZIFT) ou injection intra-cytoplasmique de sperme (ICSI)]

Les posologies utilisées lors des études cliniques ne sont pas toujours celles qui ont été retenues par l'AMM.

2- Induction simple (hors procréation médicalement assistée)

2.1 Induction de l'ovulation chez les femmes anovulatoires normogonadotropes (Groupe IIa de l'OMS)

Ces patientes ont une perturbation de la pulsativité de la sécrétion de GnRH, à l'origine de l'anovulation et de troubles du cycle menstruel, insuffisance lutéale, oligo- ou aménorrhée. Elles conservent cependant une certaine activité endocrine ovarienne, ont des taux d'androgènes plasmatiques normaux et un test à la progestérone positif. Cette anovulation est favorisée par le surpoids, ou même par une élévation isolée du rapport taille/hanche. Une perte de poids peut alors suffire à restaurer l'ovulation (Crosignani, 1999).

Le recours aux gonadotrophines ne doit se faire qu'en cas d'échec du citrate de clomiphène. Le but, dans ce cas, est de réaliser une stimulation dite «simple», c'est à dire mono- ou pauci-folliculaire (définie par l'obtention de moins de 3 follicules ≥ 16 mm le jour du déclenchement). La réponse à l'induction d'ovulation dans cette indication est en général moins fréquente que dans les autres indications, mais le risque d'une réponse excessive est augmenté. Des protocoles faibles doses ont donc été proposés (chronic low-dose) dans le but de diminuer les effets indésirables (Hugues 1998 ; Crosignani 1999).

Ng Hung-yu & coll. ont publié en 1998 une étude prospective, ouverte et randomisée comparant l'efficacité de FSHu IM vs FSHp s/c 75 UI/j, à partir de J3 adapté ensuite selon les résultats du monitoring sur 20 femmes de 18 à 40 ans, présentant une anovulation normogonadotrope, d'indice de masse corporelle <35 , et après échec de 3 cycles ou d'une prise de 3 comprimés/j de citrate de clomiphène. L'étude a porté respectivement sur 25 et 20 cycles successifs. Les résultats ont été les suivants :

	FSHu (n=10)	FSHp (n=10)	Significativité
Cycles annulés (%)	4	15	NS
Nombre d'ampoules utilisées	19.5	15.5	NS
Nombre de follicules ≥ 16 mm	1	1	NS
Taux de grossesse/cycle (%)	12	20	NS
Grossesses évolutives (%)	8	10	NS

Tableau 2 : Résultats de l'étude de Ng Hung-yu et al (1998) comparant l'efficacité de FSHu vs FSHp, dans l'anovulation normogonadotrope

Dans cette étude portant sur un petit nombre de femmes, il n'a donc pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 préparations pour l'induction de l'ovulation dans cette indication et les taux de grossesses évolutives se situent autour de 10% par cycle.

Deux études randomisées (Coelingh Benninck 1998, Yarali 1999) ont comparé l'efficacité de FSHu versus FSHr en protocole step up low-dose sur 3 cycles successifs, chez des femmes citrate de clomiphène-résistantes. La gonadotrophine était commencée entre J3 et J5 du cycle à la dose de 75 UI par jour pendant au moins 14 jours, à moins que la maturité folliculaire n'intervienne avant. Le monitoring était assuré par des dosages d'estradiol plasmatique et des échographies pelviennes tous les 2-3 jours. En l'absence de réponse folliculaire au bout de 14 jours, la dose était augmentée par paliers hebdomadaires de 37.5 UI.

	Coelingh Benninck 1998			Yarali 1999		
	FSHu (n=105)	FSHrβ (n=67)	p	FSHu (n=16)	FSHrα (n=35)	p
Cycles annulés(%)	19.4	14.3	NS	12.5	9.4	NS
Nombre d'ampoules utilisées	13.8	10	<0.001	12.5	13	NS
Nombre de follicules ≥ 18 mm(Coelingh Benninck) ou 14 mm(Yarali)	1.1	0.9	NS	2.56	1.72	NS
Taux de grossesse/cycle (%)	24	27	NS	20.3	25	NS
Grossesses évolutives (%)	9.4	9.8	NS	17.2	18.7	NS

Tableau 3 : Résultats des études comparant l'efficacité de FSHu versus FSHr en protocole step up low-dose

La FSHr est donc d'une efficacité comparable à la FSHu dans cette indication.

Enfin, une étude multicentrique française (Hédon 1998) a comparé, de façon randomisée, l'efficacité et la tolérance de 2 protocoles (step up low-dose et conventionnel) de stimulation utilisant la FSHrα sur 1 seul cycle, chez 103 femmes infertiles, anovulatoires du groupe II de l'OMS : Le protocole «step up low-dose» a consisté en l'administration de 75 UI/jour pendant 14 jours, puis, en cas de besoin, la dose était augmentée de 37.5 UI/jour par paliers de 7 jours, jusqu'à obtention d'une réponse ovarienne. Dans le protocole conventionnel, la dose quotidienne initiale de 75 UI était augmentée tous les 5 jours à partir du 7^{ème} jour de stimulation, en fonction de la réponse ovarienne.

FSHrα Sur 1 seul cycle	Step up low-dose (n=42)	Protocole conventionnel (n=46)	Significativité Valeur de p
Nombre d'ampoules utilisées	11	12.5	NS
Nombre de follicules ≥ 16 mm	1.5	2.1	NS
Taux de grossesse/cycle (%)	33.3	19.6	NS
Grossesses évolutives (%)	30.9	17.4	NS

Tableau 4 : Résultats de l'étude de Hédon (1998), comparant l'efficacité des protocoles step up low-dose et conventionnel

Aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 protocoles en ce qui concerne leur efficacité.

2.2 Induction de l'ovulation chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK, groupe IIB de l'OMS)

Le syndrome des ovaires polykystiques est la maladie endocrinienne féminine la plus fréquente. Barbieri(2000) cite une prévalence d'environ 4% chez les femmes tout venant en âge de procréer, et de 30% chez les femmes anovulatoires.

Le tableau clinique peut associer à des degrés variables surpoids (indice de masse corporelle ou IMC > 27 kg/m²) ou obésité (IMC > 30 kg/m²), hyperandrogénie (acné, hirsutisme), troubles du cycle menstruel (spanio- ou aménorrhée) et infertilité (par dys- ou anovulation). Les anomalies métaboliques et endocriniennes associées sont fréquentes (hyperinsulinisme, troubles de la glycorégulation, hyperlipidémie, élévation de la LH plasmatique, hypertestotéronémie modérée) et peuvent avoir des conséquences néfastes à long terme sur le risque cardio-vasculaire. Une prise en charge de ces troubles métaboliques est indispensable (Dewailly, 2001). Les images échographiques caractéristiques (ovaires augmentés de volume porteurs de plus de 10 follicules de 2 à 8 mm de diamètre, cernant un stroma hypertrophié) ne sont pas indispensables au diagnostic, contrairement aux données du bilan hormonal (Balen, 1998).

Si les ovaires polykystiques sont très riches en follicules, le développement des follicules antraux est bloqué au stade 5-10 mm de diamètre. Ils ne sont pas atréiques et ne montrent aucun signe d'apoptose. Ils sont au contraire très actifs sur le plan des sécrétions stéroïdiennes et répondent de façon excessive à la stimulation par les gonadotrophines (Homburg, 1998). L'origine de cette anomalie est probablement partiellement génétique.

L'équipe de Yen (Arroyo, 1997) a montré que le syndrome des ovaires polykystiques s'accompagne d'un trouble de la sécrétion des gonadotrophines avec une élévation de l'amplitude des pulses de LH secondaire à une hypersensibilité pituitaire à la GnRH. Ces troubles sont majorés avec l'élévation de l'IMC. Plusieurs travaux ont montré les avantages cliniques de la perte de poids allant même jusqu'à une restauration de l'ovulation sans intervention médicamenteuse (Galtier-Dereure 1997, Clarck 1998)

	Type patientes	N=	Perte de poids	Ovulation spontanée (%)	Grossesse spontanée(%)
Bates 1982	syndrome des ovaires polykystiques obèses	18	>15% chez 13	NP	55.55
Pasquali 1989	Aménorrhée hyperandrogénique chez obèses	20	9 kg	90	20
Kiddy 1992	syndrome des ovaires polykystiques obèses	24	>5% chez 13	85	NP
Guzick 1994	syndrome des ovaires polykystiques vs contrôles anovulatoires	6/6	16.2 kg vs 0	67 vs 17	0 vs 0
Clark 1995	Anovulatoires obèses clomiphène-résistantes	13	6.3 kg	92.3	38.5
Hollmann 1996	Troubles cycle, obèses	35	10.2	NP	29
Clark 1998	Anovulatoires obèses clomiphène-résistantes	67	IMC-3.7	90	40.3

Tableau 5 : Résumé des études (NP=non précisé) analysant l'effet clinique du régime sur l'ovulation et les grossesses spontanées (d'après Galtier-Dereure, 1997 & Clarck 1998)

La perte de poids doit donc être considérée comme le traitement de première intention dans le syndrome des ovaires polykystiques en l'absence d'anomalies associées. Le traitement de seconde intention est le citrate de clomiphène. Le recours aux gonadotrophines est nécessaire en cas d'échec du citrate de clomiphène. Les patientes porteuses d'un syndrome des ovaires

polykystiques sont à haut risque d'hyperstimulation ovarienne du fait du recrutement de multiples follicules (Legro 1998). L'induction de l'ovulation doit ici aussi être à visée mono- ou paucifolliculaire et plusieurs travaux ont porté sur la possibilité de prédiction d'une hyperréponse et sur la mise au point de protocoles de stimulation spécifiques au syndrome des ovaires polykystiques.

Les premières études utilisant l'HMG dans les inductions de l'ovulation chez les patientes du groupe II de l'OMS ne faisaient pas de distinction entre les groupes IIa et le syndrome des ovaires polykystiques (IIb). Les protocoles utilisés étaient ceux inspirés des anovulations du groupe I dit « protocole conventionnel » ou encore « standard » avec des doses initiales de 150UI/jour, augmentées régulièrement par paliers de 5-6 jours jusqu'à l'obtention d'une réponse (Messinis 1997). Les résultats alors observés en terme de grossesses étaient nettement inférieurs à ceux du groupe I :

Etude	Patientes	Nombre de patientes	Nombre de cycles	Taux de grossesses par cycles (%)
Lunenfeld & coll. 1970-1982	OMS I	279	766	30
	OMS II Echec clomiphène	723	2368	6.5
Dale & coll. 1974-1989	OMS I	72	185	28
	OMS II Echec clomiphène	46	102	6.8

Tableau 6 : Comparaison des résultats de l'induction d'ovulation par HMG en protocole conventionnel dans les groupes I & II de l'OMS (d'après Homburg, 1999)

De plus, ces moins bons résultats étaient obtenus au prix d'une stimulation trop souvent excessive puisque des taux de grossesses multiples et d'hyperstimulation ovarienne (HSO) allant respectivement jusqu'à 36 et 14% ont été décrits (Macklon, 1999).

Plusieurs travaux ont alors postulé le rôle délétère de la non correction par les HMG de l'excès de LH propre au syndrome des ovaires polykystiques, mais aussi des doses élevées de gonadotrophines qui, franchissant le « seuil » nécessaire de FSH utile menait à un recrutement excessif, avec son cortège de complications.

Ces premiers travaux ont conduit à revoir les protocoles, d'une part par une diminution des doses initiales (instauration du traitement avec 75 voire 37.5 UI/jour au lieu de 150), et un ralentissement dans la progression des doses (visant à la détection du seuil de FSH), d'autre part, par l'utilisation, dès leur mise à disposition des produits « allégés » en LH : FSHu, FSHp puis FSHr.

Quel protocole ? (Homburg, 1999 ; Hugues, 1998)

Protocole step-up « chronic low dose » (doses faibles chroniques) ?

Franks a réalisé en 1998 une revue exhaustive de ce protocole : A partir des travaux de Brown qui avait montré que la détection du « seuil » de FSH nécessaire à la croissance folliculaire (et donc à la détection d'une montée d'estradiol plasmatique) pouvait se faire par augmentation progressive de 30% de la dose d'HMG tous les 5 jours, plusieurs auteurs, dont Seibel en 1984, ont proposé d'appliquer ce schéma dans le syndrome des ovaires polykystiques, espérant éviter les hyperstimulation ovarienne. La dose initiale proposée était

de 75 UI/jour puis 50 UI/jour, et même 37.5 UI/jour aujourd'hui, avec une progression lente, par paliers de 14 jours, jusqu'à l'apparition d'une croissance folliculaire et des taux d'estradiol. Le monitoring échographique et hormonal est réalisé au début tous les 3 ou 4 jours, puis 1 jour sur 2, voire quotidiennement, en phase pré-ovulatoire. Les modifications posologiques sont faites à partir du monitoring : la dose initiale n'est augmentée au 14^e jour de traitement seulement si aucun follicule de plus de 10 mm n'est détectable. Les progressions sont alors minimales (37.5 UI, voire 25 UI), par paliers d'une semaine, sans jamais dépasser 225 UI/jour. Quand un follicule dominant apparaît, la même dose (« dose seuil ») est poursuivie jusqu'au déclenchement de l'ovulation. La gonadotrophine est alors arrêtée, et l'ovulation est déclenchée par une injection IM de 5000 UI d'hCG.

Le traitement doit être interrompu en cas de réponse multifolliculaire (> 3 follicules de 15 mm ou plus détectés à l'échographie) pour limiter le risque de grossesse multiple.

En cas de cycle ultérieur, la gonadotrophine est réintroduite à la dose immédiatement inférieure à la dose seuil évaluée au 1^{er} cycle, et en tout cas à moins de 75 UI/jour. Les doses peuvent alors être éventuellement augmentées après des paliers de 14 au lieu de 7 jours.

Si un développement plurifolliculaire a eu lieu précédemment, la dose n'est majorée que de 25 UI par paliers dans tous les cas.

La littérature ne comporte pas d'étude comparant le protocole conventionnel et le « doses faibles chroniques » avec uniquement des HMG, car l'avènement des autres produits a eu lieu en parallèle avec l'élaboration de ces protocoles et ils ont été utilisés. Homburg a publié en 1995 une étude prospective non randomisée comparant protocole conventionnel (FSHu) et doses faibles chroniques (FSHu ou FSHr) dans le syndrome des ovaires polykystiques sur 50 femmes et 107 cycles. Les résultats sont présentés dans le tableau 7 :

	Protocole conventionnel (n=25)	Protocole doses faibles chroniques (n=25)	Significativité
Nombre de cycles	48	59	NS
Cycles monovulatoires (%)	27	74	p=0.0001
Grossesses évolutives (%)	24	40	NS
Grossesses multiples	2 (33.3%) (1 triple, 1 quadruple)	0	
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne/cycle(%)	10.9	0	p<0.02

Tableau 7 : Résultats de l'étude de Homburg, 1995, comparant le protocole conventionnel (FSHu) aux doses faibles chroniques (FSHu ou FSHr) dans le syndrome des ovaires polykystiques

White a publié en 1996 le suivi sur 10 ans de 225 cas de syndrome des ovaires polykystiques traitées suivant ce protocole (mélange HMG puis FSHp). La dose quotidienne initiale était de 75 UI au début de la série, mais le pourcentage observé d'annulation de cycles pour recrutement plurifolliculaire (> 20%) devait faire ramener celle-ci à 52.5 UI. Le suivi était celui indiqué plus haut. Les résultats sont indiqués dans le tableau 9 :

Nombre total de cycles	934
Cycles ovulatoires	72 %
Cycles monoovulatoires	77 %
Grossesses évolutives	45 %
Grossesses multiples	6 % toutes gémellaires
Hyperstimulation ovarienne	3.1 %

Tableau 8 : Résultats de stimulation en « doses faibles chroniques » sur 934 cycles d'OPK (d'après White, 1996)

Homburg (1999) a rapporté les résultats de 11 études cliniques utilisant ce protocole de 1984 à 1998 et trouve sur 717 patientes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques un taux de grossesse clinique de 40% avec 0.14% d'HSO et 5.7% de grossesses multiples (extrêmes respectifs de 0 à 2.4% et 0 à 14.1%). L'amélioration est donc indiscutable.

Protocole step-down ? :

Une des critiques à l'encontre du protocole précédent est que la décroissance physiologique de FSH observée en fin de phase folliculaire n'est pas reproduite. Afin de mimer au plus près les sécrétions physiologiques, le groupe de Fauser a proposé un schéma « step-down » avec une dose initiale de 150 UI/jour jusqu'à la sélection d'un follicule de 10 mm puis diminution de la dose de 37.5 UI tous les 3 jours, jusqu'à l'ovulation.

Andoh a réalisé en 1998 un travail randomisé prospectif, comparant les protocoles dose fixe (150 UI/jour pendant 2 semaines), step-up low dose et step-down sur 37 cas de syndrome des ovaires polykystiques. utilisant l'HMG :

Protocole		Dose fixe (n=16)	Step-up chronic low dose (n=22)	Step-down (n=23)
Nombre de cycles		19	25	24
Nombre moyen de follicules recrutés	14-17 mm	5.7 (p<0.05)	2.3 (p<0.05)	5
	≥18 mm	1.5	1.3	1.2
Grossesses évolutives (%)		15.8	9.1	22.7
Grossesses multiples (%)		25	0	40

Tableau 9 : Comparaison d'après Andoh, 1998, des résultats des 3 protocoles : conventionnel, step-up chronic low dose et step-down en cas de syndrome des ovaires polykystiques

Dans ce travail, le protocole step-up low dose est le plus sûr des trois quant à la prévention des recrutements multifolliculaires et des grossesses multiples. La dose initiale élevée du protocole step-down est probablement à l'origine du taux de grossesses multiples observé.

Protocole séquentiel (step-up/step-down) ?

Pour palier cet inconvénient, une variante sur ce thème a été proposée par Hugues en 1996 sous le nom de « protocole séquentiel » enchaînant une stimulation initiale de type step-up jusqu'à l'apparition d'un follicule de 10 mm, le maintien de cette posologie jusqu'à 14 mm, puis une réduction des doses de moitié jusqu'à l'ovulation.

Dans une étude prospective randomisée contrôlée (1996) comparant, sur 73 cycles, les protocoles séquentiel et step-up low-dose chez des femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques résistants au citrate de clomiphène, Hugues a montré que le recrutement de follicules intermédiaires (14-15 mm) est diminué de moitié (0.3 versus 0.8) avec le protocole step-up low-dose.

Quelle gonadotrophine ?

L'attention s'est immédiatement portée sur les préparations FSHu puis FSHp et FSHr, dès leur mise à disposition. Ces produits dépourvus de LH pouvaient théoriquement contrecarrer l'excès de LH observé dans le syndrome des ovaires polykystiques.

Une méta-analyse (Hughes, 1996) comparant la FSHu à l'HMG dans les syndrome des ovaires polykystiques après un échec du citrate de clomiphène ne retrouvait aucune différence statistique sur les taux de grossesses. Ce travail a été réactualisé en 2003 (Nugent, 2003). Il a colligé 14 études randomisées contrôlées mais de faible effectif en général et de qualité méthodologique qualifiée de « moyenne ». Aucune des comparaisons réalisées n'a montré de meilleur résultat dans un groupe que dans l'autre.

Aboulghar en 1996 et Strowitzki en 1998 ont réalisé deux études prospectives comparant plusieurs types de préparations dans le syndrome des ovaires polykystiques, en protocole low-dose :

Etude	Aboulghar, 1996		Strowitzki 1998		
	HMG (n=8)	FSHr (n=14)	FSHu (n=10 minces/10 obèses)	FSHp (n=21 minces/15 obèses)	FSHr (n=5 minces/7 obèses)
Nombre de cycles	26	40	18/14	33/30	9/12
% annulation pour non-réponse	19.2	10	NP	NP	NP
% cycles monoovulatoires	38.5	52.5	44.4/57	51.5/30	66.6/58.3
Nombre moyen de follicules recrutés >14 mm	-	-	1.3/1.4	1.4/1.45	1.2/1.35
Nombre moyen d'ampoules/cycle	16.1	19	14.2/14.6	13.5/14.4	19.4/17.1
Taux de grossesses évolutives (%)	7.7	15	16.7/21.4	21.2/6.6	22.2/8.3
Nombre de grossesses multiples	0	0	1/1	3/1	0/0
Nombre d'hyperstimulation ovarienne	0	0	4/2	5/2	1/1

Tableau 10 : Comparaison des diverses gonadotrophines dans le syndrome des ovaires polykystiques en protocole chronic low dose

Ces 2 études ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre les diverses préparations quant à l'efficacité, dans le protocole choisi. Tout au plus, une tendance dans l'étude de Strowitzki est à la diminution des grossesses multiples et des hyperstimulations ovariennes et à l'augmentation des cycles monoovulatoires dans le groupe FSHr. Des études randomisées sur un plus large effectif pourraient permettre de conclure définitivement.

Quelle dose ?

La mise à disposition par les firmes pharmaceutiques d'ampoules de gonadotrophines de plus en plus faiblement dosées amène la question de la dose initiale idéale et de la dose utilisable par palier.

White, dans son travail déjà cité (1996), a séparé dans l'analyse les patientes en deux groupes, selon que la dose initiale était de 75 ou 52.5 UI/jour. Le taux de grossesses a été équivalent dans les 2 groupes, mais le nombre de cycles annulés pour hyperstimulation ovarienne a été majoritaire dans le groupe 52.5 UI.

Dose initiale	75 UI/jour (n=134)	52.5 UI/jour (n=91)
Nombre de cycles	505	429
% de cycles monoovulatoires	72	84
% grossesses/cycle	12	11
% grossesses multiples	6.7	6
% annulation cycles pour syndrome d'hyperstimulation ovarienne	-	13.5
Nombre d'ampoules/ cycle	18.5	15.2

Tableau 11 : Comparaison des résultats en protocole low-dose selon dose initiale (d'après White, 1996)

Ce travail ne met pas en évidence d'amélioration des résultats en diminuant la dose initiale.

