

Infertilité féminine

Substances interdites : clomifène, létrozole

1. Introduction

L'infertilité est un état pathologique défini par l'incapacité à obtenir une grossesse clinique après au moins 12 mois de relations sexuelles régulières non protégées. On estime qu'environ 10 à 15 % des couples ont des problèmes d'infertilité.

Les causes de l'infertilité sont très variées. De façon générale, le problème provient de la femme chez un tiers des couples et de l'homme chez un autre tiers. Le reste des cas concerne les deux partenaires ou est de cause inconnue. L'infertilité est habituellement un problème de couple. Ainsi, la femme dont l'infertilité est due à un facteur qui touche son partenaire peut être contrainte de suivre des traitements, même si elle est en bonne santé et ne présente elle-même aucun trouble connu.

L'infertilité féminine peut être la conséquence d'un dysfonctionnement ovulatoire, d'une occlusion des trompes de Fallope, d'une endométriose, d'anomalies utérines ou cervicales, ou n'avoir aucune cause apparente. Le dysfonctionnement ovulatoire peut quant à lui être causé par un trouble hypothalamique, un syndrome des ovaires polykystiques (SOP), une hyperprolactinémie, un dysfonctionnement thyroïdien ou une insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

Seules les causes d'infertilité féminine exigeant une AUT sont abordées dans le présent document. Le traitement du SOP lié à l'infertilité fait l'objet de lignes directrices distinctes.

2. Diagnostic

a. Antécédents médicaux

L'établissement des antécédents médicaux de la femme comprend généralement des précisions sur la régularité et la durée du cycle menstruel, les antécédents de grossesse ou de fausses couches, les maladies transmissibles sexuellement, les interventions chirurgicales ou les affections gynécologiques. L'existence passée ou actuelle de symptômes endocriniens tels que l'hirsutisme, l'acné, la galactorrhée, les bouffées de chaleur s'accompagnant de sudation excessive ou la fatigue doit aussi être prise en compte.

Les facteurs liés au mode de vie sont également importants. On pense notamment au surpoids, à la maigreur excessive, à la perte ou au gain pondéral, à l'alimentation, au type d'activité physique ou de sport pratiqué et à la fréquence des entraînements, de même qu'à la consommation de café, de tabac et d'alcool.

De nombreuses maladies chroniques, comme l'asthme, le diabète, l'épilepsie et la maladie mentale, ou les médicaments utilisés pour les traiter, peuvent nuire à la fertilité.

b. Critères diagnostiques

Le critère diagnostique de l'infertilité est l'incapacité à obtenir une grossesse clinique après au moins 12 mois de relations sexuelles régulières non protégées. L'évaluation initiale vise à en déterminer les causes sous-jacentes. Ces causes peuvent être multifactorielles et permettre d'établir le pronostic d'une grossesse à terme, avec ou sans traitement. L'évaluation est généralement réalisée chez les deux partenaires. Cela dit, il est admis que tous les tests ou épreuves d'imagerie ne sont pas forcément accessibles à tous les sportifs.

c. Examen physique

Un examen physique général comportant un examen gynécologique pourrait permettre d'exclure les causes d'infertilité connues. L'indice de masse corporelle et certains signes distinctifs, comme l'hirsutisme ou l'acné, doivent être consignés.

d. Épreuves d'imagerie et autres tests

Les épreuves d'imagerie et les autres tests doivent être adaptés aux besoins individuels et peuvent comprendre ce qui suit :

- Un examen gynécologique comprenant une échographie vaginale est effectué pour évaluer l'utérus et les ovaires en lien avec la phase du cycle menstruel et l'âge de la femme. La numération des follicules antraux est réalisée et le développement du follicule préovulatoire et sa transformation en corps jaune peuvent être observés par échographie. Les changements particuliers de l'endomètre pourraient aussi être déterminés.
- Une hystérosalpingosonographie de contraste ou une hystérosalpingographie est réalisée pour évaluer la cavité utérine et déceler une éventuelle obstruction tubaire. Il faut noter qu'un produit de contraste à base d'iode, comme Lipiodol, peut être utilisé aussi bien dans un but thérapeutique que diagnostique pour établir la perméabilité des trompes. Il existe toutefois un risque d'infection associé à l'emploi de ces méthodes.
- La laparoscopie constitue la méthode la plus efficace pour diagnostiquer une affection tubopéritonéale, par exemple liée à une infection antérieure ou à une endométriose. Cela dit, comme la laparoscopie peut entraîner des complications comme des lésions aux vaisseaux, aux intestins et aux voies urinaires, on y a rarement recours lorsque des tests non effractifs peuvent suffire.
- L'hystéroscopie constitue à la fois un outil diagnostique et un traitement, puisque cette technique peut être utilisée pour retirer des anomalies intra-utérines comme des polypes ou des fibromes.

e. Épreuves de laboratoire

L'évaluation de la réserve ovarienne est une pratique de référence dans le cadre d'un bilan d'infertilité. La réserve ovarienne est estimée par un dosage sérique des hormones antimüllérienne (AMH) et folliculostimulante (FSH) les jours 3 et 5 du cycle menstruel jumelé à une numération des follicules antraux sous échographie.

