

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXXII
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

L'induction de l'ovulation en pratique de ville

B. HÉDON, P. DO TRINH, H. DÉCHAUD, L. REYFTMANN *
(Montpellier)

L'induction de l'ovulation désigne la pratique médicale qui consiste à provoquer l'ovulation chez une femme qui n'ovule pas normalement. La seule indication des traitements inducteurs de l'ovulation est le désir de grossesse, lorsque celle-ci ne peut être obtenue spontanément en raison d'une anomalie de l'ovulation.

S'agissant d'un traitement médical, on pourrait supposer que tout médecin est habilité à le prescrire. De fait, si le citrate de clomifène (Clomid®) est ouvert largement à la prescription, celle des gonadotrophines est réservée aux seuls spécialistes gynécologues et endocrinologues. De plus, l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) a considérablement modifié les modalités de prise en charge de l'infertilité conjugale. En regroupant des praticiens très spécialisés autour de centres agréés, elle a créé des pôles de recrutement qui ont de facto éloigné la clientèle des praticiens « de ville » (le terme sera

* Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes - Université Montpellier 1 - Département de Médecine et Biologie de la Reproduction - Fédération de Gynécologie Obstétrique - Pôle Naissances et Pathologies de la Femme - CHU Arnaud de Villeneuve - 371 avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier cedex 5
Correspondance : E-mail : b-hedon@chu-montpellier.fr

explicité un peu plus loin). En généralisant l'usage des médicaments inducteurs de l'ovulation, elle les a banalisés. L'expérience ainsi acquise a considérablement affiné la manière de s'en servir, ce qui a aussi contribué à en complexifier l'usage et à le rendre plus difficile pour des praticiens moins expérimentés. L'AMP, par l'effet d'entraînement qu'elle a généré, a pu aussi être la cause d'une certaine confusion dans les indications et les protocoles.

C'est ainsi qu'il y a eu une véritable épidémie de grossesses multiples au cours de la dernière décennie du XX^e siècle (1990-2000). La manière de pratiquer l'AMP, avec les transferts d'un nombre trop élevé d'embryons, a été logiquement montrée du doigt. Mais elle n'était en réalité comptable que pour la moitié des grossesses multiples en question, l'autre moitié provenant de l'induction de l'ovulation en pratique « de ville ». Au point que les autorités de tutelle, prises dans leur logique de réglementation tous azimuts, ont sérieusement envisagé de réglementer aussi l'induction de l'ovulation au même titre qu'elles ont réglementé l'AMP. Ainsi, la pratique de l'induction de l'ovulation aurait été réservée aux seuls praticiens habilités. Pour l'heure, cette mise sous contrôle réglementaire n'a pas eu lieu, mais la situation demeure fragile. La seule façon d'y échapper est que notre pratique reste dans le cadre mis au point par la profession et récemment colligé dans deux documents de « Recommandation de Bonne Pratique » publiés par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) [1, 2].

I. DÉFINITION DES TERMES

1a. L'induction de l'ovulation

La plus grande confusion règne dans l'utilisation de ce terme. En toute rigueur, l'induction de l'ovulation ne s'adresse qu'à l'utilisation de médicaments dits « inducteurs de l'ovulation », dans le but d'obtenir une ovulation, et par conséquent on l'espère, une grossesse, chez des patientes qui n'ovulent pas spontanément de façon satisfaisante. L'induction de l'ovulation a donc pour but d'amener à une ovulation aussi proche que possible d'une ovulation normale, c'est-à-dire à la maturation jusqu'au stade de follicule pré-ovulatoire d'un seul follicule, et à l'ovulation de ce follicule pour produire un ovocyte spontanément fécondable qui puisse donner une grossesse monofœtale.

De façon tout aussi rigoureuse, on ne devrait employer la terminologie « stimulation de l'ovulation » que lorsque le but thérapeutique n'est pas de faire ovuler la patiente (n'ayant pas de pathologie ovulatoire, elle pourrait le faire toute seule), mais de multiplier les follicules pré-ovulatoires afin d'obtenir une plurioovulation lors d'un cycle donné. C'est ce qui est fait lorsque l'intention est de recourir à une AMP.