Les divers travaux analysés montrent que l'amélioration obtenue avec la modification des protocoles utilisés prédomine sur la réduction des taux d'hyperstimulation ovarienne et non sur le taux de grossesses multiples. Cela doit inciter à demeurer très strict sur les critères de déclenchement, c'est-à-dire de l'administration d'hCG. On sait en effet qu'il existe une corrélation positive entre le nombre de follicules intermédiaires observés le jour du déclenchement et le taux de grossesse multiple, comme le rappelle Homburg, dans sa revue de 1999, d'après l'étude Ares-Serono GF 5642 de 1995 :

Nombre de follicules > 15 mm le jour de l'hCG	1	2	3	>3
Nombre de cycles	277	77	32	19
Taux de grossesse/cycle (%)	17.1	26	34.4	26.3
Taux de naissances gémeillaires (%)	5.1	11.7	20	50

Tableau 12 : Corrélation positive entre le nombre de follicules intermédiaires et le taux de grossesses multiples

3- Induction en vue d'une insémination intra-utérine (IIU)

Le premier cas clinique rapportant une technique d'insémination artificielle date de 1790. L'insémination intra-utérine est la technique d'AMP la plus développée en France : 44 000 cycles d'insémination ont été déclarés en 1998. La majorité a eu lieu en dehors de tout centre d'AMP et donc en dehors de tout registre et de tout « contrôle ». Leur réalisation ne nécessite en effet ni autorisation, ni déclaration, ni agrément pour le clinicien pratiquant la stimulation de l'ovulation et l'insémination. Un guide de bonnes pratiques en Assistance Médicale à la Procréation a cependant été rédigé par la Commission Nationale de Médecine et de Biologie de la Reproduction et du Diagnostic Prénatal et mis à la disposition des praticiens en février 1999. Il précise les indications principales de l'insémination intra-utérine :

- infécondité d'origine cervicale
- infécondité inexpliquée
- infécondité masculine

Il détaille également les conditions préalables à la réalisation de l'insémination intra-utérine :

- entretien avec le couple demandeur
- test de sécurité sanitaire (sérologies HIV 1 et 2, syphilis, hépatites B & C)
- test de séparation des spermatozoïdes, permettant de récupérer au moins 500 000 spermatozoïdes mobiles
- recueil de la signature des consentements des 2 membres du couple

Cohlen (1998) a publié une revue complète de l'insémination intra-utérine selon ses diverses indications. Il existe peu d'études contrôlées. La première ne date en effet que de 1984, et beaucoup de conclusions encore appliquées aujourd'hui sont issues d'études rétrospectives.

3.1 Insémination intra-utérine pour stérilité cervicale

Le diagnostic est posé à partir du résultat du test de Hühner réalisé dans de bonnes conditions. Ce dernier est considéré comme négatif en l'absence de glaire cervicale ou quand le nombre de spermatozoïdes mobiles dans la glaire est insuffisant.

Cohlen (1998a) a recensé 5 études randomisées contrôlées (ERC) entre 1987 et 1995 démontrant la supériorité de l'insémination intra-utérine en cycle spontané sur les rapports isolés dans cette indication.

Grossesses/Cycle	insémination intra-utérine	Rapports	OR (5% IC)
Total des 5 ERC en cycle spontané	39/359 (10.8%)	9/357 (2.5%)	3.6 (2.0-6.5)

Tableau 13 : Bénéfice clinique des inséminations intra-utérines sur les rapports dans 5 essais randomisés contrôlés (d'après Cohlen (1998a))

En ce qui concerne les cycles stimulés, Gallot-Lavallée (1995) recense 5 séries de cas et une étude randomisée contrôlée de 1992 où la gonadotrophine est l'HMG. Les taux de grossesses par cycle montent à une fourchette moyenne de 25-30% dans cette indication.

Silverberg (1996), reprenant une étude de Chaffkin de 1991, collige les mêmes tendances avec dans le sous-groupe des indications cervicales un taux de fécondité (taux de grossesse/cycle) de 26.3% dans le groupe HMG+insémination intra-utérine contre 7.9 et 5.1% respectivement dans les groupes HMG seule et insémination intra-utérine seule.

Bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée à grande échelle de l'intérêt de la stimulation de l'ovulation dans les inséminations intra-utérines pour indication cervicale, ces études vont dans le sens d'une supériorité des inséminations intra-utérine+gonadotrophines par rapport aux inséminations intra-utérines seules dans cette indication.

3.2 Insémination intra-utérine pour stérilité masculine

La première question dans cette indication est celle de la limite en terme de caractéristiques du sperme jusqu'où descendre pour optimiser la stimulation et l'intérêt du geste. Plusieurs études rétrospectives ont analysé le retentissement du facteur sperme sur les résultats observés toutes indications confondues.

	Nombre de spermatozoïdes inséminés	Taux de Grossesses (%)	Nombre de spermatozoïdes inséminés	Taux de Grossesses (%)
Belaisch-Allart 2000 Sur 880 cycles	1-5 10 ⁶	15	<1 10 ⁶	2.9 (p<0.005)
	5-10 10 ⁶	18.1		
	>10 10 ⁶	16.9		
Stone 1999 (30% perdus de vue) Sur 9963 cycles	>2 10 ⁶	8.86-12.11	<2 10 ⁶	5.13% (p<0.001)
Yang 1998 Sur 416 cycles	5-19.9 10 ⁶	11.4	<5 10 ⁶	2 (p<0.05)
	≥20 10 ⁶	11.5		
Paulmyer-Lacroix 1998 Sur 936 cycles	≥0.3 10 ⁶	12.9	<0.3 10 ⁶	3.3 (p=0.008)
Abboud 1997 sur 204 cycles	0.5-1 10 ⁶	19	<0.5 10 ⁶	5.3 0
	1.01-5 10 ⁶	17.3		
	5.01-10 10 ⁶	21.7		
	>10.01 10 ⁶	17.7		
Berg 1997 Sur 3037 cycles	>0.8 10 ⁶	6.9-10.2	<0.8 10 ⁶	1

Tableau 14 : Retentissement des caractéristiques du sperme inséminé pouvant biaiser les résultats en insémination intra-utérine dans 4 études rétrospectives (résultats significatifs en gras)

Ce facteur doit donc être particulièrement pris en compte dans l'analyse des résultats. Les résultats en terme de taux de grossesse, tous spermatozoïdes considérés, sont nettement inférieurs à ceux de l'indication précédente :

Etude (insémination intra-utérine+gonadotrophines)	Taux de grossesses par cycle
Sous-groupe de Belaisch-Allart 2000	15.7% sur 107 cycles (exclusion des anomalies majeures du spermogramme)
Sous-groupe de Sahakyan 1999	7% sur 613 cycles
Cohlen 1998a (6 études 1990-1998)	8.3% sur 542 cycles
Cohlen 1998b	13.7% (21 sur 159 cycles)
Sous-groupe de Paulmyer-Lacroix 1998	11.7% sur 791 cycles
Sous-groupe de Abboud 1997	16.6% sur 96 cycles
Gallot-Lavallée 1995	7.1-16.6% sur 8 études et 484 cycles

Tableau 15 : Taux moyens de grossesse obtenus en insémination intra-utérine+gonadotrophines dans les stérilités masculines

Ils sont cependant majorés par la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines par rapport au cycle spontané :

Grossesses/Cycle	Insémination intra-utérine + stimulation ovulation	insémination intra-utérine en cycles spontanés	Remarque
Cohlen 2000	11.89% (22/185)	7.48% (14/187)	OR=1.66 (0.83-3.30)
Cohlen 1998a (4 ERC)	12.55% (31/247)	7.33% (17/232)	OR=1.8 (0.98-3.5)
Cohlen 1998b-HMG (prospective randomisée cross-over)	13.7% (21/159)	8.4% (13/161)	
Silverberg 1996	15.3%	3%	4.4% groupe HMG seul

Tableau 16 : Taux moyens de grossesses obtenues grâce à une insémination intra-utérine associée à un traitement par gonadotrophines versus insémination intra-utérine seule dans les stérilités masculines

Dans les infertilités masculines traitées par insémination intra-utérine, où les patientes ont souvent des ovulations, comme dans les infertilités cervicales, les résultats sont, là aussi, en faveur d'une association de l'insémination intra-utérine à une stimulation de l'ovulation. Cependant, les résultats sont fonction de la qualité du sperme. Il faut renoncer aux inséminations intra-utérines en dessous d'un certain seuil de spermatozoïdes mobiles inséminés et avoir recours à la fécondation *in vitro* ou à l'injection intra-cytoplasmique de sperme.

3.3 Insémination intra-utérine pour stérilité idiopathique

La stérilité idiopathique concerne environ 31% des couples infertiles (Silverberg, 1996). Elle correspond soit à des couples dont la fertilité est dans l'extrême bas de la distribution normale, soit à des couples dont la pathologie n'a pas pu être détectée par le bilan d'évaluation habituel. L'âge de la femme et la durée de l'infertilité sont des facteurs pronostiques majeurs de l'infertilité inexplicée chez ces patientes. La stimulation de l'ovulation seule, ou associée aux inséminations intra-utérines sont proposées quand les traitements non invasifs ont été des échecs. Elles constituent un traitement empirique avant le passage en fécondation *in vitro* (FIV). Par rapport à cette dernière, le recours à l'insémination intra-utérine annule le risque lié au recueil ovocytaire mais laisse persister celui de l'hyperstimulation et de grossesse multiple.

Quel bénéfice peut-on réellement en attendre dans les stérilités idiopathiques ? La réponse est difficile car la majorité des études sur ce sujet sont non contrôlées, regroupent des populations hétérogènes, ne détaillent pas les divers protocoles de stimulation utilisés et ne signalent pas systématiquement les cycles annulés ou abandonnés. La majorité des études va cependant dans le sens d'une amélioration des résultats, sans que le mécanisme physiopathologique exact soit clairement déterminé. Cohlen, dans sa méta-analyse de 1998a, a évalué, d'après 18 études randomisées contrôlées concernant cette indication entre 1986 et 1993, le bénéfice (OR) des inséminations intra-utérines associées à la stimulation par gonadotrophines à 2.9 (IC

1.2-6.7) versus les rapports programmés en cycles naturels et à 4.4 (IC 1.9-10) versus insémination intra-utérine en cycle spontané.

Grossesses par cycle (%)	sans Insémination intra-utérine	avec insémination intra-utérine
Sans stimulation	Hughes*1997 2	Guzick§1999 5
		Hughes*1997 6
		Silverberg1996 0
		Gallot-Lavallée*1995 0-7
Avec gonadotrophines	Hughes*1997 7 Silverberg 1996 5.5	Belaisch-Allart2000 14
		Sahakyan1999 10
		Guzick§1999 9
		Paulmyer-Lacroix1998 4.2
		Abboud1997 10.9
		Hughes*1997 15
		Silverberg1996 32.6
Gallot-Lavallée*1995 0-32.7		

Tableau 17 : Résultats des interventions médicales dans les stérilités idiopathiques
(*=méta-analyse, §=essai randomisé contrôlé)

3.4 Comment stimuler en vue d'une insémination intra-utérine ?

Dans les 3 indications de l'insémination intra-utérine, l'association à une stimulation de l'ovulation apporte un plus ; cependant, seules 2 études permettent vraiment de comparer à un groupe sans traitement.

Hughes 1997 a en effet, au terme de sa méta-analyse sur 5214 cycles évalué l'OR de grossesse à 2.35 (1.87-2.94) pour l'utilisation de FSH et à 2.82 (2.18-3.66) pour le recours à l'insémination intra-utérine.

Tummon (1997), a évalué le bénéfice de l'association insémination intra-utérine associée à une stimulation de l'ovulation versus aucun traitement, sur 311 cycles chez 103 femmes atteintes uniquement d'endométriose légère à moyenne. Les taux de naissances ont été dans ce travail de 11% dans le groupe traité contre 2% dans le groupe non traité, soit un OR de 5.6 (IC 1.8-17.4).

Les modalités idéales de cette stimulation sont par contre plus délicates à définir, les études détaillant peu les protocoles utilisés. Certains travaux ont cherché un parallélisme entre le nombre de follicules recrutés et le résultat de l'insémination intra-utérine :

	1	2	3	4	5	6
Stone 1999 9963 cycles	7.6%	10.1% (p<0.025)	8.6%	14% (p<0.001)	9.8%	16.9% (p<0.001)
Tomlinson 1996 260 cycles	7.6%	26%	37%	44%		

Tableau 18 : Résultats en taux de grossesses par cycle selon le nombre de follicules recrutés en insémination intra-utérine

Les résultats de Stone portant sur 9963 cycles incitent à conseiller un seuil maximal de 4 follicules recrutés, celle de Plosker à recruter plus d'un follicule. Une stimulation paucifolliculaire semble donc optimale, en ce qui concerne les résultats. Certains facteurs dont on a déjà souligné l'importance, comme la qualité du sperme et l'âge de la femme doivent également être pris en compte.

En ce qui concerne l'hyperstimulation et le risque de grossesses multiples, Bry-Gauillard en 2000 a colligé des taux de grossesses multiples allant jusqu'à 45% dans la littérature avec dans certains cas des grossesses quadruples. Il existe un parallélisme entre le nombre de follicules recrutés et le taux de grossesses multiples observé en insémination intra-utérine.

	Nombre cycles	Taux de grossesses multiples (nombre de follicules recrutés)	Annulation pour syndrome d'hyperstimulation ovarienne
Belaisch-Allart 2000	880	20% 12.2% (< 2 follicules) 32.65% (3-4 follicules) 36.36% (> 4 follicules) 12.6% jumeaux 3.4% triplés	NP
Cohlen 2000(infertilité masculine)		5.17-9.52%	0
Stone 1999	9963	15.9% (2 follicules) (p<0.025) 17.1% (3 follicules) (p<0.01) 13.1% (4 follicules) (p<0.05) 27% (6 follicules) (p<0.005)	NP
Paulmyer-Lacroix 1998	936	5.6%	NP
Abboud 1997	204	18.2% 83% jumeaux 17% triplés	NP
Tomlinson 1996	260	23.9%	19%
Dickey 1991*	779	22.3% < 36 ans 14.2% >35 ans 18% jumeaux 3.6% triplés	NP
Dodson 1991*	808	25% 73% jumeaux 19% triplets 8% quadruplés	5%

Tableau 19 : Incidence des grossesses multiples dans cycles d'insémination intra-utérine+stimulation de l'ovulation (* = d'après, Bry-Gauillard, 2000 ; NP=non précisé)

Les risques de grossesse multiple semblent inférieurs en cas de stérilité masculine.

Cohlen 1998a analysant 17 études réalisées entre 1986 et 1993 a montré qu'il existe un parallélisme entre les doses de gonadotrophines utilisées et le taux de grossesses multiples :

Dose d'HMG	Nombre de cycles	% grossesses multiples	% triplés ou plus
150 UI d'HMG	1528	19	3.2
150-225 UI d'HMG	1500	21	4.5

Tableau 20 : Incidence des grossesses multiples dans les cycles d'insémination intra-utérine+ stimulation de l'ovulation selon les doses d'HMG utilisées

Enfin, Hughes, en 1998, dans une étude randomisée contrôlée destinée à la recherche du protocole low-dose de stimulation optimal en insémination intra-utérine, a comparé trois modes d'administration de FSHr chez 63 femmes atteintes d'infertilité inexplicée (89% des cas), d'endométriose (6% des cas) et de pathologie tubaire (5% des cas). Elles ont été randomisées sur 2 cycles successifs entre les trois groupes :

-A (n=21) : 150 UI/j à J4 puis 75 UI/j à J6 et J8

-B (n=21) : 150 UI/j aux J4, 6 et 8

-C (n=21) : 150 UI/j aux J 4, 6, 8 et 10

Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les trois groupes :

	A	B	C
Cycles déclenchés	67%	68%	69%
cycles à > 1 follicule ≥ 15 mm	4.6%	16%	29.6%
Taux de grossesse/cycle (2 cycles)	0	5.4%	0
Hyperstimulation ovarienne	0	0	0

Tableau 21 : Résultats d'insémination intra-utérine selon protocole de stimulation low-dose (d'après Hughes 1998)

L'association citrate de clomiphène (CC) + gonadotrophine a également été proposée, comme par Nuojua-Huttunen en 1999 (50-100 mg de CC de J3 à J7, puis 75-150 UI d'HMG/jour jusqu'au déclenchement), avec des résultats corrects (12.6% grossesse/cycle dont 70.6% de grossesses évolutives ; 13.7% de grossesses multiples).

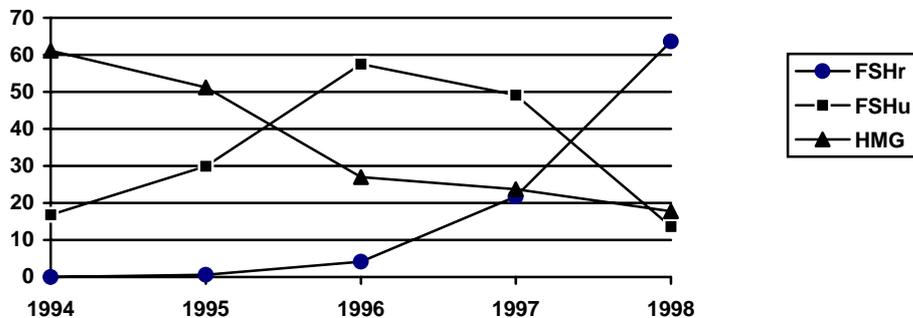
La littérature ne permet donc pas de préciser quel protocole de stimulation doit être spécifiquement utilisé dans les inséminations intra-utérines. Le but est d'atteindre une stimulation paucifolliculaire (jusqu'à 3 follicules). La stimulation peut sans doute être plurifolliculaire en cas de stérilité masculine.

4- Induction en vue d'une procréation médicalement assistée (PMA)

Les procréations médicalement assistées sont beaucoup plus encadrées en France que l'insémination intra-utérine. Le guide des bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP recensent les principales indications de la fécondation in vitro : absolues (absence ou obstruction tubaire bilatérale, azoospermie...) ou relatives (pathologie tubaire, endométriose, insuffisance spermatique, infertilité idiopathique...). Il est recommandé de « la proposer avec discernement, ni trop précocement avant d'avoir mis en œuvre d'autres possibilités thérapeutiques, ni trop tardivement lorsque l'âge de la patiente grèvera considérablement les

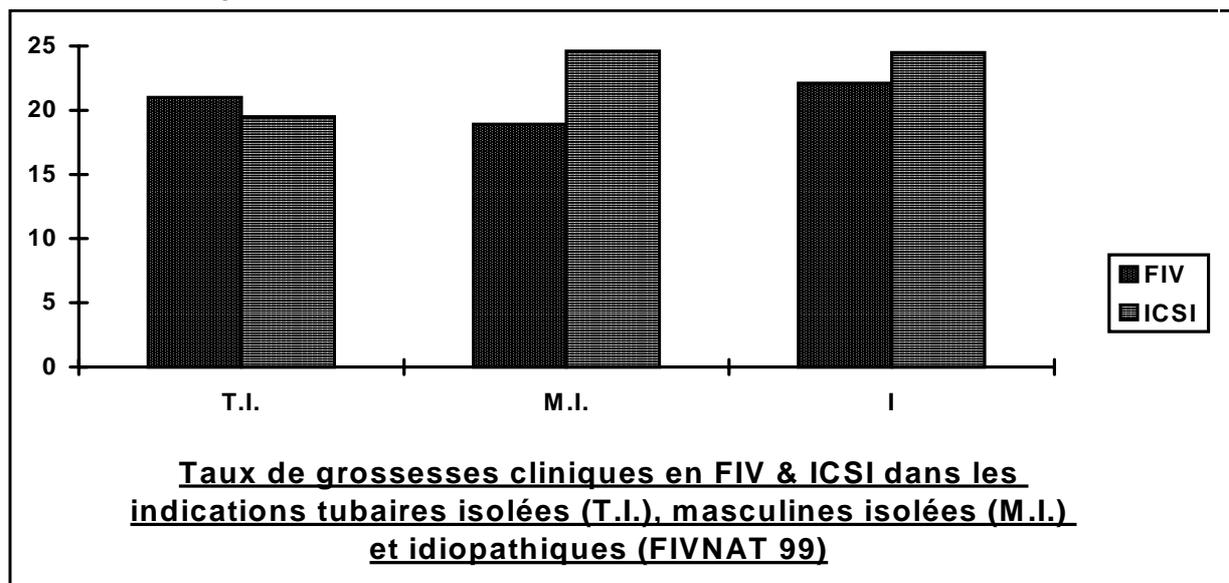
chances de succès». Les résultats sont annuellement analysés globalement dans les statistiques FIVNAT sur la majorité des centres réalisant des AMP en France. Les dernières données publiées sont celles de l'année 1998 (dossier FIVNAT 1999).

On observe une tendance à la généralisation de la stimulation par FSHr sur les dernières années :



Répartition des gonadotrophines en FIV depuis 1994

Les résultats français varient selon les indications



4.1 Quelle gonadotrophine ?

Quatre méta-analyses (Agrawal 2000, Daya 1999 et 2000, Van Wely 2003) et deux revues (Goa 1998, Jennings 1996) existent dans cette indication. Nous disposons par ailleurs de plusieurs études randomisées contrôlées méthodologiquement correctes portant sur l'analyse des résultats et la comparaison de plusieurs gonadotrophines entre elles, sur les divers protocoles utilisables (doses) et sur les complications observées.

Les résultats des 4 méta-analyses en fécondation *in vitro*/ injection intra-cytoplasmique de sperme sont présentés dans le tableau ci-dessous. Elles regroupent des études randomisées contrôlées sélectionnées pour leur qualité méthodologique, réalisées entre 1985 & 97

(Agrawal), 1986 & 90 (Daya 2000), 1993 & 98 (Daya 1999) et 1985 & 2003 (Van Wely). Il faut remarquer que les 3 études sans agonistes du GnRH sont les mêmes dans les 2 premières méta-analyses.

OR grossesse clinique/cycle	FSHr vs HMG Agrawal 2000	FSHr vs HMG Daya 2000	FSHr vs HMG Van Wely 2003	FSHr vs FSHu Daya 1999
Protocoles avec agonistes du GnRH	0.77 (0.58-1.05) 11 études	1.48 (0.94-2.35) n=227 vs n=241 5 études	Protocole court 1.11 (0.77-1.60) 1 étude	1.20 (1.02-1.42) n=1556 vs n=1319 12 études
			Protocole long 1.27 (0.98-1.64) 4 études	
Protocoles sans agonistes du GnRH	2.80 (1.01-7.72) 3 études	3.65 (1.25-10.66) n=58 vs n=81 3 études	0.73 (0.26-2.10) OR grossesse clinique/femme 1 étude	-

Tableau 22 : Résultats des 4 méta-analyses disponibles en fécondation *in vitro*/injection intracytoplasmique de sperme

La revue de Goa a uniquement porté sur la FSH α comparée aux autres gonadotrophines. Elle collige 3 études supplémentaires non intégrées dans les méta-analyses ci-dessus. Les cycles ont tous été associés à une désensibilisation par agonistes du GnRH.

