

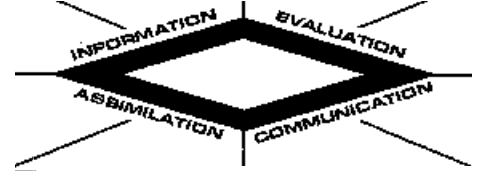


The Ottawa Hospital

Drug Information Services / Service d'information pharmacothérapeutique
General Campus Général / Civic Campus Civic
501 chemin Smyth Road / 1053 av. Carling Ave
Ottawa, Ontario K1H 8L6 / Ottawa, Ontario K1Y 4E9

L'Hôpital d'Ottawa

OTTAWA VALLEY REGIONAL DRUG INFORMATION SERVICES
SERVICE D'INFORMATION PHARMACO-THERAPEUTIQUE DE L'OUTAOUAIS



ECHO

Civic
(613) 798-5555 Ext. 16683

General
613-737-8347 1-800-267-4707

www.asksam.com/ovrdis/

Date: November/December Vol. 25 No. 6

THE USE OF AROMATASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF INFERTILITY

INTRODUCTION

Infertility is the failure to conceive after one year of regular, unprotected intercourse. The rate of infertility among Canadian couples is estimated to be between 10 to 15 percent.¹ Aromatase inhibitors (AIs) are indicated in the treatment of breast cancer, but they also represent a novel treatment for female infertility. This article will examine the current literature supporting the use of AIs for the induction of ovulation.

PATHOPHYSIOLOGY OF INFERTILITY

Cyclical changes occur in the female reproductive system approximately every 28 days in preparation for fertilization and implantation of an oocyte. In the absence of fertilization, this cycle is repeated. The pituitary gland, ovaries, uterus, and cervical mucus work together to facilitate fertilization. Therefore, dysfunction within any of these four elements may hinder fertilization and lead to infertility. Failure to ovulate, due to many reasons, is the most common factor implicated in female infertility. In some women, stimulation of ovulation by the pituitary gland may be disrupted by hypothalamic dysfunction. Secondly, stress, trauma, excessive athletic activity, or anorexia may inhibit ovulation. Finally, endocrine disorders (e.g., thyroid disorders, diabetes, hyperprolactinemia) may lead to anovulation, but can be corrected with pharmacotherapy. One of these disorders, polycystic ovarian syndrome (PCOS), which occurs in five to 10 percent of women, causes anovulation due to an overabundance of androgens. In this condition, insulin resistance results in hyperinsulinemia, which leads to the overproduction of androgens by the ovaries. Insulin sensitizing agents such as metformin may be used in women with PCOS to restore cyclic ovulation.²

CURRENT PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF ANOVULATION

Clomiphene citrate (CC) is preferred as first-line treatment for the majority of anovulatory women experiencing infertility. This treatment is associated with an ovulation induction rate of approximately 80 percent, and a pregnancy rate of approximately 40 percent. Clomiphene acts as a competitive estrogen antagonist, but it also has estrogen agonist effects when endogenous estrogen levels are low. Due to its similar structure to estrogen, CC is able to bind to estrogen receptors within the reproductive system and interfere with estrogen receptor replacement, leading to decreased estrogen concentrations. This action results in a decrease in estrogen negative feedback, which triggers an increase in gonadotropin secretion (i.e., follicle stimulating hormone [FSH] and luteinizing hormone [LH]) from the pituitary gland, caused by

gonadotropin releasing hormone. The rise in FSH stimulates the development of the mature follicle and oocyte in the ovary. The rise in LH also promotes maturation of the follicle and induces ovulation.¹ The usual starting dose of CC is 50 mg/day for five days, starting on the third to fifth day of the menstrual cycle.