Or, pour obtenir une stimulation de l'ovulation, on utilise les mêmes médicaments inducteurs de l'ovulation que pour une induction. De plus, voulant faire une induction, le résultat obtenu s'apparente souvent à une stimulation. D'où la confusion qui en résulte, au point qu'on se trouve obligé constamment de préciser. Ainsi on trouve les termes suivants employés dans la littérature française, et la même confusion existe aussi dans la littérature anglo-saxonne :

- induction de l'ovulation « en FIV » et « hors FIV ». Ce « hors FIV » serait censé désigner « l'induction de l'ovulation » au sens rigoureux du terme. Mais il englobe aussi la pratique de l'insémination, qui se rapprocherait pourtant plus du « en FIV »...
- induction (ou stimulation) « monofolliculaire » et « plurifolliculaire » : c'est déjà plus précis. On rejoint ici l'intention de départ qui est « d'induire » ou de « stimuler ».

Rester rigoureux dans la terminologie employée dépasse le seul intérêt sémantique. En effet, les protocoles d'utilisation des médicaments inducteurs de l'ovulation sont différents selon que le but recherché est celui d'une induction (monofolliculaire) ou d'une stimulation (plurifolliculaire). La confusion des termes favorise la confusion des protocoles et conduit au mauvais usage des traitements. Induire une ovulation à la manière dont on fait une stimulation de l'ovulation risque de provoquer un excès de réponse qui, si on n'y prête pas suffisamment attention, pourrait être la cause d'un syndrome d'hyperstimulation ou d'une grossesse multiple.

1b. La pratique « de ville »

Là aussi, ne sachant pas bien comment le dire, on le laisse entendre, mais on le dit mal.

Il ne s'agit bien entendu pas d'opposer la pratique « de ville » à la pratique « rurale », ce qui n'aurait aucun sens, du moins pour le sujet qui nous intéresse ici.

Il ne s'agit pas non plus d'opposer une pratique d'hôpital (secteur public) à une pratique libérale. Il y a au moins autant de praticiens

libéraux détenteurs d'un agrément (certificat de compétence !?) pour l'AMP, que de praticiens du secteur public.

« Pratique de ville » veut probablement désigner la pratique individuelle, la prescription réalisée au cabinet du médecin, qui en assume donc lui-même la responsabilité. Cette pratique peut en effet s'opposer à celle qui se fait au sein d'un groupe spécialisé, déjà organisé pour l'AMP, et donc rompu à la prescription et à la surveillance d'un traitement inducteur de l'ovulation, quelle qu'en soit l'indication. Cette pratique « de ville » peut donc désigner aussi bien un praticien hospitalier, lorsqu'il décide de prescrire et de gérer lui-même le traitement prescrit, qu'un praticien installé en libéral. Inversement, n'est pas en pratique « de ville », le praticien, même libéral qui, détenteur lui-même d'un agrément pour pratiquer l'AMP, ou proche collaborateur d'un centre autorisé pour l'AMP, serait amené à suivre une patiente pour une induction de l'ovulation en s'appuyant sur les structures de suivi mises en place pour l'AMP.

Cette distinction a l'intérêt d'amener à faire le point sur ce qui reste de pratique individuelle de l'induction de l'ovulation, d'apprécier les changements, voulus ou subis, intervenus au cours des dernières années, et d'évaluer, si cela est possible, la qualité des résultats obtenus en pratique « de ville ».

2. LES MÉDICAMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION

L'AFSSAPS répertorie 5 types de médicaments inducteurs de l'ovulation :

- le citrate de clomifène,
- les gonadotrophines humaines d'origine urinaire et d'origine recombinante,
- les agonistes de la GnRH,
- les antagonistes de la GnRH,
- la GnRH pulsatile.

On ne peut que s'étonner de voir classer parmi les inducteurs de l'ovulation les agonistes et les antagonistes de la GnRH alors que leur action est inhibitrice de l'ovulation ! Toujours la confusion entretenue, d'autant que ces médicaments n'ont de place que pour « la prévention de l'ovulation prématurée lors des stimulations de l'ovulation par les gonadotrophines en vue d'une procréation médicalement assistée ». Ils

n'ont pas de place dans l'induction de l'ovulation lorsqu'il s'agit de faire ovuler « in vivo » une patiente qui a une anomalie de l'ovulation.

