

## L'utilisation de Femara (létrozole) contre l'infertilité

### Introduction

L'efficacité de Femara en ce qui concerne le déclenchement de l'ovulation a été pour la première fois mise en évidence en l'an 2000. Au CFO, nous avons eu des naissances de bébés résultant d'un traitement composé de Femara ou de Femara combiné à d'autres médicaments. En octobre 2005, un groupe de recherche du Québec a rédigé un rapport sur 150 naissances résultant d'un traitement composé de Femara ou de Femara combiné à des médicaments injectables contre l'infertilité. Ce groupe a découvert que les bébés présentaient **un poids à la naissance nettement plus bas** que celui des bébés d'un groupe de référence nés dans le même hôpital. Il a également découvert que **dans l'ensemble le taux d'anomalies congénitales n'était pas différent, mais que des anomalies congénitales des membres et du système cardiovasculaire étaient surreprésentées dans le groupe recevant Femara.**

Le 17 novembre 2005, Novartis, la compagnie qui produit Femara, a publié une contre-indication à l'utilisation de Femara chez les femmes dont l'état du système endocrinien démontre une préménopause (par conséquent des femmes susceptibles de l'utiliser comme traitement contre l'infertilité) pendant la grossesse ou durant la période d'allaitement en raison de la potentialité d'une toxicité fœtale et maternelle ainsi que de malformations fœtales.

### Éléments probants

Les éléments probants se rapportant au Femara ont été énumérés dans une présentation orale dont nous avons inclus l'abrégé en entier ci- dessous.

**Les résultats de 150 bébés nés à la suite d'un traitement composé de létrozole ou de létrozole et de gonadotrophines.** M. M. Biljan, R. Hemmings, N. Brassard. Centre de fertilité de Montréal, Montréal, Québec, Canada ; Hôpital St-Mary, Montréal, Québec, Canada ; Université Laval, Québec, Québec, Canada.

**OBJECTIF :** Le létrozole est un médicament largement utilisé dans le cadre de la prévention du cancer du sein secondaire. Cet inhibiteur de l'aromatase est depuis peu utilisé pour déclencher l'ovulation. Dans cette analyse, nous faisons un compte-rendu des résultats de 150 bébés nés à la suite d'un traitement composé soit de létrozole uniquement soit de létrozole et de gonadotrophines au Centre de fertilité de Montréal.

**PLAN D'ÉTUDE :** Analyse rétrospective.

**SUJETS ET MÉTHODES :** Cette analyse inclut des patientes présentant une infertilité inexplicée et des patientes atteintes de la maladie des ovaires polykystiques. Comme groupe de référence, nous avons choisi des sujets qui sont nés à l'hôpital St-Mary, à Montréal, entre 1995 et 2004. Le choix de l'hôpital était délibéré en raison du fait que l'hôpital St-Mary effectue principalement des accouchements de bébés présentant peu de risques.

**RÉSULTATS :** Durant une période de 25 mois, 171 bébés sont nés à la suite de l'utilisation de létrozole ou de létrozole et de gonadotrophines. 21 bébés ont été perdus de vue et n'ont donc pas pu être suivis. 150 bébés ont été comparés avec une base de données d'accouchements normaux répertoriant 36 050 accouchements. L'âge moyen (M) des patientes traitées était de 35,2 ans (différence interquartile [IQD] 31,4-37,9). Nous avons eu 110 grossesses uniques et 20 grossesses gémellaires. Toutes les grossesses gémellaires, excepté une, ont été conçues à la suite d'un traitement composé de létrozole et de gonadotrophines. La fréquence de saignements vaginaux était de 36 % au cours du premier trimestre, 7,3 % dans le second trimestre et 1,3 % dans le troisième trimestre. 77 grossesses uniques non diabétiques se sont rendues à terme. Il n'y avait aucune différence de poids entre ce groupe et celui du groupe de référence. 20 patientes ont développé un diabète gestationnel. 17 des patientes atteintes de diabète gestationnel ont accouché à terme. En comparaison avec le groupe de référence, ces bébés avaient un poids à la naissance sensiblement plus bas que ceux du groupe de référence (p\_0,002 ; IC à 95 %\_ 11,3-136,6). **La fréquence de malformations n'était pas différente d'un groupe à l'autre** (p\_0,25 ; IC à 95 %\_ 0,78-4,71). Toutefois, la fréquence de malformations locomotrices (p\_0,0005 ; IC à 95 %\_ 2,64-27,0) et d'anomalies cardiaques (p\_0,0006 ; IC à 95 %\_ 3,30-58,1) était plus élevée que dans le groupe de référence.

**CONCLUSION :** Les résultats de cette étude démontrent que l'utilisation du létrozole pour le déclenchement de l'ovulation devrait être contrôlée jusqu'à ce que davantage de données concernant les résultats des grossesses soient obtenues.

Il existe plusieurs éléments importants à signaler au sujet de cet abrégé.