If this dose is ineffective, it may be increased to 100 mg/day. Doses higher than 100 mg/day are not approved by the Health Canada, but are used in practice. Typically, if a woman fails to conceive after six cycles of CC treatment, another treatment is considered. Due to its effects on estrogen receptors, CC is associated with reversible side effects related to estrogen depletion, such as mood swings, hot flashes, visual disturbances and breast tenderness. Multiple pregnancies (i.e., usually twin gestations) are the main risks associated with CC. Mild ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is relatively common in CC treated women, but development of severe OHSS (including massive ovarian enlargement, weight gain, abdominal pain) is rare.²

Clomiphene, when ineffective alone, may be combined with intrauterine insemination (IUI) or injectable gonadotropins, such as recombinant FSH (rFSH) and human chorionic gonadotropin (hCG), administered on a daily basis to stimulate ovarian follicular development.^{1,2} Ovulation is detected with LH and serum estradiol measurements as well as serial transvaginal ultrasound, which determines both the number and size of the follicles.^{1,2}

MECHANISM OF ACTION OF AROMATASE INHIBITORS FOR MANAGING INFERTILITY

Aromatase is a cytochrome P450 hemoprotein-containing enzyme complex that catalyzes the rate-limiting step in the conversion of androstenedione and testosterone to estrone and estradiol (E2).³ Aromatase inhibitors thus reduce the estradiol concentration in plasma and tissues. As a result, less estrogen is available to stimulate estrogen receptors, and a negative feedback mechanism leads to the secretion of FSH and LH.^{2,4} These drugs are indicated in the treatment of advanced hormone-dependent breast cancer, primarily in post-menopausal women. Aromatase inhibitors were first developed in the 1960's. Currently the third-generation agents (i.e., letrozole, anastrozole, and exemestane) are approved for use worldwide. They are more selective, more potent, and better tolerated than the older AIs. There are two types of AIs: steroidal (type I) and nonsteroidal (type II) inhibitors.^{3,4} Steroidal AIs have irreversible effects on the aromatase enzyme whereas the effects of nonsteroidal inhibitors can be reversed. Letrozole, the most commonly used AI for infertility, is a non-steroidal inhibitor. Refer to Table 1 for a list of AIs available in Canada.

Table 1: Aromatase Inhibitors available in Canada

Drug	Brand Name	Manufacturer	Type
Anastrozole	Arimidex	Astra Zeneca	Non-steroidal
Exemestane	Aromasin	Pfizer	Steroidal
Letrozole	Femara	Novartis	Non-steroidal

CLINICAL TRIALS

Mitwally *et al* evaluated the use of letrozole for the induction of ovulation in women in whom CC treatment was unsuccessful (defined as absence of ovulation or ovulation with endometrial thickness of ≤ 0.5 cm) or not tolerated.⁵ Twelve women with PCOS-related anovulation (group 1) and ten ovulatory women with unexplained infertility (group 2) participated in this study. In the second group, medication was given to induce multiple ovulation; a treatment known as superovulation. A total of 18 and 15 cycles of CC were administered to the women in groups one and two, respectively. Ovulation occurred in eight cycles (44.4%) in group one and all cycles (100%) in group two. Endometrial thickness was less than or equal to 0.5 cm, and no pregnancies were achieved. Patients underwent at least a two-month washout period after

CC treatment. Letrozole 2.5 mg/day for one cycle was given from days three to seven of the menstrual cycle. Transvaginal ultrasound for follicular monitoring and serial estrogen and LH measurements were done starting on day seven of the menstrual cycle, and every other day thereafter (according to the growth of the follicles). Endometrial thickness was measured according to a standardized procedure. During both the CC and letrozole treatments, hCG was administered to trigger ovulation, followed by either timed intercourse or IUI. During letrozole treatment in group one, ovulation occurred in nine patients (75%), and pregnancy was achieved in three cycles, two of which were single-child clinical pregnancies and one of which resulted in a chemical pregnancy (early death of the embryo). During letrozole treatment in group two, ovulation occurred in all patients, and one single-child clinical pregnancy resulted from timed IUI. On the day of hCG administration in both groups, the level of estradiol (E2) was lower during letrozole treatment than it was during CC treatment, which suggests that letrozole is a more potent inhibitor of estrogen. Mean endometrial thickness on the day of hCG administration was higher during letrozole treatment versus CC treatment in both groups.

