

Les Inducteurs de l'ovulation hors FIV

Marie de Crécy

Indications

Rétablir une ovulation correcte chez les couples ayant des difficultés à concevoir afin d'obtenir une grossesse

–MONOFOETALE

–EVOLUTIVE

Toujours un bilan complet du couple

•Dosages hormonaux : réserve ovarienne

–FSH E2 inhibine ?

•perméabilité tubaire

–HSG coelioscopie

•test de Hühner

•spermogramme TMS (spermoculture)

•sérologies

Indications

Les hypofertilités dues à:

•Anovulation HT - HP

•Anovulation par dystrophie ovarienne

•Anomalie de la glaire

•IIU

•IAD

•Après chirurgie tubaire -trompe unique

•stérilité inexplicée (?)

But :obtenir une grossesse monofoetale et évolutive

•tenir compte :

–du diagnostic étiologique

– des stimulations précédentes

–de l'âge de la patiente

–durée d'infertilité

–des facteurs associés

spermogramme

trompe unique perméable

glair

- Toujours un monitoring de l'ovulation

Evaluation des chances de grossesse du couple

- bien fondé de l'emploi des inducteurs
- informer le couple
 - des contraintes
 - des risques Grossesses multiples HSO
 - effets secondaires
- nécessite formation et expérience adaptée du médecin et **rigueur**

Toujours monitoring ovulation

- Obtenir un seul follicule ou deux follicules
- contenant un ovocyte de bonne qualité
- apprécié par échographie
 - taille et nb de follicules
 - endomètre
- dosage rapide d'estradiol

Les produits (1)

- Citrate de Clomiphene Clomid ou Pergotime
- FSH rec: Puregon ou Gonal F
 - 37,5 UI à 100 UI
 - en sous cutané ou IM
- HMG(urinaires):Menogon75 UI /Menopur
- Pompe GnRh Gonadoreline
- Gonadotrophines chorioniques urinaires
- an GNRH 0,1 : Décapeptyl (AMM)
- Antagonistes GnRH
 - Cetrorelix ou Cetrotid
 - Ganarelix ou Orgalutran
- LH rec Lisuris
- HCG rec (fin 2002)
- Metformine Gluconate retard

Citrate de Clomifène : indications

•TT de première intention des anovulations ou dysovulations

–AHF avec test progestatif >0

–OPK

•après élimination

– des insuffisances ovariennes (FSH , E2)

–des AHF avec test progestatif <0

•Efficacité non démontrée dans les stérilités inexplicables

CC : Effets indésirables

•grossesses multiples 2à 17%

–*information du couple* +++

•FCS 10 à 19%

–*un peu > aux grossesses spontanées sauf OPK*

•Malformations : 0 démontrée

•GEU : légère augmentation du risque

•Cancer ovaire : pas de lien de causalité

–sauf 1 étude (Whitemore)

–stérilité facteur favorisant lui-même

•Autres ; BFC , trouble visuels , nausées

CC: schéma thérapeutique

•Dose adaptée au poids de la femme

•commencer à J2 : 50 (1cp) ou 100 mg (2cps) maxi 150 mg

•augmenter par palier de 50 suivant la réponse (*ovulatoire* ou non à l'écho)

•Tt adjuvant : pas d'intérêt démontré

–estrogènes phase préovulatoire

–progestatifs phase lutéale

•Gonado chorioniques 5000 ou 10000 UI

–non indispensable , pas de supériorité

–sauf pas d'ovulation

rencontre des gamètes programmée

•Nb cycles :

–fonction contexte : âge , facteurs associés

–en absence d'ovulation : réévaluer le choix du tt

–ne pas dépasser 12

CC: suivi

•Pas de consensus

•*minimum* : courbe de t°

- monitoring ovulation conseillé ++
- *au moins* premier cycle
- échographie +/- dosage E2
- TPC
- adapter la dose suivant réponse
- limiter les grossesses multiples
- peut être répété ; réponse variable

Gonadotrophines urinaires et recombinantes

Indications

- Aménorrhée avec test au progestatif négatif
- échec ou intolérance au CC
- induction d'ovulation pour IIU
- OPK après échecs du CC
- inefficacité ou HSO
- stérilité inexplicée : IO +RS programmés
- efficacité non démontrée