2a. Le citrate de clomifène (CC)

C'est l'inducteur de « premier degré », c'est-à-dire de première intention.

L'action anti-œstrogène du CC et son efficacité inductrice de l'ovulation ont été découvertes un peu par hasard. C'était la première fois qu'un médicament pouvait influencer positivement sur l'ovulation. Depuis que ce rôle est connu, le CC a fait l'objet de multiples études [3]. Les plus anciennes sont des études ouvertes : séries de patientes anovulatoires chez qui un taux de 60 à 70 % d'ovulations a été obtenu avec le CC. Plus récemment, des études comparatives ont été réalisées, contre placebo, contre gonadotrophines, contre autres médicaments potentiellement actifs (par exemple Metformine), notamment chez les patientes réputées être les meilleures répondeuses potentielles au CC (patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques). Toutes ces études confirment de façon peu discutable que :

- le CC 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 ;
- le CC n'améliore pas une ovulation normale ! Au contraire, l'administration de CC à des femmes ayant une ovulation normale, non seulement n'augmente pas le taux de grossesses, mais le diminue de manière significative ;
- utilisé seul, sans être associé aux gonadotrophines, le CC n'améliore pas significativement les résultats des inséminations ;
- en FIV, le CC a une efficacité limitée par rapport aux autres types de stimulations de l'ovulation.

Ces qualités particulières prouvées par l'expérience et la littérature scientifique sont la conséquence logique du mécanisme d'action du CC qui agit compétitivement face aux œstrogènes, et en particulier face au principal d'entre eux, l'Œstradiol, au niveau des récepteurs hypophysaires et hypothalamiques. L'essentiel du système de régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est sauvegardé, si bien que les mécanismes de sélection et de dominance de la folliculogénèse peuvent avoir lieu quasi normalement.

Tout cela permet de conclure que le CC est le médicament type de l'induction de l'ovulation. Il ne peut être utilisé à rien d'autre (sauf

s'il est utilisé en association avec d'autres médicaments) qu'aux inductions de l'ovulation.

Ces qualités expliquent sans doute son succès de prescription, d'autant qu'il a la réputation d'être anodin, ce qui n'est pas toujours vrai. Outre ses effets secondaires possibles (kystes fonctionnels ovariens, bouffées de chaleur, céphalées, prise de poids, troubles visuels,...), il multiplie entre 5 et 10 fois le taux de grossesses multiples (le plus souvent seulement gémellaires). Son usage s'accompagne aussi d'un taux d'avortement spontané et de grossesse extra-utérine augmenté. Si aucun lien statistique n'a pu être établi avec une augmentation du risque de cancer (notamment de l'ovaire), le risque théorique doit inciter à la prudence et limiter son usage à ses seules strictes indications, c'est-à-dire l'induction de l'ovulation en première intention.

2b. Les gonadotrophines

Qu'elles soient d'origine urinaire (extraites de l'urine de femme ménopausée, hMG = human Menopausal Gonadotrophins), sélectivement « purifiées » en FSH ou non, ou produites par recombinaison génétique, elles stimulent fortement la phase gonadotrophinosensible de la folliculogenèse qui conduit le follicule ovarien du stade antral au stade pré-ovulatoire de follicule de De Graaf. Les gonadotrophines agissent donc directement au niveau ovarien en court-circuitant tous les mécanismes de régulation. De ce fait, leur usage comporte un risque important de syndrome d'hyperstimulation et de grossesse multiple. C'est la raison pour laquelle l'administration de gonadotrophines doit être monitorée.

Les gonadotrophines sont donc des inducteurs de l'ovulation de « deuxième degré », c'est-à-dire dont l'usage ne peut être envisagé qu'en deuxième intention, soit après échec du CC lorsque sa prescription a été possible, soit d'emblée mais toujours après avoir analysé pourquoi la prescription de CC n'est pas indiquée.