Al-Fozan *et al* compared the effects of letrozole and CC in women with idiopathic infertility who underwent superovulation and IUI.⁶ Patients (n=154) were randomized to either letrozole 7.5 mg daily or CC 100 mg daily on days three to seven of the menstrual cycle. A total of 238 cycles were studied. Both groups had similar total numbers of follicles during stimulation (5.5 ± 0.4 in the letrozole group vs. 4.8 ± 0.3 in the CC group). However, the letrozole group had more follicles with a wider diameter. There was no significant difference in endometrial thickness between the groups. The rate of pregnancy was similar in both the letrozole and CC groups (11.5% vs. 8.9%, respectively); no miscarriages occurred in the letrozole group, versus four in the CC group. Two ectopic pregnancies resulted in the letrozole group, and one twin pregnancy occurred in the CC group.

Al-Omari *et al* evaluated the effects of letrozole versus anastrozole in 40 non-fertile, clomiphene-resistant women with PCOS.⁷ In this double-blinded trial, patients were randomized into one of two groups. The first group (n=22) received letrozole 2.5 mg/day, and the second group (n=18) received anastrozole 1 mg/day. Both treatments were given for five days (days 3-7 of the menstrual cycle). For all patients, hCG was given to trigger ovulation. If the treatment in either group was unsuccessful (i.e., absence of ovulation or pregnancy), drug administration was repeated with a doubled dose for a maximum of two treatment cycles. Significant findings included a greater ovulation rate with letrozole than with anastrozole (84% vs. 60%, $P < 0.05$), as well as a greater endometrial thickness for letrozole as compared to anastrozole on the day of hCG administration (8.17 vs. 6.53 mm, $P < 0.001$). Letrozole was also associated with a higher pregnancy rate (27% vs. 16.6%, $P < 0.05$). There were no multiple gestations.

Mitwally *et al* studied the effects of single dose administration of letrozole for ovarian stimulation.⁸ Patients enrolled in the study received a single dose of letrozole 20 mg on day three of the menstrual cycle, either alone or in combination with FSH injections and followed by hCG administration. The results of this study were compared with the results from patients receiving five-day regimens of letrozole alone and letrozole in combination with FSH injections. The measured parameters included endometrial thickness, E2 level, follicle size, and clinical pregnancy rate per cycle. There were no significant difference in these parameters between the single dose and five-day regimens of letrozole. The authors suspect that the single dose letrozole regimen may be safer than the five-day regimen because the drug will be cleared from the body faster. In addition, the single dose is more convenient and may improve patient compliance. The single-day regimen provides the body with a high concentration of letrozole when it is most important, early in the follicular phase. As the half-life of the drug is 45 hours, the authors estimate that therapeutic estrogen suppression will occur between four and six days, and that the drug should be almost completely cleared from the body at the time of ovulation following a single dose of letrozole.

SAFETY/ADVERSE REACTIONS

The clinical trials discussed above did not address adverse effects associated with letrozole treatment. There are also no reports as to the late outcomes of pregnancy or effects on the newborn. The only safety data comes from a single cohort study that compared the pregnancy rates per cycle and rates of pregnancy loss associated with various ovarian stimulation treatments.⁹ The authors examined 394 pregnancies in 345 infertile couples. There were 70 pregnancies achieved with 5 mg/day of letrozole, 33 pregnancies with 2.5 mg/day of letrozole, and 30 pregnancies with 2.5 mg/day of letrozole plus gonadotropin therapy. The incidence of multiple pregnancies (twins only) was observed to be much lower with letrozole treatment than with CC treatment (specific incidence not given). Pregnancies achieved after letrozole treatment did not have an increased risk for miscarriages or chemical pregnancies. The rate of total pregnancy loss with letrozole 5 mg/day was 18.2 percent as compared to CC (31.3%). The rates of total pregnancy loss with letrozole 2.5 mg/day and with letrozole 2.5 mg/day plus gonadotropins were 30.3 and 26.7 percent, respectively. The rate of ectopic pregnancy was low regardless of treatment (2.3%). The authors state that the combination of a short half-life and the reversibility of the aromatase inhibition of letrozole results in a more physiologic concentration of estrogen in the later part of the follicular phase. These traits help to avoid the antiestrogen effects that are commonly associated with CC treatment, which can lead to decreased pregnancy rates.