Gonadotrophine urinaires et rec. effets indésirables

- Grossesses multiples
- > tt par CC
- *doit être limité par monitoring soigneux+++*
- *échographie +/- dosages estradiol*
- *savoir arrêter une stimulation , ne pas déclencher , éviter les RS ou l'IIU*
- *informer le couple +++*
- HSO : le plus souvent bénigne (type I)
- type 2 et 3 rares si *monitorage*
- FCS: > taux des grossesses spontanées (20%)
- Malformations : 0 démontrée
- Cancer invasif ovaire : pas de lien de causalité
- accidents TEV : rares (f. de risque familial et personnels à rechercher)
- allergies points injection, prise de poids, nervosité, fatigue

Gonadotrophine urinaires et rec : Schéma thérapeutique

- Doit être **adapté à chaque patiente**
- fonction **âge , réponse ovarienne**
ancienneté de la stérilité
rang de la stimulation
- **Monitoring** indispensable ++

- adaptation des doses
- décision déclenchement fonction
**taille foll , nb foll matures et petits ,
taux d 'estradiol /follicule**

Gonadotrophines urinaires

- Menogon remplacé par Menopur (Ferring)
 - FSH 75 UI +75 UI d 'activité LH
 - hautement purifiée (taux de protéine <5%)
 - injection sous cutanée
- Gonadotrophines chorioniques
 - HCG 500 , 1500, 5000 UI
 - en principe en IM ou IV (certains en sous cut)
- FSH recombinantes
 - Obtenue par génie génétique
 - taux stable , reproductible ,
 - peu d 'allergie
 - Gonal F 37,5 , 75 , 150 UI (Sérono)
 - sous cut , auto injection ,
 - seringues à dose adaptable
 - PUREGON 50, 75 ,100 UI (organon)
 - sous cut , auto injection
 - stylo auto injection

LH recombinante Luveris®

- Première préparation isolée de LH
- Obtenue par génie génétique
- Flacon de poudre : 75 UI
- Injection par voie sous-cutanée permettant l'auto-injection
 - La LH : glycoprotéine complexe composée de deux sous-unités
 - une sous-unité alpha (92 AA)
 - une sous-unité bêta (121 AA)
 - Procédé de fabrication identique que celui utilisé pour Gonal-F® et l 'HCG recombinante
- LUVERIS contient plus de 99.9% de LH pure
- L'activité, la composition et la pureté de chaque lot sont connues avec une très grande fiabilité
- La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la r-hLH sont absolument identiques à celles de la LH hypophysaire humaine naturelle

Indication de LUVERIS®

- LUVERIS[®] en association avec une préparation à base d'hormone folliculo-stimulante, est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et FSH.

Au cours des essais cliniques, ces patientes étaient définies par un taux de LH endogène < 1.2 UI/L

Recombinantes ou urinaires : sécurité sanitaire (D. Dormont)

- PRION ++ agent transmissible non conventionnel ATNC responsable m. Creutzfeld Jacob
- devt surtout dans le cerveau , rate (cat I), larmes , salives , urines non vecteurs (catIV)
- non inactivé par la chaleur sèche, inactive autoclave, soude , eau de javel
- résistant au PH ACIDE
- Peut persister 700 jours milieu biologique
- contamination par extrait hypophysaire
 - H de croissance
 - gonadotrophines **hypophysaires (NZ , aust)**
 - chirurgie neurochirurgicale
- jamais par **Gonado urinaires**

- Sécurité des produits biologiques
 - matériel biologique (éviter p; bovins du RU)
 - procédé de fabrication
 - voie d 'administration
 - indication

- à **niveau coût /efficacité égal plutôt recombinantes**

- Mais recombinantes risque non nul : Produit biologique et de culture de cellules
- Gonado urinaires
 - femmes ménopausées : risque + important car 2ème phase d 'incubation
 - AUCUN CAS IATROGENE ACTUELLEMENT**
 - procédé de fabrication milieu alcalin et séries de purification**
 - Risque THEORIQUE**
 - réserve pour la nouvelle variante de Creutzfeld

