

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le lundi 17 novembre 2025

Par Mme PETITPREZ Céline

Gonadotrophines en médecine de la reproduction : état des connaissances actuelles

Membres du jury :

Président :

Mr BROUSSEAU Thierry, Professeur des Universités Praticiens Hospitaliers (PU-PH) en biologie, Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Mr ROBIN Geoffroy, Maître de conférences des Universités et Praticien hospitalier en Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction ; Gynécologie Médicale (option clinique) , hôpital Jeanne de Flandre à Lille

Membres extérieurs :

Mme ALEXANDRE Clémentine, Docteur en pharmacie et pharmacien titulaire, pharmacie de la mairie à Ronchin

Mme GRYSOY Clémence, Docteur en pharmacie et pharmacien adjoint, pharmacie des iris à Steenwerck

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice-Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2ème cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87

Mm	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mm	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mm	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mm	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mm	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mm	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mm	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mm	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mm	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mm	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87

Mm	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mm	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie	86
Mm	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mm	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mm	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mm	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mm e	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	81
Mm	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mm	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mm	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mm e	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mm e	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mm e	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur Brousseau Thierry, merci d'avoir accepté de présider ce jury.

A Monsieur Robin Geoffroy, je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir accompagnée et conseillée pendant ce long travail.

A Madame Alexandre Clémentine, qui a joué un rôle clé dans mon parcours. Elle a cru en moi quand moi-même j'avais des doutes, et grâce à elle, j'ai pu apprendre énormément. Son soutien et sa confiance ont fait toute la différence. J'espère que chaque étudiant aura la chance de vivre une expérience aussi positive que celle que j'ai connue.

A ma consœur Clémence Gryson, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour tes bons conseils et ton accompagnement. J'espère que nous aurons l'occasion de rester en contact.

A mes parents, je vous remercie pour votre soutien sans faille durant ces longues années, merci pour votre présence aussi bien dans les périodes difficiles que lors des instants de joie. Merci pour les interrogations tardives, les relectures, les sacrifices. Vous avez été un pilier essentiel.

A ma sœur, pour ses longues tirades d'encouragement et ses concerts à toute heure. Un jour promis, nous irons au concert de T.S.

A toute ma famille et amis, qui ont entendu parler de pharmacie et de thèse lors des repas et qui ont cru en moi et m'ont encouragée à poursuivre mes objectifs.

A Hugo.B, arrivé dans les 6 derniers kilomètres de ce marathon universitaire. Merci pour ta compréhension et ces moments uniques.

A Léonie, ma meilleure amie qui me suit depuis le lycée dans toutes mes aventures et à Vincent le meilleur cousin qui m'a appris à poser du placo entre deux révisions.

A Alexine ma binôme et confidente durant ces six années.

A Hugo.L et mes copines de pharmacie pour ces bons moments passés ensemble, leur soutien et l'entraide.

A mes copines de PACES, pour ces fous-rires tous les 6 mois qui redonnent du courage et de l'énergie pour poursuivre l'aventure.

A l'équipe de la Pharmacie Samaille et La Creule à Hazebrouck pour leur encadrement durant mes stages.

A l'équipe de la Pharmacie Liefooghe à Caestre pour tout ce qu'elle m'a apportée et enseignée durant trois années.

A l'équipe de la Pharmacie de la mairie à Ronchin pour son accompagnement durant ce stage et cette dernière année.

Table des matières

I.	LISTE DES ABREVIATIONS	18
II.	LISTE DES FIGURES	20
III.	LISTE DES TABLEAUX	22
IV.	INTRODUCTION	23
V.	RAPPEL DU FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPHIQUE CHEZ L'HOMME	25
VI.	PHYSIOLOGIE DES GONADOTROPHINES EN REPRODUCTION	26
A.	FSH : HORMONE FOLLICULO-STIMULANTE	26
B.	LH : HORMONE LUTEINISANTE	42
C.	HCG : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE.....	43
VII.	DIFFERENTES GONADOTROPHINES UTILISEES.....	51
A.	EXTRACTION URINAIRE : GONADOTROPHINES EXTRACTIVES.....	51
1.	<i>A partir de femmes ménopausées</i>	<i>51</i>
2.	<i>A partir de femmes enceintes</i>	<i>52</i>
B.	GONADOTROPHINES RECOMBINANTES	53
1.	<i>FSH recombinante.....</i>	<i>53</i>
2.	<i>LH recombinante</i>	<i>54</i>
3.	<i>FSH et LH recombinantes.....</i>	<i>54</i>
4.	<i>HCG recombinante.....</i>	<i>54</i>
C.	ÉVOLUTION ET ENJEUX DU DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE DES GONADOTROPHINES.....	55
VIII.	COMPARAISON DES GONADOTROPHINES	56
A.	COMPARAISON GONADOTROPHINES RECOMBINANTES, BIOSIMILAIRES ET EXTRACTIVES	56
B.	COMPARAISON GONADOTROPHINES GONAL-F® AVEC L'UN DE SES BIOSIMILAIRES BEMFOLA®	58
C.	COMPARAISON DE L'EFFICACITE ENTRE GONAL-F® ET LES BIOSIMILAIRES BEMFOLA® ET OVALEAP® EN MATIERE DE GROSSESSE ET DE NAISSANCE	60
D.	COMPARAISON DU COUT ET DE L'EFFICACITE ENTRE LA FOLLITROPINE ALPHA D'ORIGINE : GONAL-F® ET SES BIOSIMILAIRES : BEMFOLA® ET OVALEAP®	68
E.	COMPARAISON D'EFFICACITE ENTRE LA FSH SEULE, FSH + LH, FSH + HCG OU FSH + HMG	72
IX.	GRANDES INDICATIONS	77
X.	DIFFERENTES STRATEGIES D'AIDE A LA STIMULATION ET A LA FECONDATION : PLACE DES GONADOTROPHINES.....	80
A.	CHEZ LA FEMME.....	80
1.	<i>Induction ovulation simple</i>	<i>80</i>
2.	<i>Stimulation ovarienne modérée couplée à l'insémination intra-utérine (IIU)</i>	<i>80</i>

3.	<i>Protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée en association avec des analogues de la GnRH dans le cadre des fécondations in vitro (FIV) avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)</i>	80
B.	CHEZ L'HOMME	81
1.	<i>En cas HGHG partiel :</i>	81
2.	<i>En cas HGHG complet :</i>	81
C.	A L'INTERNATIONAL.....	83
1.	<i>Pompe à GnRH</i>	83
2.	<i>Létrozole®</i>	83
XI.	CONDITIONS DE PRESCRIPTION	84
XII.	CHRONOLOGIE DE LA MISE SUR LE MARCHE	88
XIII.	BIBLIOGRAPHIE / REFERENCES.....	90

I. Liste des abréviations

Abréviation	Définition
3D	3 dimensions
AA	Acides aminés
AC	Adénylate cyclase
ADN	Acide désoxyribonucléique
AKT	Protéine kinase B
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP/PMA	Aide médicale à la procréation
AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
Asn ²⁴	Asparagine 24
Asn ⁵²	Asparagine 52
Asn ⁷	Asparagine 7
Asn ⁷⁸	Asparagine 78
ATP	Adénosine triphosphate
Ca ²⁺	Calcium
CHO	Chinese Hamster Ovary
COOH	Acide carboxylique
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CREB	Cyclic AMP response element (CRE) binding protein
DAG	Diacylglycérol
ECD	Domaine terminal extracellulaire
ECR	Essais contrôlés randomisés
EMA	Agence européenne des médicaments
EPAR	Rapports de l'EMA
ERK1/2	Extracellular signal-regulated kinases
FIV	Fécondation in vitro
FSH	Hormone folliculo-stimulante
FSHR	Récepteur de l'hormone folliculo-stimulante
Gaq	Sous unité de la protéine G
Gi	Protéine G inhibitrice
GnRH	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
GPCR	Récepteur couplé aux protéines G
GRK	Récepteur couplé aux protéines kinases
Gs	Protéine G stimulatrice
Gβγ	Sous unité de la protéine G
HBD	Domaine de liaison hormonal
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
HGHG	Hypogonadisme hypogonadotrope
h-hCG	hCG hyperglycosylée
HMG	Gonadotrophine humaine ménopausique
ICSI	Injection intracytoplasmique de spermatozoïde
IIU	Isémination intra-utérine
IP3	Inositol triphosphate
JNK	Jun N-terminal Kinase
LH	Hormone lutéinisante
LHB	Sous-unité bêta de l'hormone lutéinisante
LHCGR	Récepteur de l'hormone

	lutéinisante/choriogonadotrophine
LRR	Leucine-rich repeat
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MAR	Monitoring Assisted Reproductive
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
OPU	Prélèvement des ovocytes
pI	Point isoélectrique
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate
PKA	Protéine kinase A
PKC	Protéine kinase C
PLC	Phospholipase C
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
r-hCG	hCG recombinante
r-hFSH	Hormone folliculo-stimulante humaine recombinante
SNDS	Le système national des données de santé
SO	Radicaux noyaux sulfones
SOC	Stimulation ovarienne contrôlée
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
StAR	Steroidogenic acute regulatory protein
TEC	Transfert d'embryons congelés
TMB	Transmembranaire
UI	Unités internationales
βhCG	sous-unité de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG)

II. Liste des figures

Figure 1 Structure moléculaire de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de ses sous-unités.	27
Figure 2 : Fractions peptidiques des sous-unités de l'hormone folliculo-stimulante (FSH).Le squelette FSH α est vert et le squelette FSH β est cyan. (2)	27
Figure 3 : Les glycoformes de FSH résultent d'une glycosylation partielle de la sous-unité hFSH β . (3)	29
Figure 4 : Représentation en 3D des modèles de glycoforme de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La FSH α est en vert et la FSH β en cyan. Les oligosaccharides représentés sous forme de bâtonnets ont été créés et attachés au modèle FSH. ...	29
Figure 5 : Différentes représentations des FSH, Glycanes typiques attachés aux glycoformes de FSH hypophysaire humaine (hFSH) et FSH recombinante humaine produite par des cellules ovariennes de hamster chinois (recFSH). (4)	30
Figure 6 : A : Résumé de la voie de biosynthèse des N-glycanes au cours du trafic intracellulaire. B : Différentes structures oligosaccharidiques présentent sur les résidus Asn de la FSH. (8).....	31
Figure 7 : Schéma résumant les différentes sécrétions de FSH au cours de la vie génitale de la femme. (10)	34
Figure 8 : Schéma représentant la structure du récepteur de la FSH (9)	35
Figure 9 : Schéma représentant la liaison de la FSH sur son récepteur FSH (13) ...	36
Figure 10 : Résumé des événements stéroïdogènes liés à l'interaction de la FSH sur son récepteur (14)	38
Figure 11 : Représentation de la voie de signalisation induite par la liaison avec la bêta-arrestine : recyclage du FSHR et inhibition de la voie ERK 1/2.....	39
Figure 12 : Structures exoniques des variantes d'épissage du FSHR (13).....	40
Figure 13 : Structure moléculaire de l'hormone lutéinisante et de ses sous-unités. .	42
Figure 14 : Structure moléculaire de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine et de ses sous-unités.....	44
Figure 15 : Récepteur commun à la LH et à l'hCG. (19).....	46
Figure 16 : (A) Domaines typiques des récepteurs des hormones glycoprotéiques : court intracellulaire, 7 passages transmembranaires, large extracellulaire. (B)	

Structure 3D des motifs riches en leucine (LRR). (C) Détail d'un motif LRR, avec X=acide aminé variable.	47
Figure 17 : Représentation schématique de l'interaction entre la LH ou l'hCG et leur récepteur LHCGR, en présence ou en absence de l'exon 10. (20)	48
Figure 18 : Représentation des différentes voies de transduction du signal en fonction du ligand : LH ou hCG (18)	50
Figure 19 : Taux cumulé de naissances vivantes (% avec IC à 95 %) par cycle de stimulation ovarienne PMA initié, après transferts d'embryons frais et congelés réalisés au moins un an après le prélèvement ovocytaire, selon la dose initiale de Bemfola ou de Gonal-f.....	59
Figure 20 : Différence moyenne du nombre d'ovocytes prélevés entre les différentes gonadotrophines.....	62
Figure 21: La comparaison entre les patientes stimulées par des biosimilaires de la follitropine alfa et celles ayant reçu le médicament d'origine montre les taux de naissances vivantes (A), de grossesses en cours (B) et de grossesses cliniques (C).	67
Figure 22 : Arbre de décision utilisé lors de l'étude	69
Figure 23 : Modèle global des résultats de la méta-analyse	75
Figure 24 : Frise chronologique de mise sur le marché des différentes spécialités, en bleu les gonadotrophines recombinantes et en violet les gonadotrophines extractives	88

III. Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison finale des 2 essais	61
Tableau 2 : Résultats des essais contrôlés randomisés inclus dans la méta-analyse	63
Tableau 3 : Profil des donneuses et réponse ovarienne avec les traitements Bemfola®, Gonal-f® et Ovaleap®.	65
Tableau 4 : Profil des receveurs et résultats du traitement avec Bemfola®, Gonal-f® et Ovaleap®.....	65
Tableau 5 : Données d'entrée du modèle : contexte clinique	70
Tableau 6 : Résultats de l'analyse coût/efficacité	70
Tableau 7 : Résultat du nombre d'ovocytes récupérés (différence moyenne) entre les sous groupes	73
Tableau 8 : Résultat du taux de grossesse entre les deux sous-groupes	74
Tableau 9 : Récapitulatif des indications pour chaque spécialité.....	79
Tableau 10 : Différents schémas de traitement en cas d'hypogonadisme hypo gonadotrope complet.....	82
Tableau 11 : Tableau d'équivalence entre hCG d'extraction urinaire et hCG recombinante.....	82
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des spécialités pharmaceutiques et des prescripteurs autorisés	84

IV. Introduction

Les gonadotrophines sont des hormones essentielles pour la fertilité humaine.

Chez la femme, elles ont pour rôle d'induire une stimulation ovarienne, c'est-à-dire : booster la croissance folliculaire et déclencher l'ovulation.