PLACE IN THERAPY

Despite their increasing popularity, AIs are not officially indicated for the treatment of infertility in Canada. Studies have shown letrozole to be at least as efficacious when compared to CC. Letrozole may produce fewer anti-estrogenic adverse drug reactions than CC. More studies are needed to determine the ideal dose of letrozole, but at the present time it remains an option for the induction of ovulation. Data is lacking on the use of both anastrozole and exemestane. Unfortunately, there is presently no information on the risks of fetal exposure to AIs.

Prepared by: Jenny Drummond, B.Sc.Pharm.
Pharmacy Resident

Reviewed by: Denis Bélanger, B.Sc.Pharm
Dina MacLeod, B.Sc.Pharm

REFERENCES : 1) Roedler R, *et al.* Pharmacy Practice Dec 2004; CE 1-7. 2) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fert Steril 2003; 80(5):1302-8. 3) Karaer O, *et al.* Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:699-706. 4) Santen RJ. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7):3007-12. 5) Mitwally MF, *et al.* Fert Steril 2001; 75(2):305-9. 6) Al-Fozan H, *et al.* Fert Steril 2004; 82(6):1561-3. 7) Al-Omari WR, *et al.* Int J Gyn Obstet 2004; 85:289-91. 8) Mitwally MF, *et al.* Fert Steril 2005; 83(1):229-31. 9) Mitwally MF, *et al.* Am J Obstet Gyn 2005; 192:381-6.



**The Ottawa
Hospital**

Drug Information Services / Service d'information pharmacothérapeutique
General Campus Général
501 chemin Smyth Road
Ottawa, Ontario K1H 8L6

**L'Hôpital
d'Ottawa**

Civic Campus Civic
1053 av. Carling Ave
Ottawa, Ontario K1Y 4E9

OTTAWA VALLEY REGIONAL DRUG INFORMATION SERVICES
SERVICE D'INFORMATION PHARMACO-THERAPEUTIQUE DE L'OUTAOUTAIS



ECHO

Civic
(613) 798-5555 Ext. 16683

General
613-737-8347 1-800-267-4707 www.asksam.com/ovrdis/

Date: Novembre/Décembre Vol. 25 No. 6

LE RECOURS AUX INHIBITEURS DE L'AROMATASE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFERTILITÉ

INTRODUCTION

L'infertilité est l'échec de la conception après une année de relations sexuelles régulières et non protégées. Le taux d'infertilité chez les couples canadiens se situerait entre 10 et 15 pour cent.¹ Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) sont indiqués dans le cancer du sein, mais ils représentent aussi un traitement inédit de l'infertilité chez la femme. Cet article étudiera la documentation actuelle à l'appui de l'emploi des IA pour induire l'ovulation.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFERTILITÉ

Dans le système reproducteur féminin, des changements cycliques se produisent aux 28 jours environ, en préparation pour la fertilisation et l'implantation d'un ovocyte. En l'absence de fertilisation, le cycle se répète. L'hypophyse, les ovaires, l'utérus et la glaire cervicale travaillent de concert pour faciliter la fertilisation. Tout mauvais fonctionnement de l'un quelconque de ces éléments peut compromettre la fertilisation et mener à l'infertilité. L'absence d'ovulation, pour diverses raisons, est le facteur le plus courant de l'infertilité féminine. Chez certaines femmes, la stimulation de l'ovulation par l'hypophyse peut être troublée par un dysfonctionnement de l'hypothalamus. En outre, un stress, un traumatisme, une activité athlétique excessive ou l'anorexie peuvent inhiber l'ovulation. Finalement, des troubles endocriniens (p. ex. troubles de la thyroïde, diabète, hyperprolactinémie) peuvent susciter une anovulation qu'un traitement pharmacologique peut corriger. L'un de ces troubles, le syndrome des ovaires polykystiques, qui affecte 5 à 10 pour cent des femmes, provoque une anovulation par surabondance d'androgènes. Dans le cadre de cette affection, une résistance à l'insuline entraîne une hyperinsulinémie qui provoque une surproduction d'androgènes par les ovaires. Des agents insulinosensibilisateurs, comme la metformine, peuvent être administrés aux femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques pour restaurer le cycle d'ovulation.²