	Nombre de patientes FSH α vs Gonadotrophine	Gonadotrophine comparée à FSH α	Taux de grossesse clinique par cycle
Etude GF 8407 (France)	139/139	FSHp	20/20
Khalaf (GB)	65/215 cycles	FSHp	31/22.5 (/transfert d'embryon)
Reyftmann (France)	58/49	HMG	10/14

Tableau 23 : Résultats des 3 études supplémentaires de la revue de Goa en fécondation *in vitro*

La revue de Jenings relate les résultats de 1990 du registre fécondation *in vitro* américain. Selon les protocoles de stimulation utilisés. A noter que les taux de grossesse clinique et multiple sont ici exprimés par transfert d'embryon et non par cycle.

Protocole	Nombre de cycles	% de cycles avec recueil	Taux de grossesses cliniques/ transfert d'embryon	Taux de naissances /transfert d'embryon	Taux de grossesses multiples/ transfert d'embryon
HMG seule	171	80	26	20	3.3
HMG + agoniste du GnRH	1922	87	20	16	4.5
HMG+FSH	351	61	20	14	4
HMG+FSH +agoniste du GnRH	1726	84	21	17	5.1

Tableau 24 : Résultats du registre de fécondation *in vitro* américain de 1990 (d'après Jennings)

Il existe, dans ce registre, une tendance à l'amélioration des résultats lors de l'adjonction des agonistes du GnRH à l'association HMG+FSH. Il n'y avait pas de recensement de cycles stimulés par FSH seule + agoniste du GnRH.

Plusieurs autres études randomisées contrôlées ont comparé diverses gonadotrophines dans les protocoles de stimulation en fécondation *in vitro*/injection intra-cytoplasmique de sperme. Deux études ont comparé FSHu et FSHp en fécondation *in vitro*/injection intra-cytoplasmique de sperme :

	FSHu		p	FSHp	
Nombre de patientes	Anserini 2000	30		Anserini 2000	30
	Gerli 1999	30		Gerli 1999	30
Nombre d'ampoules	Anserini 2000	32	NS	Anserini 2000	31
	Gerli 1999	28	NS	Gerli 1999	30
Nombre d'ovocytes recueillis	Anserini 2000	7	NS	Anserini 2000	8
	Gerli 1999	11.7	P=0.001	Gerli 1999	9.6
Nombre embryons totaux	Gerli 1999	3.2	NS	Gerli 1999	3.1
Taux de grossesse /cycle	Anserini 2000	20.8	NS	Anserini 2000	21.7
	Gerli 1999	32.5	NS	Gerli 1999	31.6

Tableau 25 : Résultats des 2 essais randomisés contrôlés comparant FSHu et FSHp

Quatre études randomisées contrôlées ont comparé FSHr et HMG en fécondation *in vitro* &/ou injection intra-cytoplasmique de sperme. L'étude de Jansen n'a pas utilisé de désensibilisation préalable.

	HMG	p	FSHr
Nombre de patientes	Strehler 282		Strehler 296
	NgHung-yu2001 20		Ng Hung-yu 2001 20
	Westergaard2001 89		Westergaard 2001 92
	Jansen(sans désensibilisation) 35		Jansen(sans désensibilisation) 54
Nombre d'ampoules de FSH	Strehler 20.21	P<0.001	Strehler 28.69
	NgHung-yu2001 24	NS	Ng Hung-yu 2001 22
	Westergaard2001 32.1	NS	Westergaard 2001 30.1
	Jansen(sans désensibilisation) 18.2	NS	Jansen(sans désensibilisation) 18.8
Nombre d'ovocytes recueillis	Strehler 9.67	P<0.001	Strehler 12.29
	Ng Hung-yu 2001 14	NS	Ng Hung-yu 2001 14.5
	Westergaard 2001 12.3	NS	Westergaard 2001 12.2
	Jansen(sans désensibilisation) 8.3	NS	Jansen(sans désensibilisation) 11.2
Nombre d'embryons totaux	Strehler 5.09	NS	Strehler 5.78
	NgHung-yu2001 8.5	NS	Ng Hung-yu 2001 6.5
	Westergaard 2001 3.9	NS	Westergaard 2001 3.6
	Jansen(sans désensibilisation) 4.4	NS	Jansen(sans désensibilisation) 4.5
Taux de grossesse/cycle C=clinique E=évolutive	Strehler 32.3/transfert d'embryon	NS	Strehler 30.1/transfert d'embryon
	Ng Hung-yu 2001 25	NS	Ng Hung-yu 2001 20
	Westergaard 2001 34	NS	Westergaard 2001 29
	Jansen(ss désensibilisation) C22.9 E17.1	NS	Jansen(ss désensibilisation) C24.1 E22.2
Nombre de grossesses multiples	Strehler 14	NS	Strehler 11
	Ng Hung-yu 2001 40%	NS	Ng Hung-yu 2001 0
	Westergaard 2001 52		Westergaard 2001 33
	Jansen(sans désensibilisation) 2		Jansen(ss désensibilisation) 3*2+2*3

Tableau 26 : Résultats des 4 essais randomisés contrôlés comparant FSHr et HMG

Seul le travail de Strehler, comportant le plus large recrutement, retrouve une différence significative sur le nombre d'ovocytes recueillis en faveur de la FSHr. Cet avantage n'est pas confirmé en terme de taux de grossesse. Il faut noter par ailleurs que ce résultat est obtenu au prix d'une consommation d'ampoules significativement supérieure.

Une étude randomisée ouverte a comparé FSHr et HMGp en fécondation in vitro &/ou injection intra-cytoplasmique de sperme. Elle a été publiée en 2002 sous la coordination de Diedrich par le groupe européen et israélien d'étude de la comparaison ménotropine purifiée-FSHr. Les résultats de ce travail sont présentés dans le tableau suivant.

	HMGp	p	FSHr
Nombre de patientes	373		354
Nombre d'ampoules utilisées	36.9	NS	37
Nombre d'ovocytes recueillis	12.8	0.10	14
Nombre d'embryons totaux	Non disponible		
Taux de grossesse/cycle			
C=clinique	29.6%	NS	25.4%
E=évolutive	26.5%	NS	23.7%
Nombre de grossesses multiples	30 (31.6%)	NS	27 (35.5%)

Tableau 27 : Résultats de l'essai randomisé comparant FSHr et HMGp

Les taux de grossesse évolutive 10 semaines après le remplacement sont similaires dans les 2 groupes. Aucune différence significative n'a été notée entre les 2 produits quant à l'incidence d'HSO, de fausse-couches spontanées, d'effet indésirable et de réactions locales au site d'injection.

Une étude randomisée ouverte a comparé FSHr et FSHu en fécondation in vitro &/ou injection intra-cytoplasmique de sperme. Elle a été publiée en 2002 par Selman. Les résultats de ce travail sont présentés dans le tableau suivant.

	FSHu	p	FSHr
Nombre de patientes	133		134
Nombre d'ampoules utilisées	51.7	NS	60.5
Nombre d'ovocytes recueillis	8.7	NS	8.9
Nombre d'embryons totaux	Non disponible		
Taux de grossesse/cycle			
C=clinique	46.5%	NS	36.8%
E=évolutive	39.7%	NS	30.8%
Nombre de grossesses multiples	18 (29.5%)	NS	11 (22.4%)

Tableau 28 : Résultats de l'essai randomisé comparant FSHr et FSHu
(résultats significatifs en gras)

Les taux de grossesse évolutive sont similaires dans les 2 groupes. Aucune différence significative n'a été notée entre les 2 produits quant à l'incidence d'HSO, de fausse-couches spontanées, de taux d'annulation.

Six études randomisées contrôlées, dont l'étude française du French Multicenter Trialists (Frydman), ont comparé la FSHp (actuellement indisponible sur le marché français) et la FSHr. L'étude française (n=116) et l'étude de Bergh (n=102), aux gros effectifs, retrouvent un avantage de la FSHr sur la FSHp sur le nombre d'ovocytes et d'embryons recueillis, avec moins d'ampoules utilisées, mais cet avantage ne se répercute pas sur le taux de grossesse obtenu avec transfert d'embryon frais. L'étude de Schats retrouve un avantage de la FSHr sur le nombre d'ovocytes mais pas d'embryons recueillis. Dans l'étude de Bergh, le nombre d'embryons congelés est supérieur avec la FSH r par rapport à la FSHp (1.7 vs. 3.2 ; p<0.0001). .

	FSHp		p	FSHr	
Nombre Ampoules FSH	Balasz (n=30)	31.5	NS	Balasz (n=30)	32.5
	Bergh (n=102)	31.9		P<.0001	Bergh (n=119)
	Franco (n=60)	25.3	NS	Franco (n=60)	25.5
	Frydman (n=116)	40.7	P=.0001	Frydman (n=130)	27.6
	Hoomans (n=82)	28.5	NS	Hoomans (n=83)	29.7
	Schats (n=249)	24.3	P<.0002	Schats (n=247)	22.6
% annulation de cycle	Hoomans	13.4	NS	Hoomans	15.7
Nombre Ovocytes recueillis	Balasz	10.3	NS	Balasz	9.9
	Bergh	7.6	P<.0001	Bergh	12.2
	Franco	10.5	NS	Franco	10.7
	Frydman	8.8	P=.002	Frydman	11
	Hoomans	9.8	NS	Hoomans	8.9
	Schats	11.4	P<0.002	Schats	13.1
Nombre d'embryons totaux	Balasz	4.8	NS	Balasz	5.1
	Bergh	4.7	P<.0001	Bergh	8.1
	Franco	5.5	NS	Franco	6.3
	Frydman	3.5	P=.0001	Frydman	5
	Hoomans	5.9	NS	Hoomans	6.5
	Schats	4.8	NS	Schats	4.3
Taux de grossesse/cycle C=clinique E=évolutive	Balasz	23	P=0.1	Balasz	40
	Bergh	C 37	NS	Bergh	C 45
		E 32	NS		E 34
	Franco	C31.7	NS	Franco	C36.7
		E26.6	NS		E35
	Frydman	C27.3	NS	Frydman	C23
		E18	NS		E18
	Hoomans	C33.2	NS	Hoomans	C38.6
		E28.3	NS		E30.2
	Schats	C20.1	NS	Schats	C25.1
		E17.3	NS		E22.7
	Nombre de grossesses multiples	Balasz	3	NS	Balasz
Bergh		25%	Bergh		42%
Franco		7J/23	Franco		4J5T/35
Frydman		36%	Frydman		40%
Schats		38%	Schats		25.8%

Tableau 29 : Résultats des 6 essais randomisés contrôlés comparant FSHr et FSHp

Une étude en simple aveugle (Gordon) a comparé sur le 1^o cycle de FIV les résultats sur un petit nombre de femmes réparties de façon randomisée entre FSHr β , FSHu et 2 types d'HMG contenant soit 25, soit 75 UI de LH par ampoule de 75 UI. Les résultats de cette étude à la méthodologie cependant discutables figurent dans le tableau ci-dessous.

	HMG 25	HMG 75	FSHu	FSHr β
Nombre de patientes	30	29	30	39
Nombre d'ampoules utilisées	27	24	27	27
Nombre d'ovocytes recueillis	9	10	11	12
Nombre d'embryons totaux	Non disponible			
Taux de grossesse/cycle				
C=clinique	27%	38%	13%	28%
E=évolutive	20%	31%	7%	23%

Tableau 30 : Résultats de l'essai (Gordon) comparant HMG, FSHu et FSHr β

Aucune différence significative n'a été observée entre les 4 groupes sur les paramètres étudiés.

Enfin, deux études randomisées contrôlées ont comparé entre elles les 2 FSHr disponibles α & β en fécondation *in vitro* après down régulation par buséreline en protocole long. Tulppala a étudié deux sous-groupes selon la dose de départ de FSHr (150 & 300 UI/jour).

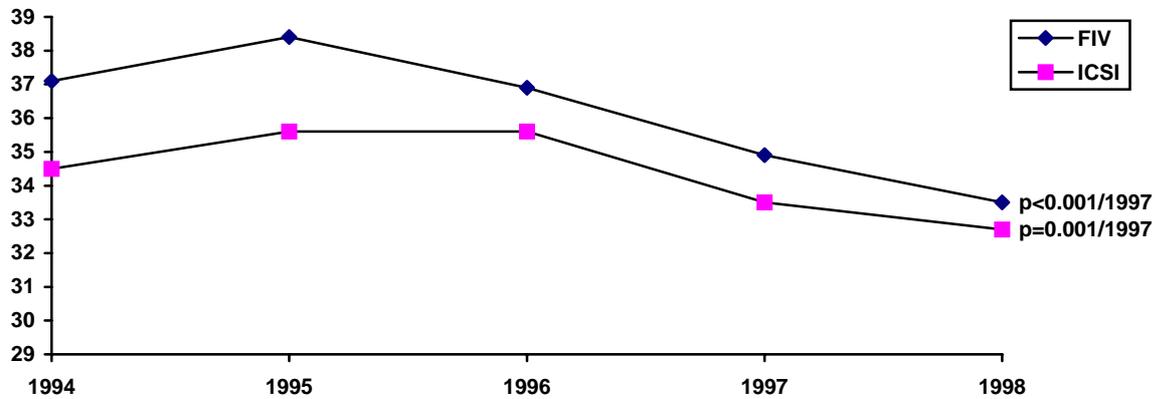
	FSHr α		p	FSHr β	
Nombre d'ampoules de FSH	150UI/j		NS	150UI/j	
	Brinsden (n=22)	17.8		Brinsden (n=22)	17.8
	Tulppala (n=164)		NS	Tulppala (n=158)	
		23.2			22.5
Nombre d'ovocytes recueillis	300UI/j		NS	300UI/j	
	Brinsden (n=22)	12.1		Brinsden (n=22)	12.3
	Tulppala (n=164)		NS	Tulppala (n=158)	
		13			12.4
Nombre d'embryons totaux	Tulppala (n=8)		NS	Tulppala (n=14)	
		45.5			48
	150UI/j		NS	150UI/j	
	Brinsden (n=22)	6.4		Brinsden (n=22)	6.5
Tulppala (n=164)		NS	Tulppala (n=158)		
	6			6	
Taux de Grossesse/cycle (%)	300UI/j		NS	300UI/j	
	Brinsden (n=22)	C31.8		Brinsden (n=22)	C27.3
	Tulppala (n=164)		NS	Tulppala (n=158)	
		E ?			E ?
C=clinique	dont E88.5		dont E90.4		
E=évolutive	Tulppala (n=8)		NS	Tulppala (n=14)	
		0			C16.7
				E16.7	

Tableau 31 : Résultats des 2 essais randomisés contrôlés comparant FSHr α et FSHr β

Sur ces deux travaux, il n'y a aucune différence significative entre les 2 types de FSHr pour ce qui est des résultats en terme de grossesse.

4.2 Quelle dose ?

Le dossier FIVNAT montre une tendance à la diminution du nombre d'ampoules de FSH utilisées avec les années :



Evolution du nombre moyen d'ampoules de FSH/cycle utilisées en FIV & ICSI de 1994 à 1998 (FIVNAT 1999)

Out a mené en 1999 une étude randomisée contrôlée ayant pour but de comparer les résultats obtenus avec une dose fixe de Puregon, 100 ou 200 UI par jour, en fécondation in vitro ou injection intra-cytoplasmique de sperme. 101 femmes ont reçu 100 UI par jour, 98 en ont reçu 200 UI. Les résultats sont résumés dans le tableau 29.

	100 UI/j FSHr β	p	200 UI/j FSHr β
Dose totale de FSH	1114	p<0.001	1931
Nombre ovocytes recueillis	6.2	p<0.001	10.6
Nombre embryons	4.1	p<0.001	6.4
Taux de grossesse/cycle (%)	C=24.7	NS	C=23.3
C=clinique	E=15.8	NS	E=22.3
E=évolutive			
% d'annulation de cycles			
Pour non-réponse	23.7		3
Pour syndrome d'hyperstimulation ovarienne	0		61.2

Tableau 32 : Résultats selon la dose de Purégon^o administrée (Out, 1999)

Aucune différence en terme de taux de grossesse n'a pu être mise en évidence dans ce travail.

4.3 Études tenant compte des embryons congelés

Trois études prennent en compte dans l'analyse comparative des résultats selon les gonadotrophines les embryons congelés.

Taux de grossesse évolutive /cycle	Résultats sans tenir compte des embryons congelés		Résultats en tenant compte des embryons congelés	
	FSHu	FSHr α	FSHu	FSHr α
Out & coll., 1995	18.2	22.2	20.4	25.7 (p=0.05)
Out & coll., 1997 Analyse combinée de 3 essais prospectifs comparatifs, randomisés, multicentriques	FSHu	FSHr β	FSHu	FSHr β
	17.9	22.9 (p=0.039)	19.9	26.3 (p=0.011)
Tulppala M. & coll., 1999	FSHr α 150UI/j	FSHr β 150UI/j	FSHr α 150UI/j	FSHr β 150UI/j
	33.5	32.9	35.4	37.7 (NS)

Tableau 33 : Résultats selon la prise en compte ou pas des embryons congelés

Les 2 études comparant FSH urinaire et recombinante montrent de meilleurs résultats avec la FSH recombinante, lorsque sont pris en compte dans les calculs de taux de grossesse évolutive les embryons congelés. Il ne semble pas y avoir de différence significative entre FSHr α et FSHr β .

4.4 Le cas des mauvaises répondeuses

C'est l'une des difficultés en AMP du fait de leur faible production d'ovocytes, mais aussi parce que leurs taux de grossesses en cycles naturels sont inférieurs (Scott, 1996). La définition des mauvaises répondeuses est variable : ≤ 3 follicules malgré une stimulation agressive, taux d'E2 (estradiol) < 500 pg/ml. Scott évalue leur fréquence à environ 18% de ses patientes. Le taux élevé de FSH au 3^o jour du cycle permet de détecter ces patientes. L'évaluation de la réserve ovarienne peut se faire par le test au citrate de clomiphène : il consiste à mesurer la FSH basale à J3 du cycle, et à nouveau à J10 du même cycle, après administration de 100 mg/jour de citrate de clomiphène entre J5 et J9. Les normes de ces 2 tests varient selon les équipes et démontrent l'importance d'une évaluation propre à chaque centre avant d'utiliser ces tests :

Auteur	Test	Seuil de FSH (UI/l)
Scott	FSH de base	25
Pearlstone		25
Navot	Test au citrate de clomifène	26
Tanbo		12
Loumaye		13
Scott		10

Tableau 34 : Variabilité des seuils de FSH selon les équipes (d'après Scott, 1996)

Les principales réponses thérapeutiques publiées dans la littérature sont l'utilisation de la FSHr, l'augmentation des doses de gonadotrophines et la down régulation par agonistes du GnRH qui sera débattue dans la section suivante.

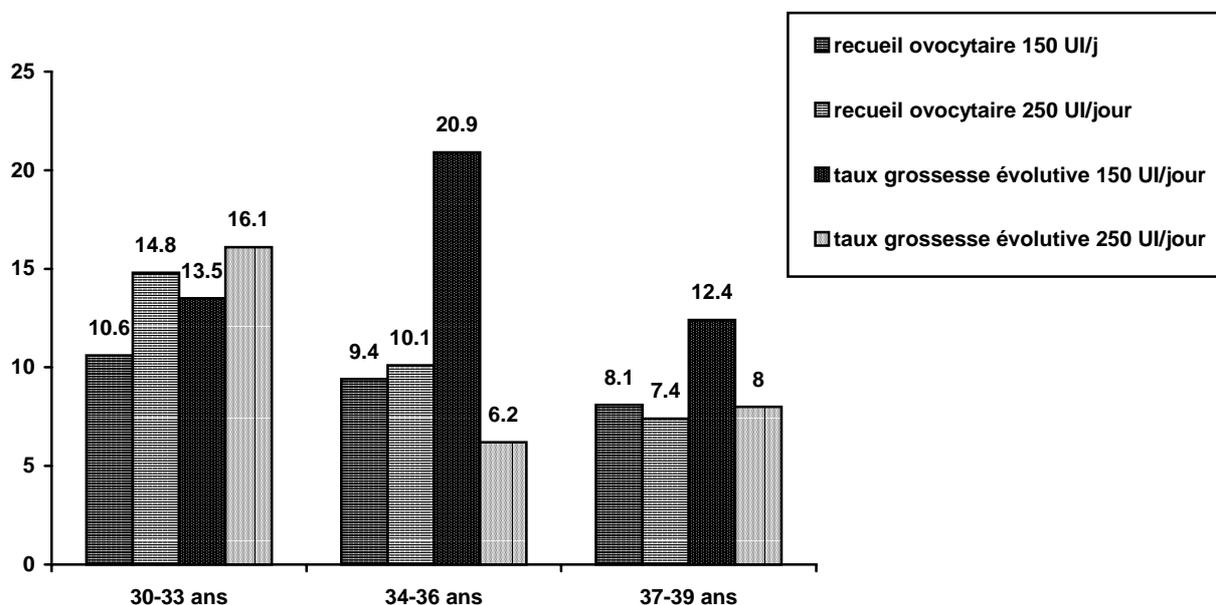
L'étude FIVNAT 1999 a individualisé le sous-groupe de femmes à pronostic défavorable (âge > 40 ans, ou avec ovulation anormale). Les résultats pour le 1^o cycle, sont les suivants :

	Sous-groupe favorable					Sous-groupe défavorable				
	FSHr	FSHu	HMG	significativité		FSHr	FSHu	HMG	Significativité	
Effectif	713	1456	2169	r/u	r/HMG	2679	6649	6202	r/u	r/HMG
Nombre d'ampoules de FSH	30.6	34.5	35.3	0.001	0.001	31.6	36.5	37.9	0.001	0.001
Ovocytes recueillis	9.9	11	9.9	0.001	NS	8.9	9.9	8.4	0.001	0.001
Taux de grossesses /ponction (%)	32.1	28.3	28	NS	0.04	22	20.9	19.2	0.1	0.05

Tableau 35 : Résultats FIVNAT 1999, dans le sous-groupe de femmes à pronostic favorable ou défavorable

De Placido a administré, dans un protocole strictement identique, de la FSHr à 28 patientes mauvaises répondeuses à de la FSHp, dans un cycle antérieur. La dose initiale de 300 UI/jour a commencé à J2. Il a ainsi augmenté de façon significative les concentrations d'E2 (606 pg/ml vs 443 ; p=0.002), le nombre d'ovocytes matures (2.4 vs 1.7 ; p=0.01) et le taux de fécondation (73% vs 53.3% ; p=0.04). Quatre grossesses ont été obtenues avec la FSHr. Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée permettant, à l'heure actuelle de confirmer la tendance révélée dans ce travail.

L'augmentation logique des doses de gonadotrophines ne semble pas donner les résultats escomptés (RCOG, 1997). Il est en effet observé de plus nombreux follicules et des taux d'E2 supérieurs mais sans amélioration des taux de grossesses. Out a mené en 2000 une étude randomisée contrôlée comparant l'effet de l'administration à doses fixes de 150 ou 250 UI/jour de FSHr β à 138 femmes de 30 à 39 ans avant fécondation in vitro ou injection intracytoplasmique de sperme, résultats qui confirment les données précédentes de la littérature.