2c. La GnRH pulsatile

C'est le terme employé dans les Recommandations de Bonne Pratique de l'AFSSAPS, mais il serait sans doute plus adapté de parler de GnRH « pulsée ». C'est en effet ce mode d'administration, sous forme de micro bolus administrés à intervalles précis (le plus souvent toutes les 90 minutes), qui permet à la GnRH d'être active au niveau hypophysaire.

Le signal essentiel qui active le cycle génital étant la neuro-sécrétion hypothalamique de GnRH, lorsque l'hypothalamus ne fonctionne pas, tout le cycle génital fait défaut. L'administration pulsée de GnRH

par un système simple de pompe rétablit le fonctionnement du cycle tout en respectant l'ensemble des processus de régulation. Les résultats de ce type de traitement sont remarquables, et c'est donc celui qu'il faut choisir à chaque fois que cela est possible, c'est-à-dire en cas d'insuffisance hypothalamique, forme la moins fréquente des anomalies de l'ovulation.

3. ENQUÊTE SUR L'USAGE DES MÉDICAMENTS INDUCTEURS DE L'OVULATION EN PRATIQUE « DE VILLE »

On ne sait pas bien quel est l'usage des médicaments inducteurs de l'ovulation qui est fait en pratique « de ville ». S'agissant d'une pratique individuelle, elle ne fait pas l'objet de publication. Les laboratoires pharmaceutiques qui fabriquent les médicaments inducteurs de l'ovulation ne savent eux-mêmes pas si leurs médicaments sont fréquemment prescrits ou non en pratique « de ville ». Du fait de la place qu'a pris l'AMP, qui représente la majorité des prescriptions des gonadotrophines, les réseaux commerciaux se sont recentrés sur les équipes « agréées », ne gardant dans leurs programmes de visites médicales que les praticiens de « ville » connus pour travailler en concertation avec ces équipes agréées.

On peut donc se demander s'il y a encore des prescriptions individuelles.

Pour le savoir, nous avons déclenché une enquête sur l'ensemble des spécialistes gynécologues de la région Languedoc-Roussillon. Afin que cette enquête puisse être valide, nous l'avons mise en place de façon nominative. Les praticiens qui n'ont pas répondu à la date limite ont fait l'objet d'un appel téléphonique et ont pu répondre oralement aux questions que nous leur posions. De façon à essayer d'éviter que la personnalité de l'enquêteur influence les réponses, les appels téléphoniques ont été faits par un jeune praticien, qui a colligé aussi les réponses écrites. Les résultats peuvent ainsi être considérés comme un fidèle reflet de la pratique dans la région étudiée.

Quasiment tous les gynécologues sont amenés à prescrire du CC. Seuls les quelques rares qui ont orienté la totalité de leur pratique vers la chirurgie, en particulier oncologique, ne sont pas amenés à voir un jour ou l'autre une patiente pour un désir de grossesse et ne peuvent donc pas avoir l'occasion de prescrire un médicament inducteur de l'ovulation.

Par contre, ce n'est pas la même chose quand il s'agit de passer à un inducteur de deuxième degré, les gonadotrophines, ou qui nécessite une prescription plus sophistiquée, la GnRH pulsée. En effet, tous ceux qui disent prescrire ces médicaments inducteurs de l'ovulation disent aussi être rattachés peu ou prou à un centre agréé pour l'AMP et participer à des réunions de concertation autour des dossiers des patients concernés.

Beaucoup assurent eux-mêmes le suivi de leurs patients, mais là encore la quasi-totalité est organisée en équipe de façon à ce que le monitoring de l'ensemble des patientes d'un groupe de confrères soit assuré à tour de rôle par l'un ou par l'autre.