Gonadotrophine urinaires et rec : Schéma thérapeutique

- Protocole « low dose » OPK
 - dose de 37,5 à 50 ui/j pdt 10 à 14j (j2à j10)
 - à j11 ou j15
 - si au moins 1foll>10mm et E2>80
 - même dose pdt 5 à 7 jours puis echo et e2
 - si foll <10 la dose de 37,5 à 50 pdt 7j puis écho et dosage etc...
 - déclencht si 1ou 2 foll >16 et E2<1000pg/ml**

- si après 6 cycles pas de grossesse :*réévalue le choix du tt et le dossier*
Gonadotrophines urinaires et rec. : IIU

- Doses variables :50 à 100 ui/j
 - de J2 à J10 si anovulante
 - de J6 à J 10 si ovulante
- peut être associé au CC j 2à j6 puis FSH
- monitorage echo +- E2, LH à J10 ou J11
- si 1 ou 2 foll matures (pour certains 3)
- déclenchement t par HCG 5 000 ou 10 000 et IIU 36h plus tard
- sinon poursuite stimulation
- ne pas dépasser 6 stimulations + IIU*

Gonadotrophines urinaires et rec. AHT Protocole Ste up

- En cas d 'impossibilité , d'intolérance ou refus de la pompe à GnRH
- LH indispensable :préférer HMG ou association FSH rec+LH rec
 - commencer par 75 UI (attention aux HSO)
 - de J 2à J9 , Echo dosage à J10 adapter la dose et monitoring tous les 3 jours
 - adapter dose en fonction réponse antérieure
 - notion de dose seuil
- pas de supériorité en taux de G démontrée des FSH rec/HMG urinaire hors FIV
- FSH rec+ LH rec : reproductibilité , moins d 'allergie
- possibilité de LH rec à partir de J7ou J8
- peu d 'étude Publiée hors FIV

recombinantes ou urinaires : efficacité(Ph. Bouchard)

- Pas de différence d 'efficacité
- pas de différence si ajout de LH ou non
- la faible différence d 'efficacité est corrigée par la dose
- pb de marketing et international

Pompe GnRH pulsatile indications

- AHF (OMS 1)
 - avec test progestatif <0
 - échec du CC (OMS 2)
- pas autre cause d 'hypofertilité
- hypophyse intacte

Pompe GnRH pulsatile

- Actetate de gonadoreline (Ferring)
- produit de synthèse
- lyophilisat
- dosage 0,8 mg ou 3,2 mg
- pompe Zyklomat dose et fréquence adaptable

Pompe GnRH pulsatile : effets indésirables

- Grossesses multiples;: exceptionnelles (3)
- donc **monitorage allégé** : 1 echo /semaine
- Complications locales : rares
 - réactions inflammatoires aux points d'injections sous cutané ou du cathéter
 - rares thrombophlébites sur cathéter
- allergies locales , générales très rares

Pompe GnRH pulsatile : schéma thérapeutique

- poser la pompe à J2 d'un cycle artificiel
- Dose progressive en fonction de la réponse
- commencer à 5 µg /pulse IV ou 20µg/pulse sous cut ; fréquence 1 bolus toutes les 90 mn .maintenir la stimulation par pompe jusqu'à l'ovulation
- pas de supériorité de maintenir la pompe en phase lutéale / injection HCG ou Utrogestan

- monitorage allégé : 1 écho /semaine ou courbe de t°)
 - réponse folliculaire
 - programmation des RS
- dose adaptée en fonction réponse antérieure

Agonistes Gnrh

- Hors FIV peu utilisés
- déclenchement d'ovulation
- Décapeptyl 0,1 sous cut
- prévention des HSO :pas d'intérêt démontré
- étude en cours femmes (I. Cedrin)
 - réserve ovarienne limite
 - ovulation précoce
 - fin de phase lutéale cycle précédent
- antagoniste de la LH-RH

Indication

- Prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée

- **Cetrotide**

Cetrotide 3 mg : durée d'action 96 heures (4 jours)

