

MODULE 5 – Chapitre 1

00:00

Bonjour et bienvenue à l'ABC des TRA. Module 5 : les molécules et protocoles pour la stimulation ovarienne.

00:09

Veuillez noter que dans ce module, comme parmi tous les autres, vous découvrirez des molécules qui sont utilisées dans les TRA. Les références qu'ils contiennent ne comprendront que le nom de la molécule et la classe thérapeutique.

00:31

Ici sont les objectifs pour ce module 5. On va identifier les similitudes et les différences entre l'induction de l'ovulation (IO) et la stimulation ovarienne contrôlée, ainsi que revoir les molécules utilisées dans les technologies de reproduction assistée et comment elles sont utilisées. Comprendre encore et revoir les risques de SHO et l'administration de l'HCG et décrire les protocoles généraux suivis pour une SOC.

01:14

Alors, une introduction à la stimulation ovarienne.

01:17

Si vous vous rappelez, les TRA peuvent inclure l'utilisation de médicaments pour stimuler les ovaires et induire l'ovulation chez des patientes atteintes d'infertilité anovulatoire ou oligo-ovulatoire. Aussi, pour hyper stimuler les ovaires de manière contrôlée chez les patientes ayant des ovulations.

Vous allez voir l'illustration qu'on a revue dans d'autres modules qui vous réfère à des changements qui se passent au niveau d'une stimulation folliculaire, aussi au niveau de ce qui se passe avec les gonadotrophines endogènes, et aussi ce qui se passe avec les changements de l'endomètre à travers un cycle menstruel.

02:22

Il y a deux types de stimulation ovarienne. On a l'induction de l'ovulation où le but est le développement d'un follicule unique. C'est utilisé chez les femmes qui, par ailleurs, n'ont pas d'ovulations régulières et c'est une technique qui peut être utilisée avec ou sans l'insémination intra-utérine, dépendant de ce qui se passe avec le partenaire qui amène le sperme ou un donneur de sperme.

La stimulation ovarienne contrôlée et destinée à induire un développement de plus d'un follicule. Souvent, c'est utilisé chez des femmes qui ovulent déjà régulièrement afin d'augmenter le nombre d'ovules qui ont une chance d'être fécondés au cours d'un même cycle. Alors, ça peut être utilisé avec une IIU ou une fécondation in vitro.

03:25

L'induction (IO) ou une stimulation ovarienne contrôlée : vous allez voir ici un tableau qui résume un petit peu des éléments qu'on vient d'introduire. Et aussi, vous avez une autre colonne qui vous indique les déterminants du risque de grossesses multiples. Ce qu'on vient de voir au module 4, est un aspect important à prendre en conscience quand on est en train de bâtir un traitement pour des patients.

Alors, on voit que, dans une induction de l'ovulation, que le nombre de follicules est « 1 » et que dans le SOC, il y en a plusieurs.

04:22

Alors, on y va avec l'induction de l'ovulation.

04:25

Les instances où on va faire, où on va choisir, ce type de stimulation ovarienne sont énumérées dans cette diapositive. On a déjà vu dans d'autres modules les détails de ce type de troubles d'anormalité ovulatoire et ça vous indique un petit peu de ce type de traitement et pourquoi on l'utilise pour obtenir une stimulation de, essentiellement, un ovule. C'est juste pour essayer de combattre des anormalités qui existent dans des hormones endogènes.

05:18

L'autre chose qui s'implique, et on a aussi abordé les changements de la vie, pour une induction d'ovulation, c'est d'optimiser le bien-être et la nutrition et cibler un IMC de santé qui est de 18 à 25 pour les femmes, et d'encourager soit une prise pondérale ou une perte pondérale pour amener un meilleur bien-être pour la femme, pour être dans un état qui est le meilleur possible pour commencer une conception et une grossesse. Ensuite, on essaie d'éviter toute autre, soit substance, médicament ou toxine environnementale qui peuvent nuire au processus de conception.