Chez l'homme, elles stimulent la production d'androgènes ainsi que la spermatogénèse à partir de la puberté et pendant toute la vie.

Il existe trois types de gonadotrophines : la gonadotrophine antéhypophysaire A et la B ainsi que la gonadotrophine placentaire. La gonadotrophine A est appelée folliculostimuline (FSH), la gonadotrophine B appelée lutéotrophine (LH), et la gonadotrophine placentaire appelée la gonadotrophine chorionique (HCG).

Depuis plus de 50 ans, les gonadotrophines sont utilisées en clinique humaine, elles sont notamment employées dans les parcours de PMA (procréation médicalement assistée) pour un couple hétérosexuel, et récemment, depuis la loi de bioéthique du 2 août 2021, pour les couples de femmes et femmes non mariées.(1) Les gonadotrophines sont également utilisées chez les personnes ayant des dysfonctionnements hormonaux, permettant ainsi de rétablir les dérèglements.

Initialement il y avait 4 sources :

Gonadotrophines extraites du sérum de juments gravides

Gonadotrophines extraites de l'hypophyse humaine

Gonadotrophines extraites des urines de femmes ménopausées (HMG)

Gonadotrophines recombinantes

Aujourd'hui, seules les gonadotrophines extraites des urines de femmes ménopausées ou de femmes enceintes ainsi que les gonadotrophines recombinantes sont disponibles.

Récemment, de nouvelles gonadotrophines recombinantes sont apparues, ce sont des biosimilaires commercialisés depuis 2013.

Ces différentes gonadotrophines présentent des propriétés distinctes en raison de leur composition moléculaire, biochimique, ainsi que leurs mécanismes d'action. L'objectif est donc de faire le point sur les connaissances actuelles, à travers l'analyse de la littérature scientifique et des études récentes.

V. Rappel du fonctionnement de l'axe gonadotrophique chez l'Homme

La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) c'est-à-dire hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, est un décapeptide hypothalamique de 10 AA.

A partir de la puberté, la GnRH est sécrétée de manière pulsatile : toutes les 60 à 120 minutes au niveau de l'hypothalamus, elle migre ensuite via le système porte hypothalamo-hypophysaire jusque dans l'hypophyse au niveau de l'antéhypophyse où elle se fixe sur ses récepteurs à GnRH induisant la synthèse et la sécrétion de LH et de FSH.

Cette sécrétion de GnRH est contrôlée par des boucles de rétrocontrôles hormonales positives et négatives en fonction de la quantité de stéroïdes sexuels présentes dans le sang (la progestérone et l'œstrogène chez la femme, la testostérone chez l'homme).

Chez la femme, ces modulations de concentration hormonales sont à l'origine du cycle menstruel composé de deux phases synchrones : le cycle ovarien et le cycle utérin.

Le cycle ovarien assure le développement des follicules ovariens, l'ovulation et le maintien du corps lutéal (corps jaune). Le cycle utérin permet le développement de l'endomètre soit pour l'implantation et le maintien de la grossesse si fécondation ou alors les menstruations en l'absence de fécondation.

VI. Physiologie des gonadotrophines en reproduction

La FSH, la LH et l'HCG sont toutes des glycoprotéines, c'est-à-dire qu'elles sont composées de chaînes de glucides (sucres, oligosaccharides) liés à des protéines (chaînes d'acides aminés).

Chaque glycoprotéine comprend : une sous unité alpha de 92 AA commune et une sous unité bêta spécifique à chacune de ces hormones avec un nombre d'AA différents (111, 121, 144 et 118).

A. FSH : hormone folliculo-stimulante

Biochimie de la FSH

La FSH agit sur les cellules cibles gonadiques, régulant ainsi la gamétogenèse.

Elle est composée de 2 sous-unités, une sous-unité alpha qui comprend 92 AA et une sous-unité bêta qui comprend 111 AA.

La sous-unité alpha est responsable de la fixation sur le récepteur, de son activation et de l'induction de la transduction du signal.

La sous-unité bêta détermine l'activité biologique unique de la FSH et sa demi-vie.

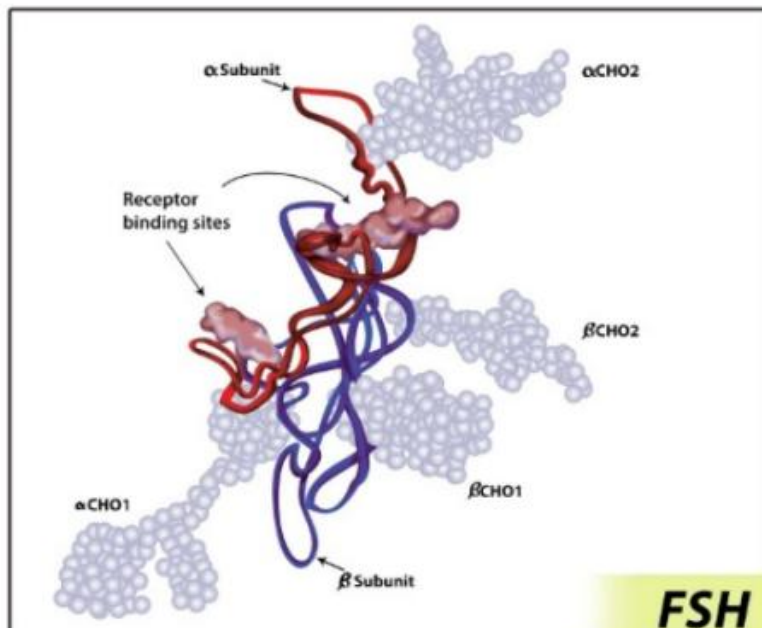


Figure 1 Structure moléculaire de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de ses sous-unités.

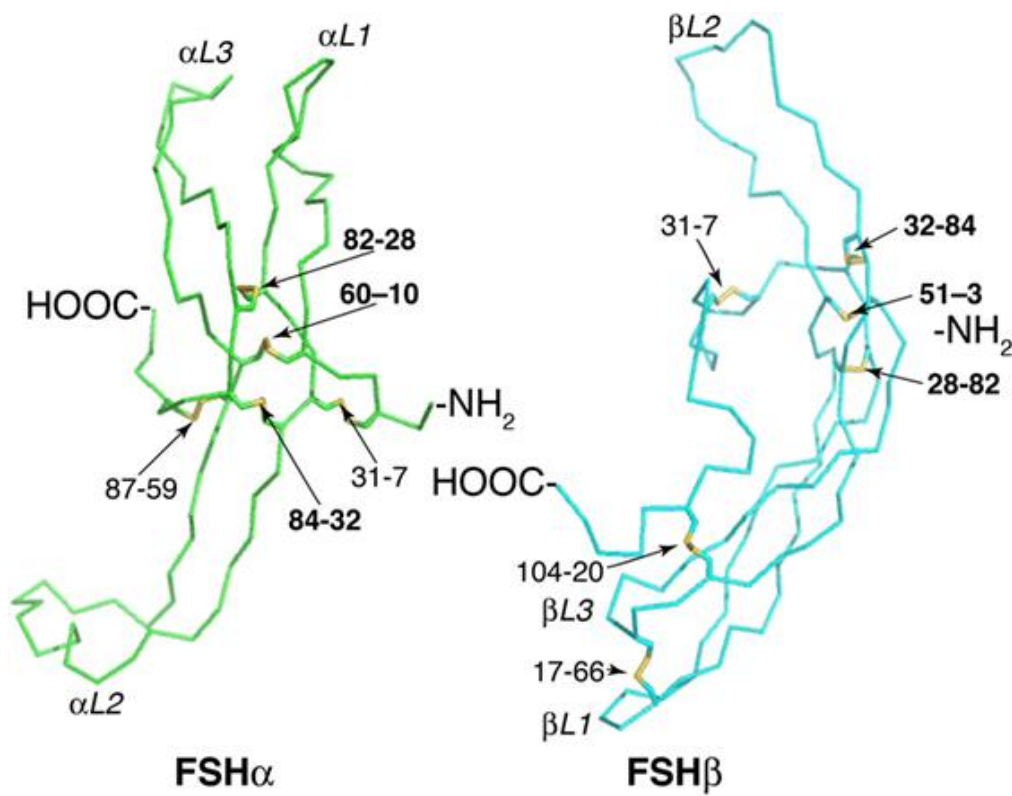


Figure 2 : Fractions peptidiques des sous-unités de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Le squelette FSH α est vert et le squelette FSH β est cyan. (2)

Des phénomènes de glycosylation peuvent survenir au niveau des chaînes de glucides (glycans) durant la production de cette hormone, engendrant des hétérogénéités au niveau de la structure donnant lieu à des isoformes.

Il existe deux types d'hétérogénéités : une macro- et une micro-hétérogénéité.

La macro-hétérogénéité est liée à la présence ou à l'absence de glycosylation sur un site de glycosylation potentiel.

Au niveau de la sous-unité alpha, deux sites de glycosylation (N-glycosylés) existent, un au niveau de l'Asn52 et un au niveau de l'Asn78.

Au niveau de la sous-unité bêta, il existe également deux sites de glycosylation N-glycosylés, au niveau de l'Asn7 et l'Asn24.

Grâce à la méthode du Western Blot, il a été possible d'identifier quatre variantes (hétérodimères) de FSH résultant de la macro-hétérogénéité : FSH²⁴ , FSH²¹, FSH¹⁸et FSH¹⁵.

La FSH²⁴ , FSH²¹, FSH¹⁸représentent les variants glycosylés.

La FSH¹⁵ représente la variante non glycosylée et serait inefficace physiologiquement.

Au final, la macro-hétérogénéité de la FSH engendre trois variantes de FSH physiologiques :

La FSH²⁴avec 4 glycans : Asn52, Asn78 ainsi que Asn7 et Asn24

La FSH²¹ avec 3 glycans Asn52, Asn78 et Asn7

La FSH¹⁸ avec 3 glycans Asn52, Asn78 et Asn24

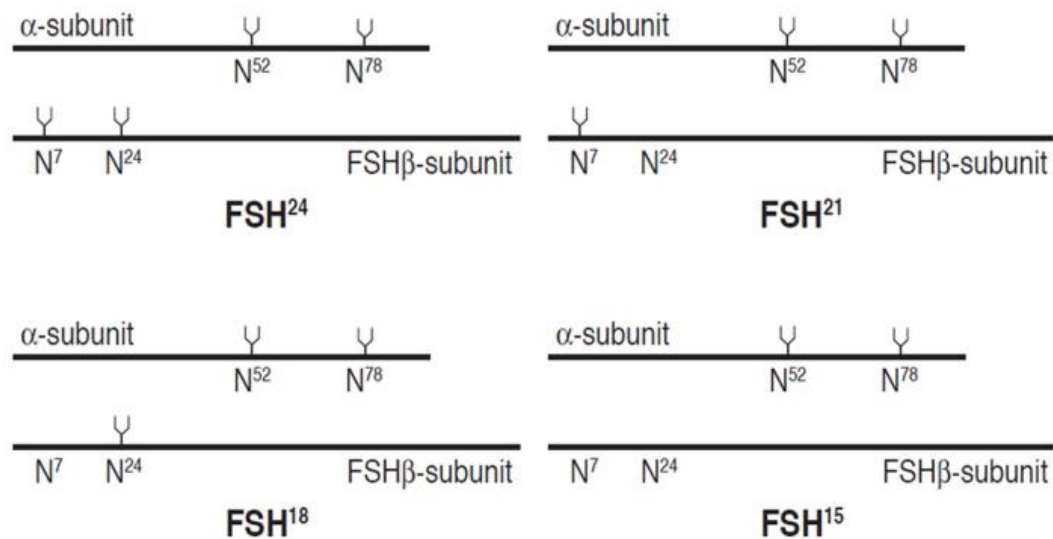


Figure 3 : Les glycoformes de FSH résultent d'une glycosylation partielle de la sous-unité hFSH β . (3)

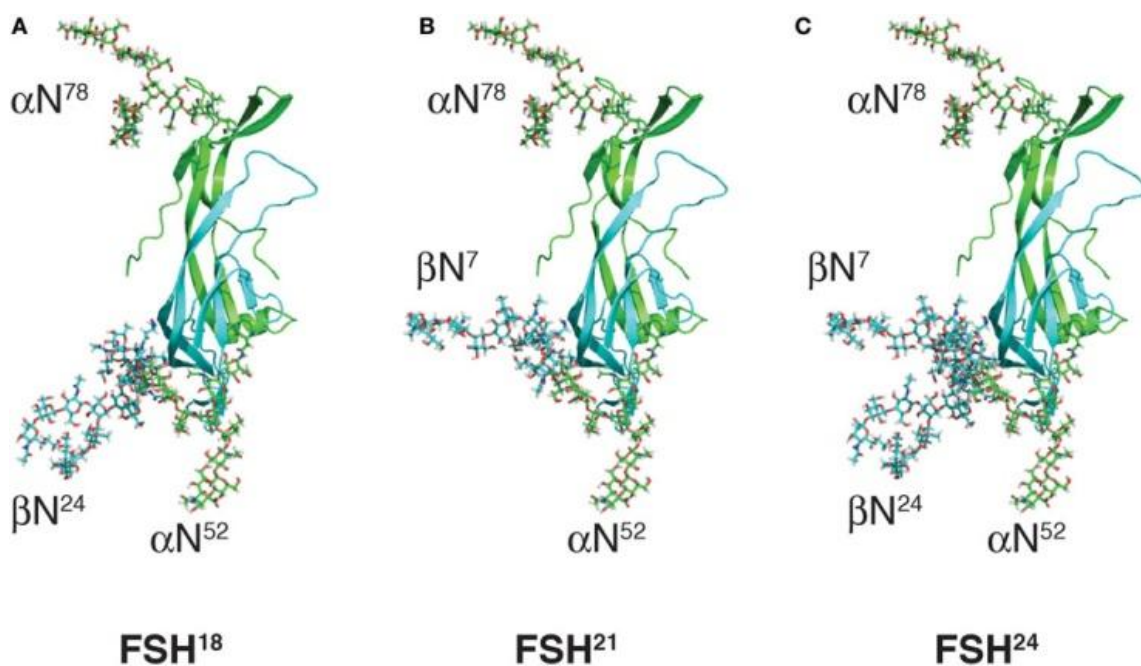


Figure 4 : Représentation en 3D des modèles de glycoforme de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La FSH α est en vert et la FSH β en cyan. Les oligosaccharides représentés sous forme de bâtonnets ont été créés et attachés au modèle FSH.