L'augmentation des doses de FSHr β ne compense pas la baisse des résultats liés à l'âge.

5- Complications des gonadotrophines

Plusieurs revues sont disponibles sur le sujet (Ron-El 1993, Schenker 1994, Derman 1994, Jacobs 1998).

5.1 Les réactions locales et générales

L'utilisation clinique de gonadotrophines par voie intra-musculaire ou sous-cutanée peut conduire à des réactions au point d'injection, telles qu'ecchymoses, douleur, rougeur, gonflement et prurit, pour la plupart modérées et transitoires. Rarement, des réactions générales ont été observées.

Les autres effets indésirables colligés dans les études réalisées chez les femmes anovulatoires normogonadotropes (groupe IIa de l'OMS) sont présentés dans le tableau 32.

	Ng Hung-yu 1998		Coelingh Benninck 1998		Yarali 1999		Hédon 1998	
	FSHu	FSHp	FSHu	FSHrβ	FSHu	FSHrα	FSHrα Faibles doses	FSHrα Conven- tionnel
Nombre de cycles	10	10	105	67	16	35	42	46
Fausse-couche spontanée (% des grossesses)	0	10	32	31	15.4	25	7.1	11.1
Grossesses multiples (% des grossesses)	0	0	?	10	23	0	14.3	19.6
Grossesse extra- utérine (% des grossesses)	0	0	0	0	0	0	0	0
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (% du total des patientes)	12	0	4.5	7.6	0	0	2.4	2.2

Tableau 37 : Effets indésirables de l'induction de l'ovulation par gonadotrophines chez les patientes anovulatoires normogonadotropes (groupe IIa de l'OMS)

5.2 L'hyperstimulation ovarienne (HSO)

La possibilité de survenue d'une hyperstimulation ovarienne sous gonadotrophines doit être prise en compte. Plusieurs facteurs de risque d'hyperstimulation ovarienne ont été individualisés dans les 2 revues de Beerendonk (1998) et Schenker (1999) :

- âge < 35 ans
- Minceur
- syndrome des ovaires polykystiques
- Taux d'E2 très élevé
- Nombre de follicules trop important à l'échographie folliculaire
- Résistance intra-ovarienne faible au doppler
- Supplémentation par hCG en phase lutéale
- Grossesse

L'hyperstimulation ovarienne induit une augmentation brutale de la perméabilité vasculaire avec création secondaire d'un exsudat extra vasculaire massif. L'accumulation primaire de cet exsudat dans la cavité péritonéale est à l'origine d'une ascite riche en protéines, d'une hémococoncentration avec hyperaldostéronisme secondaire et éventuelle rétention sodée (Whelan III, 2000). Les premiers symptômes d'une hyperstimulation ovarienne se traduisent par des douleurs de la région abdominale basse, qui peuvent être associées à des nausées, vomissements et prise de poids. L'hyperstimulation ovarienne est cliniquement classée en trois stades (Gregory, 1999, McElhinney, 2000) :

Stade léger

- Grade 1 inconfort et distension abdominale
Grade 2 grade 1 + nausées, vomissements &/ou diarrhée ;
 ovaires augmentés de volume (5-12 cm)

Stade modéré

Grade 3 critères du stade léger + présence échographique d'ascite

Stade sévère

Grade 4 critères du stade modéré + ascite clinique &/ou hydrothorax avec dyspnée

Grade 5 grade 4 + hypovolémie, hyperviscosité sanguine, hypercoagulabilité et insuffisance rénale fonctionnelle

Ces manifestations peuvent avoir lieu précocement (3-7 jours après l'administration d'hCG), ou tardivement (12-17 jours après l'hCG).

Si les symptômes mentionnés ci-dessus surviennent, un examen médical et échographique approfondi devra être pratiqué. Lorsque la réponse ovarienne est excessive, le traitement par gonadotrophines devra alors être suspendu et le traitement par hCG pour induire l'ovulation ne devra pas être administré (Brinsden, 1995). Cela réduira les risques de développement d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. La mise en œuvre de protocoles d'atresie contrôlée des follicules ou « coasting » peut aussi être proposée (Dechaud, 2000). Plusieurs agents pharmacologiques ont également été proposés : immunoglobulines IV, albumine IV, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, glucocorticoïdes (Gregory, 1999).

Abramov (1998) a effectué le suivi obstétrical de 163 patientes ayant présenté une hyperstimulation ovarienne sévère en cours de fécondation in vitro. Les taux de grossesse clinique (73.2%), de grossesse multiple (57.7%), de fausse-couche (29.8%), de prématurité (44%), d'hypotrophie néonatale (62.1%), d'HTA gravidique (13.2%) et de diabète gestationnel (5.9%) sont très majorés par rapport aux grossesses sans hyperstimulation ovarienne.

5.3 Les fausses couches spontanées

Les taux de fausses-couches spontanés sont comparables à ceux retrouvés chez des femmes présentant d'autres problèmes de fertilité. Le syndrome des ovaires polykystiques pourrait être un facteur de risque de fausse couche spontanée (Wang, 2001). Une grossesse ectopique peut survenir chez les femmes ayant des antécédents de pathologie tubaire. La fréquence des fausses couches spontanées en fécondation in vitro varie de 20 à 30 % contre 10-15% en cycles spontanés. Ce résultat a été infirmé par le suivi de cohorte de Pezeshki (2000). Un saignement double le risque d'avortement spontané. Le taux élevé de LH du syndrome des ovaires polykystiques a pu être incriminé dans la survenue de fausses-couches. Dans les cas de femmes normogonadotropiques, le résultat inverse a été décrit par Westergaard (2000). L'administration itérative d'hCG en début de grossesse chez les femmes à risque d'insuffisance lutéale pourrait significativement augmenter le risque de fausse-couche (Blumenfeld, 1992).

5.4 Les grossesses multiples

Les grossesses multiples sont des grossesses à haut risque qui peuvent être à l'origine de prématurité, de pré-éclampsie, d'anémie, d'hémorragies du post-partum, de troubles de la croissance intra-utérine, d'une augmentation de la morbidité néonatale et de la mortalité néonatale et infantile (ESHRE Capri Workshop Group, 2000). La mortalité périnatale est en effet 4 fois supérieure chez les jumeaux et 6 fois supérieure chez les triplets que chez les

singletons. Les complications périnatales incluent un retard cérébral et des troubles de l'apprentissage.

L'incidence des grossesses multiples est plus élevée dans les cycles stimulés par gonadotrophines qu'en conception naturelle. Cependant, la majorité de ces grossesses multiples est gémellaire.

Dans l'étude clinique initiale du Gonal-F, le groupe de patientes anovulatoires a été traité avec Gonal-F selon le protocole « faible dose », c'est-à-dire avec une dose de départ de 75 UI de FSH/jour, maintenue pendant 14 jours, sauf si la maturité folliculaire était obtenue avant ce délai. Si aucune réponse n'était obtenue après 14 jours à la posologie de 75 UI de FSH/jour, la dose quotidienne de FSH était augmentée de 37,5 UI de FSH. Chaque augmentation successive de dose n'était effectuée qu'après 7 jours de traitement, quelle que soit la posologie, et l'augmentation ne dépassait pas 37,5 UI de FSH à chaque fois. Cent dix patientes ont été traitées avec Gonal-F, correspondant à un total de 252 cycles. Une HSO a été rapportée (0,4 %). 8 % des grossesses cliniques et 6 % des naissances obtenues étaient multiples.

Les grossesses multiples sont malheureusement en augmentation régulière (Evans, 1995). La prévention est le moyen le plus sûr de diminuer les taux de grossesses multiples. Elle passe par une diminution des doses de gonadotrophines utilisées, ou l'utilisation de protocoles low-dose en cas de syndrome des ovaires polykystiques. Gleicher (2000), par l'analyse de 3347 cycles consécutifs chez 1494 femmes infertiles, a montré que le jeune âge (28 ans vs 33 ans ; $p=0.008$), un pic d'E2 ≥ 1385 pg/ml (OR=1.9 ; IC 1.3-2.8) et un nombre de follicules ≥ 7 (OR=2.1 ; IC 1.2-3.9) constituent des facteurs de risque de grossesse multiple. Si le recrutement amène plus de 3 follicules, le cycle peut être converti en fécondation in vitro ou annulé avec interdiction de rapports sexuels.

En insémination intra-utérine, Pasqualotto a individualisé en 1999 certains facteurs de risque spécifiques : pic d'E2 > 583 pg/ml et amplitude latérale de la tête des spermatozoïdes $> 4\mu\text{m}$. En fécondation in vitro, le risque de grossesse multiple est lié au nombre d'embryons transférés in utero.

5.5 La maladie thromboembolique

Dans les cas sévères mais rares de syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec forte hypertrophie des ovaires, on peut observer des complications thromboemboliques. Ces dernières peuvent aussi, mais très rarement, apparaître indépendamment d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Dans de rares cas, des thromboembolies artérielles ont été associées au traitement par HMG ou FSHr. De multiples accidents vasculaires (veineux à 75%) cérébraux ou sous-claviers préférentiellement (60% du total des accidents vasculaires cérébraux pendant AMP sont situés dans la partie supérieure du corps) ont été décrits en cours ou au décours de stimulations de l'ovulation (El Sadek, 1998 ; Yoshii, 1999 ; Lamon, 2000, Loret de Mola, 2000). Les facteurs favorisants pourraient être l'hyperœstrogénie, des anomalies de la coagulation (Baumann, 2000) et la stase veineuse des membres inférieurs induite par l'augmentation de volume des ovaires. L'hyperstimulation ovarienne est un facteur de risque supplémentaire par le biais de l'hypovolémie et de l'hémoconcentration secondaire, de l'immobilisation, voire de l'ascite. La prévalence de maladie thromboembolique en cas d'hyperstimulation ovarienne est estimée à 1/128, soit 1/2560 à 6400 cas d'AMP. Les femmes présentant des facteurs de risque généralement reconnus de

thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère (indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$) ou une thrombophilie familiale, peuvent présenter un risque augmenté d'évènements thromboemboliques veineux ou artériels, au cours ou après traitement par les gonadotrophines. Chez ces femmes, les bénéfices d'un traitement par FIV doivent être comparés avec les risques. On doit noter d'autre part que la grossesse elle-même expose aussi à un risque augmenté de thrombose.

La prévention de ce syndrome passe par la mise en route d'une héparinothérapie systématique en cas d'hyperstimulation ovarienne. Il convient également de pratiquer un monitoring méticuleux de la stabilité hémodynamique, du profil électrolytique et de la coagulation, et de procéder à un remplissage correct pour éviter l'hémoconcentration et l'oligurie.

5.6 Le risque de cancer de l'ovaire

Le cancer ovarien est le sixième cancer féminin en fréquence. Environ 1 femme de moins de 40 ans sur 424 développe un cancer de l'ovaire. En 1994, on a estimé qu'il était la cause de 5% des décès par cancer chez la femme (Meirow). Les tumeurs ovariennes sont majoritairement épithéliales. Elles peuvent être invasives (âge moyen 60 ans) ou « borderline » (âge moyen 40 ans). Les facteurs prédisposants retrouvés dans la littérature sont : l'ovulation « incessante », des taux élevés de gonadotrophines, une prédisposition génétique, certains carcinogènes chimiques (Beltsos).

Les gonadotrophines induisent une ovulation « incessante » et des taux plasmatiques élevés de gonadotrophines. La première grande étude rapportant une possible association entre cancer de l'ovaire et traitements médicamenteux de l'infertilité fut la méta-analyse d'études cas-contrôles de Whittemore publiée en 1992. Parmi les femmes ayant eu des traitements médicamenteux de l'infertilité, le risque relatif de cancer ovarien était de 3 par rapport aux femmes sans antécédent d'infertilité. Dans le sous-groupe des nullipares, ce risque était augmenté à 27. Plusieurs travaux contradictoires ont été publiés depuis (Klip). Deux études cas-contrôles ont analysé le lien HMG-cancer invasif de l'ovaire. Shushan (1996) et Mosgaard (1997) respectivement sur 200 et 684 cas versus 408 et 1721 contrôles ont évalué ce risque relatif à 3.19 (IC=0.86-11.82) et 0.8 (IC= 0.2-3.7). Venn, dans une étude de cohorte de 1999, a évalué à 1.14 (IC=0.16-8.10) le risque relatif de cancer de l'ovaire après exposition aux HMG. Le travail le plus récent sur le sujet est celui de Ness (2002). Elle a réalisé une analyse poolée des études cas-contrôles publiées, colligeant ainsi 5207 cas et 7705 contrôles. Chez la femme nulligravide, le délai d'infertilité de 5 ans augmente déjà en lui-même le risque de cancer ovarien de 2.67 (IC=1.91-3.74), par rapport aux femmes ayant moins de 1 an d'infertilité. Chez les femmes nullipares, ni l'utilisation d'un quelconque traitement de la stérilité (Odd ratio (OR)=1.60 ; IC=0.90-2.87), ni une durée de traitement de plus de 12 mois (OR=1.54 ; IC=0.45-5.27) n'est associé avec une augmentation du risque de cancer de l'ovaire. La littérature ne permet donc pas de conclure à l'augmentation du risque de cancer invasif de l'ovaire après traitement par gonadotrophines. Il convient par ailleurs de prendre en compte le fait que le sous-groupe des patientes traitées par gonadotrophines correspond à celles ayant eu un échec préalable du citrate de clomiphène, et donc à celles ayant eu des traitements médicamenteux de l'infertilité sur la plus longue période (Shushan, 2000).

Concernant les tumeurs borderline de l'ovaire, Shushan, dans son étude cas-contrôle de 1996, retrouvait un risque relatif significatif de 9.38 (IC=1.66-52.08) après utilisation d'HMG. Mosgaard en 1998, publiait des résultats contraires dans une étude du même type avec un risque relatif retrouvé à 0.91 (IC=0.14-6.13) chez la nullipare et 1.43 (IC=0.28-7.19) chez la

multipare. Dans l'analyse des études cas-contrôles de Ness, l'utilisation de traitement de la stérilité chez la nulligrade est associée de façon juste significative à une augmentation de l'incidence des tumeurs border line de l'ovaire (OR= 2.43 ; IC= 1.01-5.88). Des travaux supplémentaires sont donc nécessaires pour conclure définitivement sur le lien gonadotrophines-tumeur borderline de l'ovaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Abboud P., Delépine B. & coll., Hyperstimulation contrôlée dans les inséminations intra-utérines : protocole HMG-hCG (à propos de 204 cycles), *Contracept. Fertil. Sex.*, 1997, 25: 463-69
- Aboulghar M.A., Mansour R.T. & coll., Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome, *Fertil. Steril.*, 1996, 66 : 757-60
- Abramov Y., Elchalal U. & coll., <obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome : a multicenter study, *Fertil. Steril.*, 1998, 70: 1070-6
- Agrawal R., Holmes J. & coll., Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles : a meta-analysis, *Fertil. Steril.*, 2000, 73: 338-43
- Andoh K., Mizunuma H. & coll., A comparative study of fixed-dose, step-down and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, 1998, 70: 840-6
- Anserini P., Costa M ; & coll., A prospective randomized, controlled clinical study of a new subcutaneous, purified, urinary preparation for controlled ovarian hyperstimulation in in vitro fertilization, *Gynecol. Endocrinol.*, 2000, 14: 75-80
- Arroyo A., Laughlin G.A. & coll., Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome : influence of adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82: 3728-33
- Balash J., Fabregues F. & coll., Follicular development and hormonal levels following highly purified or recombinant follicle-stimulating hormone administration in ovulatory women undergoing ovarian stimulation after pituitary suppression for in vitro fertilization : implications for implantation potential, *J. Ass. Reprod. Genet.*, 2000, 17: 20-27
- Balen A.H., Polycystic ovary syndrome : medical or surgical treatment ? *In* : Templeton A., Cooke I. & O'Brien P.M.S. (Eds) Evidence-based fertility treatment. London : RCOG Press, 157-77, 1998
- Barbieri R.L., Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 183: 1412-8
- Baumann P., Diedrich K., Thromboembolic complications associated with reproductive endocrinologic procedures, *Hematol/Oncol. Clin. North Am.*, 2000, 14: 431-43
- Beerendonk .C.M., van Dop P.A. & coll., Ovarian hyperstimulation syndrome : facts and fallacies, *Obstet. Gynecol. Survey*, 1998, 53: 439-49
- Belaisch-Allart J., Mayenga J.M. & coll., Comment optimiser les chances de succès des inséminations artificielles avec sperme du conjoint : résultats et limites, *La lettre du gynécologue*, 2000, 252 : 35-42
- Beltsos A.N., Odem R.R., Ovulation induction and ovarian malignancy, *Sem. Reprod. Endocrinol.*, 1996, 14 : 367-74
- Berg U., Brucker C. & coll., Effect of motile sperm count after swim-up on outcome of intrauterine insemination, *Fertil. Steril.*, 1997, 67: 747-50
- Bergh C., Howles C.M. & coll., Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH ; Gonal-F®) : results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques, *Hum. Reprod.*, 1997, 12: 2133-39
- Blumenfeld Z., Ruach M., Early pregnancy wastage : the role of repetitive human chorionic gonadotropin supplementation during the first 8 weeks of gestation, *Fertil. Steril.*, 1992, 58: 19-23
- Brinsden P., Wada I ; & coll., Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 102 : 767-72

- Brinsden P., Akagbosu F. & coll., A comparison of the efficacy and tolerability of two recombinant human follicle-stimulating hormone preparations in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer, *Fertil. Steril.*, 2000, 73: 114-6
- Bry-Gauillard H., Coulondre S. & coll., Bénéfices et risques de la stimulation ovarienne en vue d'inséminations intra-utérines, *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2000, 28 : 820-31
- Clark A.M., Thornley B. & coll., Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum. Reprod.*, 1998, 13: 1502-05
- Coelingh Benninck H.J.T., Fauser B.C. & coll., Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH ; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation : a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized clinical trial. *Fertil. Steril.*, 1998, 69: 19-25
- Cohlen B.J., Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation, *In* : Templeton A., Cooke I. & O'Brien P.M.S. (Eds) Evidence-based fertility treatment. London : RCOG Press, 205-216, 1998a
- Cohlen B.J., Te Velde E.R. & coll., Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility, *Hum. Reprod.*, 1998b, 13: 1553-8
- Cohlen B.J., Vandekerckhove P. & coll., Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men (Cochrane Review). *In* : The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford : Update Software.
- Crosignani P.G., Bianchedi D. & coll., Management of anovulatory infertility. *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 108-119
- Daya S., Gunby J., Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction, *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 2207-15
- Daya S., Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles, (Cochrane Review). *In* : The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford : Update Software.
- Daya S., Ledger W. & coll., Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK, *Hum. Reprod.*, 2001, 16 : 2563-69
- Dechaud H., Anahory T. & coll., Le «coasting : une réponse à la stimulation ovarienne excessive, *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2000, 28 : 115-9
- De Placido G., Alviggi C. & coll., Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone, *Hum. Reprod.*, 2000, 15: 17-20
- Derman S.G., Adashi E.Y., Adverse effects of fertility drugs, *Drug Safety*, 1994, 11: 408-21
- Devroey P., Recombinant vs. urinary gonadotropins. *In* : Filicori M., Flamigni C. (Eds), Treatment of infertility : the new frontiers Bologna, Italy, 153-7, 1998
- Dewailly D., Merlen E. & coll., La prise en charge des troubles métaboliques du syndrome des ovaires polymicrokystiques, *Reprod. Hum. & Horm.*, 2001, 14 ; 107-13
- Diedrich K., The european and israeli Study Group on highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone, Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles : a randomized, comparative trial, *Fertil. Steril.*, 2002, 78 : 520-8
- El Sadek M.M., Amer M.K. & coll., Acute cerebrovascular accidents with severe ovarian hyperstimulation syndrome, *Hum. Reprod.*, 1998, 13: 1793-5
- ESHRE Capri Workshop Group, Multiple gestation pregnancy, *Hum. Reprod.*, 2000, 15: 1856-61

- Evans M.I., Littmann L. & coll., Evolving patterns of iatrogenic multifetal pregnancy generation : implications for aggressiveness of infertility treatments, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 172 : 1750-5
- Franco J.G., Baruffi R.L.R. & coll., A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH, *Gynecol. Endocrinol.*, 2000, 14 : 5-10
- Franks S., White D.M., Gonadotrophin regimens, *In* : Templeton A., Cooke I. & O'Brien P.M.S. (Eds) Evidence-based fertility treatment. London : RCOG Press., 178-87, 1998
- Frydman R., Howles C.M. & coll., A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH ; Gonal-F^o) with highly purified urinary FSH (Metrodin^oHP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection, *Hum. Reprod.*, 2000, 15: 520-5
- Gallot-Lavallée, P., Ecochard R., Citrate de clomiphène ou HMG : quelle stimulation ovarienne choisir avant inséminations intra-utérines ? Les apports d'une méta-analyse, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1995, 23: 115-21
- Galtier-Dereure F., Pujol P. & al., Choice of stimulation in polycystic ovarian syndrome : the influence of obesity, *Hum Reprod.*, 1997 12: 88-96
- Gerli S., Perino M. & coll., Ovarian stimulation using a new highly purified urinary FSH : a prospective randomized clinical study, *Clin. Exp. Obst. & Gyn.*, 1999, 26: 93-94
- Gleicher N., Oleske D.M. & coll., Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins, *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343: 2-7
- Goa K.L., Wagstaff A.J., Follitropin alpha in infertility. A review, *Biodrugs*, 1998, 9: 235-60
- Gordon UD, Harrison RF & coll., A randomised prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome, *Fertil. Steril.*, 2001, 75 : 324-31
- Gregory W.T., Patton P.E., Isolated pleural effusion in severe ovarian hyperstimulation : a case report, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 180 : 1468-71
- Guide de bonnes pratiques cliniques et biologiques en Assistance Médicale à la Procréation. Arrêté du 12/01/1999 ; J.O. du 28/02/1999
- Guzick D.S., Carson S.A. & coll., Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340: 177-83
- Hédon B., Hugues J.N. & al ; A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human follicle stimulating hormone in anovulatory infertile women, *Hum. Reprod.*, 1998, 13: 2688-2692
- Homburg R., Levy T. & coll., A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, 1995, 63 : 729-33
- Homburg R., Induction of monofolliculogenesis and ovulation induction in polycystic ovary syndrome : consensus from Bologna '97 *In* : Filicori M., Flamigni C. (Eds), *Treatment of infertility : the new frontiers*, Bologna, Italy, 129-33, 1998
- Homburg R., Howles C.M., Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome : rationale, results, reflections and refinements, *Hum. Reprod. Update*, 1999, 5: 493-499
- Hoomans E.H.M., Andersen A.N. & coll., A prospective randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon^o) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin-HP) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation, *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 2442-7
- Hughes E., Collins J., Ovulation induction with urinary follicle stimulating hormone versus human menopausalgonadotropin for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome, (Cochrane Review). *In* : The Cochrane Library, Issue 3,1996. Oxford : Update Software.