06:22

Ici, on va revoir quels types de traitements peuvent amener une induction d'ovulation. Alors, il y a des médicaments par voie orale. On voit un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, qui est utilisé, effectivement, souvent, pour un traitement de première ligne. Ça bloque temporairement la conversion d'androgènes en œstrogènes. Et c'est actuellement, comme j'ai dit, quelque chose qu'on utilise en première ligne pour faire de l'infertilité anovulatoire.

Ce qui est intéressant et important à savoir, c'est que ce type de classe de médicaments n'est pas nécessairement indiqué pour une induction d'ovulation. Par contre, la SCFA soutient l'utilisation de cette catégorie de médicaments pour le dysfonctionnement ovulatoire et pour le traitement d'infertilité inexploquée.

Un autre médicament par voie orale, vous voyez, c'est un autre type d'agent ovulatoire qui bloque temporairement les récepteurs des œstrogènes dans le cerveau et aussi nuit à la prolifération de l'endomètre à cause d'un blocage de ce type de récepteurs également. Autrement, c'était assez utilisé dans des contextes cliniques, mais sa commercialisation a été arrêtée et son distributeur canadien ne fournit plus cette molécule sur le marché. Alors, si c'est un agent ovulatoire que l'équipe pense être la seule qui pourrait amener un effet positif pour la patiente, parfois, et dans certaines régions, on peut avoir des pharmacies qui vont mettre en disponibilité une molécule qui est préparée par la pharmacie elle-même dans certaines régions. Un autre médicament par voie d'injections qui est utilisé, ce sont des gonadotrophines, les hormones FSH et LH.

09:09

Si on regarde l'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, vous allez voir ces tableaux qu'on va revoir pour chaque classe de médicaments qui est utilisée dans des stimulations ovariennes. Et vous allez voir que ça indique le mode d'action, des contre-indications et également, des effets secondaires. Encore une fois, je

vous suggère d'utiliser ces informations et de les mettre dans un emplacement très accessible pour que ça reste frais dans votre mémoire, mais aussi pour les situations où vous êtes mis dans la position de revoir ce type d'information avec les patientes quand la molécule est ordonnée pour traitement. Comme ça, vous pouvez prévenir les effets secondaires ou les symptômes souvent expérimentés par les patients, quand ils prennent ce type de molécule. Alors ici, vous allez voir un exemple pour l'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien.

10:32

Alors, pour la posologie et le mode d'administration, on a déjà dit que c'était un médicament qui se prend par voie orale, qui est assez facile à prendre. Le dosage ou posologie peut varier entre 2,5 et 7,5 mg et c'est une dose qui est augmentée avec les cycles si une ovulation n'est pas atteinte. Alors, le moment où on demande aux patientes de les prendre, c'est entre le deuxième et le cinquième jour du cycle. Et ce qui est important, c'est que, d'habitude, ce type de molécule va vraiment promouvoir la dominance d'un follicule seul. Alors, il n'y a pas nécessairement un grand risque de grossesse multiple avec ce type de médicament. Également, ça se conserve à la température de la pièce.

11:45

Si on y va avec les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes, c'est certain que c'est un autre agent ovulatoire qui est utilisé. Comme on a dit, c'est moins utilisé dans ces temps-là, parce que ce n'est pas nécessairement très facilement disponible pour les patientes. Alors je vous laisse le luxe d'intégrer les informations pour vos notes, mais il se peut que vous n'ayez pas nécessairement beaucoup de circonstances où vous allez voir que cet agent qui est utilisé pour essayer d'induire une ovulation.

12:37

Ça, c'est une autre diapositive qui vous émet des informations au niveau de la posologie. On a déjà dit que c'est par voie orale. C'est aussi un traitement qui dure 5, 3 jours, normalement jusqu'à 5 jours, dépendant de comment c'est utilisé, et c'est aussi un agent qui est conservé à la température ambiante.

13:11

Alors, en résumé, on voit que l'induction de l'ovulation, on a revu un peu de ce que ça implique pour les médicaments qui sont pris par voie orale et les indications pour essayer d'utiliser les molécules pour induire une ovulation pour un follicule dominant.