4. INDICATIONS ET PROTOCOLES EN PRATIQUE « DE VILLE »

Ce chapitre n'a probablement pas lieu d'être. En effet, comment pourrait-on justifier que les indications de prescription d'un traitement puissent être différentes selon qu'on prescrit ce traitement « en ville » ou dans le cadre d'une pratique plus spécialisée de la prise en charge de l'infécondité ? Les mêmes règles, mêmes recommandations et mêmes précautions d'emploi doivent s'appliquer. Mais, un peu comme les autorités sanitaires l'ont fait au niveau de l'AMM en limitant l'emploi des gonadotrophines aux seuls spécialistes gynécologues et endocrinologues, interrogeons-nous sur les limitations d'emploi, indications et modalités d'administration, qu'il serait bon d'appliquer en usage « de ville ».

4a. Indications

La seule indication du recours à l'induction de l'ovulation est le désir de grossesse chez une patiente qui n'arrive pas à l'obtenir en raison d'une anomalie de l'ovulation [4]. Aucun traitement de ce type ne doit donc être initié en dehors du désir d'obtenir une grossesse, ni avant qu'une infécondité ait été constatée. De plus, face à l'infécondité, et même en cas d'anomalie évidente de l'ovulation, « 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 » (Recommandation de Bonne Pratique, AFSSAPS).

Ce prérequis essentiel de faire avant tout un bilan de base de fertilité doit aussi être complété par une recherche étiologique de

l'anomalie de l'ovulation. Celle-ci repose, comme toujours en matière médicale, sur l'analyse de l'anamnèse, l'examen clinique, et les examens complémentaires que sont les dosages hormonaux et les examens d'imagerie, principalement l'échographie des ovaires. C'est en fonction du diagnostic porté que le type de traitement inducteur de l'ovulation et ses modalités de prescription pourront être choisis.

Parmi les causes possibles d'anomalie de l'ovulation, la plus fréquente est le syndrome des ovaires polykystiques. Le consensus de Rotterdam a précisé les conditions qui permettent de retenir le diagnostic : présence de deux critères au moins sur les trois suivants :

- anomalie de l'ovulation ;
- signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie ;
- aspect polykystique des ovaires à l'échographie, défini comme étant la présence d'au moins 12 follicules antraux sur chaque ovaire.

Ce syndrome a un grand polymorphisme tant dans la façon dont sont associés chez une patiente les critères principaux, que dans l'intensité de leur expression et dans leur association à d'autres pathologies telles que le surpoids et les problèmes métaboliques.

Une autre grande cause d'anomalie de l'ovulation est la déficience ovarienne. La réduction progressive de la réserve ovarienne est physiologique, en rapport avec l'âge, et s'accélère à partir de 35 ans. La réserve ovarienne peut aussi se trouver affectée pour des causes pathologiques, soit en raison de l'accélération du processus d'atrésie folliculaire, soit en raison d'une réserve ovarienne d'emblée déficiente, le plus souvent pour une cause génétique.

La baisse de la réserve ovarienne n'affecte pas le processus de l'ovulation avant qu'elle ne soit très avancée. C'est pourquoi, lorsque la déficience ovarienne atteint un degré tel qu'elle s'accompagne d'une anomalie de l'ovulation, cette dernière est au-dessus de toute ressource thérapeutique et donc de mauvais pronostic.

Les causes hypothalamiques et hypophysaires sont plus rares. Elles doivent cependant être impérativement recherchées, car le diagnostic peut conduire à la découverte d'une pathologie tumorale qu'il faudrait ne pas laisser passer. De plus, pour ce qui est des causes hypothalamiques, le traitement inducteur de choix serait la GnRH pulsée.

Il y a enfin toutes les anomalies de l'ovulation sans cause précise, souvent fonctionnelles, c'est-à-dire variables dans le temps et qui peuvent se corriger spontanément. On estime d'ailleurs qu'une grossesse spontanée

est susceptible d'intervenir chez 30 % des patientes à qui on aurait logiquement pu prescrire un inducteur de l'ovulation.

Ces anomalies de l'ovulation qui ne correspondent pas à un syndrome précis ainsi que toutes celles qui ont pu être classées « syndrome des ovaires polykystiques » sont susceptibles de répondre favorablement à une induction par CC. C'est la grande majorité des patientes et cela explique sans doute pourquoi cette prescription est si fréquente. D'autant que, en cas de prescription erronée, c'est-à-dire chez une patiente qui a peu de chances d'être sensible au CC, le seul risque est que rien ne se passe. À condition de ne pas pérenniser la prescription inutile pendant une durée préjudiciable, il n'y a guère de conséquences.