- Hughes E.G., The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility : a meta-analysis, *Hum. Reprod.*, 1997, 12: 1865-72
- Hughes E.G., Collins J.A. & coll., A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility, *Hum. Reprod.*, 1998, 13: 1527-31
- Hughes J-N, Cédric-Durnerin I. & coll., Sequential step-up and step-down dose regimen : an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome, *Hum. Reprod.*, 1996, 11 : 2581-84
- Hughes J-N, Les « step protocoles », *Contracept. Fertil. Sex.*, 1998, 26 ; 4 : 307-11
- Insler V., Lunenfeld B, Ovulation induction in the era of recombinant gonadotropins and GnRH analogues. *Isr. J. Med. Sci.*, 1996, 32: 79-89
- Jacobs H.S., Agrawal R., Complications of ovarian stimulation, *Baillière's Clin. Obstet. Gynecol.*, 1998, 12: 565-79
- Jansen C.A.M., van Os H.C. & coll., A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and human menopausal gonadotrophins (Humegon) in non-down-regulated in-vitro fertilization patients, *Hum. Reprod.*, 1998, 13: 2995-9
- Jennings J.C., Moreland K. & coll., In vitro fertilisation. A review of drug therapy and clinical management, *Drugs*, 1996, 52: 313-43
- Klip H., Burger C.W. & coll., Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction : a review, *Cancer causes and control*, 2000 : 11 : 319-44
- Lamon D., Chang C.K. & coll., Superior vena cava thrombosis after in vitro fertilization : case report and review of the literature, *Ann. Vasc. Surg.*, 2000, 14 : 283-5
- Legro R.S., Polycystic ovary syndrome : current and future treatment paradigms, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179: S101-8
- Loret de Mola J.R., Kiwi R. & coll., Subclavian deep vein thrombosis associated with the use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F) complicating mild ovarian hyperstimulation syndrome, *Fertil. Steril.*, 2000, 73: 1253-5
- Macklon N.S., Fauser B.C.J.M., Progress in ovarian stimulation, *Ann. Endocrinol.* , 1999, 60 : 137-142
- McElhinney B., Mc Clure N., Ovarian hyperstimulation syndrome, *Baillière's Clin. Obstet. Gynecol.*, 2000, 14: 103-22
- Meirow D., Schenker J.G., The link between female infertility and cancer : epidemiology and possible aetiologies, *Hum. Reprod. Update*, 1996, 2 : 63-75
- Messinis I.E., Milingos S.D., Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome , *Hum. Reprod. Update*, 1997, 3: 235-253
- Mosgaard B.J., Lidegaard O. & coll., Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer : a case-control study, *Fertil. Steril.*, 1997, 67 : 1005-12
- Mosgaard B.J., Lidegaard O. & coll., Ovarian stimulation and borderline ovarian tumors : a case-control study, *Fertil. Steril.*, 1998, 70 : 1049-55
- Ness R.B., Cramer D.W. & coll., Infertility, fertility drugs and ovarian cancer : a pooled analysis of case-control studies, *Am. J. Epidemiol.*, 2002, 155 : 217-24
- Ng Hung-Yu E., Yee Lan Lau E & coll., HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality : a prospective randomized trial, *Hum. Reprod.*, 2001, 16: 319-25
- Ng Hung-Yu E., Tang Oi-shan F.& coll., A prospective, open, randomized clinical study to assess the efficacy and safety of two gonadotropin preparations administered in WHO group II anovulatory subfertile women, *J Obstet Gynecol Res.*, 1998, 24:355-61
- Nudent D., Vandekerckhove P, Hughes E. & coll., Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford : Update Software.

- Nuojua-Huttunen S., Tomas C & coll., Intrauterine insemination treatment in subfertility : an analysis of factors affecting outcome, *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 698-703
- Out H.J., Mannaerts B.M.J.L. & coll., A prospective, randomized assessor-blind, multicentere study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in in-vitro fertilization, *Hum. Reprod.*, 1995, 10 : 2534-40
- Out H.J., Driessen S.G.A.J. & coll., Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin beta, Puregon*) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins, *Fertil. Steril.*, 1997, 68: 138-42
- Out H.J., Lindenberg S. & coll., A prospective randomized, double-blind clinical trial to study the efficacy and efficiency of a fixed dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon^o) in women undergoing ovarian stimulation, *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 622-7
- Out H.J., Braat D.D.M. & coll., Increasing the daily dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon^o) does not compensate for the age-related decline in retrievable oocytes after ovarian stimulation, *Hum. Reprod.*, 2000, 15: 29-35
- Pasqualotto E.B., Falcone T. & coll., Risk factors for multiple gestation in women undergoing intrauterine insemination with ovarian stimulation, *Fertil. Steril.*, 1999, 72: 613-8
- Paulmyer-Lacroix O., Mollé L. & coll., Inséminations intra-utérines avec sperme du conjoint (IIU-AC) : conclusions de 5 ans d'expérience, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1998, 26: 300-06
- Pezeshki K., Feldman J. & coll., Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility, *Fertil. Steril.*, 2000, 74: 504-8
- Plosker S., Jacobson W. & coll., Predicting and optimizing success in an intrauterin insemination program, *Hum. Reprod.*, 1994, 9 : 2014-21
- Prevost R., Recombinant follicle-stimulating hormone : new biotechnology for infertility. *Pharmacotherapy*, 1998, 18: 1001-1010
- RCOG, Assisted conception following poor ovarian response to gondadotrophine stimulation, *Br. J. Osbtet. Gynecol.*, 1997, 104 : 521-7
- Ron-El R., Complications of ovulation induction, *Baillière's Clin. Obstet. Gynecol.*, 1993, 7: 435-53
- Sahakyan M., Harlow BL & coll., Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination, *Fertil., Steril.*, 1999, 72: 500-4
- Schats R., De Sutter P ; & coll., Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment : a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH, *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 1691-7
- Schenker J.G., Ezra Y., Complications of assisted reproductive techniques, *Fertil. Steril.*, 1994, 61 : 411-22
- Schenker J.G., Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1999, 85 : 13-20
- Scott R.T., Evaluation and treatment of low responders, *Sem. Reprod. Endocrinol.*, 1996, 14: 317-37
- Selman H.A., De Santo M. & coll., Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality, *Fertil. Steril.*, 2002, 78 : 1061-67
- Shushan A., Paltiel O. & coll., Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer, *Fertil. Steril.*, 1996, 65 : 13-8
- Shushan A., Laufer N., Fertility drugs and ovarian cancer : what are the practical implications of the ongoing debate ?, *Fertil. Steril.*, 2000, 74 : 8-9
- Silverberg K.M., Ovulation induction in the ovulatory woman, *Sem. Reprod. Endocrinol.*, 1996, 14:339-44

- Silverberg K., Daya S. & coll, Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States, *Fertil. Steril.*, 2002, 77 : 107-13
- Simoni M., Nieschlag E., FSH in therapy : physiological basis, new preparations and clinical use. *Reproductive Med. Rev.*, 1995, 4 : 163-77
- Strehler E., Abt M ; & coll., Impact of recombinant follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropins on in vitro fertilization outcome, *Fertil. Steril.*, 2001, 75: 332-6
- Stone B.A., Vargyas J.M. & coll., Determinants of the outcome of intrauterine insemination : analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles, 1999, 180: 1522-34
- Strowitzki T., Biotechnological drugs for reproductive disorders. A review of developments. *Biodrugs*, 1997, 8: 360-370
- Strowitzki T., Seehaus D. & coll., Low-dose FSH stimulation in polycystic ovary syndrome : comparison of 3-FSH-preparations, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1998, 106 : 435-9
- Sykes D., Out H.J. & coll., The cost-effectiveness of IVF in the UK : a comparison of three gonadotrophin treatments, *Hum. Reprod.*, 2001, 16 : 2257-62
- Tomlinson M.J., Amissah-Arthur J.B. & coll., Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI) : statistical model for IUI success, *Hum. Reprod.*, 1996, 11: 1892-6
- Tulppala M., Aho M. & coll., Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization : a randomized clinical study, *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 2709-15
- Tummon I.S., Asher L.J. & coll., Randomized control trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis, *Fertil. Steril.*, 1997, 68: 8-12
- Van Wely M., Westergaard LG & coll., Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles (Cochrane Review) In : *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford : Update Software.
- Venn A., Watson L. & coll., Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation, *Lancet*, 1999, 354 : 1586-90
- Wang J.X., Davies M.J. & coll., Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment, *Hum. Reprod.*, 2001, 16 : 2606-09
- Westergaard L.G., Laursen S.B. & coll., Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction, *Hum. Reprod.*, 2000, 15: 1003-8
- Westergaard L.G., Erb K. & coll., Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotrophic women down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection : a prospective randomized study, *Fertil. Steril.*, 2001, 76 : 543-9
- Whelan III J.G., Vlahos N.F., The ovarian hyperstimulation syndrome, *Fertil. Steril.*, 2000, 73 : 883-6
- White D.M., Polson D.W., Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome : an analysis of 109 pregnancies in 225 women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81: 3821-24
- Whittemore A.S., Harris R. & coll., Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative ovarian cancer group, *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136 : 1184-1203

- Yang J.H., Wu M.Y. & coll., Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination in subfertility. How many treatment cycles are sufficient ? J. Reprod. Med., 1998, 43: 903-8
- Yarali H., Bukulmez O. & coll., Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation : a prospective randomized study. Fertil. Steril., 1999, 72: 276-281
- Yoshii F., Ooki N. & coll., Multiple cerebral infarctions associated with ovarian hyperstimulation syndrome, Neurology, 1999, 53 : 225-7

La GnRH pulsatile

1- Gonadoréline (LHRH ou GnRH) pulsatile

La gonadoréline ou GnRH (gonadotropin-releasing hormone), encore appelée LHRH (luteinizing-releasing hormone) a été identifiée et synthétisée en 1971 (Schally). D'origine hypothalamique, elle est le principal lien entre le cerveau et l'hypophyse dans la régulation des fonctions gonadiques et joue un rôle majeur dans la reproduction humaine. Il s'agit d'un décapeptide produit et libéré de manière pulsatile dans le noyau arqué et l'aire hypothalamique pré-optique antérieure. Elle atteint l'hypophyse antérieure par le système porte, et, par le biais de récepteurs spécifiques hypophysaires, provoque la synthèse et la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Rapidement dégradée par une peptidase et la filtration glomérulaire, sa demi-vie est d'environ 3 minutes dans la circulation périphérique (Moghissi).

Depuis les travaux de Knobil (1980), on sait que la pulsatilité physiologique de la GnRH (toutes les 90 minutes en phase folliculaire, puis toutes les 2 à 6 H en phase lutéale) joue un rôle majeur dans le bon fonctionnement gonadotrope. En cas d'insuffisance gonadotrope, le plus souvent d'origine hypothalamique chez la femme, l'induction de l'ovulation peut être obtenue par administration pulsatile de GnRH (uniquement en l'absence d'atteinte hypophysaire) ou par administration de gonadotrophines. Les patientes relevant de ce traitement sont celles des stades 2 et 3 de la classification des aménorrhées de Leyendecker (tableau 1), c'est-à-dire celles qui ont un test au citrate de clomifène négatif (Gompel & Mauvais-Jarvis). La dose de GnRH administrée peut être adaptée au stade de Leyendecker. Certains auteurs préconisent également la GnRH pulsatile dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Néanmoins, il s'agit d'une utilisation hors AMM, effectuée sous la seule responsabilité du praticien.

Stade	Test clomid	Test aux progestatifs	Test à la LHRH
1	+	+	+
2	-	+	+
3a	-	-	Normal
3b	-	-	Pré Pubertaire
3c	-	-	-

Tableau 1 : Stades des aménorrhées selon la classification de Leyendecker, correspondant à des déficits croissants en GnRH

Une gonadoréline d'origine synthétique est commercialisée en France depuis 1985 sous le nom de Lutrélef[®], aux dosages de 0.8 et 3.2 mg. Elle est administrée toutes les 90 minutes, par voie sous-cutanée ou intraveineuse, grâce à une pompe Zykloamat[®] Pulse, par l'intermédiaire d'un cathéter à demeure. Les 2 premières grossesses obtenues avec ce système ont été rapportées en 1980 (Leyendecker^a), puis en 1984 (Schaison). L'utilisation de ce traitement est soumise à la réalisation préalable d'un bilan de stérilité complet de la patiente et de l'exclusion de toute pathologie tumorale par une imagerie hypothalamo-hypophysaire.

2- Stérilité d'origine hypothalamique

Etude randomisée en cross-over versus HMG :

Bringer^{a,c}, en 1986 & 1989, dans une étude randomisée en cross-over a comparé les résultats et le coût du traitement des hypogonadismes hypogonadotrophiques par GnRH pulsatile IV ou HMG chez 29 patientes.

Bringer^{a,c} 1986/89	GnRH pulsatile N=13	HMG N=16
Taux d'ovulation (%)	84	69
Taux de grossesses/cycle (%)	31	13
Hyperstimulations ovariennes (%)	0	18
Taux de grossesses multiples (%)	0	67
Coût (FF/grossesse hors hyperstimulation ovarienne)	9968	25296

Tableau 2 : Analyse randomisée en cross-over GnRH pulsatile versus HMG

La GnRH est donc apparue dans ce travail d'une efficacité supérieure et d'un coût inférieur à ceux de l'HMG.

Etude rétrospective versus HMG :

Martin (1993) a analysé rétrospectivement les résultats et la tolérance chez 30+41 femmes traitées pour une stérilité hypogonadotrope par respectivement HMG ou GnRH pulsatile par voie IV à la dose de 75-250 ng/kg (41 femmes).

Martin 1993	GnRH pulsatile (75-250 ng/kg) N=118	HMG 150 UI/j N=111
Taux d'annulation (%)	0	4.5 (p<0.05)
Taux d'ovulation (%)	93	97
>2 follicules dominants à écho (%)	18.9	47.6 (p<0.01)
>3 follicules dominants à écho (%)	5.4	16.6 (p<0.05)
Taux de grossesses/cycle (%)	29	25
Taux de naissance (%)	23	21
Taux de grossesses multiples (%)	8.3 toutes gémellaires	14.8 75% ≥ G triples
Taux de fausses-couches spontanées (%)	23.8	16.6

Tableau 3 : Analyse rétrospective GnRH pulsatile versus HMG

Les taux cumulatifs de grossesses au 6^{ème} cycle de traitement ont été de 96% dans le groupe GnRH pulsatile contre 72% dans le groupe HMG. Ces taux ont atteint un plateau, respectivement aux 4^{ème} et 6^{ème} cycles de traitement.

Pool d'études de cohorte :

Filicori^a & coll (1991) ont regroupé les résultats de 16 études de cohorte d'induction de l'ovulation par GnRH pulsatile dans l'hypogonadisme hypogonadotrophique publiées entre 1980 et 1991. Sur 273 patientes et 683 cycles, les taux d'ovulation ont été de 89% et les taux de grossesses de 27% par cycle. Les études réalisées avec la GnRH par voie sous-cutanée ont

nécessité des doses de GnRH supérieures à celles utilisées dans les études réalisées avec la voie intraveineuse. Les bolus de GnRH étaient espacés de 90 minutes. Les supports de phase lutéale étaient réalisés par maintien de la pompe (en cas de prévision de cycles successifs), administration d'hCG ou de progestérone exogène. Le plus souvent, aucun dosage d'estradiol n'a été pratiqué. Le monitoring a consisté en la réalisation de courbes de température et d'éventuelles échographies pelviennes tous les 3-4 jours en cas de follicules >15 mm et de dosages urinaires de LH à domicile.

Etudes de suivi de cohorte :

La littérature sur ce thème est constituée de 4 études de cohorte publiées entre 1985 et 1988, dont 1 française. Les résultats cliniques concernant les hypogonadismes hypogonadotrophiques sont consignés dans le tableau 4.

	Leyendecker ^b 1985	Gompel 1988	Homburg 1989	Filicori ^b 1994
Nombre de cycles	165	110	129	268
Voie d'administration	iv/s/c	iv	s/c	
Taux d'ovulation (%)	86.6	?	87	82
Taux de grossesses par cycle (%)	27.8	38.2	29.4	21
Taux de naissance (%)	21.2	28.2	24	
Taux cumulatifs de grossesses à 6 mois (%)	100	97.6	93	
Taux de grossesses multiples (%)	3	2.4	3.1	5.5
Taux de fausses-couches spontanées (%)	6.6	10	4.6	21.8

Tableau 4 : Résultats cliniques de 4 études de cohorte

Toutes ces études montrent une relation effet-dose entre la dose de GnRH administrée et la réponse pituitaire et ovarienne. Tous les auteurs adaptent la dose initiale en fonction de la profondeur du déficit hypothalamique (stade de la classification des aménorrhées de Leyendecker), de la voie d'administration choisie et de la réponse ovarienne antérieurement observée. Une préférence semble se dessiner pour la poursuite du traitement comme support en phase lutéale plutôt que l'hCG. La voie d'administration est variable selon les auteurs.

3- Syndrôme des ovaires polykystiques (SOPK) (Indication hors A.M.M.)

Plusieurs travaux ont démontré des anomalies de la pulsatilité du GnRH dans les syndromes des ovaires polykystiques. Knobil (1980), puis, plus récemment, Minanni (1999), a confirmé qu'il existe, chez la femme atteinte de syndrome des ovaires polykystiques, une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH. Plusieurs auteurs ont donc proposé la pompe à GnRH dans cette indication, seule ou après désensibilisation par agoniste du GnRH. Pour mémoire, rappelons qu'en France, les produits n'ont pas d'AMM dans cette indication et que leur prescription se fait donc sous la seule responsabilité du praticien.

L'hypothèse était que les troubles hypophysaires et ovariens pouvaient être normalisés par administration d'un schéma de sécrétion de GnRH plus lent (Leyendecker^c & Wildt).

Revue de la littérature :

Bayram & coll (2001), dans une revue de la littérature ont colligé 2 études randomisées contrôlées dans cette indication, avec un effectif moyen de 10 femmes par étude. Les traitements contrôlés étaient différents dans chaque étude et le suivi court (1 à 3 cycles de traitement). Les résultats sont les suivants :

Bayram 2001	Remorgida 1991	Gerhard 1993
	GnRH+FSH vs. FSH seule	GnRH après GnRHa vs. GnRH après pilule
OR taux d'ovulation	16.44 (1.13-239.34)	7.53 (1.22-46.64)
OR taux de grossesses/cycle	7.39 (0.15-372.14)	0.59 (0.03-10.99)
OR taux d'hyperstimulation ovarienne	0	0
OR taux de fausses-couches spontanées	0	0

Tableau 4 : Résultats cliniques de 2 essais randomisés contrôlés incluant GnRHp dans l'OPK

Aucune de ces 2 études n'a montré de supériorité d'un protocole par rapport à un autre, ni en terme d'efficacité sur les taux de grossesse, ni en terme d'évitement de complications.

Bringer^b & coll (1989) et Filicori^a & coll (1991) ont réuni plusieurs travaux prospectifs et ont retrouvé des taux d'ovulation d'environ 50% et des taux de grossesses par cycle souvent inférieurs à 15%, disparité en faveur d'une phase lutéale inadéquate.

Etude randomisée contrôlée :

Timmerman-van Kessel a mené, en 2000 une étude randomisée contrôlée multicentrique portant sur 28 femmes infertiles atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. Ces patientes ont été randomisées soit dans le groupe association désensibilisation par nafaréline puis GnRH pulsatile à la dose de 10-20µg/90 min soit dans le groupe citrate de clomifène (50-150 mg/j de J3 à J7). Les résultats sont consignés dans le tableau 5 :

Timmerman-van Kessel 2000	Nafaréline suivie de GnRH pulsatile (10-20µg/90 min) N=40	citrate de clomifène (50-150 mg/j de J3 à J7) N=25
Taux d'ovulation (%)	47	60
Taux d'ovulations multifolliculaires (%)	0	16
Taux de grossesses/cycle (%)	10	16

Tableau 5 : Etude randomisée GnRH pulsatile après désensibilisation par GnRHa versus citrate de clomifène en cas de syndrome des ovaires polykystiques

Aucun avantage en terme d'efficacité n'est mis en évidence dans ce travail par l'utilisation thérapeutique de la GnRH pulsatile.

Bringer^a, & coll (1986) dans l'étude randomisée en cross-over déjà citée, ont comparé les résultats du traitement du syndrome des ovaires polykystiques par GnRH pulsatile ou HMG chez 35 patientes. L'administration de la GnRH était intraveineuse.

Bringer ^a 1986	GnRH pulsatile seule N=18	HMG N=17
Taux d'ovulation (%)	28	59
Taux de grossesses/cycle (%)	11	12
Hyperstimulation ovarienne (%)	6	35

Tableau 6 : Analyse randomisée en cross-over GnRH pulsatile versus HMG dans le syndrome des ovaires polykystiques

La GnRH seule est donc apparue dans ce travail d'une efficacité similaire aux HMG dans le syndrome des ovaires polykystiques et ne semble pas être indiquée dans ce contexte.

Etude de suivi de cohorte :

Homburg & coll (1989) ont analysé les résultats du traitement par GnRHp dans 193 cycles de femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques. Il a observé un taux d'ovulation dans 51% des cycles, un taux de grossesses de 53% dont 3% multiples, 12% de fausses-couches.

Les résultats semblent donc nettement inférieurs à ceux obtenus dans l'hypogonadisme hypogonadotrophique avec des taux cumulatifs de grossesses de 74% à 6 cycles (contre 93% dans l'autre cas).

4- Complications de la gNrh pulsatile (Derman):

4.1 Complications veineuses

La voie d'administration idéale de la GnRH n'est pas encore définitivement établie. La voie intraveineuse permet d'obtenir des pulses plus physiologiques et donc plus efficaces (Mensier, Schriock). Elle permet également de diminuer les doses utilisées pour une même efficacité et donc de réduire le coût du traitement. La voie sous-cutanée n'exposant pas aux effets secondaires veineux, a souvent la préférence dans les études rapportées. Elle est également d'une utilisation plus aisée mais nécessite des doses de GnRH supérieures.