13:38

Alors maintenant, on va continuer avec la stimulation ovarienne contrôlée. Celui-là est le type de stimulation que vous allez voir pour, parfois, des patientes où on va utiliser avec une insémination intra-utérine. Mais le but est vraiment d'induire le développement de plusieurs follicules matures. Cela veut dire, d'habitude, l'objectif est entre 2 à 4, et, ce qui est important, c'est que les patientes, à ce stade-là, doivent être informées qu'il y a un risque de grossesses multiples sûr et certain. Elle peut aussi être utilisée pour un traitement de la FIV pour induire le développement de nombreux follicules matures en vue de la collecte des ovules. Alors, c'est certain que, avec cet objectif, que les doses vont être probablement plus hautes que pour les stimulations ovariennes contrôlées, qui vont avoir un but d'avoir que 2 à 4. À l'intérieur d'une FIV, c'est certain qu'on aimerait plus que 2 à 4 follicules matures. Dans ce cas, le risque de naissances multiples, ça peut ici être contrôlé par le nombre d'embryons transférés dans l'utérus de la mère. Encore une fois, s'il y a une réponse qui est exagérée, on peut avoir des altérations du cycle, ou bien, s'il y a des embryons supplémentaires d'une bonne qualité, ils peuvent être cryopréservés pour des tentatives de cycles de congélation sans avoir besoin de reproduire un autre traitement frais avec

les FIV. Dernier point à retenir, c'est que même avec un embryon, un blastocyste qui est transféré à travers des traitements de FIV, qu'il y a toujours une chance de grossesse gémellaire avec un transfert d'un embryon au stade blastocyste.

16:15

Alors, qui sont les candidates pour la SOC ? On voit que, certainement, on doit faire une étude de la réserve ovarienne, et comme on a dit antérieurement dans d'autres modules, qu'on doit faire un survol, une histoire physique et autre, qui est assez élaboré pour être certain que ça, c'est le type de stimulation qui est approprié pour la patiente devant nous.

Alors, l'étude de la réserve ovarienne va nous indiquer un petit peu de comment la personne va réagir à la quantité de médicaments qui est utilisée et aussi la quantité de follicules/ovocytes qui est l'objectif de la stimulation.

On a déjà revu que les tests utilisés pour évaluer une réserve ovarienne sont la FSH ou estradiol du jour 3 et un nombre de follicules antraux au troisième jour, et aussi des niveaux de AMH qui peuvent effectivement être faits à n'importe quel temps du cycle et indiquent aussi si on pourrait attendre une réaction ou une réponse exagérée des gonadotrophines aux médicaments de stimulation.

18:03

Alors, une bonne réponse au traitement, les patients ayant un taux élevé d'AMH, un nombre élevé de follicules antraux, ou pour lesquels un nombre important d'ovules a été prélevé au cours d'un cycle antérieur.

Alors, c'est probable qu'ils vont reproduire une bonne réponse ovarienne. Je viens de mentionner le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. C'est une complication. Puis il y a des façons qu'on peut éviter ces risques. Et on a aussi revu antérieurement les éléments prédictifs à la réponse ovarienne. Alors, ce type d'étude de réserve ovarienne doit se faire avant qu'on décide quel type de stimulation ovarienne contrôlée on va procéder avec.

19:05

Au niveau des considérations générales, au cours d'un cycle naturel, un seul ovule est habituellement produit. La SOC sert à augmenter ce nombre et les gonadotrophines sont utilisées pour soutenir la croissance des follicules multiples. Alors, le taux de naissances avec transfert d'embryon primaire augmente avec le nombre d'ovules collectés et jusqu'à environ 15 à 18 ovules.

Au-delà, le nombre de naissances vivantes plafonne. Alors, l'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, en particulier si le déclencheur utilisé est l'CG correspond aux normes d'ovules collectés et augmente brutalement après 15 à 20 ovules ou follicules. Alors vous allez voir que ce graphique démontre très bien ce qui se passe au niveau de l'efficacité d'une stimulation ovarienne contrôlée.