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE COURANT DE L'ANOVLATION

Le citrate de clomiphène est l'agent de première intention privilégié pour le traitement de la plupart des femmes infertiles en raison d'une absence d'ovulation. Ce traitement est associé à un taux d'induction de l'ovulation d'environ 80 pour cent et à un taux de grossesses d'à peu près 40 pour cent. Le clomiphène agit comme antagoniste compétitif de l'œstrogène, mais il exerce aussi des effets agonistes œstrogéniques, en présence d'une faible concentration d'œstrogène endogène. En raison de sa structure semblable à celle de l'œstrogène, le citrate de clomiphène peut se fixer aux récepteurs des œstrogènes du système

reproducteur et entraver le remplacement des récepteurs oestrogéniques, entraînant de ce fait une concentration plus faible d'oestrogène. Cette activité réduit la rétroaction oestrogénique négative, ce qui déclenche une hausse de la sécrétion de gonadostimuline (c.-à-d. hormone folliculostimulante [FSH]) et hormone lutéinisante [LH]) de l'hypophyse, provoquée par la gonadolibérine. La hausse de FSH stimule le développement dans l'ovaire de follicules matures et d'ovocytes. La hausse de LH favorise aussi la maturation du follicule et suscite l'ovulation.¹ La dose de départ habituelle de citrate de clomiphène est de 50 mg/jour pendant cinq jours, à compter du troisième au cinquième jour du cycle menstruel.

Si cette dose n'est pas efficace, on peut l'augmenter à 100 mg/jour. Des doses supérieures à 100 mg/jour ne sont pas approuvées par Santé Canada, mais sont administrées en pratique. Habituellement, si une femme n'arrive pas à concevoir après six cycles de traitement par citrate de clomiphène, une autre approche thérapeutique est envisagée. En raison de ses effets sur les récepteurs oestrogéniques, le citrate de clomiphène est associé à des effets secondaires réversibles liés à la déplétion d'oestrogènes, notamment sautes d'humeurs, bouffées de chaleur, troubles visuels et sensibilité mammaire. La grossesse multiple (c.-à-d. habituellement gestation gémellaire) est le principal risque associé au citrate de clomiphène. Une légère hyperstimulation ovarienne est relativement fréquente chez les femmes traitées par citrate de clomiphène, mais la manifestation d'un syndrome sévère d'hyperstimulation ovarienne (comprenant hypertrophie ovarienne importante, gain pondéral, douleur abdominale) est rare.²

S'il n'est pas efficace seul, le clomiphène peut être associé à une insémination artificielle (IUI) ou à des injections d'hormones gonadotropes, notamment la FSH recombinée (rFSH) et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), administrées tous les jours pour stimuler le développement des follicules dans l'ovaire.^{1,2} L'ovulation est constatée à l'aide de mesures de la LH et de l'estradiol sérique ainsi que par une série d'échographies transvaginales, qui déterminent à la fois le nombre de follicules et leur taille.^{1,2}