- (A) FSH¹⁸, qui ne possède pas de glycane Asn⁷.
 (B) FSH²¹, qui ne possède pas de glycane Asn²⁴.
 (C) FSH²⁴, qui possède les quatre N-glycanes.(2)(4)

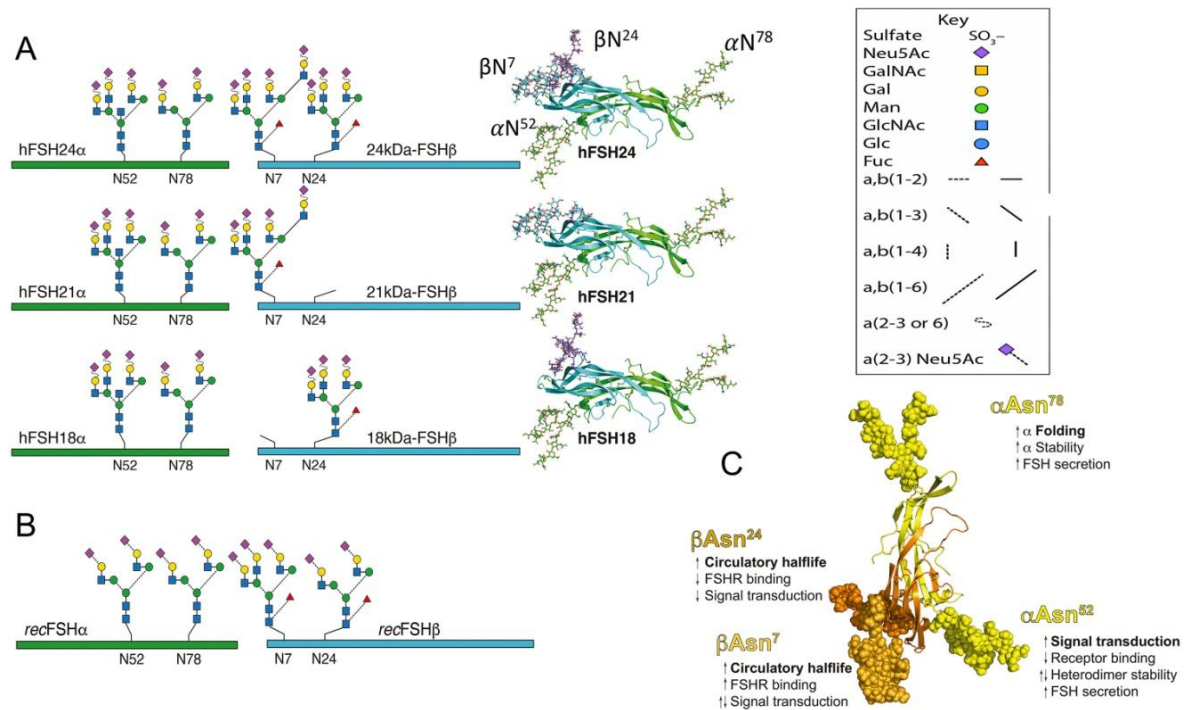


Figure 5 : Différentes représentations des FSH, Glycanes typiques attachés aux glycoformes de FSH hypophysaire humaine (hFSH) et FSH recombinante humaine produite par des cellules ovariennes de hamster chinois (recFSH). (4)

Pour résumer :

Au niveau de la sous unité alpha :

Asn⁷⁸ contribue au repliement correct de la protéine, à sa stabilité, et favorise la sécrétion de la FSH.

Asn⁵² améliore la transduction du signal, la liaison au récepteur et la sécrétion, mais stabilise moins efficacement l'hétérodimère que Asn⁷⁸.

Au niveau de la sous unité bêta :

Asn²⁴ prolonge la demi-vie circulante, mais réduit la liaison au récepteur FSHR ainsi que la transduction du signal.

Asn⁷ augmente aussi la demi-vie et améliore la liaison au récepteur, tout en induisant une signalisation moins efficace.

Ainsi,

FSH¹⁸ : possède une excellente liaison au récepteur et une bonne demi-vie, mais génère une signalisation plus faible.

FSH²¹ : présente un compromis équilibré entre demi-vie, liaison au récepteur et transduction du signal, elle est plus active que FSH¹⁸.

FSH²⁴ : se distingue par une demi-vie prolongée, mais sa liaison au récepteur est réduite, tout comme son efficacité signalétique, ce qui peut la rendre moins puissante biologiquement, malgré une présence plus longue dans la circulation. (4)

La micro-hétérogénéité a été évaluée au niveau de l'hormone entière dans des études sur des préparations hypophysaires et urinaires de FSH (5–7)

La micro-hétérogénéité de la FSH résulte de N-glycosylation au cours du trafic intracellulaire de la FSH sur les résidus Asn-glycosylés des quatre variants de FSH.

Ces chaînes oligosaccharidiques sont composées de N-acétylglucosamine, N-acétylgalactosamine, de sucres (mannose, galactose) et d'acides sialiques terminaux.

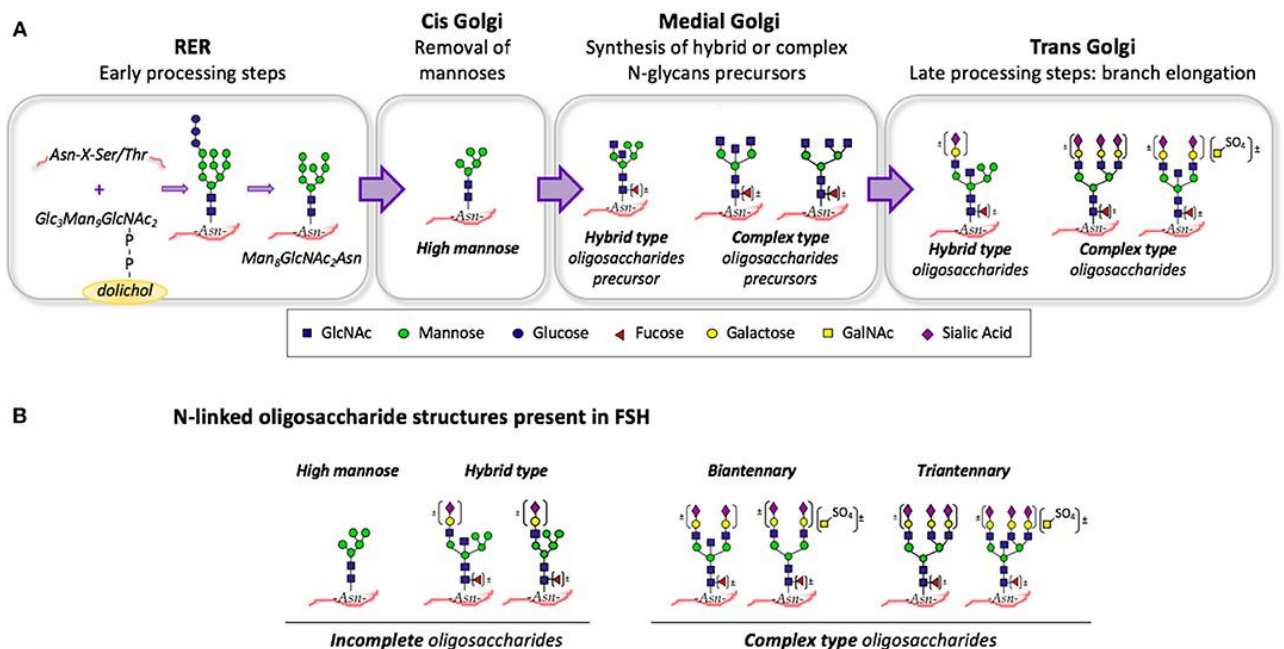


Figure 6 : A : Résumé de la voie de biosynthèse des N-glycanes au cours du trafic intracellulaire. B : Différentes structures oligosaccharidiques présentes sur les résidus Asn de la FSH. (8)

Il existe plus d'une centaine de combinaisons d'oligosaccharidiques différentes, elles déterminent les isoformes ou isohormones de FSH sécrétée dans le sang. (2)

Chacune des isohormones est caractérisée par trois paramètres qui conditionnent leurs propriétés physiologiques : le degré de sialylation, le degré de sulfonation et le degré de complexité de la chaîne glycosaccharidique.

Le degré de sialylation est déterminé par le nombre d'acides sialiques terminaux présents sur la chaîne oligosaccharidique, il diffère avec le nombre de ramifications de celle-ci.

Sa teneur en acide sialique module la bioactivité de l'hormone puisque l'acide sialique inhibe la liaison de la FSH aux récepteurs asialo-glycoprotéiques hépatiques. Ceci constitue la première étape de dégradation de la FSH.

Le degré de sialylation détermine donc la demi-vie de la FSH et son taux de clairance métabolique. (9)

Les molécules de FSH composées d'un nombre de résidus plus élevés d'acides sialiques sont définies comme étant des isoformes acides. Ces derniers auront donc un taux de clairance métabolique plus faible que les isoformes moins acides (ceux ayant un faible taux d'acides sialiques). Leur demi-vie est donc plus longue puisqu'ils seront moins rapidement éliminés.

Afin de caractériser les différentes isoformes de la FSH et leur niveau d'acidité, les chercheurs se réfèrent au point isoélectrique (pI). Plus une isoforme contient d'acide sialique, plus son acidité est élevée, ce qui entraîne une diminution de son point isoélectrique et une augmentation de sa demi-vie.

Par exemple :

- Isoformes avec un pI de 4,27 présentent une demi-vie de 24 heures
- Isoformes avec un pI de 5,49 ont une demi-vie de 12 heures

La FSH naturelle est un mélange d'isohormones de FSH allant du pI 6 : le moins acide au pI 3 : le plus acide. (9)

Cependant, il semblerait que les isoformes les moins acides soient plus efficaces. Il a été prouvé qu'ils ont une meilleure affinité pour le récepteur à la FSH, une meilleure efficacité pour stimuler la prolifération des cellules de la granulosa ainsi qu'une croissance plus rapide auprès des follicules pré-antraux.

Ils sont également significativement meilleurs en termes de stimulation ovarienne et de sécrétion d'œstrogènes. (10)

Le degré de sulfonation est lié à l'absence ou la présence de radicaux SO (noyaux sulfones), ceux-ci accélèrent la captation hépatique et l'élimination de l'isoforme. Donc, à degré de sialisation égal, ce sont les noyaux sulfones qui définiront la clairance métabolique de l'isoforme. (9)

Le degré de complexité de la chaîne glycosaccharidique joue également un rôle dans l'acidité de l'isoforme puisqu'il a été démontré que plus la chaîne est complexe (bi-antenné, tri-antenné), plus l'isoforme est acide.(9)

Ainsi, lorsque nous prenons en compte la micro-hétérogénéité sur nos trois principales FSH :

FSH¹⁸ : est peu sialylée et moins ramifiée, elle est donc très active biologiquement, mais rapidement éliminée.

FSH²¹ : possède un profil intermédiaire, elle possède donc un bon équilibre entre demi-vie et activité.

FSH²⁴ : est très sialylée, très acide et fortement ramifiée, elle a donc une longue demi-vie, mais elle est moins efficace biologiquement.

Variation de sécrétion des différents isoformes de la FSH au cours de la vie génitale chez les femmes :

La sécrétion des isoformes de FSH est différente au cours de la vie génitale.

En effet durant la puberté, nous remarquons une augmentation progressive des concentrations de FSH avec une prédominance des isoformes les plus acides de même, lors de la phase lutéale et lors de la phase ménopausique, ce sont les isoformes les plus acides qui prédominent. Les isoformes les moins acides prédominent lors de la phase folliculaire.

Il a été démontré que dans le sang de la femme ménopausée, nous retrouvons 75% à 95% de forme diglycosylée de FSH alors que dans le sang de la femme réglée, nous retrouvons seulement 35 à 40% de forme diglycosylée. (9)

Ainsi, chez la femme ménopausée, l'isoforme prédominante est FSH²⁴, caractérisée par une forte sialylation et une longue demi-vie, tandis que chez la femme en période d'activité ovarienne, ce sont principalement les isoformes FSH¹⁸ et FSH²¹, plus faiblement sialylées et biologiquement plus actives, qui dominent. (4)

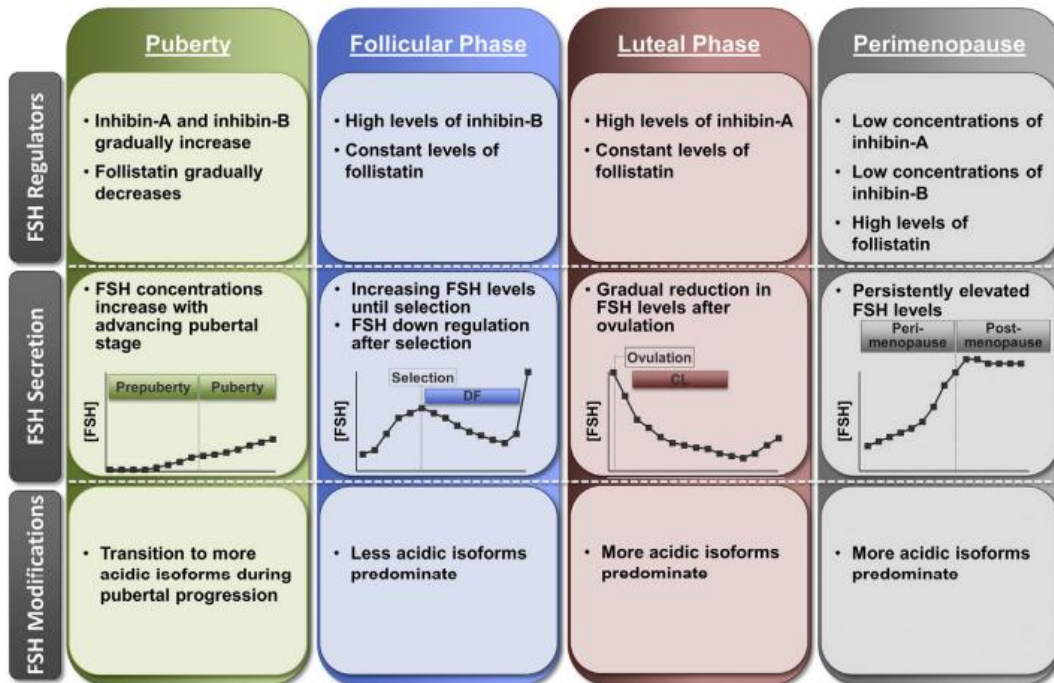


Figure 7 : Schéma résumant les différentes sécrétions de FSH au cours de la vie génitale de la femme. (10)

À ce jour, aucune source publique fiable ne fournit les proportions exactes des isoformes FSH¹⁸, FSH²¹ et FSH²⁴ pour Gonal-f®, Bemfola® ou Ovaleap®. Les rapports EMA (EPAR) et la littérature scientifique ne divulguent pas ces données.