Les complications de la voie IV, rares cependant, sont de nature infectieuse et thromboembolique. Cette voie nécessite donc une surveillance rigoureuse du point d'injection et un éventuel déplacement du site d'injection en cas de doute.

4.2 Hyperstimulation ovarienne et grossesses multiples

Les taux de grossesses multiples de 5% environ (Bringer & coll, Martin & coll, Leyendecker^b & coll, Gompel & Mauvais-Jarvis, Homburg & coll, Filicori^b & coll) sont très inférieurs à ceux des autres traitements en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Les cas décrits dans la littérature (Filicori^c & coll, Buhler & coll) font suite à l'utilisation de doses de GnRH élevées (>20 µg/bolus). Il semble recommandable de se limiter à des doses maximales de 5 et 20 µg/bolus, respectivement pour les voies intraveineuse et sous-cutanée. Le recours à des doses supérieures est réservé aux mauvaises répondeuses en seconde intention, ou d'emblée, avec une surveillance rapprochée chez les patientes en stade 3c de Leyendecker. L'ovulation ne sera jamais déclenchée par hCG au cours d'un traitement par GnRH pulsatile, au risque de majorer le risque de grossesses multiples. En cas de soutien de la phase lutéale par hCG, celle-ci ne sera débutée qu'après confirmation échographique ou par une durée de décalage de température de 3 jours au moins.

Réactions d'hypersensibilité :

Quelques rares cas de bronchospasme, tachycardie, érythème et urticaire ont été décrits après injection IV de GnRH (Derman & Adashi).

Réactions non spécifiques :

Quelques rares cas de migraine, nausées, douleurs abdominales et bouffées de chaleur sont rapportés dans la littérature au cours des traitements par GnRH pulsatile.

BIBLIOGRAPHIE

- Bayram N., van Wely M. & coll., Pulsatile luteinising hormone releasing hormone for induction of ovulation in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). *In* : The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford : Update Software
- Bringer^a J., Hédon B. & coll., Induction de l'ovulation par injections pulsées de gonadolibérine (GnRH), *In* : Induction et stimulation de l'ovulation- Progrès en gynécologie. J.Buvat & J. Bringer, Doin Eds, Paris, 1986 : 113-24
- Bringer^b J., Boulet-Gibert F. & coll., Administration pulsatile de la LHRH : Applications diagnostiques et thérapeutiques, *J. Steroid. Biochem.*, 1989, 33 : 783-88
- Bringer^c J., Boulet F. & coll., Administration pulsatile de gonadolibérine chez la femme. Indications diagnostiques et thérapeutiques, *Presse Méd.*, 1990, 19 : 1276-81
- Buhler M., De Plunckett T.L. & coll, Grossesse quadruple après traitement par pompe à LHRH, *Gynécol. Internat.*, 1992, 173-4
- Derman S.G., Adashi E.Y., Adverse effects of fertility drugs, *Drugs safety*, 1994, 11 : 408-21
- Filicori^a M., Flamigni C. & coll., Ovulation induction with pulsatile gonadotropin-releasing hormone : technical modalities and clinical perspectives, *Fertil. Steril.*, 1991, 56 : 1-13
- Filicori^b M., Flamigni C. & coll., Treatment of ovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone : prognostic factors and clinical results in 600 cycles, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79 : 1215-1220
- Filicori^c M., Cognini G.E. & coll., Is multiple pregnancy an unavoidable complication of ovulation induction ? The case for pulsatile GnRH, *Eur.J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1996, 65 : S19-S21
- Gerhard I., Matthes J & coll., The induction of ovulation with pulsatile gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) administration in hyperandrogenic women after down-regulation with busereline or suppression with an oral contraceptive, *Hum. Reprod.*, 1993, 8 : 2033-38
- Gompel A., Mauvais-Jarvis P., Induction of ovulation with pulsatile GnRH in hypothalamic amenorrhea, *Hum. Reprod.*, 1988, 3: 473-7
- Homburg R., Eshel A. & coll., One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinising hormone releasing hormone to induce ovulation, *Br. Med. J.*, 1989, 298 : 809-12
- Knobil E., The neuroendocrine control of the menstrual cycle, *Rec. Prog. Horm. Res.*, 1980, 36 : 53-88
- Leyendecker^a G., Wildt L. & coll., Pregnancies following chronic-intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH by means of a portable pump (« Zyklomat »)- a new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51 : 1214-16
- Leyendecker^b G., Wildt L., Induction of ovulation and pregnancy by pulsatile administration of Gn-RH : an analysis of 213 treatment cycles, *In* : Pulsatile GnRH 1985 : proceedings of the 3rd Ferring symposium. Noordwijk, the Netherlands, September 11-13 1985/éd H.J.T. coelingh Bennink. Haarlem : Ferring-III : 97-103
- Leyendecker^c G., Wildt L., From physiology to clinics-20 years of experience with pulsatile GnRH, *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 65 : S3-S12
- Martin K.A., Hall J.E. & coll., Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77 : 125-9
- Mensier A., Lopes P., Induction de l'ovulation, *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie*, 1999, 85-A-20, 1-7

- Minanni S., Marcondes J.A.M. & coll., Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, 1999, 71 : 675-83
- Moghissi K.S., A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women ; *Medscape Women's Health*, 2000, 5 : (1)
- Remorgida V., Venturini P.L., & coll., Use of combined exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone in patients with polycystic ovarian disease, *Fertil.Steril.*, 1991, 55 : 61-5
- Schaison G., Lahlou N. & coll., Anovulations d'origine hypothalamique. Traitement par injection pulsatile d'hormone hypothalamique de libération des gonadotrophines, *Presse Méd.*, 1984, 13 : 2511-5
- Schally A.V., LHRH analogues : I. Their impact on reproductive medicine. *Gynecol. Endocrinol.*, 1999, 13 : 401-9
- Schriock E.D., Practical aspects of pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 163 : 1765-70
- Timmerman-van Kessel E.C., Cikot R.J.L.M. & coll., A randomized controlled study comparing the endocrine effects of pulsatile intravenous gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment versus clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, 2000, 73 : 1145-8

Les agonistes du GnRH

1- Les agonistes du GnRH ou GnRH_a

La gonadoreline ou GnRH (gonadotropin-releasing hormone), encore appelée LHRH (luteinizing-releasing hormone) a été identifiée et synthétisée en 1971 (Schally). D'origine hypothalamique, elle est le principal lien entre le cerveau et l'hypophyse dans la régulation des fonctions gonadiques et joue un rôle majeur dans la reproduction humaine. Il s'agit d'un décapeptide produit et libéré de manière pulsatile dans le noyau arqué et l'aire hypothalamique pré-optique antérieure. Elle atteint l'hypophyse antérieure par le système porte, et, par le biais de récepteurs spécifiques hypophysaires, provoque la synthèse et la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Rapidement dégradée par une peptidase et la filtration glomérulaire, sa demi-vie est d'environ 3 minutes dans la circulation périphérique (Moghissi).

Dès 1971, Shally & coll. ont proposé le remplacement de certains de ses acides aminés pour augmenter sa demi-vie et donc son activité. La substitution des acides aminés des positions 6 et 10 (sites de clivage de la molécule) a permis la fabrication de plusieurs agonistes du GnRH ou GnRH_a :

Molécule	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly
Buséréline	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Pro	Ethylamide
Goséréline	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Pro	Aza-Gly
Leuproréline	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Leu	Leu	Arg	Pro	Ethylamide
Nafaréline	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Nap	Leu	Arg	Pro	Gly
Triptoréline	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Trp	Leu	Arg	Pro	Gly

Tableau 1 : Séquences en amino-acides du GnRH et de ses principaux agonistes (d'après Agarwal)

L'administration des agonistes du GnRH induit un effet agoniste prolongé sur le récepteur hypophysaire du GnRH, avec une libération initiale des gonadotrophines, appelé effet « flare up », suivie d'une inhibition prolongée de la sécrétion de la FSH et de la LH, ce qui est généralement recherché avec ces molécules. Cette inhibition résulte d'une désensibilisation de la réponse des cellules gonadotropes au GnRH (Ortmann).

La puissance des agonistes du GnRH en tant qu'inhibiteurs de la sécrétion des gonadotrophines physiologiques autorise leur utilisation comme agents de « castration médicale réversible ». Jusqu'aux années 1980, l'utilisation en fécondation *in vitro* de gonadotrophines urinaires seules était compliquée par l'observation de pics spontanés de LH indésirables car survenant sur des follicules non matures pour l'ovulation. Ce phénomène était prévenu par un monitoring très rapproché et donc lourd, ou menait à l'annulation pure et simple du cycle en cas d'apparition de progestérone plasmatique (Barlow, Filicori^a) ou de décharge de LH.

La première utilisation d'un agoniste du GnRH en fécondation *in vitro* a été décrite en 1984. Il fut observé une prévention du pic prématuré de LH et donc de l'annulation du cycle (Buckett & coll.). L'autre avantage des agonistes du GnRH est une meilleure planification du déclenchement de l'ovulation et donc une possibilité de planification des ponctions folliculaires, autorisant une meilleure répartition chronologique dans un même service et le report en cas d'empêchement.

Plusieurs agonistes du GnRH sont actuellement disponibles en clinique humaine, dans l'indication procréation médicalement assistée, avec des voies d'administration différentes (tableau 2).

Molécule	Nom commercial	Puissance relative	Voie d'administration	Dosage
Buséréline	SUPRÉFACT[®] BIGONIST [®]	100	S/c Spray nasal Implant	1mg/ml 100µg/pulvérisation 6.3 mg
Goséréline	ZOLADEX [®]	50	Implant biodégradable	3.6 mg 10.8 mg
Leuproréline	ENANTONE [®] LUCRIN [®]	50	S/c ou IM S/c ou IM	LP 3.75 mg/11.25 mg 5 mg/ml
Nafaréline	SYNAREL[®]	100	Spray nasal	200µg/pulvérisation
Triptoréline	DÉCAPEPTYL[®]	100	S/c IM	0.1 mg LP 3 mg

Tableau 2 : Caractéristiques des agonistes du GnRH commercialisés
(en gras : agoniste ayant l'indication « Procréation médicalement assistée »)

Deux protocoles sont employés en fécondation *in vitro* : le protocole long et le protocole court (Buckett, Filicori^b). Anecdotiquement un protocole ultra-court a été décrit.

1.1 Protocole long

Ce protocole induit une désensibilisation hypophysaire et, secondairement une quiescence ovarienne avant la stimulation par gonadotrophines. L'agoniste du GnRH peut être commencé en phase lutéale du cycle précédent (J21, 22 ou 23) ou en phase folliculaire précoce du cycle considéré (J1 ou 2), et sera, en général poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG.

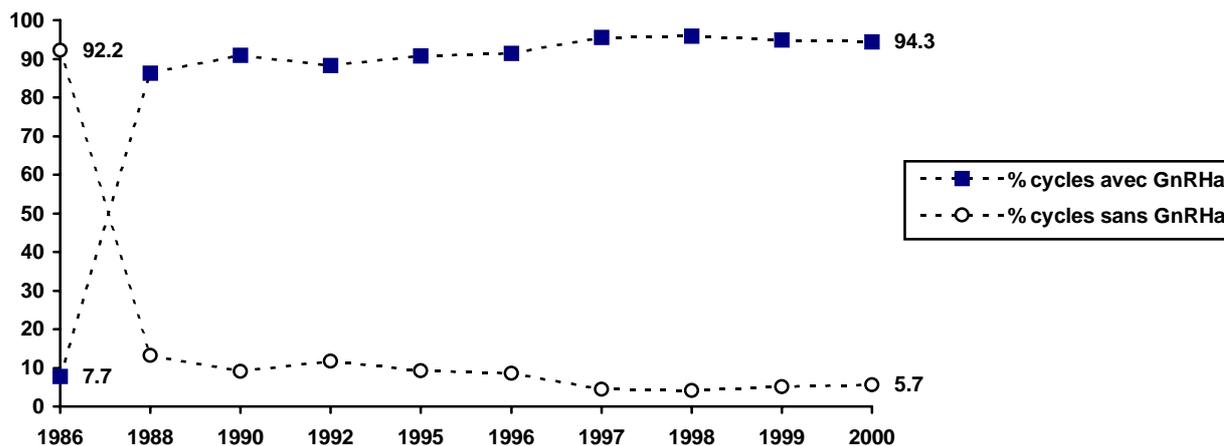
1.2 Protocole court

Ce protocole utilise l'effet « flare up » de l'agoniste du GnRH pour le recrutement folliculaire en association avec les gonadotrophines. L'agoniste est administré entre le 1^{er} et le troisième jour du cycle, et poursuivi jusqu'à l'administration d'hCG. La synergie entre les gonadotrophines endogènes stimulées par l'agoniste du GnRH et les gonadotrophines e

1.3 Protocole ultra-court

Ce protocole a été développé dans le but de diminuer les doses d'agoniste et de gonadotrophine utilisées. Il résulte de la prolongation de la désensibilisation hypophysaire quelques jours après l'arrêt de l'agoniste du GnRH. Celui-ci est uniquement administré en tout début de cycle (J 3, 4 et 5), puis la gonadotrophine est administrée seule.

Le dossier FIVNAT 2001 provisoire montre que les protocoles longs sont ceux utilisés en majorité en 2000 (77.7% en fécondation *in vitro* et 81.1% en injection intra-cytoplasmique de sperme). En 1999, les agonistes du GnRH choisis ont été d'action rapide dans 53% des cas et retardée dans 47 % des cas. L'utilisation des agonistes est en effet en augmentation constante en fécondation *in vitro* depuis 1988 (Belaisch-Allart) :



Les modalités d'administration utilisées lors des études cliniques ne sont pas toujours celles recommandées par l'AMM.

2- Etudes agoniste versus sans agoniste en PMA (méta-analyse)

2.1 Méta-analyse

Hughes a mené en 1992 une méta-analyse de 10 études randomisées contrôlées, réalisées entre 1987 et 1991, et comparant les résultats, en fécondation *in vitro* et GIFT, entre cycles sans agoniste du GnRH et avec agoniste du GnRH. Les résultats (n=722) ont été les suivants :

Taux de grossesses cliniques par cycle en FIV	OR=1.80 (1.33-2.44) en faveur des GnRH
Taux de grossesses cliniques par cycle en GIFT	OR=2.37 (1.24-4.51) en faveur des GnRH
Taux de grossesses cliniques/transfert d'embryon	OR=1.40 (1.01-1.95) en faveur des GnRH
Taux d'annulation de cycle	OR=0.33 (0.25-0.44) en faveur des GnRH
Nombre d'ampoules de gonadotrophine utilisées	OR=12.1 (11-14) de plus avec GnRH

Dans ce travail, la supériorité de l'utilisation des agonistes du GnRH en fécondation *in vitro* et GIFT est établie par rapport aux autres modes de stimulation, mais au prix d'une consommation d'ampoules de gonadotrophines significativement supérieure. La baisse significative des taux d'annulation de cycle est attribuée à l'abolition des pics spontanés de LH.

Seules 3 études ont analysé le facteur **syndrome d'hyperstimulation ovarienne** (HSO) : une n'a retrouvé aucune différence entre les 2 groupes, les 2 autres ont retrouvé plus d'hyperstimulation ovarienne avec agoniste du GnRH : 3/34 et 10/38 contre 0 en stimulation sans agoniste du GnRH.

Le taux de **grossesses multiples** sur 5 des 10 études était non significativement augmenté avec un OR à 2.56 (0.95-6.91) dans le groupe avec agoniste du GnRH.

2.2 Etudes randomisées contrôlées

Dès 1991, Ron-El publiait une étude prospective randomisée comparant, sur 302 cycles en fécondation *in vitro*, un traitement par HMG seule et par l'association HMG et triptoréline. Les taux d'annulation chutaient à 3.3% dans le groupe HMG+triptoréline contre 27.2% dans le groupe HMG seule. Un taux de grossesse clinique de 27% par cycle était obtenu dans le groupe HMG + triptoréline contre 13% avec HMG seule. Les syndromes d'hyperstimulation ovarienne modérée et sévère étaient par contre plus fréquents avec agoniste du GnRH.

Deux études plus récentes sont présentées ci-dessous.

Etude	Minoura & coll. 1999 (DIPI)		Dor & coll. 2000 (FIV)		
	HMG seule (n=31)	HMG+ buséreléline (n=34)	HMG seule (n=26)	HMG+ buséreléline (n=24)	HMG+ triptoréline (n=24)
Nombre de cycles	49	59	26	24	24
Nombre d'ampoules d'HMG			24.3	31.5 (p<0.001)	37.2 (p<0.001)
Durée du traitement (jours)			8.3	10.5 (p<0.01)	12 (p<0.01)
Nombre de follicules >15 ou 17 mm à J0	3.7	4.2	3.6	4.2	5.7
[LH] plasmatique à J0 (mU/ml) J0=fin de désensibilisation	8.9	1.2 (p<0.05)	4.2	0.3 (p<0.0001)	0.4 (p<0.0001)
Taux de grossesses cliniques par cycle(%)	14.3	35.6 (p<0.05)	19.2	25	31
Taux de fausse couche spontanée (%)	14.3	15			

Tableau 3 : Comparaison des résultats en fécondation *in vitro* & DIPI stimulées par HMG avec ou sans agoniste du GnRH (d'après Minoura et Dor)

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de la méta-analyse de Hughes et de l'étude de Ron-El : meilleurs résultats avec agoniste du GnRH que sans, au prix d'une augmentation significative de la durée de la stimulation et du nombre d'ampoules de gonadotrophine utilisées, taux moyens de LH le jour du déclenchement inférieurs dans le groupe agoniste du GnRH.

Une étude randomisée contrôlée récente a porté sur l'utilisation des agonistes du GnRH en cas de transfert d'embryon sur cycle artificiel. Simon a comparé les résultats dans deux groupes de femmes ayant eu une préparation endométriale par 17 β estradiol + progestérone naturelle avec ou sans pré traitement par Décapeptyl.

Simon 1998	Décapeptyl –	Décapeptyl +	Significativité
Nombre de cycles	52	53	
Grossesses/transfert d'embryon (%)	21.2	26.4	NS
Taux d'implantations (%)	9	9.5	NS
Taux de grossesses évolutives (%)	21.1	13.2	NS

Tableau 4 : Résultats en fécondation *in vitro* des implantations en cycles naturels avec ou sans agoniste du GnRH (d'après Simon)

2.3 Dossier FIVNAT 2000

Les cycles utilisant les agonistes du GnRH sont associés aux meilleurs résultats en France en 1999 : 16.1 et 22.2% de grossesses respectivement par ponction et par transfert d'embryon sans agoniste du GnRH contre 20.7 et 25.6% avec agoniste du GnRH.

3- Protocole long ou protocole court ? (méta-analyse)

Dans la méta-analyse de Hughes déjà citée, ont été regroupées 7 études randomisées contrôlées publiées entre 1989 et 1991 comparant protocoles longs (n=476) et protocoles courts (n=368). Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence dans les résultats en taux de grossesses par cycle (OR=0.92 (0.59-1.43)) ou en taux d'annulation de cycle (OR=1.13 (0.706-1.827)) entre les 2 types de protocole avec agoniste du GnRH.

Le **nombre d'ampoules de gonadotrophine** utilisées était par contre significativement supérieur dans le groupe protocole long : 31.4 ampoules versus 19.4, soit une moyenne de 12 ampoules de différence (10.3-13.7).

Seules 2 études ont rapporté le nombre de **syndrome d'hyperstimulation ovarienne** : Buvat retrouvait plus de syndromes d'hyperstimulation ovarienne en protocole long (p<0.02) tandis que Remorgida, au contraire, colligeait 1'hyperstimulation ovarienne sur 96 en protocole long contre 7/82 en protocole court (p<0.05).

3.2 Etudes randomisées contrôlées

Rahvon & coll. (2000) ont mené une étude randomisée prospective sur 186 femmes pour comparer en fécondation *in vitro* un protocole court et 2 protocoles longs, l'un débutant à J2 du cycle et l'autre débutant à J21. Toutes les patientes ont été stimulées par FSHr. L'agoniste du GnRH utilisé était la buséréline par voie nasale ou sous-cutanée.

Ravhon 2000	Protocole long J2 (n=61)	Protocole long J21 (n=45)	Protocole court (n=44)
Durée de stimulation par FSHr (jours)	12.9	13.1	10.6 (p<0.001)
Dose totale de FSHr (UI)	2996	2925	2043 (p<0.001)
[LH] plasmatique le jour de l'hCG (mU/ml)	1.1	0.9	4.3 (p<0.001)
Taux d'annulation (%)	14.7	2.2	15.9
Taux d'implantation (%)	11.8	13.3	4.1 (p=0.04)
Taux de grossesses cliniques par transfert (%)	19.6	18.6	8.3

Tableau 5 : Comparaison des résultats en fécondation *in vitro* selon le protocole d'agoniste du GnRH (d'après Ravhon & coll.)

Les patientes du groupe protocole court ont été stimulées plus rapidement et avec des doses de FSHr inférieures à celles des protocoles longs. Les taux d'implantation étaient similaires dans les 2 protocoles longs, et significativement supérieurs par rapport au protocole court. Une tendance du même type est observée pour les taux de grossesses.

3.3 Dossier FIVNAT 2000

Les cycles utilisant les protocoles longs sont associés aux meilleurs résultats en France en 1999 : 21.7 et 26.6% de grossesses respectivement par ponction et par transfert en protocole long contre 14.2 et 18.5% en protocole court.

3.4 Etude rétrospective

Yang a initié en 1997 une étude rétrospective de cohorte sur 125 femmes ayant bénéficié d'une fécondation *in vitro* ou d'une TET. Les femmes de plus de 40 ans ou ayant une FSH basale >10 mU/ml étaient exclues. L'analyse a été conduite dans plusieurs sous-groupes selon la valeur du rapport FSH/LH à J3, dans le but de déterminer la valeur prédictive de ce rapport dans les résultats et dans l'éventuelle sélection du type de protocole long (PL) ou court (PC).

Yang 1997	FSH/LH <2		FSH/LH ≥2	
	PL (n=46)	PC(n=25)	PL(n=36)	PC(n=18)
Dose totale de HMG/FSH (ampoules)	27.4	17.4 (p<0.001)	28.4	17.7 (p<0.001)
[LH] plasmatique le jour de l'hCG (mU/ml)	11.1	15.9	8	12.5 (p<0.05)
Nombre de follicules >10 mm le jour de l'hCG	13.8	12.3	11.8	11.9
Taux de grossesses cliniques (%)	57.8	21.7 (p<0.005)	40	55.6

Tableau 6 : Comparaison des résultats en fécondation *in vitro* selon le protocole d'agoniste du GnRH et le rapport FSH/LH (d'après Yang)

Les patientes du groupe protocole court ont été stimulées avec des doses de HMG/FSH inférieures à celles des protocoles longs. Les taux de grossesses étaient similaires dans les 2 sous-groupes de protocoles longs, et significativement supérieurs par rapport au protocole court dans le sous-groupe FSH/LH <2.