MÉCANISME D'ACTION DES INHIBITEURS DE L'AROMATASE DANS LE TRAITEMENT DE L'INFERTILITÉ

L'aromatase est un système enzymatique contenant des hémoprotéines du cytochrome P450 qui compromet l'étape cinétiquement limitative du taux de conversion d'androstènedione et de testostérone en estrone et en estradiol (E2).³ Les inhibiteurs de l'aromatase abaissent donc la concentration en estradiol plasmatique et tissulaire. En conséquence, il y a moins d'oestrogène pour stimuler les récepteurs oestrogéniques; en outre, un mécanisme de rétroaction négative entraîne la sécrétion de FSH et de LH.^{2,4} Ces agents sont indiqués dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant avancé, surtout après la ménopause. Les premiers inhibiteurs de l'aromatase ont été élaborés dans les années 1960. À l'heure actuelle, des agents de troisième génération (c.-à-d. le létrozole, l'anastrozole, et l'exémestane) sont approuvés à l'échelle mondiale. Ils sont plus sélectifs, plus puissants et mieux tolérés que leurs prédécesseurs. Ils se présentent en deux types: les inhibiteurs stéroïdiens (type I) et les inhibiteurs non stéroïdiens (type II).^{3,4} Les inhibiteurs stéroïdiens exercent des effets irréversibles sur l'enzyme aromatase, alors que les effets des inhibiteurs non stéroïdiens sont réversibles. Le létrozole, inhibiteur de l'aromatase le plus souvent prescrit contre l'infertilité, est un inhibiteur non stéroïdien. On trouvera au tableau 1 la liste des inhibiteurs de l'aromatase homologués au Canada.

Tableau 1 : Inhibiteurs de l'aromatase homologués au Canada

Agent	Marque	Fabricant	Type
Anastrozole	Arimidex	Astra Zeneca	Non stéroïdien
Exémestane	Aromasin	Pfizer	Stéroïdien
Létrozole	Femara	Novartis	Non stéroïdien

ESSAIS CLINIQUES

Mitwally et ses collègues ont évalué l'emploi du létrozole pour induire l'ovulation chez des femmes ayant eu un échec au citrate de clomiphène (soit absence d'ovulation, soit ovulation suivie d'un épaissement de l'endomètre $\leq 0,5$ cm) ou qui ne l'avaient pas toléré.⁵ Douze femmes qui n'avaient aucune ovulation en raison d'un syndrome des ovaires polykystiques (groupe 1) et dix femmes qui ovulaient mais chez qui l'infertilité était inexplicable (groupe 2) ont participé à cette étude. Dans le second groupe, le médicament a été administré pour induire de multiples ovulations; c'est ce qu'on appelle un traitement de superovulation. Au total, 18 et 15 cycles de citrate de clomiphène ont été administrés aux groupes 1 et 2, respectivement. Une ovulation s'est produite dans huit cycles (44,4%) des femmes du groupe 1 et dans tous les cycles (100%) des femmes du groupe 2. L'épaisseur de l'endomètre n'a pas dépassé le 0,5 cm, et aucune grossesse ne s'en est suivie. Les patientes ont été soumises à une période d'élimination du citrate de clomiphène d'au moins deux mois après le traitement. Un cycle de létrozole a été administré, à raison de 2,5 mg/jour, des jours trois à sept du cycle menstruel. Des échographies transvaginales de surveillance folliculaire et des analyses en série des taux d'œstrogène et de LH ont commencé le septième jour du cycle menstruel et se sont poursuivies aux deux jours par la suite (en fonction de la croissance des follicules). L'épaisseur de l'endomètre a été mesurée selon des procédures normalisées. Durant le traitement par létrozole et le traitement par citrate de clomiphène, de l'hCG a été administrée pour stimuler l'ovulation, et suivie soit de relations sexuelles ou d'une IUI au moment opportun. Au cours du traitement par létrozole dans le groupe 1, neuf patientes ont ovulé (75%), et une grossesse fut possible en trois cycles, dont deux grossesses cliniques d'un seul embryon et une grossesse chimique (décès précoce de l'embryon). Au cours du traitement par létrozole dans le groupe 2, toutes les patientes ont ovulé et une grossesse clinique d'un seul embryon a suivi une IUI faite en temps opportun. Le jour de l'administration de l'hCG dans les deux groupes, le taux d'estradiol (E2) était plus faible dans le groupe traité par létrozole que dans le groupe traité par citrate de clomiphène, suggérant une plus grande inhibition de l'œstrogène par le létrozole. L'épaisseur moyenne de l'endomètre le jour de l'administration de l'hCG était plus grande lors du traitement par létrozole que du traitement par citrate de clomiphène dans les deux groupes.