Il semblerait tout de même que Bemfola® soit plus acide que Gonal-f® ce qui suggère une dominance de FSH²⁴. Ovaleap® aurait un profil globalement proche de Gonal-f®, ou légèrement plus acide et Gonal-f® a un profil équilibré entre isoformes acides et basiques. (11) (12)

Récepteur à la FSH (FSHR) :

Le récepteur de la FSH fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (FSHR). Cette famille comprend 5 sous-familles notamment la famille rhodopsine dont fait partie le récepteur à la FSH, et plus spécifiquement au groupe delta.

Ce récepteur est composé de 7 hélices alpha-transmembranaires (TMB) reliées par une alternance de boucles extracellulaires ou intracellulaires. Ces dernières permettent l'activation et la signalisation du récepteur pour permettre la transduction du signal.

Il possède également un domaine terminal extracellulaire NH₂ terminal (ECD) qui facilite la fixation de la FSH, composé de deux sous-domaines : le domaine de liaison hormonale (HBD) et une région charnière.

Le HBD comprend 10 répétitions consécutives riches en leucines et une région charnière constituée de 2 répétitions riches en leucines, une boucle en épingle à cheveux et une hélice alpha. Sur cette boucle, il existe une tyrosine sulfatée à la position du 335^{ème} AA qui est responsable de l'activité hormonale.

Le domaine intracellulaire COOH est plus court, il est riche en sérine et en thréonine. Il sert de site de phosphorylation pour la transduction du signal.

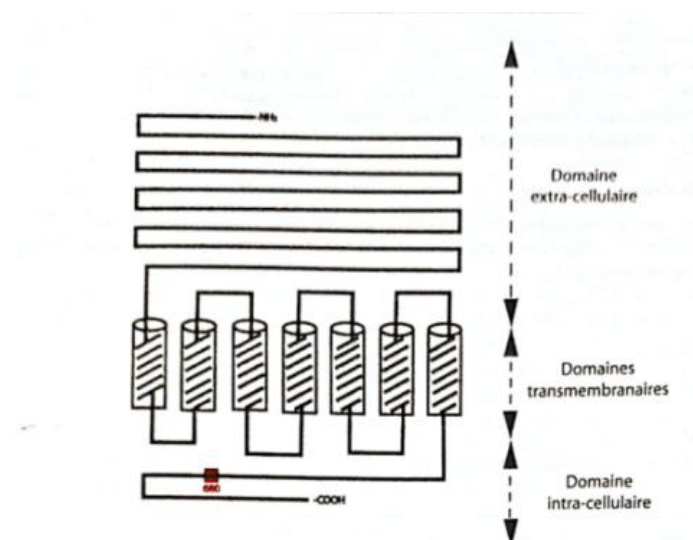


Figure 8 : Schéma représentant la structure du récepteur de la FSH (9)

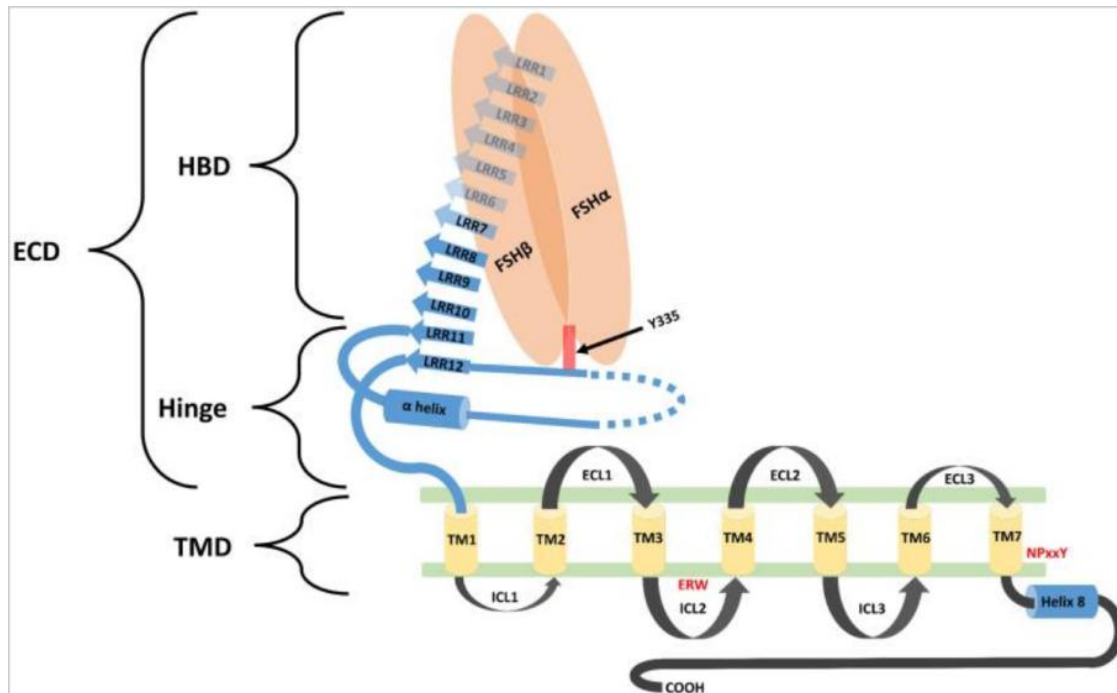


Figure 9 : Schéma représentant la liaison de la FSH sur son récepteur FSH (13)

Chez l'homme, le FSHR est exprimé au niveau des testicules, à la surface des cellules de Sertoli contribuant à la spermatogénèse.

Chez la femme, le FSHR est exprimé au niveau des ovaires, à la surface des cellules de la granulosa permettant ainsi la régulation de la croissance et de la maturation des follicules ovariens et la production d'œstrogènes.

Lorsque la FSH se lie à son récepteur, elle active des voies de signalisations intracellulaires, par l'intermédiaire de protéines G hétérotrimériques.

Au cours du cycle menstruel, l'expression du FSHR varie. En phase folliculaire précoce, seul le FSHR est exprimé à la surface des cellules de la granulosa. Dans ce contexte, le FSHR peut s'associer sous forme d'homodimère, c'est-à-dire que deux récepteurs identiques se lient ensemble. Cette dimérisation augmente la sensibilité au ligand, stabilise la liaison hormonale et amplifie le signal classique via la voie AMPc/PKA.

En phase folliculaire avancée, l'expression du récepteur de la LH (LHCGR) s'élève et ces deux récepteurs peuvent former des hétérodimères à la surface des cellules de

la granulosa, modulant ainsi les voies de signalisation et adaptant la réponse cellulaire aux fluctuations hormonales. (4)

La principale voie de signalisation, illustrée en orange dans le schéma ci-dessous, implique l'interaction de la protéine G alpha S avec une boucle intracellulaire. Cette interaction stimule l'adénylate cyclase (AC), qui convertit l'ATP en AMPc, entraînant ainsi l'activation de la protéine kinase A (PKA). Cette dernière déclenche à son tour plusieurs cascades de signalisation, parmi lesquelles trois voies principales :

La première voie étant celle de la voie p38 MAPK (classe de protéines kinases activées par les mitogènes) associée à la voie JNK (Jun N-terminal kinase). Elle est responsable de la génération de signaux pro-apoptotiques suggérant son implication dans la sélection du follicule dominant.

La deuxième voie conduit à l'activation de la protéine CREB provoquant la production de signaux nécessaires à la stéroïdogénèse c'est-à-dire la production de l'aldostérone, progestérone, testostérone et estradiol.

La troisième voie, plus complexe, fait intervenir les kinases ERK1/2 qui, en coopération avec l'estradiol (produit via la protéine CREB) et la kinase mTOR, jouent un rôle essentiel dans l'activation des signaux de croissance et de survie.

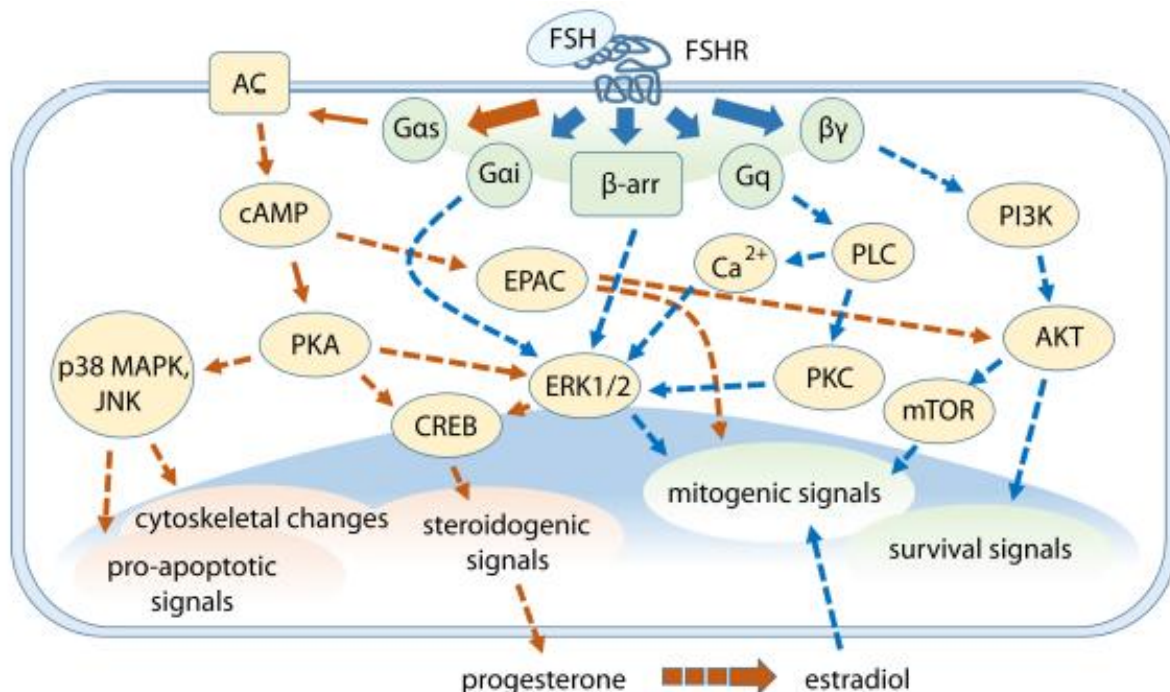


Figure 10 : Résumé des événements stéroïdogènes liés à l'interaction de la FSH sur son récepteur (14)

Lorsque la FSH se lie au FSHR, cette liaison peut être phosphorylée par des récepteurs couplés aux protéines G-kinases (GRK) au niveau des groupes sérine-thréonine dans le domaine intracellulaire C-terminal du FSHR. Cette phosphorylation entraîne l'association du FSHR aux bêta-arrestines qui sont des protéines d'échafaudage et qui assurent la désensibilisation, le recyclage et la signalisation indépendante de la protéine G des récepteurs GPCR.

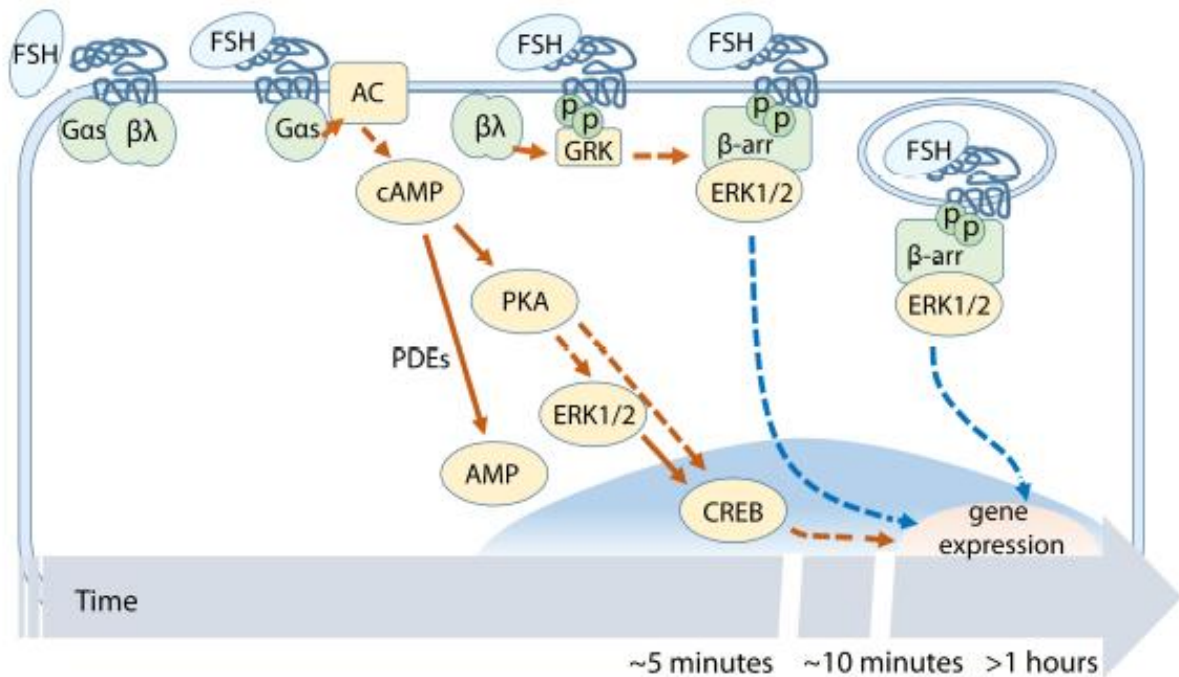


Figure 11 : Représentation de la voie de signalisation induite par la liaison avec la bêta-arrestine : recyclage du FSHR et inhibition de la voie ERK 1/2.