20:13

Ici, vous allez voir que pour les traitements de SOC, que bien que les FSH soient les molécules essentielles utilisées dans ce type de traitement, il est possible d'optimiser d'autres types de médicaments, en plus de gonadotrophines pour contrôler l'ovulation. Alors, vous allez voir qu'il y a plusieurs phases différentes. On a la phase de préparation, on a la phase de stimulation, de suppression, un déclencheur de l'ovulation et un soutien lutéal.

Il y a plusieurs rôles pour ces phases et il y a plusieurs molécules qui sont utilisées à travers plusieurs de ces phases pour obtenir le but du traitement.

21:08

Alors, pour la préparation, on y va avec la première partie aux phases de traitement. Des médicaments peuvent être administrés avant la première étape de la FIV ou des cycles de thérapie hormonale pour supprimer la production hormonale endogène. Alors, vous voyez les objectifs de ces traitements énumérés sur la diapositive. Alors, le but est d'habitude de vraiment présenter un stade d'être préparé pour avoir une réponse idéale pour les autres étapes du traitement.

Alors parfois, on peut avoir que des patients vont commencer avec des contraceptifs oraux avant qu'ils commencent un traitement de FIV. Pour certaines, qui ont une tendance soit à former des kystes, c'est une des espèces de préparatifs pour éviter qu'il y ait une formation de kystes qui se font, parce que ça rend la personne dans un stade très au repos au niveau de ses gonadotrophines endogènes. Il y a aussi parfois des œstrogènes par voie orale qui vont être amenés et ça, c'est aussi pour amener un soutien pour la phase proliférative pour l'endomètre. Et, parfois, il y avait des temps de temps que vous allez voir que des androgènes peuvent être amenés à un type de préparation, si on a vu une mauvaise réponse au traitement antérieurement.

23:43

Alors, on va parler de l'hormone folliculostimulante ou FSH.

23:49

Alors, vous allez vous rappeler de ce diagramme, ce graphique, où on voit ce qui est impératif dans le développement folliculaire à travers de l'ovaire. On voit que la FSH est très importante et, également, l'œstrogène est important pour avoir un impact pour la croissance folliculaire et pour atteindre le stade pré ovulatoire.

C'est aussi ce qui est impliqué à la préparation d'autres paramètres comme l'environnement l'endométtrial. Alors on voit que cette phase est très importante, parce qu'après cette phase, si l'endomètre n'est pas épaissi, ça ne va pas s'épaissir après la phase de stimulation.

25:12

Alors, pour la FSH, la classe, c'est une gonadotrophine. Il y a plusieurs sortes qu'on peut avoir. Parfois, ce sont des versions recombinantes. D'autres fois, ça peut être des types urinaires. Vraiment, à la base, ça va avoir l'effet de stimuler la croissance d'ovocytes immatures en follicules matures. Et ce qu'on va voir, c'est la différence entre les sortes. C'est que c'est plutôt une étape de comment les gens réagissent, les contenants de la base, soit une forme purifiée ou une forme urinaire qui va avoir des réactions sous-cutanées ou autres. Mais à la base, c'est encore de la FSH. Alors, vous voyez aussi les modes d'action, les contre-indications et les effets secondaires. C'est certain que vous allez voir qu'il y aura des personnes qui vont être plus sensibles aux effets secondaires que d'autres. Et c'est un autre tableau d'information qui serait important d'avoir pas si loin, si vous êtes en train de renseigner les personnes en traitement à propos de quoi attendre avec leur traitement avec la FSH.