L'ovulation est confirmée par une augmentation du taux sérique de progestérone au milieu de la phase lutéale, environ une semaine avant le début des prochaines menstruations.

Selon la cause sous-jacente de l'infertilité féminine, d'autres épreuves de laboratoire pourraient être nécessaires, notamment un dosage de l'hormone lutéinisante (LH), de l'œstradiol, de la prolactine, de la testostérone et de la globuline liant des hormones sexuelles (SHBG), ainsi qu'un bilan thyroïdien (TSH et T4 libre).

f. Résumé

Conformément au *Standard international pour les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques* (SIAUT) et à la pratique thérapeutique de référence actuelle, le dossier médical requis pour demander une AUT chez une sportive souffrant d'*infertilité féminine* doit inclure les renseignements suivants :

- Les antécédents médicaux et un rapport d'examen physique général
- Les résultats des épreuves de laboratoire et d'imagerie ou d'autres tests pouvant aider à confirmer le diagnostic
- La liste des traitements antérieurs et/ou actuels

3. Traitement

En matière de traitement de l'infertilité féminine, les sportives doivent être prises en charge selon les mêmes lignes directrices internationales que toute femme souffrant de cet état pathologique, sportive ou non. Néanmoins, le traitement est adapté aux besoins individuels, et la disponibilité des options thérapeutiques peut varier d'une région géographique à l'autre.

- 1) Prise en charge non interventionniste avec surveillance de l'ovulation
- 2) Stimulation de l'ovulation au moyen d'agents oraux ou injectables, notamment le citrate de clomifène, le létrozole, l'inositol, la metformine, ou les gonadotrophines comme la FSH ou les gonadotrophines ménopausiques humaines (HMG)
- 3) Fécondation *in vitro* (FIV), selon différents protocoles, en fonction de la réponse prévue. Un cycle de FIV se déroule habituellement comme suit :
 - i) Suppression de l'ovulation spontanée par un agoniste ou un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH)
 - ii) Hyperstimulation ovarienne au moyen d'injections sous-cutanées quotidiennes de FSH ou d'une association FSH-LH
 - iii) Induction de la maturation ovocytaire au moyen d'une injection unique de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ou de buséreline
 - iv) Prélèvement d'ovules par voie transvaginale
 - v) Collecte de sperme
 - vi) Fécondation par co-incubation d'ovules et de sperme
 - vii) Transfert du ou des embryons dans l'utérus de la femme
 - viii) Soutien de la phase lutéale par progestérone administrée par voie vaginale

Un cycle de FIV dure environ deux à trois semaines, et plusieurs cycles peuvent être nécessaires avant d'obtenir une grossesse.

a. Nom des substances interdites

Létrozole (inhibiteur de l'aromatase) – dose quotidienne de 2,5 mg à 10 mg par voie orale pendant cinq jours (jours 3 à 7 du cycle menstruel) pour stimuler l'ovulation.

Clomifène – dose quotidienne de 50 à 150 mg par voie orale pendant cinq jours (jours 5 à 9 du cycle menstruel) comme traitement de rechange pour stimuler l'ovulation.

Il n'existe aucune donnée scientifique en faveur d'une supplémentation androgénique adjuvante comme la prise de testostérone ou de déhydroépiandrostérone (DHEA) dans le cadre d'un traitement de FIV.

Remarque : Il n'est pas toujours nécessaire d'avoir tenté en vain d'utiliser d'autres approches avant de faire usage de la substance ou de la méthode interdite. Le médecin doit expliquer pourquoi le traitement retenu était le plus approprié, par exemple sur la base de l'expérience, des profils d'effets secondaires ou d'autres justifications médicales, y compris, le cas échéant, une pratique médicale propre à une région géographique et la capacité à accéder au médicament.

4. Autres traitements non interdits

Gonadotrophines (FSH ou association FSH-LH) seules ou jumelées à la FIV

Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) : son emploi est interdit en tout temps chez l'homme, mais ne l'est pas chez la femme. L'hCG est administrée à raison d'une dose unique pour induire l'ovulation et en une ou deux injections durant la phase lutéale.

Metformine

Inositol et produits connexes

5. Conséquences pour la santé en cas d'absence de traitement

On note une diminution importante de la qualité de vie si l'infertilité persiste. Dans le cas où le traitement est amorcé tardivement, une infertilité liée à l'âge peut exacerber les causes sous-jacentes de l'infertilité initiale.

6. Surveillance du traitement

Un suivi individuel du traitement de l'infertilité est assuré par de fréquentes échographies et des analyses de sang visant à évaluer les taux d'hormones.

7. Validité de l'AUT

La validité recommandée d'une AUT pour le traitement de l'infertilité féminine est d'un (1) an. Des données attestant des effets du ou des traitements doivent être fournies lorsque la demande d'AUT est présentée après la période initiale de traitement.

8. Précautions adéquates

La fécondation *in vitro* exige l'administration de gonadotrophines injectables ou de leurs analogues, comme des agonistes et des antagonistes de la GnRH. Certains traitements nécessitent un prétraitement prolongé par des agonistes de la GnRH.

Références

1. Fertility problems: assessment and treatment Clinical Guideline (CG156). Date de publication : février 2013. Dernière mise à jour : septembre 2017. National Institute for Health Care Systems. www.nice.org.uk.
2. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI, 2019.