Cependant, ce récepteur peut subir des variations génomiques comme des mutations, elles peuvent survenir aussi bien sur les trois boucles extracellulaires qu'intracellulaires.

Certaines de ces mutations sont bénéfiques alors que d'autres rendent le FSHR insensible à la FSH, puisqu'elles peuvent affecter la capacité de liaison hormonale ou la capacité de signalisation induite par les hormones. Cela concerne environ 1% des femmes pouvant être une des causes de problèmes d'infertilité.

Le gène codant pour le récepteur à la FSH est situé sur le chromosome 2 et se compose de 11 exons et 10 introns. Après épissage, nous retrouvons 4 formes de récepteurs à la FSH : FSHR1, FSHR2, FSHR3 et FSHR4 avec des rôles différents.

FSHR1 est l'isoforme majeur, il participe à la stéroïdogénèse, au développement folliculaire et à la spermatogénèse.

FSHR2 ne possède pas de domaine intracellulaire et a également perdu une partie du domaine transmembranaire. C'est donc une forme tronquée du récepteur de la FSH. Il fixe la FSH avec une affinité élevée mais ne parvient pas à induire une

signalisation puisqu'il active la protéine G inhibitrice (Gi) au lieu de la Gs. Il est donc appelé récepteur négatif dominant.

FSHR3 possède un domaine extracellulaire et un seul domaine transmembranaire. Il participe activement à l'activité mitotique et à la prolifération cellulaire dans ses cellules cibles.

FSHR4 est un récepteur soluble, il ne possède aucun domaine transmembranaire. Sa fonction n'est pas encore définie actuellement.

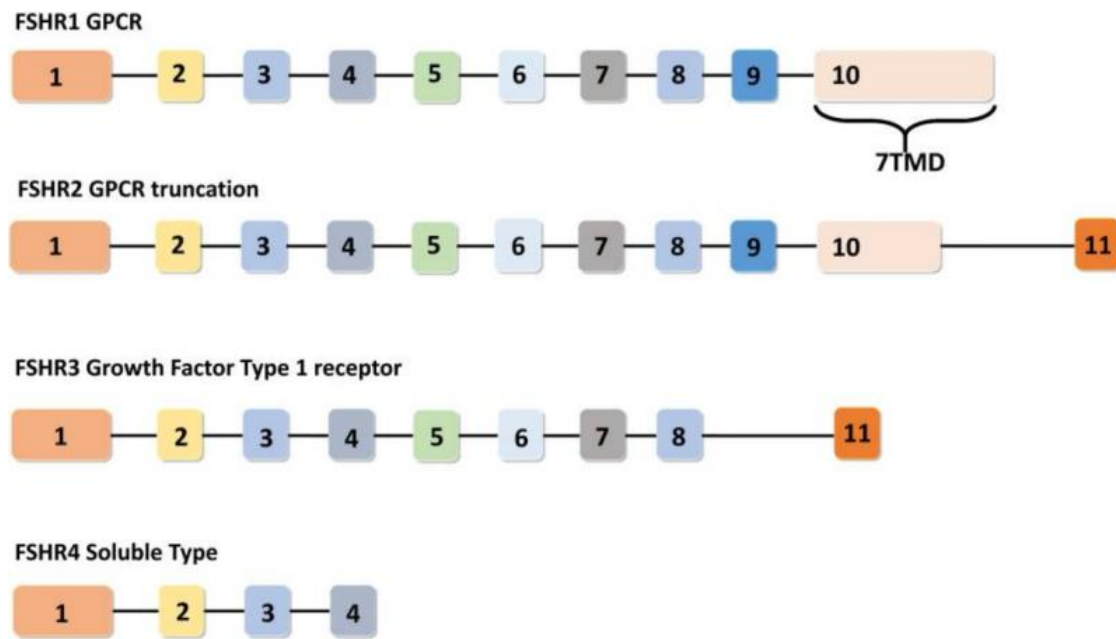


Figure 12 : Structures exoniques des variantes d'épissage du FSHR (13)

La première mutation rapportée était une mutation inactivante du FSHR A189V. Cette mutation provoque un repliement incorrect du FSHR qui est alors piégé dans la partie intracellulaire de la cellule, l'empêchant ainsi de migrer à la surface cellulaire pour jouer son rôle de récepteur. Cela provoque donc une diminution de la liaison du ligand et une atténuation de la réponse de signalisation. (15)

Pour palier à ce repliement incorrect, des agonistes de FSHR sont en développement notamment « Org 214444-0 » qui est un agoniste allostérique très puissant et sélectif du récepteur de l'hormone folliculo-stimulante (FSHR). Pour l'instant, il n'est pas destiné à l'usage humain, uniquement à usage en laboratoire.

Ce sont des petites molécules de faible poids moléculaire développés pour être administrés par voie orale et ainsi faciliter l'observance des patients. (16)

B. LH : hormone lutéinisante

Biochimie de la LH:

Cette gonadotrophine est composée d'une sous-unité alpha de 92 AA qui est identique à celle de la FSH et de l'hCG qui contient 2 sites de glycosylation Asn52 et Asn78, ainsi qu'une sous-unité bêta de 121 AA qui contient 1 site de glycosylation lié à N au niveau de l'Asn30.

Ces deux sous-unités sont liées de manière non covalente.

Cette sous-unité bêta est produite à partir du gène LHB situé sur le chromosome 19q13.32, et elle permet la fixation au récepteur de la LH.

Le LH contient seulement 2 résidus d'acides sialiques ce qui lui confère une demi-vie courte de 20 à 30 min. (17)

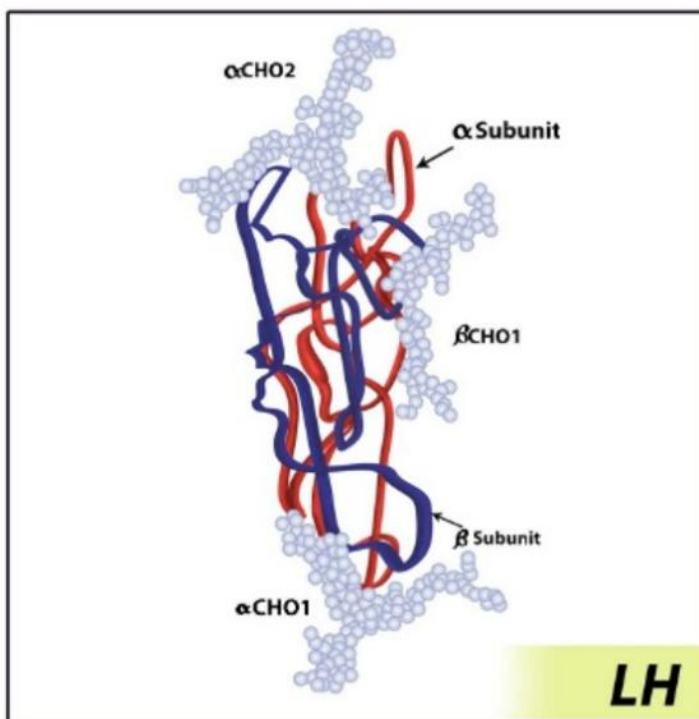


Figure 13 : Structure moléculaire de l'hormone lutéinisante et de ses sous-unités.

Variation de la sécrétion des isoformes de la LH au cours de la vie génitale chez la femme :

La LH possède environ 30 isoformes, leur composition varie au cours du cycle reproductif mais également au cours du cycle menstruel.

En effet, les isoformes ayant la demi-vie la plus longue sont retrouvés principalement chez les femmes post-ménopausées tandis que les isoformes à demi-vie plus courtes sont présentes chez les femmes post-pubères. (18)

De plus, les isoformes de LH plus sialylées et moins sulfonées ont des demi-vies circulantes plus longues.

On en déduit donc que, chez les femmes post-ménopausées, les isoformes de la LH présentent une sialylation accrue et une sulfonation réduite par rapport à celles observées chez les femmes en post-puberté.

C. HCG : gonadotrophine chorionique humaine

Biochimie de l'hCG :

L'hCG est composée d'une sous-unité alpha de 92 AA commune à la FSH et la LH qui contient 2 sites de glycosylation Asn52 et Asn78 ainsi qu'une sous-unité bêta de 145 AA qui a une séquence similaire à celle de la LH, mis à part la présence d'un long segment carboxyterminal avec 24 AA contenant 4 sites oligosaccharidiques liés à O et 2 sites de glycosylation liés à N.

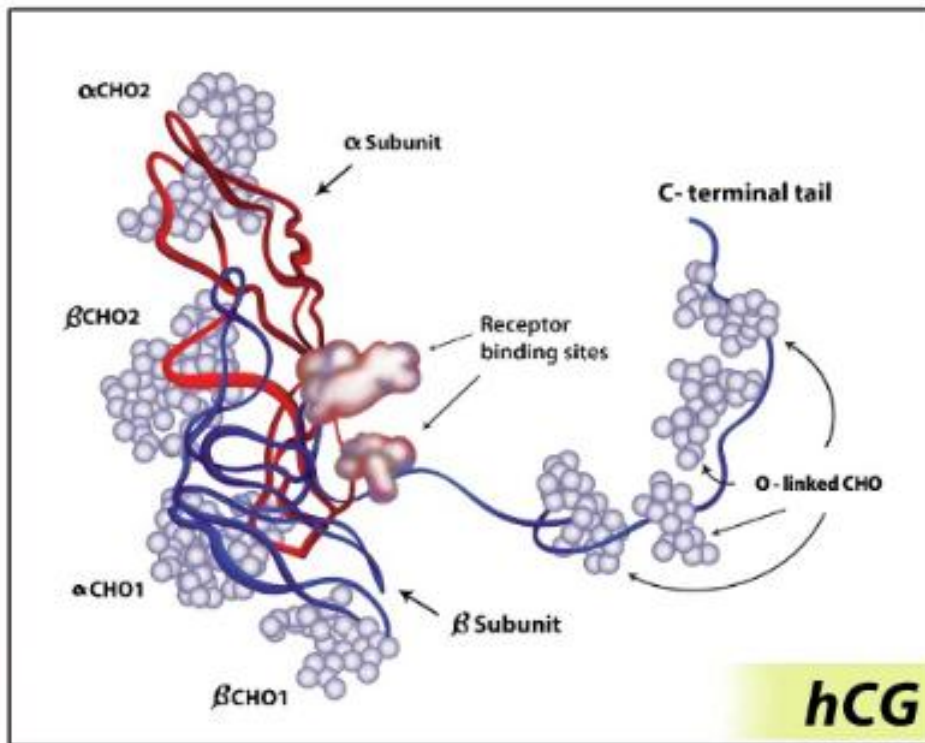


Figure 14 : Structure moléculaire de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine et de ses sous-unités.

L'HCG comporte plus de sites de glycosylation et de résidus d'acide sialique vis-à-vis de la LH, ce qui lui confère une demi-vie plus longue : 24 heures. (17)

Le rôle principal de l'hCG est de favoriser la sécrétion de progestérone par le corps jaune en début de grossesse.

Au-delà de la détection de la grossesse, la mesure de l'hCG est utile pour identifier la maladie trophoblastique gestationnelle, le risque d'échec ou de grossesse anormale et les tumeurs malignes non gestationnelles.

Les espèces d'hCG prédominantes caractéristiques de chacune de ces affections diffèrent. En début de grossesse et en cas de maladie trophoblastique gestationnelle, l'h-hCG est la forme dominante, tandis qu'une production élevée de sous-unités β libres est caractéristique de certains cancers.

Les anomalies de l'h-hCG sont également utilisées pour évaluer les risques liés à la grossesse : des taux sanguins maternels élevés au cours du premier et du deuxième trimestre sont associés à un risque d'aneuploïdie fœtale comme le syndrome de

Down, tandis qu'un faible taux d'h-hCG dans les derniers stades de la grossesse apparaît comme un marqueur putatif du risque de prééclampsie.

Variation de la sécrétion des différents isoformes de l'hCG au cours de la vie génitale chez la femme:

L'action de la hCG se fait uniquement chez les femmes, c'est un stimulateur de la progestérone dans le corps jaune et un médiateur de la croissance placentaire pendant la grossesse.

Il est principalement sécrété durant le premier trimestre de grossesse.

Sa sécrétion n'est pas couplée à celle de la GnRH.

L'hCG possède environ 15 isoformes dont quatre isoformes physiologiquement importantes : l'hCG normale, l'hCG hyperglycosylée (h-hCG), la sous-unité β de l'hCG libre hyperglycosylée et l'hCG hypophysaire. La distribution et la quantité des isoformes de l'hCG varient au cours de la grossesse et en cas de développement anormal ou de maladie. (18)

Au cours d'un cycle menstruel normal, la sécrétion d'hCG hypophysaire est parallèle à celle de la LH malgré la différence de demi-vie entre les 2 hormones.

Récepteur commun à la LH et à l'hCG :

La LH et la hCG se fixent sur le même récepteur : le récepteur LH/choriogonadotrophine (LHCGR), également connu sous le nom de récepteur LH ou lutropine (LHR). Deux récepteurs LHCGR peuvent s'associer et ainsi former des homodimères. Cette homodimérisation permet une meilleure stabilisation du récepteur, une amplification du signal intracellulaire via la voie AMPc/PKA, et une modulation de la durée de la réponse hormonale.