Ceci ne s'applique cependant pas aux patientes chez qui ce n'est pas une anomalie de l'ovulation qui est la cause de l'infécondité. Ces patientes qui ont une infécondité de type inexpliqué, ou chez qui une anomalie de l'ovulation a été diagnostiquée de façon un peu légère, ne bénéficient pas de la prescription de CC et, au contraire, voient leur chance de grossesse diminuée sous CC. C'est la principale cause des erreurs de prescription du CC, source de perte de temps pour la patiente, et parfois de grossesses multiples qu'on aurait pu facilement éviter.

Quant aux gonadotrophines, leur recours est indiqué lorsque le CC n'a pas permis d'obtenir le résultat escompté. Encore faut-il distinguer deux situations :

- Celle où le CC a été efficace pour corriger l'anomalie de l'ovulation, mais la grossesse n'a pourtant pas été obtenue. Ici, le risque est présent que l'infécondité soit reliée à une autre cause qu'il faut donc chercher. Cette situation s'apparente à l'infécondité inexpliquée et c'est pourquoi il est en général indiqué d'aller plus loin dans les investigations en faisant une coelioscopie et une hystéroscopie.
- Celle où, malgré l'augmentation des doses administrées, le CC n'a pas permis d'obtenir la correction de l'anomalie de l'ovulation. Il s'agit ici d'une résistance au CC qui est liée soit à une indication inappropriée, soit à une résistance vraie, parfois améliorée par l'adjonction d'un autre médicament à visée métabolique (metformine). C'est ici que le recours aux gonadotrophines, en deuxième intention, est indiqué.

4b. Protocoles

Il n'y a pas de protocole de prescription du CC. Il n'y a que des habitudes de prescription, dont peu sont réellement validées par la littérature. Leur logique résulte cependant d'une affaire de bon sens.

Le mécanisme d'action antioestrogène justifie une prescription en début de cycle, au moment où les follicules sensibles aux gonadotrophines ont besoin de FSH pour amorcer leur croissance terminale. L'action antioestrogène serait par contre néfaste en milieu de cycle en gênant la prolifération endométriale, la sécrétion de glaire cervicale et en empêchant les rétrocontrôles d'exercer leur régulation pour aboutir à une ovulation monofolliculaire.

Il n'a jamais été démontré que l'administration d'une dose déclenchante d'hCG, ni que l'adjonction d'oestrogènes destinés à favoriser la sécrétion de glaire cervicale améliorent les résultats. Quant à l'apport de progestérone en deuxième partie de cycle, il vient masquer les paramètres qu'il faudrait suivre pour savoir si le CC a été efficace pour corriger l'ovulation. De plus, le CC stimulant aussi bien la sécrétion de LH que celle de FSH, il n'y a pas d'insuffisance lutéale sous CC, mais à condition que l'ovulation ait été convenablement corrigée. Dans le cas contraire, ce n'est pas en apportant de la progestérone supplémentaire que l'ovulation se trouvera améliorée.

Enfin, mais cela est affaire d'observation personnelle sans que je sois en mesure d'en apporter la preuve irréfutable, il est recommandé de ne prescrire le CC qu'un cycle sur deux. La prescription sur plusieurs cycles d'affilée favorise le gonflement des ovaires avec un aspect macropolykystique en coelioscopie. On observe aussi fréquemment que la grossesse intervient au cours du cycle intermédiaire, sans doute grâce à l'effet d'activation que le CC a pu avoir lors du cycle précédent, sans la gêne éventuellement provoquée par l'effet anti-oestrogène du médicament.

Le CC est donc un médicament inducteur de l'ovulation de prescription simple. Une fois administré, il n'y a pas d'autre décision à prendre au cours du cycle induit. Un monitoring de l'ovulation n'est donc pas nécessaire.