Cetrotide 0,25 mg : durée d'action 24 heures

- Orgalutran 0,25mg sous cut :

injection journalière : durée d'action maximum 30 heures

Antagoniste GnRH

- Pharmacodynamie

- Forte affinité pour les récepteurs à la LH-RH

- Fixation compétitive sur les récepteurs à la LH-RH

- Suppression de la sécrétion des gonadotrophines

- Diminution rapide et continue du taux de LH sans effet stimulant initial

- Quand foll >14 mm et injection de Cetrotide 3mmg

- permet de retarder le déclenchement spontané de l'ovulation

- Attention modification du taux d'E2/ foll

- seul Orgalutran a l'AMM hors FIV

- **maîtrise du pic de LH**

- 0% d'échappement

- Possibilité d'écarter un pic de LH débutant

- Efficace quel que soit l'IMC

- **Durée d'action : 96h (4j)**

- Simplicité pour le prescripteur : 1 injection suffit chez plus de 90% des patientes

- Confort pour la patiente : 1 injection au lieu de 5 injections de forme quotidienne

- **pas d'étude publiée hors FIV actuellement**

Metformine OPK

- OPK : maladie ovarienne

- hyperinsulinisme

- Metformine (Glucophage R 850 : 1 à 2cps)

- effet direct sur ovulation : résultats intéressants

- potentialise effet des inducteurs (CC)

- prévention du risque cardiovasculaire

- associer aux mesures d'hygiène

- activité physique

- amaigrissement de 5 à 10% du poids

- régime

Autres hypoglycémiant

- TOGLITAZONE Toxicité hépatique
- ROSIGLITAZONE
- à suivre ...
- pas d 'AMM

Conclusion :la stimulation par inducteur

- Balance entre l 'obtention d'un résultat et le risque d 'HSO et de grossesse multiple
- **Toujours le plus proche possible de la physiologie**
- **prise en charge globale du couple et de son histoire**
 - psychologique
 - sexualité
 - hygiène de vie : équilibre alimentaire
- **Contraintes**
 - Disponibilité de la patiente , du médecin
 - compréhension
 - bon échographiste
 - bien tenir ses fiches de surveillance
 - éviter les grands week ends
 - être très systématiques et rigoureux
- **Informers les couples**
 - Des contraintes de la surveillance
 - echo , dosages , TPC
 - du risque de grossesse gémellaire et plus
 - (possibilité réduction embryonnaire)
 - du taux de succès et de FCS
- **Traçabilité des traitements et des résultats**

Cancer de l 'ovaire et inducteurs : 2002

- Metanalyse de NESS (AMJ2002)
- 8 études cas contrôle
- 5207 cas /7705 contrôles
- délai de 5ans / 1an pour obtenir une G
 - K ovaire OR 2,67 (IC 1,91-3,74)
- femmes hypofertiles sans tt / F avec Tt de 12 mois
 - K ovaire OR 1,54 (IC 0,45-5,27)
- Femmes nullipares et TT : augmentation des tumeurs borderline OR 2,43 (IC 0,90-2,87)
- pas d 'augmentation des k invasifs

- Endométriose et stérilité inexpliquée ; augmentation cancers ovaire OR 1,73
- cause infertilité facteur risque Cancer ovaire

IU méthode d 'AMP : nouvelles « contraintes »

- Pour les couples:
 - certificat de mariage ou de vie en concubinage depuis 2 ans
 - consentement signé des 2 après information et lecture d 'un livret guide de cette pratique à chaque tentative
 - photocopies carte d 'identité
 - demande d 'entente préalable SS
 - 6 tentatives remboursées
- IU nouvelles contraintes pour le couple
 - Sérologies HIV Ag Hbs
 BW Ac antiHCV
 CMV +/-
 moins d 'un an
 - Hühner voir test in vitro
 - spermogramme avec TMS
 - spermoculture moins de 6 mois
- les pièces administratives biologiste et clinicien gardées X années
- biologiste agrément
- résultat collecté par le biologiste
- cotation :
 - K32 pour le monitoring clinique
 - K20 pour l 'insémination
 - KE20 ou KE60 pour monitoring écho

Rappel des Indications

- Insuffisance de glaire ou TPC <0 ++
- OATS avec TMS > 1-3 millions /ml Tératospermie au TMS <80%
- échecs d 'IAD cervicales (3 à 6)
- stérilités inexpliquées , avant FIV
- après autoconservation de sperme
 - radiothérapie , chimio , chirurgie
 - pour éloignement géographique
- pb d 'éjaculation