Al-Fozan et ses collègues ont comparé les effets du létrozole et du citrate de clomiphène chez des femmes souffrant d'infertilité inexplicable qui ont été soumises à une superovulation et à une IUI.⁶ Les patientes (n=154) ont été réparties aléatoirement à 7,5 mg par jour de létrozole ou à 100 mg par jour de citrate de clomiphène, des jours trois à sept de leur cycle menstruel. Au total, 238 cycles ont été étudiés. Dans les deux groupes, on a relevé un nombre semblable de follicules lors de la stimulation ($5,5 \pm 0,4$ dans le groupe létrozole contre $4,8 \pm 0,3$ dans le groupe citrate de clomiphène). Dans le groupe létrozole toutefois, un plus grand nombre de follicules étaient d'un diamètre supérieur. On n'a constaté aucune différence statistiquement significative quant à l'épaisseur de l'endomètre dans les groupes. Le taux de grossesses a été semblable dans les groupes létrozole et citrate de clomiphène (11,5% c. 8,9%, respectivement); aucun avortement spontané n'est survenu dans le groupe létrozole, comparativement à quatre dans le groupe citrate de clomiphène. Deux grossesses ectopiques sont survenues dans le groupe létrozole et une gestation gémellaire est survenue dans le groupe citrate de clomiphène.

Al-Omari et ses collègues ont comparé les effets du létrozole à ceux de l'anastrozole chez 40 femmes infertiles, souffrant du syndrome des ovaires polykystiques et réfractaires au clomiphène.⁷ Dans cet essai à double insu, les patientes ont été réparties au hasard à l'un de deux groupes. Le premier groupe (n=22) a reçu 2,5 mg/jour de létrozole et le second groupe (n=18), 1 mg/jour d'anastrozole. Les deux traitements ont été administrés pendant cinq jours (des jours 3 à 7 du cycle menstruel). Toutes les patientes ont reçu de l'hCG pour stimuler l'ovulation. Si le traitement échouait dans l'un ou l'autre groupe (c.-à-d. absence d'ovulation ou grossesse), une dose deux fois plus forte du médicament était administrée pendant au maximum deux cycles de traitement. Les dénouements majeurs ont été le taux supérieur d'ovulations sous létrozole que sous anastrozole (84% c. 60%, $P < 0,05$), ainsi que l'épaississement plus important de l'endomètre sous létrozole que sous anastrozole le jour de l'administration de l'hCG ($8,17$ c. $6,53$ mm, $P < 0,001$). Le létrozole a aussi été associé à un taux supérieur de grossesses (27% c. 16,6 %, $P < 0,05$). Il n'y a eu aucune grossesse multiple.

Mitwally et ses collègues ont étudié les effets d'une dose unique de létrozole administrée pour stimuler les ovaires.⁸ Les patientes de l'étude ont reçu une dose unique de 20 mg de létrozole au troisième jour de leur cycle menstruel, soit en

monothérapie, soit en association avec des injections de FSH, et suivie de hCG. Les résultats de l'étude ont été comparés à ceux de patientes qui suivaient le protocole de cinq jours sous létrozole seul ou en association avec des injections de FSH. Les paramètres mesurés ont été l'épaisseur de l'endomètre, le niveau d'E2, la taille des follicules et le taux de grossesses cliniques par cycle. Il n'y a eu aucune différence significative quant à ces paramètres, lors des protocoles d'un jour et de cinq jours de létrozole. Les auteurs estiment que le protocole à dose unique de létrozole pourrait être plus sûr que le protocole de cinq jours, puisque la molécule serait éliminée plus rapidement de l'organisme. En outre, la dose unique est plus pratique et pourrait améliorer l'observance du traitement. Le protocole d'un jour fournit à l'organisme une forte concentration de létrozole au moment le plus important, c'est-à-dire au début de la phase folliculaire. Comme la demi-vie de la molécule est de 45 heures, les auteurs estiment que la suppression thérapeutique d'œstrogène durera entre quatre et six jours, et que le médicament devrait avoir été presque complètement éliminé de l'organisme au moment de l'ovulation, après l'administration d'une seule dose de létrozole.