Il faut cependant se donner les moyens de savoir si la prescription a été efficace ou pas, et si l'anomalie de l'ovulation a été convenablement corrigée. C'est pourquoi il faut étudier le cycle sous CC comme on a étudié le cycle spontané qui a conduit à diagnostiquer l'anomalie de l'ovulation. En cas d'insuffisance de correction, il faut augmenter les doses. On ne peut parler de résistance au CC que si l'anomalie de l'ovulation n'est toujours pas corrigée malgré des doses plus fortes.

Les protocoles d'administration des gonadotrophines ont été, contrairement au CC, l'objet de multiples études. Cela tient à l'évolution que la pharmacopée a connu grâce à l'action de l'industrie pharmaceutique, ce qui a généré autant d'études pour obtenir les AMM, ainsi qu'à la connaissance qu'ont acquise les praticiens de l'AMP en manipulant ces produits quotidiennement dans un but de stimulation de l'ovulation [5].

Le consensus est large sur les points suivants :

- Dose de départ prudente, à adapter en fonction de multiples paramètres, et en particulier du type d'anomalie de l'ovulation.
- Protocole lent, qui maintient la dose de départ pendant suffisamment de temps pour qu'on puisse observer son effet sur la folliculogénèse. En pratique, au moins 7 jours sans modifier la dose.
- Augmentation lente et prudente des doses, par paliers successifs suffisamment prolongés pour qu'on puisse observer son effet sur la folliculogénèse et la sécrétion d'œstrogènes par les follicules ainsi recrutés.
- Pas de différence significative d'effet constatée entre les différents produits actuellement sur le marché.
- Administration de LH non nécessaire, sauf dans les cas précis d'insuffisance hypothalamique ou hypophysaire.
- Association d'un analogue de la GnRH, agoniste ou antagoniste, non indiquée, sauf dans de rares cas où les niveaux élevés de LH pourraient être la cause d'une gêne au développement des follicules, avec risque de lutéinisation prématurée.
- Déclenchement de l'ovulation par administration d'hCG, ou de LH, si et seulement s'il y a un développement monofolliculaire, ou paucifolliculaire. En pratique, il serait imprudent de déclencher l'ovulation s'il y avait plus de 3 follicules en état d'ovuler, car le risque de grossesse multiple serait trop important.
- Nécessité d'adjoindre un traitement de soutien lutéal car, contrairement au CC, l'usage des gonadotrophines pour induire l'ovulation s'accompagne volontiers d'insuffisance lutéale par réduction de la durée de vie du corps jaune.

Tous ces impératifs, maintenant bien acquis et admis par tous les professionnels qui pratiquent régulièrement l'induction de l'ovulation, nécessitent de l'organisation, pour se donner les moyens de prendre les décisions qu'il faut quand il le faut, ainsi que de l'expérience. C'est probablement la raison pour laquelle seulement une petite fraction des

spécialistes gynécologues ou endocrinologues, pourtant autorisés par l'AMM à utiliser les gonadotrophines pour induction de l'ovulation, disent les utiliser. Il est remarquable de constater que ceux qui le font sont eux-mêmes très impliqués dans la prise en charge de l'infécondité conjugale et participent volontiers à un fonctionnement en réseau autour d'un centre spécialisé. Le nombre des réductions embryonnaires pratiquées s'est d'ailleurs considérablement réduit. Notons bien que cette évolution importante s'est faite sans contrainte, sans qu'il ait été nécessaire aux autorités de tutelle de mettre en place une réglementation, et donc sans les effets secondaires qu'une telle réglementation aurait pu avoir sur l'organisation de la profession, l'accessibilité aux soins, et le risque de freiner les progrès encore à venir.

Bibliographie

- [1] AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Les inducteurs de l'ovulation, 2004.
- [2] AFSSAPS. Recommandation. Médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines, 2007.
- [3] Asch RH, Greenblatt RB. Update on the safety and efficacy of clomiphene citrate as a therapeutic agent. *The Journal of Reproductive Medicine* 1976;17:175-180.
- [4] Crosignani PG, Bianchedi D & coll. Management of anovulatory infertility. *Hum Reprod* 1999;14:108-119.
- [5] Hédon B, Hugues JN & 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.