Ce récepteur LHCGR appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G, il possède 675 AA et fait partie de la sous famille des récepteurs des hormones glycoprotéiques de la rhodopsine tout comme le récepteur de la FSH.

Il est présent au niveau des cellules de Leydig chez l'homme et au niveau des cellules de la thèque, de la granulosa, ainsi que dans le corps jaune chez les femmes.

L'expression de LHCGR dans ces types de cellules pendant le cycle ovarien est dynamique, reflétant les changements dans le milieu hormonal.

Durant la phase pré-ovulatoire ainsi que lors de la régression du corps jaune, LHCGR est moins exprimé alors qu'il est présent de manière beaucoup plus importante au milieu de la phase lutéale. Les mécanismes qui gouvernent les changements temporels dans l'expression de LHCGR ne sont pas encore complètement élucidés.

Ce récepteur est composé d'un grand domaine extracellulaire riche en leucine (LRR) et de multiples sites de glycosylation, ce qui facilite la liaison avec les hormones LH et hCG. Ce domaine est suivi d'une région charnière, en forme de « U » ou de fer à cheval, impliquée dans la transduction du signal via les 7 hélices alpha transmembranaires et un domaine intracellulaire. (19)

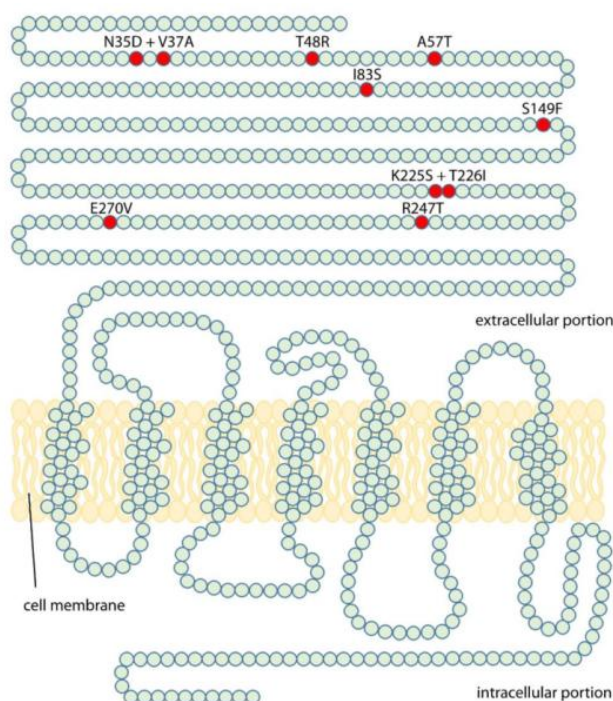


Figure 15 : Récepteur commun à la LH et à l'hCG. (19)

En effet, la LH a une affinité plus élevée avec la tyrosine sulfatée plutôt que la hCG, cela est lié à une conformation propre à l'hormone LH au niveau de la boucle L2.

Ce résidu sTyr331 est codé par l'exon 10 du LHCGR, il a donc un rôle essentiel pour la reconnaissance de l'hormone et l'activation cellulaire.

En cas de mutation au niveau de cet exon, cela entraîne une modification de sTyr331 et donc une mauvaise liaison de hCG et de la LH à son récepteur altérant la transmission du signal par la suite. (20)

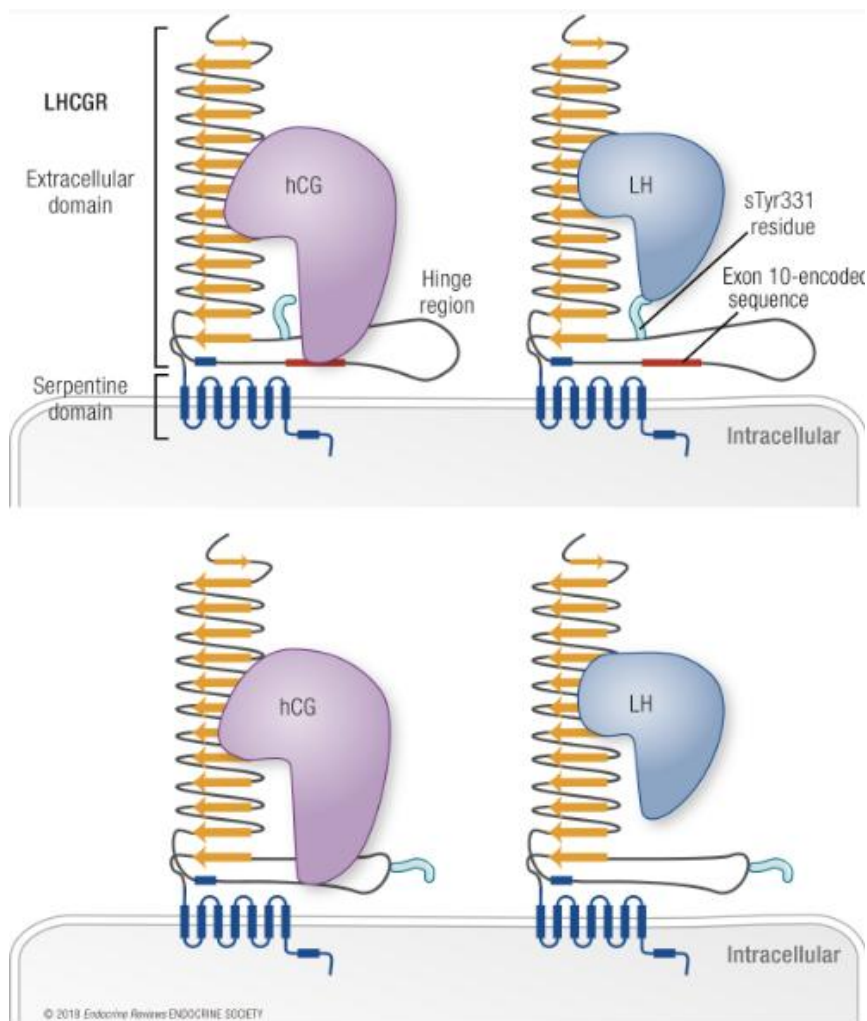


Figure 17 : Représentation schématique de l'interaction entre la LH ou l'hCG et leur récepteur LHCGR, en présence ou en absence de l'exon 10. (20)

Voies principales de signalisation LH/hCG après fixation à leur récepteur :

Lorsque la LH ou l'hCG se fixe sur le LHCGR, cela conduit à un changement conformationnel de ce dernier induisant l'activation de la protéine G en protéine G stimulatrice (Gs) ce qui active l'adénylate cyclase (AC) transformant l'ATP en AMPc activant la voie de la PKA.

La protéine kinase A phosphoryle des cibles intracellulaires comme les facteurs de transcription (ex : CREB) et les enzymes stéroïdogéniques (ex : StAR) conduisant à l'induction de la stéroïdogénèse (testostérone, progestérone), l'ovulation, ou la maturation folliculaire. (20)

Voie secondaire de signalisation :

De même, lorsque des concentrations en LH et hCG sont importantes, notamment lors de la phase pré ovulatoire et pendant la grossesse, une autre voie indépendante s'active : celle de la phospholipase C inositol phosphate (PLC).

En effet, lors de la fixation de ces hormones, un changement conformationnel se produit, la dissociation de la protéine G en deux : la sous-unité G α q et la sous-unité G $\beta\gamma$.

La sous-unité G α q active la phospholipase C (PLC) qui, une fois activée, hydrolyse le phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP2) induisant la production de seconds messagers : inositol triphosphate IP3 et diacylglycérol DAG.

L'IP3 provoque l'ouverture des canaux calciques et donc la libération de calcium Ca²⁺, ce qui active la voie de la protéine kinase C (PKC) et par cascade la voie de signalisation des protéines kinases 1 et 2 (ERK1/2) ainsi que la voie phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (AKT) jouant un rôle dans la survie cellulaire, prolifération cellulaire ainsi que la stéroïdogénèse et maturation. (20)

Tous ces signaux permettent la différenciation finale des cellules de la granulosa, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire de manière générale ainsi que la régulation de la maturation des ovocytes et des follicules. (18)

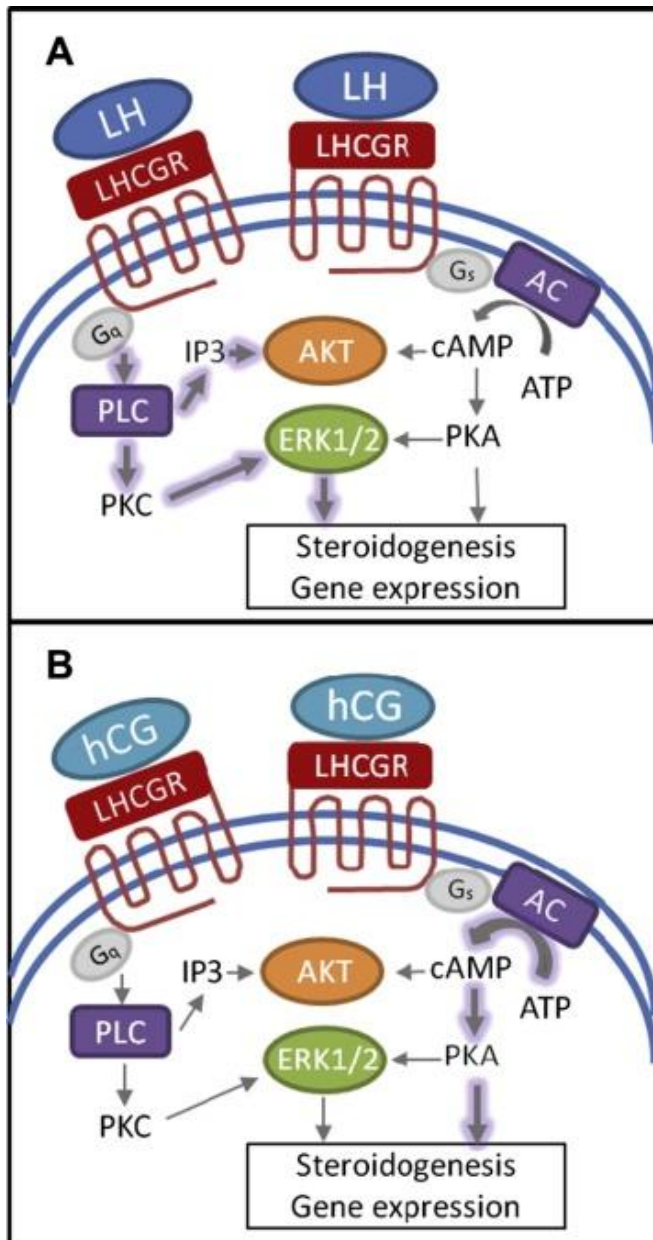


Figure 18 : Représentation des différentes voies de transduction du signal en fonction du ligand : LH ou hCG (18)

VII. Différentes gonadotrophines utilisées

Il existe plusieurs types de gonadotrophines utilisées en thérapeutique.

Elles se distinguent par leur composition et leur mode de production.

Elles peuvent être extraites de l'urine de femmes ménopausées ou de femmes enceintes ou bien obtenues par biotechnologie.

A. Extraction urinaire : gonadotrophines extractives

1. A partir de femmes ménopausées

En Asie ainsi qu'en Amérique du Sud, les religieuses vivant dans les couvents donnent leurs urines aux laboratoires qui en échangeant leur proposent une couverture sociale. Ces femmes doivent passer dans un premier temps des tests de sécurité sanitaires puis les urines sont ensuite récupérées dans des centres de collecte spécialisés afin de subir des étapes d'extraction, de purification, de formulation, de contrôle qualité et de conditionnement.

Aujourd'hui, de nouvelles normes réglementaires internationales imposent une maîtrise approfondie et documentée des procédés de fabrication de ces substances, notamment la validation rigoureuse des procédés de production (conformément aux lignes directrices de l'EMA publiées en 2016), l'évaluation du potentiel immunogène des protéines thérapeutiques (directive EMA initialement publiée en 2007), ainsi que l'identification, la quantification et la qualification de l'ensemble des impuretés et des procédés analytiques associés, conformément aux principes énoncés dans la guideline Q8 de l'ICH (2006).(21)

Il en résulte deux principales gonadotrophines ménopausiques humaines purifiées dérivées de l'urine hMG : la ménotropine qui a une action LH et FSH et l'uofillotropine qui a une action FSH seule.

La ménotropine est disponible dans deux spécialités : Ménopur® et Fertistartkit®.

Le Ménopur® est commercialisé en deux concentrations 75UI/ml et 600UI/ml par le laboratoire Ferring SAS. Sa demi-vie est de 30 +/- 11 heures.

Fertistartkit® est disponible à la concentration de 75UI, 150UI ou 900UI par le laboratoire IBSA PHARMA SAS. La demi-vie varie en fonction de la voie d'administration, en sous cutanée elle est de 40 heures alors qu'en intramusculaire, elle est de 45 heures.

Cette spécialité contient à la fois de la FSH et de la LH, toutes deux extraites majoritairement de l'urine de femmes ménopausées, ainsi que de la LH issue de l'urine de femmes enceintes. La préparation est standardisée de manière à obtenir un rapport d'activité FSH/LH d'environ 1.

Étant donné que la majorité des activités hormonales provient de l'urine de femmes ménopausées, nous avons choisi de la classer dans cette catégorie.

L'urolutropine est mise sur le marché par le laboratoire IBSA PHARMA SAS sous le nom de spécialité : Fostimonkit®. Quatre dosages sont disponibles : 75UI/ml, 150UI/ml, 225 UI/ml et 300 UI/ml. Sa demi-vie est de 50 heures.

2. A partir de femmes enceintes

La gonadotrophine chorionique humaine (hCG ou β HCG) est extraite des urines de femmes enceintes.

Nous la retrouvons dans la spécialité Choriogonadotrophine chorionique ISBA® à la dose de 5000UI avec une demi-vie de 37 heures.

Bien qu'elles aient prouvé leur efficacité, le principal problème des gonadotrophines extractives reste leur variabilité en termes de composition d'hormones d'un lot à un autre. Pour palier à ce problème, les scientifiques ont développé de nouvelles gonadotrophines en utilisant la technique de la recombinaison de l'ADN.