1. Un fait des plus importants est que l'article **ne démontre pas de taux d'anomalies accru chez le groupe recevant Femara comparativement au groupe de référence**. Le taux de base d'anomalies congénitales auquel on peut s'attendre avec toute naissance, indépendamment de la manière dont les grossesses ont été conçues, est d'environ 3 %. Par conséquent, on pourrait s'attendre à voir 4 ou 5 anomalies congénitales pour 150 bébés. C'est exactement ce qui a été découvert !
2. En revanche, il a été découvert que le **poids à la naissance est significativement plus bas chez le groupe de grossesses recevant Femara** que chez le groupe de référence. Au premier abord, il semblerait qu'il s'agisse d'un autre effet secondaire néfaste de Femara. Toutefois, Femara a une demi-vie d'élimination de 44 heures. La demi-vie d'un médicament est le temps que cela prend à l'organisme pour éliminer la moitié du médicament. Il est difficile de concevoir comment un médicament qui est éliminé de l'organisme au moment de l'implantation pourrait avoir un impact sur le poids à la naissance presque neuf mois plus tard. Une explication plus plausible serait que le groupe de référence sélectionné présentait une autre différence avec le groupe de grossesses recevant Femara. Il est à noter que **le groupe de référence regroupait « les bébés mis au monde à l'hôpital St-Mary entre 1995 et 2004 »**. Il ne s'agissait pas de patientes souffrant d'infertilité. L'article continue en précisant que l'âge des patientes infertiles était de 35,2 ans. L'âge moyen des femmes qui ont eu des bébés au Canada en 1999 était de 29,1 ans. Par conséquent, selon toute vraisemblance, le groupe recevant Femara était composé de sujets plus âgés. Vingt grossesses sur les 130 étaient des grossesses gémellaires. Cela constitue un taux d'un peu plus de 15 % comparativement à celui de 1,25 % pour la population générale. L'article poursuit en décrivant la fréquence des saignements vaginaux au cours des trois trimestres. Les chiffres ne sont pas comparés avec ceux du groupe de référence, mais ces chiffres paraissent très élevés. Vingt (15, 4 %) des grossesses résultant de la prise de Femara étaient compliquées par un diabète gestationnel. Il s'agit d'un chiffre élevé auquel on s'attendrait pour la population entière. Par conséquent, **le groupe de grossesses utilisant Femara était différent du groupe de référence** en ce sens que les patientes étaient plus âgées, avaient davantage de saignements durant leur grossesse, davantage de jumeaux et une fréquence plus élevée de diabète gestationnel. Ces différences, ou une autre différence caractérisant le groupe de référence, expliquent probablement le poids à la naissance plus élevé dans ce groupe. Selon toute probabilité, ce sont ces différences qui expliquent le taux d'anomalies congénitales plus élevé plutôt que l'utilisation de Femara, mais il faut se rappeler que le taux d'anomalies n'était pas supérieur !
3. Le groupe de référence présentait une **autre différence importante** par rapport au groupe de grossesses résultant de la prise de Femara. Il y avait 130 grossesses dans le groupe recevant Femara et 36,050 dans le groupe de référence. Il faut garder en mémoire que la principale préoccupation de cet article était que certaines anomalies congénitales (des membres et cardiaques) étaient surreprésentées dans le groupe de grossesses recevant Femara. Il est possible que cela ne soit qu'un artéfact provenant de la différence de dimension des groupes. Le groupe de référence est 277 fois plus grand. Les anomalies congénitales sont rares (3 % des grossesses). Les anomalies congénitales spécifiques sont encore plus rares et sont peut-être inférieures à 1 sur 1300. J'ai choisi 1300 non pas parce qu'il s'agit du taux d'anomalies spécifiques, mais pour m'aider à démontrer ce fait. Bien souvent, si une seule anomalie congénitale rare (1/1300) se produit dans un petit groupe d'étude comme dans le groupe de grossesses recevant Femara (1/130), elle apparaît automatiquement 10 fois plus importante. Plusieurs médicaments dont l'innocuité a été ultérieurement démontrée sont tombés dans ce piège. Des articles rédigés sur le citrate de clomiphène et Diclectin au début de leur utilisation ont suggéré une surreprésentation d'anomalies congénitales spécifiques. Plus de 50 études cliniques portant sur chacun des deux médicaments ont démontré qu'ils étaient tous les deux sans danger.

### Contre-indication

À la suite à l'article mentionné ci-dessus, Novartis, la compagnie qui produit Femara, a publié un avis daté du 17 novembre 2005 qu'elle a envoyé aux médecins. Cet avis annonçait des « renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Femara. » L'avis poursuivait en disant que Femara était contre-indiqué chez les femmes dont l'état du système endocrinien présentait une préménopause, les femmes enceintes ou allaitantes en raison du risque potentiel de toxicité fœtale et maternelle ainsi que de malformations fœtales. Les femmes dont l'état du système endocrinien démontre une préménopause comprennent toutes celles qui essaient de devenir enceintes.