4- Quel protocole long ?

4.1 Quel agoniste ?

Cinq études randomisées contrôlées ont comparé divers agonistes du GnRH en protocoles longs au cours de fécondation *in vitro* : la buséreléline (B), la nafaréline (N), le leuproréline (L) et la triptoréline (T).

	Etudes	B	N	L	T
Nombre de cycles	Neuspiller			67	65
	Dada	20	20	20	
	Corson		17	22	
	Simberg	90	91		
	Penzias		21	21	
Taux d'annulation (%)	Neuspiller			17.3	18.8
	Corson			4.5	
	Simberg	11.1	6.6		
	Penzias		14	24	
Nombre d'ampoules d'HMG/FSH	Neuspiller			26.3	25.2
	Dada	52.6	42.6	42.7	
	Corson		28.18	30.57	
	Simberg	22	22		
	Penzias		29.3	33 (p=0.01)	
Durée du traitement (jours)	Dada	10	10	10	
	Corson		9.12	9.62	
	Simberg	11	11		
	Penzias		15.2	17.2	
Nombre de follicules	Dada	16.1	13.8	16.2	
	Simberg	17 (p=0.034)	14		
	Penzias		12.7	9.3	
Taux de grossesses cliniques par transfert (%)	Neuspiller			49.3	44.6
	Dada	40	45	40	
	Simberg	25.8	42.9(p=0.036)		
	Penzias		16.6	18.8	
Taux d'implantation (%)	Neuspiller			19.1	17
	Dada	26	27	25	
	Simberg	15.5	26.2		
Taux de fausses couches spontanées (%)	Neuspiller			9.1	17.2
	Dada	15	15	20	
	Simberg	3	10		

Tableau 7 : Comparaison des résultats en fécondation *in vitro* selon l'agoniste du GnRH en protocole long

L'efficacité des divers agonistes du GnRH semble identique dans le même protocole long.

4.2 Quelle dose ?

Janssens^a. a publié en 2000 une étude randomisée contrôlée comparant chez 240 femmes un placebo à trois doses de triptoréline (15, 50 ou 100 µg/jour) en protocole long. Il a démontré qu'aucun pic prématuré de LH ne survenait sous triptoréline, quelle que soit la dose utilisée contre 23% dans le groupe placebo. Les taux de « bébés ramenés à la maison » étaient par ailleurs similaires dans les trois groupes traités (13.3, 13.3 et 11.7% respectivement).

Elgendy a comparé de façon randomisée chez 64 femmes les doses de 200 µg de nafaréline 3 fois par jour (posologie supérieure à l'AMM) en intra-nasal en protocole long jusqu'à l'hCG, ou diminuée à 2 fois par jour au début des gonadotrophines. Les taux

d'implantation et les taux de grossesses cliniques ont été similaires dans les deux groupes (32.6 et 50% contre 20.7 et 35.7% respectivement).

La dose minimale efficace à la désensibilisation hypophysaire en cas de fécondation *in vitro* reste encore à déterminer.

4.3 Quelle durée ?

Loutradis a montré en 1998, dans une étude randomisée contrôlée sur 86 femmes désensibilisées par buséréline en vue d'une injection intra-cytoplasmique de sperme, que les mêmes résultats étaient obtenus que la période d'administration de l'agoniste du GnRH ait duré de 15 à 24 jours ou de 25 à 40 jours, montrant la flexibilité dont il est possible de faire preuve dans la durée de la désensibilisation en protocole long.

De même, Kondaveeti-Gordon & coll. ont montré, dans une étude randomisée contrôlée sur 86 femmes que le jour d'initiation (de J1 à J 21) de l'agoniste du GnRH en protocole long n'influençait pas les résultats cliniques en fécondation *in vitro*.

5- Quel protocole court?

5.1 Quel agoniste ?

Une étude randomisée contrôlée (Avrech) a comparé 2 agonistes du GnRH en protocole court au cours de fécondation *in vitro* : la buséréline et la nafaréline. Chacune des 22 patientes suivait 2 cycles consécutifs en changeant d'agoniste du GnRH à chaque cycle. Les 2 agonistes du GnRH étaient administrés par voie intra-nasale.

Avrech 1996	Buséréline (n=22)	Nafaréline (n=22)
Taux d'annulation (%)	0	0
Dose d'HMG (UI)	1230	1350
Durée du traitement (jours)	9.2	9
Nombre de follicules pré ovulatoires	6.3	7.2
Taux de fertilisation (%)	54	53.5
Nombre d'embryons transférés	3.2	3.1

Tableau 8 : Comparaison des résultats en fécondation *in vitro* selon l'agoniste du GnRH en protocole court

L'efficacité de ces 2 agonistes du GnRH semble identique dans le même protocole court, mais il est regrettable que l'on ne dispose pas dans cette étude des résultats de taux de grossesses. Il est par ailleurs signalé par les auteurs une différence significative dans les doses d'agoniste du GnRH utilisées : 8.3 mg de buséréline contre 3.6 mg de nafaréline ($p < 0.05$). La durée d'administration de l'agoniste du GnRH a été similaire dans les 2 groupes.

6- Quel protocole ultra-court?

Strohmer & coll. ont mené, en 1997, une étude randomisée contrôlée comparant la qualité ovocytaire et les résultats cliniques après injection intra-cytoplasmique de sperme en protocole ultra-court ou protocole long, sur 60 couples en 1^{ère} tentative. L'agoniste du GnRH utilisé a été la buséréline dans les 2 groupes. Il a été administré de J5 à J8 dans le protocole ultra-court et de J-1 au jour de l'hCG dans le protocole long. Les résultats ont été les suivants :

Strohmer 1997	Protocole long (n=30)	Protocole ultra-court (n=30)
Nombre moyen de follicules par recueil	11.1	12.5
Nombre moyen d'ampoules de FSH	18.4	17.1
Taux d'annulation	0	1
Nombre de cycles d'hyperstimulation ovarienne	6	8 dont 3 sévères
Taux de grossesses par transfert (%)	40.7	54.5
Taux de grossesses cliniques/cycle (%)	36.6	33.3
Accouchements	11	7
Nombre de fausses couches spontanées du 1 ^{er} trimestre	0	3

Tableau 9 : Comparaison des résultats en injection intra-cytoplasmique de sperme selon le protocole d'agoniste du GnRH (d'après Strohmer)

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence dans ce travail quant aux résultats cliniques. Il existe cependant une tendance notable à un excès d'hyperstimulation ovarienne sévère dans le protocole ultra-court qui nécessite d'autres travaux pour conclure définitivement.

7- Cas particuliers des mauvaises répondeuses

L'évaluation critique des divers protocoles chez les patientes dites « mauvaises répondeuses » est rendue difficile par le manque de consensus sur la définition exacte à retenir (Surrey). Certains auteurs basent leur définition sur le nombre de follicules matures à l'échographie (de <2 à <5), d'autres sur la FSH de base (de >6.5 UI/l à >15), le taux maximal d'E2 atteint aux stimulations antérieures, la dose minimale cumulative de gonadotrophine utilisée aux cycles précédents.

7.1 Adapter le protocole long

Plusieurs adaptations du protocole long ont été publiées pour éviter de majorer la mauvaise réponse par une désensibilisation hypophysaire trop importante (Hugues).

Ben Rafael a proposé une réduction des doses d'agoniste du GnRH en protocole long chez des femmes ayant une FSH basale >15 UI/l. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la dose la plus faible de triptoréline rapide (0.1 mg/j diminuée à 0.05 une fois la désensibilisation obtenue contre 3.75 mg/j ou 0.5 mg/j diminués à 0.1).

Feldberg, puis Olivennes ont proposé chez les femmes ayant une FSH élevée de réduire la dose d'agoniste du GnRH de moitié à l'initiation du traitement par gonadotrophine. Ce traitement permet d'obtenir (Olivennes) 16.7% de grossesses cliniques par transfert d'embryon, avec un taux d'annulation pour réponse insuffisante significativement inférieur (14 vs 26%).

Deux études randomisées contrôlées ont comparé plus récemment l'intérêt d'arrêter l'agoniste du GnRH en cours de protocole long chez des mauvaises répondeuses :

	Etudes	Arrêt GnRH à obtention de désensibilisation	Arrêt GnRH au déclenchement (protocole classique)
Nombre de cycles	Dirnfeld	40	38
	Garcia-Velasco	34	36
Taux d'annulation (%)	Dirnfeld	22.5 (p=0.048)	5
	Garcia-Velasco	5.9	2.8
Nombre d'ampoules d'HMG/FSH	Dirnfeld	46.7	42.6
	Garcia-Velasco	56.6	68 (p=0.013)
Durée du traitement (jours)	Dirnfeld	8.8	8.4
	Garcia-Velasco	10.1	11.3
Nombre d'ovocytes recueillis	Dirnfeld	6.46	7.73
	Garcia-Velasco	8.7 (p=0.027)	6.2
Taux de grossesses cliniques par cycle (%)	Dirnfeld	7.5	7.9
	Garcia-Velasco	17.6	13.9
Taux de grossesses évolutives par cycle (%)	Dirnfeld	5	2.63

Tableau 10 : Comparaison des résultats en fécondation *in vitro*/injection intra-cytoplasmique de sperme selon le type de protocole long

L'étude de Garcia-Velasco a montré une supériorité de l'adaptation du protocole pour le nombre d'ovocytes recueillis (également dans l'étude de Dirnfeld, dans le sous-groupe de 13 patientes à FSH basale non constamment élevée), mais sans retentissement clinique puisque les 2 protocoles ont donné les mêmes résultats en terme de grossesses obtenues dans les 2 études. Le taux significativement plus élevé d'annulations dans le protocole adapté de l'étude de Dirnfeld ne correspond pas à une augmentation des pics prématurés de LH.

7.2 Existe-t-il un avantage au protocole court chez les mauvaises repondeuses?

Bien que le protocole court semble dans la théorie le plus adapté aux mauvaises répondeuses du fait du potentiel intérêt du flare up, la littérature ne dispose pas d'étude randomisée contrôlée analysant les résultats cliniques en terme de grossesses. Les études non randomisées disponibles donnent des résultats contradictoires. La montée importante de la LH plasmatique observée au cours de ce protocole pourrait expliquer l'absence de supériorité évidente de ce protocole (Surrey).

8- Complications des agonistes du GnRH :

8.1 Hyperstimulation ovarienne

Dans la méta-analyse de Hugues, seules 3 études ont analysé le facteur syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) : une n'a retrouvé aucune différence entre les 2 groupes, les 2 autres ont retrouvé plus d'hyperstimulation ovarienne avec agoniste du GnRH : 3/34 et 10/38 contre 0 en stimulation sans agoniste du GnRH. Les cycles traités par agoniste du GnRH semblent donc à l'origine de plus d'hyperstimulation ovarienne que les autres.

La revue de Rizk va dans le même sens, en incluant l'utilisation des agonistes du GnRH dans les facteurs de risque d'hyperstimulation ovarienne en fécondation *in vitro*.

8.2 Kystes de l'ovaire

Plusieurs auteurs rapportent une augmentation de l'incidence des kystes ovariens au cours des protocoles utilisant les agonistes du GnRH en fécondation *in vitro* probablement liée au flare-up. Sur 98 patientes traitées par triptotéline par Ben-Rafael en protocole long pour fécondation *in vitro*, environ 20% ont développé un kyste de l'ovaire de diamètre moyen 25 mm. L'apparition des kystes était favorisée par l'administration en phase folliculaire de l'agoniste du GnRH. Le traitement des kystes a consisté en une aspiration avant le début de la stimulation ovarienne.

Sampaio, sur 359 patientes traitées en vue d'une fécondation *in vitro* par busérelina en protocole long ou court, retrouva une incidence de kystes ovariens respectivement de 9.82% et 22.97% ($p < 0.005$). Les résultats furent similaires dans les groupes de patientes traitées ou non par agoniste du GnRH, en faveur du caractère non délétère de ces kystes sur la stimulation.

8.3 Autres signes

Les effets le plus fréquemment rapportés tels que bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido et dyspareunie sont liés au blocage hypophysio-ovarien. Plus rarement ont été signalées : céphalées, arthralgies et myalgies. Des réactions allergiques à type d'urticaire, de rash, de prurit et d'exceptionnels œdèmes de Quincke ont été signalés. Quelques cas de nausées, vomissements, prise de poids, hypertension artérielle, troubles de l'humeur, fièvre, anomalies visuelles et douleur au point d'injection ont été rapportés.

8.4 Agonistes du GnRH et grossesse

Certaines femmes, après induction de l'ovulation lors d'un précédent cycle, développent une grossesse sans en avoir connaissance et entreprennent, de ce fait, une nouvelle stimulation ovarienne. Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes :

Chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (Janssens^b). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

En clinique, l'utilisation des analogues de la GnRH, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour (Gartner & coll.). Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

- Agarwal S.K., Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications. *J. Reprod. Med.*, 1998, 43 : 293-8
- Avrech O.M., Goldman G.A. & coll., Intranasal nafarelin versus buserelin (short protocol) for controlled ovarian hyperstimulation before in vitro fertilization : a prospective clinical trial, *Gynecol. Endocrinol.*, 1996, 10 : 165-70
- Barlow D.H., GnRH agonists and in vitro fertilization ; *J. Reprod. Med.*, 1998, 43 : 245-51
- Belaisch-Allart J., Mayenga J.M. & coll., Analogues agonistes de la GnRH et procréations médicalement assistées, *Reproduction humaine et hormones*, 1995, 8 : 103-113
- Ben-Rafael Z., Bider D. & coll., Follicular and luteal cysts after treatment with gonadotropin-releasing hormone analog for in vitro fertilization, *Fertil. Steril.*, 1990, 53 : 1091-4
- Buckett W.M., Luckas M.J. & coll., Gonadotrophin-releasing hormone analogues and their role in infertility, *Middle East Fert. Soc. J.*, 1997, 2 : 1-10
- Corson S.L., Gutmann J.N. & coll., A double-blind comparison of nafarelin and leuprolide acetate for down-regulation in IVF cycles, *Int. J. Fert.*, 1996, 41 : 446-9
- Dada T., Salha O. & coll., A comparison of three gonadotrophin-releasing hormone analogues in an in-vitro fertilization programme : a prospective randomized study, *Hum. Reprod.*, 1999, 14 : 288-93
- Dirnfeld M., Fruchter O. & coll., Cessation of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH-a) upon down-regulation versus conventional long GnRH-a protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization, *Fertil. Steril.*, 1999, 72 : 406-11
- Dor J., Bider D. & coll., Effects of gonadotrophin-releasing hormone agonists on human ovarian steroid secretion in vivo and in vitro-results of a prospective, randomized in-vitro fertilization study, *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 1225-30
- Elgendy M., Afnan M. & coll., Reducing the dose of gonadotrophin-releasing hormone agonist on starting ovarian stimulation : effect on ovarian response and in-vitro fertilization outcome, *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 2382-85
- Filicori^a M., Gonadotropin-releasing hormone analogs in ovulation induction : current status and perspectives, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 2413-16
- Filicori^b M., Cognini G.E. & coll., Role of different GnRH agonist regimens in pituitary suppression and the outcome of controlled ovarian hyperstimulation, *Hum. Reprod.*, 1996, 11 : 123-32
- Garcia-Velasco J.A., Isaza V. & coll., High doses of gonadotropins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients : a prospective, randomized, controlled trial, *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 2292-6
- Gartner B., Moreno C. & coll., Accidental exposure to daily long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue administration and pregnancy in an in-vitro fertilization cycle, *Hum. Reprod.*, 1997, 12 : 2257-59
- Hughes E.G., Fedorkow D.M. & coll., The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer : a meta-analysis of randomized controlled trials, *Fertil. Steril.*, 1992, 58 : 888-96
- Hugues J.N., Cédric-Durnerin I., Les protocoles avec analogues du GnRH revisités. II. Stratégies pour les mauvaises répondeuses, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1997, 25 : 717-24
- Janssens^a R.M.J., Lambalk C.B. & coll., Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 2333-40
- Janssens^b R.M.J., Brus L. & coll., Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists, *Hum. Reprod. Update*, 2000, 6 : 505-18

- Kondaveeti-Gordon U., Harrison R.F. & coll., A randomized prospective study of early follicular or midluteal initiation of long protocol gonadotrophin-releasing hormone in an in vitro fertilization program, *Fertil. Steril.*, 1996, 66 :582-6
- Loutradis D., Drakakis P. & coll., The effect of the duration of GnRH-agonist down regulation before ovarian stimulation on the biological and clinical outcome after intracytoplasmic sperm injection, *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 80 : 251-5
- Minoura H., Takeuchi S. & coll., GnRH agonist. Increasing the pregnancy rate after combined treatment with hMG/hCG and direct intraperitoneal insemination, *J. Reprod. Med.*, 1999, 44 : 18-22
- Moghissi K.S., A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women ; *Medscape Women's Health*, 2000, 5 :
- Neuspiller F., Levy M ; & coll., The use of long- and short-acting forms of gonadotrophin-releasing hormone analogues in women undergoing oocyte donation, *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 1148-51
- Olivennes F., Righini C. & coll., Utilisation d'un protocole agoniste faible dose chez les patientes ayant une FSH de base élevée, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1996, 24 : 912-6
- Ortmann O., Diedrich K., Pituitary and extra-pituitary actions of gonadotrophin-releasing hormone and its analogues. *Hum. Reprod.*, 1999, 14(S1) : 194-206
- Penzias A.S., Shamma F.N. & coll, Nafarelin versus leuprolide in ovulation induction for in vitro fertilization : a randomized clinical trial, *Obstet. Gynecol.*, 1992, 79 : 739-42
- Ravhon A., Lawrie H. & coll., A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone in three different in vitro fertilization protocols, *Fertil. Steril.*, 2000, 73 : 908-12
- Rizk B., Smitz J., Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum. Reprod.*, 1992, 7 : 320-7
- Ron-El R., Herman A. & coll., Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropins protocols in a randomized prospective study, *Fertil. Steril.*, 1991, 55 : 574-78
- Sampaio M. , Serra V. & coll., Development of ovarian cysts during gonadotrophin-releasing hormone agonists (GnRHa) administration, *Hum. Reprod.*, 1991, 6 : 194-7
- Schally A.V., LHRH analogues :I. Their impact on reproductive medicine. *Gynecol. Endocrinol.*, 1999, 13 : 401-9
- Simberg N., Tulppala M. & coll., Comparison of busarelin and nafarelin in IVF cycles and in subsequent frozen-thawed embryo transferred cycles, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1998, 77 : 854-9
- Simon A., Hurwitz A. & coll., Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression : a prospective randomized study, *Hum. Reprod.*, 1998, 19 : 2712-17
- Strohmer H., Chatwani S. & coll., Prospective randomized study of an ultrashort gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a modified suppression protocol for ovarian stimulation in intracytoplasmic sperm injection cycles, *Hum. Reprod.*, 1997, 12 : 1403-8
- Surrey E.S., Schoolcraft W.B., Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques, *Fertil. Steril.*, 2000, 73 : 667-76
- Yang J-H, Wu M-Y & coll., Long GnRH agonist protocol in an IVF program. Is it appropriate for women with normal FSH levels and high FSH/LH ratios ?, *J. Reprod. Med.*, 1997, 42 : 663-8

Les antagonistes du GnRH

1- Les antagonistes du GnRH ou GnRHant

La gonadoreline ou GnRH (gonadotropin-releasing hormone), encore appelée LHRH (luteinizing-releasing hormone) a été identifiée et synthétisée en 1971 (Schally). D'origine hypothalamique, elle est le principal lien entre le cerveau et l'hypophyse dans la régulation des fonctions gonadiques et joue un rôle majeur dans la reproduction humaine. Il s'agit d'un décapeptide produit et libéré de manière pulsatile dans le noyau arqué et l'aire hypothalamique pré-optique antérieure. Elle atteint l'hypophyse antérieure par le système porte, et, par le biais de récepteurs spécifiques hypophysaires, provoque la synthèse et la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Rapidement dégradée par une peptidase et la filtration glomérulaire, sa demi-vie est d'environ 3 minutes dans la circulation périphérique (Moghissi).

En parallèle avec le développement des agonistes du GnRH (GnRHa), d'autres analogues ont également été synthétisés qui se lient aussi au récepteur du GnRH mais qui sont incapables de provoquer la libération des gonadotrophines : les antagonistes du GnRH ou GnRHant (Felderbaum^a). Ces molécules sont bien plus complexes que les agonistes du GnRH car les modifications structurales du GnRH touchent non seulement les acides aminés en position 6 et 10, mais aussi ceux en position 1, 2, 3 et 8.

Molécule	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	4	5	<u>6</u>	7	<u>8</u>	9	<u>10</u>
GnRH	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly
Cétrorélix	DNal	DPhe	DPal	Ser	Tyr	DCit	Leu	Arg	Pro	DAla
Ganirélix	DNal	DPhe	DPal	Ser	Tyr	DhArg(Et) ₂	Leu	LhArg	Pro	DAla

Tableau 1 : Séquences en amino-acides du GnRH et de ses principaux antagonistes (d'après Millar & coll.)

Le mécanisme pharmacologique par lequel les antagonistes du GnRH inhibent la sécrétion des gonadotrophines est complètement différent de celui des agonistes du GnRH. Alors que les agonistes du GnRH en administration chronique jouent sur la down-regulation des récepteurs et la désensibilisation des cellules gonadotropes, les antagonistes du GnRH se lient aux récepteurs du GnRH de manière compétitive et empêchent le GnRH d'exercer son effet stimulateur sur l'hypophyse. Il n'a donc pas d'effet flare up. La sécrétion des gonadotrophines chute directement en quelques heures. Le mécanisme d'action des antagonistes du GnRH dépend donc de l'équilibre entre GnRH endogène et antagoniste administré. Leur effet est donc hautement dose dépendant, au contraire des agonistes du GnRH (Ron-El & coll.).

Sur les 10 dernières années, trois générations d'antagonistes du GnRH ont été développées. L'utilisation des antagonistes de 1^{ère} génération a été limitée par une faible puissance et surtout des allergies liées à une libération d'histamine. Les antagonistes de 3^{ème} génération, comme le ganirélix ou le cétrorélix ont réduit ces problèmes (Insler & Lunenfeld) et sont commercialisés sous les noms respectivement d'Orgalutran[®] et Cétrotide[®].