27:05

Alors, pour la FSH, on va parler un peu de posologies et de mode d'administration. Vous allez voir beaucoup d'informations sur cette diapositive. Ce qui est important à retenir, c'est que pour l'induction de l'ovulation, les doses sont plus basses, parce que l'objectif n'est vraiment pas de recruter tant de follicules que ça, tandis que pour une FIV, les doses sont habituellement entre 100 et 300 UI par jour. Alors, le choix du traitement, c'est certain, basé sur des antécédents d'autres traitements qui étaient subis, la réserve ovarienne, mais aussi un peu de jugement par le clinicien, ainsi que des facteurs qui peuvent être liés aux patientes.

Alors, ce qu'on a trouvé dans des études, c'est que les doses plus élevées que 450 unités internationales ne sont pas recommandées et n'amènent aucun avantage au niveau du recrutement folliculaire. Alors, si vous voyez une ordonnance pour quelque chose qui est plus haute que 450 unités internationales par jour, ça serait quelque chose à questionner. Autrement, ce sont des molécules qui sont administrées par une injection sous-cutanée, avec des doses qui se répètent environ chaque 24 heures, pour avoir une belle croissance et développement folliculaire. Pour l'induction de l'ovulation, comme on l'a dit, les doses sont plus faibles et avec un suivi et une surveillance échographique de la réponse, c'est certain qu'il peut y avoir une adaptation et incrément au changement au niveau de la dose pour obtenir ce qui est à 1 attendu comme réponse clinique. Ce qui est important de savoir, c'est que même avec des doses qui sont un peu plus basses ou plus faibles, on peut également avoir une belle réponse clinique.

Pour les TRA, c'est certain que ce sont des molécules qui sont commencées en phase folliculaire, à des doses plus élevées que celles de l'induction d'ovulation, qu'un ajustement est d'ailleurs fait dans la plupart des programmes après 4 à 5 premiers jours de traitement pour évaluer la réponse, et la conservation du produit est entre 2 et 25 degrés centigrades.

30:26

Des considérations thérapeutiques, bon, c'est certain qu'on doit évaluer et être certain que la patiente est dans un état qui est consistant à une utilisation de FSH. Pour les femmes anovulatoires, l'objectif est d'obtenir un follicule de 15 à 18mm. Si 3 follicules ou plus sont trouvés, qui sont plus que 15 mm de diamètre, le cycle peut être annulé ou converti en FIV. Pour réduire le risque de grossesses multiples. Pour les TRA, des doses plus élevées sont administrées pour stimuler le plus grand nombre de follicules destinés à une fécondation in vitro. Et c'est certain qu'on ne veut pas y aller avec des états où on a trop de follicules non plus. Alors, on ne veut pas dépasser plus de 15 à 20 ovules pour équilibrer les risques de SHO.

31:46

Alors, l'hormone lutéinisante.

31:50

Ici, on voit que ça stimule la synthèse d'androgènes pour servir de substrat aux œstrogènes. C'est d'ailleurs dans un cycle normal, ça commence à être sécrété plus tard dans le cycle folliculaire. Ça a un rôle d'amener une autre partie du développement folliculaire et que, avec le pic de LH, c'est là où l'ovulation se déclenche.

Alors, les patientes atteintes d'une hypo-hypo, qui d'ailleurs, d'habitude, n'ont pas une bonne quantité de soit LH ou FSH endogène, qu'elles vont bénéficier d'une LH exogène qui est combinée avec une FSH

exogène, également, pour que, tous ensemble, ça peut améliorer la qualité et maturité folliculaire ou ovocytaire, mais aussi pour le niveau de développement endométrial.

33:17

Ici, vous voyez, c'est une classe de gonadotrophines, mais c'est une hormone LH au lieu de FSH, que ça a son propre rôle dans la stimulation et la croissance des follicules dans leur stade tardif de développement plutôt qu'au stade plus précoce. Vous avez aussi la liste des contre-indications et les effets secondaires. Et c'est aussi un autre tableau d'informations qui serait pertinent d'avoir tout près, si vous êtes en train de renseigner vos patientes au niveau du rôle du LH dans leur traitement.