INNOCUITÉ / RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Dans les essais cliniques mentionnés ci-dessus, les effets indésirables associés au traitement par létrozole n'ont pas été abordés. En outre, on ne possède aucun rapport sur les dénouements tardifs des grossesses ou les effets sur le nouveau-né. Les seules données d'innocuité proviennent d'une seule étude de cohorte qui a comparé les taux de grossesses par cycle et les taux d'arrêts de grossesse associés à divers traitements de stimulation ovarienne.⁹ Les auteurs ont étudié 394 grossesses survenues chez 345 couples infertiles. Soixante-dix (70) grossesses sont survenues avec 5 mg/jour de létrozole, 33 grossesses avec 2,5 mg/jour de létrozole et 30 grossesses avec 2,5 mg/jour de létrozole en plus de gonadostimuline. La fréquence de grossesses multiple (jumeaux seulement) a été beaucoup plus faible sous létrozole que sous citrate de clomiphène (fréquence précise non fournie). Les patientes dont la grossesse a résulté d'un traitement par létrozole n'étaient pas à risque accru d'avortement spontané ou de grossesse chimique. Le taux d'arrêts de grossesse sous létrozole (5 mg/jour) a été de 18,2 pour cent comparativement à celui du citrate de clomiphène (31,3%). Les taux d'arrêts de grossesse sous létrozole (2,5 mg/jour) seul et avec gonadostimuline ont été de 30,3 et de 26,7 pour cent, respectivement. Le taux de grossesses ectopiques a été faible avec l'un ou l'autre traitement (2,3%). Les auteurs affirment que la courte demi-vie du létrozole associée à la réversibilité de son inhibition de l'aromatase suscite une concentration d'œstrogène plus physiologique dans l'étape tardive de la phase folliculaire. Ces caractéristiques aident à éviter les effets anti-oestrogéniques couramment associés au traitement par citrate de clomiphène, qui peut affecter les taux de grossesses.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Malgré leur popularité croissante, les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas officiellement indiqués au Canada pour le traitement de l'infertilité. Selon les études, le létrozole serait au moins aussi efficace que le citrate de clomiphène. Le létrozole pourrait entraîner moins d'effets médicamenteux indésirables anti-oestrogéniques que le citrate de clomiphène. Plus d'études sont requises pour préciser la dose idéale de létrozole qui demeure, pour l'instant, un agent possible d'induction de l'ovulation. Les données manquent, tant sur l'emploi de l'anastrozole que de l'exémestane. Malheureusement, il n'y a en ce moment aucun renseignement sur les risques découlant de l'exposition fœtale aux inhibiteurs de l'aromatase.

Préparé par : Jenny Drummond, B.Sc.Pharm Révisé par : Denis Bélanger, B.Sc.Pharm
Résidente en pharmacie Dina MacLeod, B.Bsc.Pharm

RÉFÉRENCES : 1) Roedler R, *et al.* Pharmacy Practice Déc 2004; CE 1-7. 2) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fert Steril 2003; 80(5):1302-8. 3) Karaer O, *et al.* Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:699-706. 4) Santen RJ. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7):3007-12. 5) Mitwally MF, *et al.* Fert Steril 2001; 75(2):305-9. 6) Al-Fozan H, *et al.* Fert Steril 2004; 82(6):1561-3. 7) Al-Omari WR, *et al.* Int J Gyn Obstet 2004; 85:289-91. 8) Mitwally MF, *et al.* Fert Steril 2005; 83(1):229-31. 9) Mitwally MF, *et al.* Am J Obstet Gyn 2005; 192:381-6.