B. Gonadotrophines recombinantes

L'utilisation de la biotechnologie recombinante permet de produire les hormones en grande quantité, de manière plus efficace et contrôlable par rapport à la technique d'extraction urinaire.

Le principe de l'ADN recombinant repose sur l'identification de la séquence de gènes codant pour la gonadotrophine, son isolement et son insertion dans un vecteur. Ce dernier sera ensuite introduit dans une cellule hôte qui sera capable de produire la protéine recombinante recherchée.

En fonction du choix de la séquence sélectionnée sur la FSH, LH ou HCG, il est possible d'obtenir différentes formes recombinantes de gonadotrophines.

1. FSH recombinante

Actuellement, il existe quatre formes recombinantes de FSH : la follitropine alpha, bêta, delta ainsi que la corifollitropine alpha. Pour chacune de ces formes il existe des spécialités commerciales.

Gonal F® est une follitropine alpha, hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (r-hFSH) produite sur des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) par la technique de l'ADN recombinant. Elle est commercialisée par le laboratoire Merck Serono. Il existe cinq dosages.

Deux biosimilaires sont disponibles : Ovaleap® avec trois dosages commercialisés par Theramex et Bemfola® avec cinq dosages commercialisés par Gedeon Richter France.

Leur demi-vie est identique, elle varie de 24 à 59 heures.

Puregon® est une follitropine bêta, sa séquence primaire d'acides aminés est identique à celle de la FSH humaine naturelle mais il existe de petites différences dans la structure de la chaîne glucidique. Il existe trois dosages et est commercialisée par Organon France. Sa demi-vie est de 40 heures.

Rekovel® est une follitropine delta, les séquences d'acides aminés des deux sous-unités sont identiques aux séquences de la FSH humaine endogène. La follitropine delta est produite à partir d'une lignée cellulaire humaine PER.C6, contrairement à la

follitropine alpha et la follitropine bêta ce qui explique que le profil de glycosylation est différent.

Trois dosages sont disponibles, par le laboratoire est Ferring SAS. Sa demi-vie est de 40 heures après administration sous-cutanée d'une dose unique, et est de 28 heures après administration sous-cutanée répétée.

Elonva® est une corifollitropine alpha, elle possède le même profil pharmacodynamique que la FSH recombinante, mais avec une durée d'activité FSH nettement prolongée. En effet, sa demi-vie est d'environ 70 heures, cela a pu être obtenu en ajoutant le peptide carboxy-terminal de la sous-unité bêta de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) à la chaîne bêta de la FSH humaine.

La corifollitropine alfa ne possède aucune activité intrinsèque LH/hCG.

Elle est commercialisée sous deux dosages différents par Organon France.

2. LH recombinante

Concernant la LH, il n'existe qu'une seule spécialité, Luveris®. C'est une Lutropine alpha, produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO) génétiquement modifiées également commercialisée par le laboratoire Merck Serono sous un seul dosage. Sa demi-vie varie entre 8 et 21 heures.

3. FSH et LH recombinantes

Pergoveris® est une association de LH et de FSH. Elle est donc composée de follitropine alpha et de lutropine alpha, produites dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) génétiquement modifiées. Cette spécialité est disponible en trois dosages, avec un ratio FSH/LH de 2:1, par le laboratoire Merck Serono. Sa demi-vie comprend celle de la follitropine alpha, qui est comprise entre 24 et 59 heures, et celle de la lutropine alpha, comprise entre 8 et 21 heures.

4. HCG recombinante

Ovitrelle® est une gonadotrophine chorionique humaine recombinante (r-hCG) produite dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) par la technique de l'ADN recombinant. Sa séquence d'acides aminés est identique à celle de l'hCG urinaire.

Elle est commercialisée par MerckSerono, il existe un dosage unique, 250 microgrammes qui est équivalent à 6 500 UI d'hCG urinaire.

Sa demi-vie est d'environ 30 heures.

C. Évolution et enjeux du développement pharmaceutique des gonadotrophines

Le développement de nouveaux médicaments est long, coûteux et risqué, nécessitant environ 12 à 13 ans et un taux de succès très faible. En 2023, les entreprises pharmaceutiques européennes ont investi 50 milliards d'euros en R&D et emploient 900 000 personnes. Le secteur fait face à des défis croissants, notamment des coûts élevés, des obstacles réglementaires, et des mesures d'austérité depuis 2010. Les décisions d'investissement prennent en compte de nombreux facteurs, comme la concurrence, les brevets, la réglementation, et l'intérêt clinique.

Dans le domaine des gonadotrophines utilisées en stimulation ovarienne, les procédés de fabrication et les formulations ont beaucoup évolué, passant de produits lyophilisés à des solutions prêtes à l'emploi, souvent administrées par stylos injecteurs, améliorant la précision et le confort des patients. Les normes de fabrication, contrôlées par des réglementations internationales et des Bonnes Pratiques de Fabrication, ont été progressivement renforcées depuis les années 1930.

L'analyse et le contrôle de qualité des gonadotrophines se sont également améliorés avec des méthodes analytiques plus précises, les tests biologiques classiques sur animaux sont en cours de remplacement par des méthodes in vitro plus éthiques et précises, bien que leur adoption complète reste en discussion.

En somme, le secteur pharmaceutique doit constamment équilibrer innovation, réglementation et efficacité pour développer des traitements fiables, tout en s'adaptant aux évolutions techniques et scientifiques. (21)

VIII. **Comparaison des gonadotrophines**

A. Comparaison gonadotrophines recombinantes, biosimilaires et extractives

Une étude menée par M. Grynberg et son équipe publiée en 2023 a pour objectif de comparer l'efficacité des gonadotrophines utilisées pour la stimulation ovarienne lors des techniques de procréation médicalement assistée en France. (22)

Il s'agit d'une étude multi-cohorte comparative et non interventionnelle basée sur l'exploitation secondaire des données du SNDS (Système national des données de santé). Le SNDS répertorie entre autres, les données individuelles utilisées pour la facturation et le remboursement de la consommation de soins ambulatoires et des données de la base nationale des données de sortie d'hôpital couvrant 99% de la population française. C'est la plus grande base de données de remboursement en France.

Dans cette étude, 153 600 femmes ayant subies 245 534 stimulations conduisant à une ponction ovocytaire entre le 01/01/2013 et le 31/12/2018 ont été incluses. Les cohortes de stimulations ont été comparées en fonction du type de gonadotrophines délivrées en pharmacie et par catégories d'âge.

Les différentes gonadotrophines analysées sont :

Hormone folliculo-stimulante humaine recombinante r-hFSH alpha d'origine :
Gonal-f® seule

Préparations d'origine à base de r-hFSH alpha d'origine (Gonal-f®) et r-hFSH bêta d'origine (Puregon®)

Gonadotrophines urinaires : Menopur®, Fertistartkit® et Fostimonkit®.

Gonadotrophines biosimilaires de r-hFSH alpha : Ovaleap® et Bemfola®.

Les patientes étaient réparties en cinq catégories d'âge : 18-29 ans, 30-34 ans, 35-37 ans, 38-40 ans et 41-43 ans.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la naissance vivante.

Elle est définie comme une hospitalisation pour un accouchement suite à la dernière stimulation ayant conduit à une ponction ovarienne. Cette naissance vivante devait être précédée d'un transfert d'embryon frais (inférieur à 7 jours après ponction ovocytaire : OPU) et survenu dans les 9 mois précédant la date de naissance vivante.

Les naissances vivantes cumulées comprenaient toutes les naissances vivantes après un embryon frais et/ou un TEC (transfert embryon congelé et/ ou supérieur à 7 jours après OPU) avec chaque traitement divisé par le nombre total de traitements avec le même produit.

Comparaison naissances vivantes entre gonadotrophines urinaires et r-hFSH :

Il a été démontré que les femmes ayant reçu une gonadotrophine d'extraction urinaire avaient une probabilité de naissance vivante inférieure de 7% ainsi qu'une probabilité de naissance vivante cumulée inférieure de 11% par rapport au produit d'origine r-hFSH alpha (Gonal-f®) seul.

De même, l'utilisation de ce type de gonadotrophine entraîne une probabilité de naissance vivante inférieure de 7% et une probabilité de naissance vivante cumulée inférieure de 10% par rapport aux produits d'origine r-hFSH d'origine (Gonal-f® et Puregon®).

Comparaison naissances vivantes entre gonadotrophines biosimilaires et r-hFSH :

Les femmes ayant reçu une gonadotrophine biosimilaire ont une probabilité de naissance vivante inférieure de 19% et une probabilité de naissance vivante cumulée inférieure de 14% par rapport au produit d'origine r-hFSH alpha (Gonal-f®) seul.

De même, l'utilisation de ce type de gonadotrophine entraîne une probabilité de naissance vivante inférieure de 18% et une probabilité de naissance vivante cumulée inférieure de 13% par rapport aux produits d'origine r-hFSH d'origine (Gonal-f® et Puregon®).

Cette étude est la première à démontrer que le taux cumulé de naissances vivantes est significativement plus faible après stimulation ovarienne avec les biosimilaires par rapport au médicament d'origine r-hFSH alpha ou au groupe combiné des médicaments d'origine r-hFSH alpha et r-hFSH bêta.

En utilisant les données du SNDS comme source, les scientifiques n'ont pas eu de problèmes d'échantillonnages ni de biais de sélection. Les résultats sont représentatifs et reproductifs au cours de l'étude. De même, il ne pouvait y avoir aucune erreur de classification des résultats. Cependant, cette étude comporte des limites notamment le manque d'informations cliniques et biologiques détaillées (réserve ovarienne, nombre d'ovocytes récupérés) ainsi que le manque d'information sur la date réelle d'administration du médicament. Il faut également souligner qu'elle a été financée par Merck et qu'à cette date, la choriogonadotrophine chorionique IBSA n'était pas encore sur le marché.

B. Comparaison gonadotrophines Gonal-f® avec l'un de ses biosimilaires Bemfola®

L'étude REOLA(23) a pour but de comparer le taux cumulé de naissances vivantes par cycle de stimulation ovarien entre la gonadotrophine recombinante d'origine Gonal-f® et son biosimilaire Bemfola® commencé, incluant tous les transferts ultérieurs d'embryons frais et congelés-décongelés commençant au cours d'une période de suivi d'au moins 1 an après le prélèvement d'ovocytes.

Une naissance vivante était définie comme un accouchement d'au moins 24 semaines de gestation avec battements cardiaques.

C'est une étude rétrospective, non interventionnelle, en conditions réelles utilisant des données anonymisées provenant des systèmes de gestion des données (Medifirst, InfoFIV et BabySentry) de 17 centres de procréation médicalement assistée en France.

Les données ont été collectées à partir des cycles de femmes ayant subi une stimulation ovarienne entre le 1^{er} janvier 2016 et le 28 février 2017 incluant également le suivi jusqu'à la naissance vivante de toutes les grossesses après transfert d'embryon dans les 12 mois suivant le prélèvement d'ovocytes.

Pour ces deux produits, quatre populations ont été étudiées en fonction de la dose initiale de rFSH : < 150 UI, 150 - 224 UI, 225 - 299 UI et ≥ 300 UI.

Cette étude comprenait 2 049 femmes traitées pendant 2 319 cycles de stimulation ovarienne avec Bemfola® et 3 731 femmes traitées pendant 4 287 cycles avec Gonal-f®

L'âge des femmes incluses dans l'étude variait entre 26,2 ans et 40,6 ans.

Cette étude démontre qu'il n'existe aucune différence clinique pertinente entre Gonal-f® et son biosimilaire Bemfola®, le nombre d'ovocytes récupérés entre les deux produits était similaire ainsi que le nombre d'ovocytes en métaphase II et le nombre d'embryons.

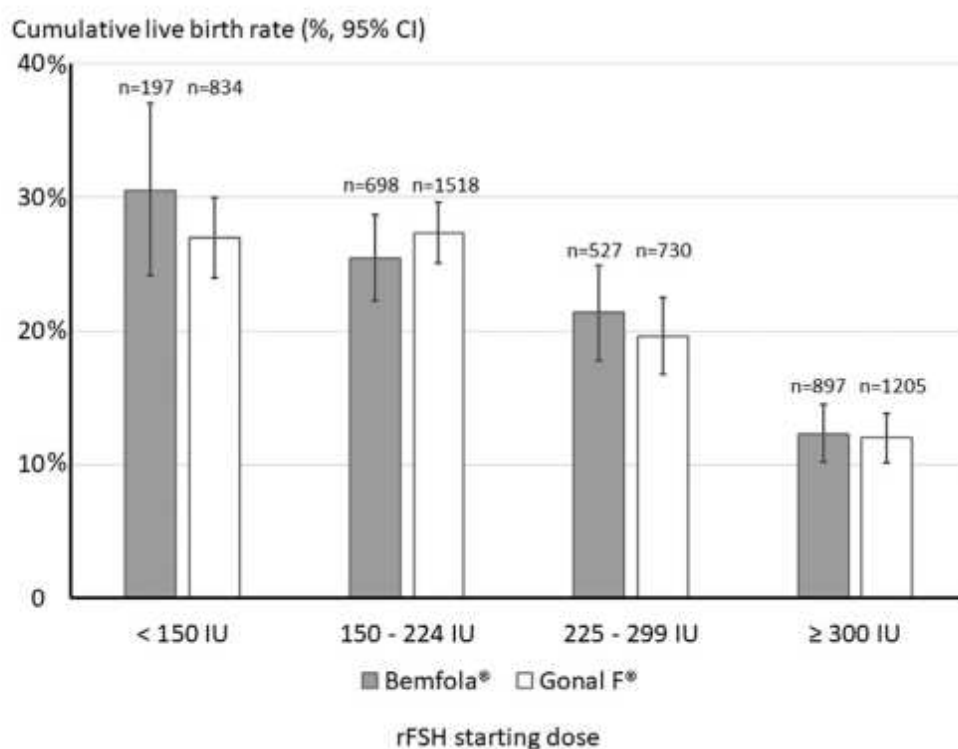


Figure 19 : Taux cumulé de naissances vivantes (% avec IC à 95 %) par cycle de stimulation ovarienne PMA initié, après transferts d'embryons frais et congelés réalisés au moins un an après le prélèvement ovocytaire, selon la dose initiale de Bemfola ou de Gonal-f

Cependant, pour les deux produits, il a été observé qu'il y avait une relation importante entre la dose totale plus élevée de r-FSH et une probabilité plus faible de naissance vivante. Cette relation semble être due au pronostic des patientes plutôt qu'à un effet indésirable de doses plus élevées de r-FSH.