La mise à disposition de ces molécules a ouvert de nouvelles perspectives (Bouchard & Fauser, Macklon & Fauser, Salha & Bahlen) dans la prise en charge thérapeutique de la stimulation de l'ovulation, dans la mesure où les antagonistes du GnRH, par opposition aux agonistes du GnRH, préservent la réponse hypophysaire au GnRH. Les patientes dont la LH est effondrée après un traitement par antagoniste du GnRH ont une réponse normale au test à la LHRH (Strowitzki). La principale attente des cliniciens en procréation médicalement assistée (PMA) est d'essayer de contourner les effets indésirables des agonistes du GnRH

(durée et nombre d'ampoules de gonadotrophine augmentés, manifestations cliniques d'hypoestrogénie et augmentation du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne), en conservant leurs avantages par rapport aux gonadotrophines seules (Olivennes^a & coll).

Les études disponibles, encore peu nombreuses, portent principalement sur le ganirélix et le cétrorélix. Deux protocoles différents (Empereur) ont été élaborés : le protocole dose unique ou monodose et le protocole doses multiples, ou multidoses. Dans les deux protocoles, la stimulation par les gonadotrophines est débutée seule à J2, l'administration de l'antagoniste du GnRH intervenant secondairement (les posologies utilisées dans ces études sont différentes de celles recommandées par l'AMM) :

-protocole monodose : une dose unique d'antagoniste du GnRH est administrée à J7, sauf si le développement folliculaire est lent, auquel cas l'injection ne se fait qu'au moment où l'[E2] atteint 400pg/ml.

-protocole multidose : l'antagoniste du GnRH est injecté quotidiennement à partir de J7, jusqu'au déclenchement de l'ovulation (Felderbaum^b & Diedrich).

Un des avantages de ces protocoles utilisant les antagonistes du GnRH est la possibilité de déclencher l'ovulation par une injection d'agoniste du GnRH, à la place de l'hCG.

2- Protocole monodose

Mis au point conjointement par Olivennes et Bouchard avec le cétrorélix, ce protocole propose une injection (ou deux, en cas de report de l'hCG) de l'antagoniste du GnRH soit à jour fixe (J7 ou J8), soit quand l'[E2] atteint 150 à 200 pg/ml par follicule de diamètre ≥ 14 mm. La première étude utilisait le cétrorélix à la dose de 5 mg avec une prévention du pic prématuré de LH chez les 17 patientes étudiées et un taux de grossesses évolutives de 25% par transfert d'embryon (Olivennes^b & coll).

En 1995, ce protocole était modifié, avec une diminution de la dose de cétrorélix à 3 mg et une injection à un jour fixe (J8), après la démonstration de la conservation de l'effet de l'injection sur 3 jours (Olivennes^c & coll). La dose de 3 mg se révélait aussi efficace que celle de 5 mg pour la prévention des pics prématurés de LH, avec un taux de grossesses cliniques par transfert d'embryon supérieur à 30%.

En 1998 (Olivennes^d & coll), une étude de recherche de dose non randomisée entre 2 et 3 mg de cétrorélix administrée selon le même protocole chez 65 patientes en fécondation *in vitro* montra un pic prématuré (3%) et une montée de LH chez 2 patientes sur 31 traitées. La dose de 3 mg/injection a donc été choisie pour les études randomisées.

Dans une étude de cohorte (Christin-Maitre) sur 157 femmes suivies en fécondation *in vitro* (dont 18 avec une montée de LH ≥ 10 UI/ml) a été analysée la cinétique de la LH plasmatique après injection monodose de 3mg de cétrorélix. 24 heures après l'administration de l'antagoniste du GnRH, les taux de LH plasmatiques avaient chuté de 94%. Il n'y a eu aucune différence sur cette série, quant au résultat de la fécondation *in vitro* selon que l'injection a eu lieu avant ou pendant le pic de LH. Les antagonistes du GnRH peuvent donc être utilisés pour interrompre le pic de LH même après son initiation.

2.1 Etude randomisée contrôlée versus agoniste du GnRH

Une seule étude randomisée contrôlée (Olivennes^e) est actuellement publiée sur 154 femmes, comparant le protocole monodose par rapport au protocole long avec triptoréline :

Olivennes ^e 2000	triptoréline protocole long n=39	cérorélix protocole monodose n=115
Nombre de cycles	39	115
Nombre d'ampoules d'HMG	35.6	24.3
Durée du traitement (jours)	10.7	9.4
Nombre d'ovocytes recueillis	12.6	9.2
Nombre de grossesses évolutives par transfert d'embryon (%)	27.3	21.2
Taux de fausses couches spontanées (%)	27.3	15.4
Taux de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (%)	11.1	3.5

Tableau 2 : Comparaison des résultats en fécondation *in vitro* agoniste du GnRH en protocole long versus antagoniste du GnRH en protocole monodose

Dans cette étude, le nombre d'ampoules de gonadotrophines utilisées et la durée de la stimulation sont significativement inférieurs dans le groupe cérorélix, mais le nombre d'ovocytes recueillis est également significativement inférieur dans ce même groupe. La différence des taux de grossesses cliniques, de fausses couches spontanées et de syndrome d'hyperstimulation ovarienne entre agoniste du GnRH et antagoniste du GnRH n'atteint pas la significativité. Aucun pic de LH n'a été mis en évidence dans le groupe cérorélix. Les seuls effets indésirables signalés ont été une réaction locale transitoire chez 1 femme sur 4.

2.2 Etude prospective non contrôlée

Rongières-Bertrand & coll (1999) ont proposé d'utiliser ce protocole monodose en cycles naturels chez 33 femmes en vue d'injection intra-cytoplasmique de sperme. Le cérorélix a été administré sur 44 cycles à la dose de 0.5 ou 1 mg /injection, lorsque l'estradiol plasmatique atteignait 100-150 pg/ml par follicule de 12-14 mm de diamètre. Le taux d'annulation a été de 9%. Le nombre d'ampoules d'HMG utilisé a été de 4.7. Le taux de grossesses cliniques par transfert d'embryon a été satisfaisant à 32%.

3- Protocole multidose

Les études actuelles utilisent les 2 antagonistes du GnRH actuellement disponibles : le ganirélix et le cérorélix selon ce protocole dit « multidose » (Belaisch-Allart & coll).

Dans l'étude de recherche de dose (Albano^a & coll, 1997) sur le cétrorélix administré de J7 au déclenchement de l'ovulation chez 69 patientes stimulées par HMG pour fécondation *in vitro* ou injection intra-cytoplasmique de sperme, les doses testées furent 0.1 mg (n=7), 0.25 mg (n=30) et 0.5 mg (n=32). Tandis qu'aucun pic prématuré de LH n'était observé dans les groupes 0.25 et 0.5 mg, une des 7 patientes traitées par 0.1 mg de cétrorélix présenta un pic prématuré de LH à 18 UI/l. La dose de 0.25mg est donc celle retenue pour les études en administration quotidienne.

3.1 Méta-analyse

Ludwig & coll ont réalisé une méta-analyse des essais publiés comparant antagonistes du GnRH et agonistes du GnRH en protocole long. Les taux de grossesse par cycle ont été significativement inférieurs dans les protocoles utilisant le ganirélix (OR = 0.76 ; IC = 0.59-0.98) par rapport aux protocoles longs agonistes du GnRH. Les études utilisant le cétrorélix ont montré des taux de grossesses par cycle similaires aux protocoles longs agonistes du GnRH (OR = 0.91 ; IC = 0.68-1.22).

3.2 Etudes randomisées contrôlées

3 études randomisées contrôlées de phase III (Albano^b/Ludwig & coll (même série), Borm & coll, Fluker & coll) ont été publiées récemment évaluant l'efficacité et la tolérance du cétrorélix et du ganirélix en protocole multidose versus des agonistes du GnRH en protocole long :

	Etudes	agonistes du GnRH	antagonistes du GnRH
Nombre de cycles	Albano ^b , Ludwig Borm Fluker	85 buséreline 238 buséreline 99 leuproréline	188 cétrorélix 463 ganirélix 198 ganirélix
Nombre d'ampoules d'HMG/FSH	Albano ^b Borm	25.6 36	23.6 (p<0.01) 30
Durée du traitement (jours)	Albano ^b Borm	11.4 10	10.6 (p<0.01) 9
Nombre d'ovocytes recueillis	Albano ^b Ludwig Borm Fluker	10.6 (p<0.01) 9.4 _{FIV} /11.7 _{ICSI} 9.7 14.1	8 7.1 _{FIV} /10.1 _{ICSI} 8.7 11.6
Taux de grossesses cliniques par cycle(%)	Albano ^b , Ludwig Borm Fluker	25.9/26 28.2 38.4	22.3/22 21.8 35.4
Taux de fausse couche spontanée (%)	Albano ^b Borm	2 13.9%	7 12%
Taux de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (%)	Albano ^b , Ludwig Borm Fluker	6.5 5.9 2 (sévéres)	1.1 (p=0.03) 2.4 6.1 (1/4 sévéres)
Taux d'accouchements ou de grossesses évolutives (% cycle)	Albano ^b Borm Fluker	22.4 25.7 36.4	18.1 20.3 30.8

Tableau 3 : Comparaison des résultats en fécondation *in vitro* ou injection intra-cytoplasmique de sperme entre agoniste du GnRH et antagoniste du GnRH

Comme dans l'étude randomisée contrôlée du protocole monodose, on retrouve une durée de stimulation et un nombre d'ampoules de gonadotrophine inférieur dans le groupe antagoniste du GnRH. Le nombre d'ovocytes recueillis est également inférieur. Les taux de grossesses cliniques ou évolutives sont inférieurs mais de façon non significative dans le groupe antagoniste du GnRH. Les taux de lutéinisation prématurée (LH>10UI/l) observés ont été de 1.6 à 15% sans retentissement sur les taux de grossesses.

Il semble y avoir moins de syndrome d'hyperstimulation ovarienne dans le groupe antagoniste du GnRH que dans le groupe agoniste du GnRH. Les effets indésirables signalés ont été : des réactions locales au point d'injection, des céphalées et des douleurs abdomino-pelviennes. Le dossier AMM recense aussi des sensations vertigineuses, des malaises et une asthénie.

3.3 Etude prospective non contrôlée

Dans une étude prospective non contrôlée de phase III (Felderbaum^c & coll 2000), le cétrorélix a été administré en protocole multidose à 346 femmes en fécondation *in vitro* ou injection intra-cytoplasmique de sperme. 93.6% des femmes ont bénéficié d'une ponction ovocytaire. La stimulation a nécessité une moyenne de 25.2 ampoules d'HMG sur une durée de 10.4 jours. Le taux de grossesses cliniques évolutives a été de 24% par transfert d'embryon. L'incidence d'une lutéinisation prématurée a été de 0.9%, le taux de fausses couches spontanées de 17%. Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère a été relevé dans 0.6 % des cas.

3.4 Dossiers FIVNAT 2000 & 2001

En 1999, les antagonistes du GnRH n'ont été utilisés que dans moins de 0.2% des cycles, uniquement dans le cadre d'études cliniques de phase II et III, puisqu'ils n'étaient pas encore commercialisés.

En 2000, année de commercialisation des antagonistes du GnRH, sur les résultats provisoires actuellement disponibles, le cétrotide et le ganirélix ont concerné 2.7 et 3.2% respectivement des cycles de fécondation *in vitro* et d'injection intra-cytoplasmique de sperme.

4- déclenchement de l'ovulation par agoniste du GnRH

L'ovulation lors des procréations médicalement assistées est déclenchée par hCG. La demi-vie de l'hCG, supérieure à celle de la LH pourrait être un facteur de survenue des syndromes d'hyperstimulation ovarienne. L'effet flare up des agonistes du GnRH peut également permettre de déclencher l'ovulation, dans les cas où ceux-ci n'ont pas été utilisés en désensibilisation. Une étude pilote de 1996 (Olivennes^f & coll) a porté sur 5 femmes stimulées en vue d'insémination intra-utérine en protocole monodose avec le cétrorélix. L'ovulation a été déclenchée par 0.1mg de triptoréline avec obtention d'un pic de LH chez les 5 patientes.

Après une stimulation en protocole multidose, utilisant le ganirélix, Itskovitz-Eldor & coll ont présenté les résultats préliminaires d'un déclenchement de l'ovulation par 0.2 mg de triptoréline chez 8 patientes à risque élevé d'hyperstimulation ovarienne. Toutes les patientes ont ovulé après l'injection de triptoréline, aucune n'a présenté d'hyperstimulation ovarienne.

5- Complications des antagonistes du GnRH :

5.1 Réactions locales et générales

Quelques cas de réactions légères et transitoires au site d'injection à type d'érythème, de démangeaisons et de réaction œdémateuse ont été décrites. Le ganirélix peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). L'érythème cutané observé est dose-dépendant. Dans les études cliniques, une heure après l'injection, l'incidence d'une réaction cutanée locale, modérée ou sévère, survenue au moins une fois par cycle de traitement, a été de 12 % chez les patientes traitées par le ganirélix et de 25 % chez les patientes traitées par voie sous-cutanée avec un agoniste de la GnRH. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration.

Une aggravation d'un eczéma préexistant a été rapportée chez un sujet après la 1^{ère} administration de ganirélix. Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes d'allergie. En l'absence de données cliniques, un traitement par ganirélix n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques d'allergie sévère.

Un cas isolé de prurit a été observé au cours d'un traitement par cétrorélix. Une réaction d'hypersensibilité sévère, accompagnée de toux, rash et hypotension, a été observée chez une patiente après 7 mois de traitement par cétrorélix (10 mg/jour) pour un cancer de l'ovaire. Les troubles ont été complètement réversibles en 20 minutes. Une relation de cause à effet n'a pu être exclue.

Les effets indésirables communs (>1%) rapportés dans les études cliniques sont des céphalées et des nausées. Les effets indésirables peu fréquents (<1%) rapportés dans les études cliniques sont des sensations vertigineuses, une asthénie et des malaises. Ils n'ont entraîné aucune sortie d'étude (Gillies & coll, 2000).

5.2 Hyperstimulation ovarienne

Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Cette éventualité doit être considérée comme un risque intrinsèque du processus de stimulation par les gonadotrophines. A l'heure actuelle, l'expérience acquise sur cétrorélix au cours du protocole de stimulation ovarienne répétée est limitée. Par conséquent, l'utilisation de cétrorélix sur plusieurs cycles ne doit intervenir qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfices/risques. Chez une femme ayant suivi un protocole multidose avec du ganirélix à la dose quotidienne de 0.125 mg/jour et présentant un début de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, l'augmentation de la dose de ganirélix à 2 mg par jour a permis d'obtenir la régression des taux d'estradiol plasmatique, des douleurs abdominales, de l'hypercrotrophie ovarienne et de l'ascite.

Dans la méta-analyse de Ludwig^b & coll, l'incidence des hyperstimulations ovariennes tous stades confondus a été réduite dans le groupe cétrorélix par rapport aux protocoles longs agonistes du GnRH (OR = 0.23 ; IC = 0.10-0.54), et similaire dans le groupe ganirélix (OR = 1.13 ; IC = 0.24-5.31). L'incidence des hyperstimulations ovariennes sévères a été inférieure dans le groupe cétrorélix par rapport aux protocoles longs agonistes du GnRH à un degré

proche de la significativité (OR = 0.26 ; IC = 0.07-1.01). Le ganirélix n'a pas, dans ce travail, diminué l'incidence des hyperstimulations ovariennes sévères (OR = 1.08 ; IC = 0.27-4.38).

5.3 Antagonistes du GnRH et implantation embryonnaire

Une étude randomisée de recherche de dose menée par le « ganirelix dose-finding study group » en 1998 a été conduite chez 333 femmes stimulées par rFSH en vue d'une fécondation *in vitro*. Elle a porté sur 6 dosages de 0.0625 à 2 mg/jour de ganirélix. Les résultats ont révélé des taux d'implantation très bas aux doses de 0.5, 1 et 2 mg/jour, avec, en conséquence de moins bons taux de grossesse (tableau 4).

Dose quotidienne de ganirélix (mg/jour)	0.0625 n=31	0.125 n=65	0.25 n=69	0.5 n=69	1 n=65	2 n=30
Taux d'implantation (%)	14.2	16.6	21.9	9	8.8	1.5
Taux de grossesses évolutives par transfert d'embryon (%)	25.9	25	37.1	13	15.3	0

Tableau 4 : Résultats de l'étude de recherche de dose du ganirélix sur 333 femmes stimulées en vue d'une fécondation *in vitro*

Les taux de grossesses publiés (Kol & coll, 1999) lors du remplacement des embryons congelés de cette étude ont été similaires à ceux obtenus après désensibilisation par agonistes du GnRH : 23.9% en moyenne. Cette étude a fait se poser le problème, encore en débat (Blumenfeld, 2001), de l'éventuel effet négatif des antagonistes du GnRH sur l'implantation embryonnaire. Des travaux *in vitro* ont en effet pointé l'intérêt, dans l'implantation, la préparation endométriale et le développement embryonnaire, des cytokines et facteurs de croissance dont la présence a été démontrée dans le tractus génital féminin, et sur lesquels les antagonistes du GnRH pourraient avoir un effet.

BIBLIOGRAPHIE

- Albano^a C., Smitz J. & coll., Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix* during controlled ovarian hyperstimulation, *Fertil. Steril.*, 1997, 67 : 917-22
- Albano^b C., Felderbaum R.E. & col., Ovarian stimulation with HMG : results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin ; *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 526-31
- Belaisch-Allart J., Mayenga J.M. & coll., Les antagonistes en FIV : les protocoles doses multiples, *In* : Azoulay M., Mezin R. (Eds), XV^o Journées de techniques avancées en gynécologie obstétrique, PMA, périnatalogie et pédiatrie, Fort de France, Martinique, 585-89, 2000
- Blumenfeld Z., Gonadotropin-releasing hormone antagonists instead of agonists : a change for the better ?, *Fertil. Steril.*, 2001, 76 : 443-4
- Borm G., Mannaerts B. & the european Orgalutran* study group, Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient : results of a controlled, randomized, multicentre trial, *Hum. Reprod.*, 2000 : 15 : 1490-8
- Bouchard P., Fauser B.C.J.M., Gonadotropin-releasing hormone antagonist : new tools vs. old habits, *Fertil. Steril.*, 2000, 73 : 18-20
- Christin-Maitre S., Olivennes F. & coll., Effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist during the LH surge in normal women and during controlled ovarian hyperstimulation, *Clin. Endocrinol.*, 2000, 52 : 721-6
- Empereire J.C., Les antagonistes du GnRH en stimulation pour fécondation *in vitro* : une place qui reste à définir, *Gynécol. Obstét. Fertil.*, 2000, 28 : 340-7
- Felderbaum^a R., Diedrich K ;, Use of GnRH antagonists in ovulation induction, *In* : Filicori M., Flamigni C. (Eds), *Treatment of infertility : the new frontiers*, Bologna, Italy, 139-51, 1998
- Felderbaum^b R., Diedrich K., Ovarian stimulation for in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogues : agonists and antagonists, *Hum. Reprod.*, 1999, 14 : 207-21
- Felderbaum^c R., Albano C. & coll., Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocole : a prospective uncontrolled phase III study, *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 1015-20
- Fluker M., Grifo J. & coll., Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation, *Fertil. Steril.*, 2001, 75 : 38-45
- Ganirelix dose-finding study group, A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon*), *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 3023-31
- Gillies P.S., Faulds D. & coll., Ganirelix, *Drugs*, 2000, 59 : 107-13
- Insler V., Lunenfeld B, Ovulation induction in the era of recombinant gonadotropins and GnRH analogues. *Isr. J. Med. Sci.*, 1996, 32 ; 2 : 79-89
- Itskovitz-Eldor J., Kol S. & coll., Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian

- stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome : preliminary report, *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 1965-8
- Kol S., Lightman A. & coll., High doses of gonadotrophin-releasing hormone antagonist in in-vitro fertilization cycles do not adversely affect the outcome of subsequent freeze-thaw cycles, *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 2242-44
- Ludwig M., Felderbaum R.E. & coll., Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrotex (Cetrotide®) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction, *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2000, 264 : 29-32
- Ludwig^b M., Katalinic A. & coll., Use of antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. %Meta-analysis, *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2001, 265 : 175-82
- Macklon N.S., Fauser B.C.J.M., Regulation of follicle development and novel approaches to ovarian stimulation for IVF, *Hum. Reprod. Update*, 2000, 6 : 307-12
- Millar R.P., Zhu YF & coll., Progress towards the development of non-peptide orally-active gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists : therapeutic implications, *Br. Med. Bull.*, 2000, 56 : 761-72
- Moghissi K.S., A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women ; *Medscape Women's Health*, 2000, 5 :
- Olivennes^a F., Utilisation des antagonistes du GnRH dans la stimulation ovarienne, *In : Azoulay M., Mezin R. (Eds), XV^o Journées de techniques avancées en gynécologie obstétrique, PMA, périnatalogie et pédiatrie, Fort de France, Martinique, 611-17, 2000*
- Olivennes^b F., Fanchin R. & coll. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrotex in an *in vitro* fertilization-embryo transfer program, *Fertil. Steril.*, 1994, 62 : 468-76
- Olivennes^c F., Fanchin R. & coll., Scheduled administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrotex) on day 8 of in-vitro fertilization cycles : a pilot study, *Hum. Reprod.*, 1995, 10 : 1382-6
- Olivennes^d F., Alvarez S. & coll., The use of a GnRH antagonist (Cetrotex) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer : a dose finding study of 3 versus 2mg, *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 2411-4
- Olivennes^e F., Belaisch-Allart J. & coll., Prospective, randomized, controlled study of *in vitro* fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing-hormone-releasing hormone (LHRH) antagonist (cetrotex) or a depot formula of an LR-RH agonist (triptorelin), *Fertil. Steril.*, 2000, 73 : 314-20
- Olivennes^f F., Fanchin R. & coll., Triggerring of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in patients pretreated with a GnRH antagonist, *Fertil. Steril.*, 1996, 66 : 151-3
- Ron-El R., Raziel A. & coll., Induction of ovulation after GnRH antagonists, *Hum. Reprod. Update*, 2000, 6 : 318-21
- Rongièrès-Bertrand C., Olivennes F. & coll., Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrotex) : a pilot study with minimal stimulation, *Hum. Reprod.*, 1999, 14 : 683-8
- Salha O., Balen A.H., New concepts in superovulation strategies for assisted conception treatments, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2000, 12 : 201-6
- Schally A.V., LHRH analogues : I. Their impact on reproductive medicine. *Gynecol. Endocrinol.*, 1999, 13 : 401-9
- Strowitzki T., Biotechnological drugs for reproductive disorders. A review of developments, *Biodrugs*, 1997, 5 :360-70