34:06

Alors maintenant, si on parle encore de posologie de LH et du mode d'administration, c'est une gonadotrophine, alors ça s'est fait par injection. D'habitude, la dose commence à 75 unités internationales une fois par jour et à peu près les mêmes heures chaque jour. Des doses supérieures à 225 unités internationales ne sont pas habituellement recommandées. Et, normalement, il ne doit pas dépasser 14 jours, sauf en présence de signes de développement folliculaire. Alors, c'est aussi personnalisé au niveau de la surveillance et à la façon dont la patiente répond, et on en mesure aussi la réponse oestrogénique dans l'effet qu'on a vérifié l'épaisseur de l'endomètre pendant les échographies qui font la surveillance de la réponse de la patiente. Ici, ils sont conservés à la même température que la FSH.

35:29

Alors maintenant, on va parler de l'CG, gonadotrophine chorionique humaine.

35:38

Alors, vous voyez les deux rôles, soit l'endogène ou l'exogène. C'est un déclencheur de l'ovulation et ça reproduit le comportement physiologique du pic de LH. Alors, ça fait la dernière maturation de l'ovule à l'intérieur du follicule dominant. Et c'est exactement ce que c'est. Ça, c'est le rôle dans les traitements TRA.

36:16

Vous allez voir ici que c'est aussi dans la classe de la gonadotrophine, mais avec un rôle très différent. C'est aussi ce qui est émis si une grossesse s'installe, c'est produit par le placenta dès qu'une grossesse commence. Et c'est soutenu par les tissus placentaires après l'implantation. Vous pouvez voir les modes d'action, les contre-indications et les effets secondaires ici dans le tableau. Encore une fois, c'est un beau rappel d'avoir tout près, si vous êtes en train de voir si c'est un médicament qui est approprié pour votre patiente et aussi pour vous faire rappeler les effets secondaires qui peuvent se produire dès que c'est administré avec vos patientes.

37:21

Alors, celui-là est aussi disponible sous une forme, soit recombinante ou dérivée de l'urine. Au niveau de l'efficacité, c'est semblable. Ce qui peut arriver, d'après les formes différentes, c'est la quantité de réactions que vous allez avoir, si c'est actuellement administré dans les voies sous-cutanées.

Et certaines patientes vont réagir plus que d'autres, alors c'est à garder en considération. Alors, le moment de l'administration, c'est vraiment quand il y a un minimum de grandeur de follicules, c'est-à-dire plus que 15 mm de diamètre par voie échographique pour le follicule dominant.

Et vous allez voir que la conservation dépend de quel type de dérivé est utilisé ou quel type de formes de HCG est utilisée ou prescrite pour la patiente.

38:48

Alors, ce qui est important à considérer, vous voyez devant vous, c'est certain que les premiers symptômes de SHO apparaissent dans les sept premiers jours suivant l'administration de l'HCG. Si vous avez des patients qui ont un historique ou une tendance à avoir un risque de SHO, ça serait important, peut-être d'utiliser une autre forme de déclencheurs d'ovulation. L'CG est arrêté en cas de réponse ovarienne excessive. Parfois, on va annuler un cycle. C'est rare, mais si le risque est assez élevé, il peut se produire. Et les méthodes de réduction de risques, comme on en a déjà parlé, peuvent être d'éviter l'administration de l'HCG en utilisant un agoniste de la dopamine le jour de déclenchement et pendant 8 jours après.

L'autre chose qui est importante à savoir, c'est que l'CG reste dans le système d'une patiente pour environ 10 jours. Alors, si vos patientes décident qu'elles sont très, très excitées de savoir si leur traitement a fonctionné qu'elles prennent un test urinaire de CG, elles vont avoir une réponse positive, pas parce que nécessairement la grossesse est détectée, mais parce qu'elles se sont injectées avec l'CG. Alors c'était un autre aspect de l'enseignement à la patiente qui est important à couvrir quand vous êtes en train d'expliquer ce type de médicament.

40:52

Alors, ici, vous pouvez accéder au portail de la classe en ligne de DigitalChalk pour revoir et compléter les exercices liés à cette section de contenu.