La contre-indication n'est pas nouvelle. Elle était incluse dans la monographie de produit de Femara en date du 22 mars 2004. Novartis, comme toute compagnie pharmaceutique, s'engage à ce que la prise de ses médicaments soit sans danger. En outre, un autre avis officiel faisant à nouveau état de la contre-indication démontre de bonnes relations publiques et constitue de manière certaine une mesure de sécurité contre toute poursuite judiciaire potentielle qui peut résulter de grossesses compliquées par des anomalies congénitales.

## Utilisation de Femara contre l'infertilité

Comme mentionné précédemment, Femara est largement utilisé par de nombreux spécialistes en fertilité au Canada et de par le monde depuis plusieurs années. Depuis la présentation de l'abrégé ci-dessus en 2005, une étude multicentrique canadienne de 911 bébés nés après un traitement composé de létrozole ou de citrate de clomiphène a été publiée dans le journal de l'infertilité « Fertility and Sterility ». Les auteurs n'ont trouvé aucune augmentation de malformations congénitales chez les bébés issus de la prise de Femara. En fait, ils ont observé une réduction importante de malformations cardiaques chez les bébés issus de la prise de Femara comparativement aux bébés nés après que leur mère ait reçu du clomiphène.

Au départ, ils ont trouvé que certaines femmes qui **n'ovulaient pas avec le citrate de clomiphène** réagissaient au Femara et que le taux de grossesse issu de la prise de Femara était deux fois plus élevé qu'avec le citrate de clomiphène.

Le citrate de clomiphène facilite l'ovulation, mais a une action très agressive sur l'endomètre (muqueuse de l'utérus). Lorsque **l'amincissement de l'endomètre** résultant de la prise de clomiphène est démontré par une échographie vaginale, nous le remplaçons fréquemment par des gonadotrophines injectables. Une autre possibilité est d'utiliser Femara seul ou combiné avec des injections de gonadotrophines. Nous n'avons constaté aucun amincissement de la muqueuse à la suite de l'utilisation des gonadotrophines ou de Femara.

### **Publication d'une nouvelle étude menée par Legro et coll. dans le New England Journal of Medicine en juillet 2014 : l'efficacité du létrozole par rapport au clomifène chez les patientes atteintes du Syndrome des ovaires polykystiques**

**Méthodologie** : essai contrôlé randomisé à double insu et multicentrique réalisé de février 2009 à janvier 2012.

**Résumé** : étude comparative directe sur l'efficacité du létrozole par rapport au clomifène pour l'induction de l'ovulation chez 750 femmes âgées de 18 à 40 ans présentant un SOPK. Les naissances vivantes au cours de la période de traitement constituaient le résultat primaire de l'étude, les résultats secondaires étant l'ovulation et la conception. L'étude a démontré un taux supérieur de naissances cumulatives chez les femmes traitées avec le létrozole comparativement aux femmes recevant le clomifène – 27,5 % contre 19,1 % –, ce qui représente une différence statistiquement significative. Les taux d'ovulation cumulatifs étaient également statistiquement significativement plus élevés dans le groupe du létrozole – 61,7 % contre 48,3 % dans le groupe recevant le clomifène. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée concernant les effets indésirables maternels ou anomalies congénitales entre chaque type de traitement.

**Ce que cela signifie** : bien que le clomifène reste le traitement standard utilisé pour l'induction de l'ovulation chez la population atteinte de SOPK, cet essai démontre que le létrozole est effectivement plus efficace que le clomifène, à la fois en ce qui concerne l'induction de l'ovulation et l'augmentation des taux de naissances vivantes. Étant donné que l'utilisation du létrozole pour l'induction de l'ovulation n'est pas indiquée sur l'étiquette, il est important d'être conscient des risques potentiels soulevés par Santé Canada. Toutefois, ces risques doivent être contrebalancés avec les résultats démontrant que le létrozole s'est avéré plus efficace que le traitement standard chez la population atteinte du syndrome des ovaires polykystiques tout particulièrement.

### **Qu'est-ce que les utilisatrices de Femara devraient faire ?**

Au CFO, nous vous demandons de prendre une **décision éclairée** si vous souhaitez prendre Femara. Avant d'utiliser Femara, nous devons connaître votre décision et documenter que vous prenez ce médicament après avoir évalué tous les éléments probants à votre disposition. Vous devez être consciente que le nombre de grossesses résultant de la prise de Femara est trop peu élevé pour que l'on soit absolument sûr que ce médicament ne présente aucun danger. Nous voudrions que vous lisiez cette fiche d'information accompagnant les articles scientifiques.

Nous fournissons cette fiche d'information pour vous informer et vous aider à prendre une décision. Si vous avez des questions supplémentaires, nous essaierons d'y répondre. Je vous tiendrai au courant du déroulement des faits.