Divers algorithmes prédictifs sont disponibles pour aider à la détermination de la dose initiale de r-FSH, cependant, dans la pratique clinique, les femmes répondent de manière très différente. La dose initiale de r-FSH est donc définie par le professionnel de santé.

Cette étude comporte des limites : les tailles d'échantillons ne sont pas équivalentes, il existe un deuxième biosimilaire de Gonal-f® : Ovaleap® qui n'est pas inclus dans cette étude alors que son AMM date de 2013. Il est important de noter que cette étude a été financée par Gedeon Richter France qui détient la commercialisation de Bemfola®.

C. Comparaison de l'efficacité entre Gonal-f® et les biosimilaires Bemfola® et Ovaleap® en matière de grossesse et de naissance

Un article publié en 2016 compare deux essais randomisés.(24) (25)

Le premier (référéncé par le chiffre 23 dans le tableau) évalue Bemfola® face à Gonal-f® et montre que les patientes traitées avec le biosimilaire présentaient un nombre significativement plus élevé d'ovocytes, mais des taux de grossesses cliniques et de grossesses évolutives inférieurs à ceux observés avec le médicament biologique de référence. Néanmoins cette différence n'était pas statistiquement significative.

Le second essai (identifié par le chiffre 24 dans le tableau), comparant Ovaleap® à Gonal-f®, met en évidence une tendance similaire.

	Biosimilaires [23 + 24]		GF[23 + 24]	
	nombre de patients	% de patients traités	nombre de patients	% de patients traités
nombre de patients	402		269	
SHO	21	0,052	8	0,029
Grossesse biochimique	166	0,412	120	0,446
Grossesse clinique	142	0,353	107	0,397
Grossesse en cours	133	0,330	100	0,371

Tableau 1: Comparaison finale des 2 essais

L'étude met en lumière une différence de 4 % en faveur de Gonal-f® concernant les taux de grossesse clinique et de grossesse en cours, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative.

Une autre méta-analyse a été publiée en 2021 (26) puis corrigée en 2023 (27) incluant des essais contrôlés randomisés (ECR) comparant les préparations biosimilaires de follitropine alfa avec le produit de référence chez des patients infertiles de tout âge, avec tout type d'infertilité et pour toute durée, subissant une stimulation ovarienne contrôlée (SOC) dans le cadre d'un traitement de MAR (y compris les cycles congelés) publiés avant le 31 octobre 2020.

Les études récupérées par la recherche bibliographique ont été examinées séquentiellement pour inclusion indépendamment par deux auteurs (SJ et AS) sur la base des titres et des résumés, puis par le texte intégral. Les critères d'inclusion, tels que définis dans le protocole de revue systématique.

Le critère principal était le taux de naissances vivantes.

L'accouchement d'un seul bébé, de jumeaux ou d'autres multiples a été enregistré comme un seul accouchement.

Sur 292 enregistrements uniques identifiés, 17 études ont été incluses dans la revue systématique, représentant cinq ECR uniques inclus dans la méta-analyse.

Nous pouvons remarquer que les patientes traitées par biosimilaires avaient un nombre d'ovocytes récupérés légèrement plus élevé (un œuf de plus dans toutes les études, sauf dans l'étude Follitrope® qui rapporte deux œufs de plus) par rapport au médicament biologique de référence.

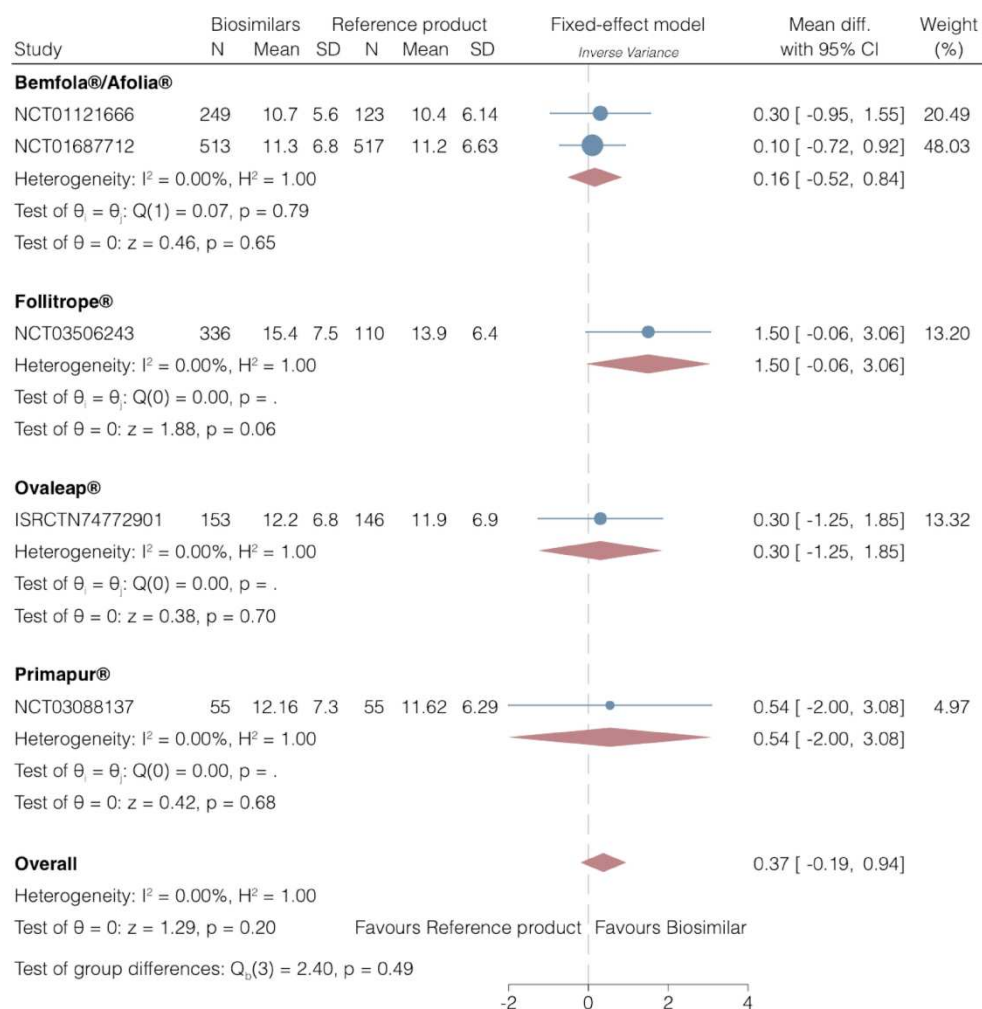


Figure 20 : Différence moyenne du nombre d'ovocytes prélevés entre les différentes gonadotrophines

Cependant, les patients traités par Gonal-f® avaient des taux de grossesse significativement plus élevés par rapport à ceux qui utilisaient des préparations biosimilaires.

Trial registration number	Cycle	Intervention	Intention to treat, N	Per protocol, N	Duration of Stimulation (days)			Total dose of gonadotrophins (IU)			Number of oocytes retrieved			OHSS (mode rate to severe), N	Live birth, N	Ongoing pregnancy (10-12 weeks), N	Clinical pregnancy (5-8 weeks), N	Ectopic pregnancy, N	Multiple pregnancy, N
					Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N						
NCT01121666 (Bemfol ^a /Afolia)	Cycle 1	Bemfol ^a /Afolia	249	220	10.6	1.91	249	1555.7	293	249	10.7	5.62	249	24	80	84	90		
		GONA L-f	123	113	10.7	1.72	123	1569.2	259.2	123	10.4	6.14	123	6	50	51	55		
	Cycle 2	Bemfol ^a /Afolia		72	10.9	1.33	72	1612.3	217.67	72	10.4	4.2	72		22	22	25		
		GONA L-f		38	10.9	1.31	38	1604.9	216.61	38	10.1	5.3	38		9	9	10		
ISRCTN74772901 (Ovaleap)	Cycle 1	Ovaleap	153	152	9.3	1.8	153	1536	496	153	12.2	6.8	153	4	41	42	43	2	13
		GONA L-f	146	145	9.7	1.6	146	1614	485	146	11.9	6.9	146	2	47	49	52	1	9
NCT01687712 (Bemfol ^a /Afolia)	Cycle 1	Bemfol ^a /Afolia	549	486	10.8	1.72	549	3209.2	1008.05	549	11.3	6.76	549	7	101		114	5	
		GONA L-f	551	494	11	1.67	551	3343.6	1005.08	551	11.2	6.63	551	8	122		138	5	
	Cycle 2	Bemfol ^a /Afolia	109				107			107			107	0	16		17	0	
		GONA L-f	120				11			11			11	2	25		26	1	
		L-f					9			9			9						
	Cycle 3	Bemfol ^a /Afolia	28				27			27			27	0	4		5	1	
		GONA L-f	24				24			24			24	0	0		0	0	
NCT03088137 (Primapur)	Cycle 1	Primapur	55	49	9.75	1.08	55	1532.7	267.2	55	12.16	7.28	55	0**	13	13		0	1
		GONA L-f	55	49	9.73	1.03	55	1517.9	255.2	55	11.62	6.29	55	2**	12	16		0	1
NCT03506243 (Follitrope®)	Cycle 1	Follitrope	339	336	10.7	1.6	336	1945.3	635.7	336	15.4	7.5	336	4		82	103		
		GONA L-f	112	110	11.1	1.4	110	2020.2	562.7	110	13.9	6.4	110	5		34	41		

Tableau 2 : Résultats des essais contrôlés randomisés inclus dans la méta-analyse

Bien que les biosimilaires aient montré des résultats globalement proches, cette étude met en évidence un taux plus élevé de naissances vivantes avec Gonal-f®. Les études précédentes n'avaient pas la puissance statistique suffisante pour révéler de telles différences, remettant ainsi en question l'hypothèse d'équivalence stricte entre biosimilaires et médicament de référence.

Cette méta-analyse a été financée par Merck.

Une large étude multicentrique espagnole a été publiée en septembre 2024.(28)
Cette recherche, de type cohorte rétrospective anonymisée, a été conduite au sein de 12 cliniques appartenant au groupe IVI-RMA en Espagne, entre 2019 et 2021. Elle portait sur des cycles de dons d'ovocytes dans le cadre d'un protocole standardisé de greffe, impliquant trois formulations de follitropine alfa : Ovaleap®, Bemfola® et Gonal-F®.

Au total, 7 389 donneuses âgées de 18 à 35 ans ont bénéficié d'une stimulation ovarienne avec l'une des trois préparations : Ovaleap® (n = 3 231), Bemfola® (n = 3 542) ou Gonal-F® (n = 616). Les receveuses étaient des femmes de moins de 50 ans, principalement orientées vers le don d'ovocytes en raison d'une insuffisance ovarienne liée à l'âge.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le taux de grossesse évolutive chez les receveuses, défini comme une grossesse confirmée par échographie à 12 semaines de gestation avec activité cardiaque fœtale, dans les cas où un blastocyste avait été transféré.

Les critères secondaires incluaient le taux de blastocystes utilisables, le taux d'implantation, le taux de grossesse clinique, le taux de fausse couche, ainsi que le taux cumulé de naissances vivantes par cycle ou par ponction, en tenant compte de tous les transferts embryonnaires jusqu'à l'accouchement ou l'épuisement des embryons.

	Bemfola® (n=3542)	Gonal-f® (n=616)	Ovaleap® (n=3231)	p-value
Donor's Age (years)	25.2 ± 0.2	25.3 ± 0.4	24.5 ± 0.3	<0.001
Donor's weight (Kg)	61.1 ± 0.4	62.6 ± 0.8	60.8 ± 0.5	0.005
AMH (ng/ml)	2.8 ± 1.1	3.2 ± 0.6	3.1 ± 1.2	0.001
AFC	22.8 ± 0.3	21.7 ± 0.6	24.0 ± 0.5	<0.001
Days of FSH stimulation	10.2 ± 0.7	10.8 ± 0.5	10.1 ± 0.1	0.004
Estradiol_day of hCG (pg/ml)	3392 ± 135	3841 ± 360	3505 ± 150	0.126
Progesterone_day of hCG (ng/ml)	1.3 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.675
Total Dose FSH (IU)	1911 ± 20	1666 ± 50	1918 ± 40	<0.001
Cancellation rate (%)	3.2%	4.1%	2.7%	<0.001
Oocytes retrieved	23.6 ± 0.5	23.9 ± 1.2	25.0 ± 1.1	<0.001
Oocytes metaphase II	19.7 ± 0.6	20.5 ± 0.9	22.1 ± 1.5	<0.001

(Mean values ± SD or %).

Tableau 3 : Profil des donneuses et réponse ovarienne avec les traitements Bemfola®, Gonal-f® et Ovaleap®.

Nous pouvons remarquer que les patientes donneuses traitées par Gonal-f® ont besoin de moins d'unités de FSH pour achever le développement folliculaire que les patientes sous Bemfola® ou Ovaleap®.

Concernant les patientes receveuses, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes d'étude en ce qui concerne les résultats de la grossesse ou de la fausse couche.

	Bemfola® (n=3542)	Gonal-f® (n=616)	Ovaleap® (n=3231)	p-value
Recipient's age	42.3 ± 0.2	41.7 ± 0.4	42.8 ± 0.3	<0.001
Recipient's BMI (kg/m ²)	22.3 ± 0.4	23.1 ± 0.8	22.7 ± 0.5	0.012
Fertilization rate (%)	78.7%	79.7%	78.9%	0.065
Frozen embryos	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.3	3.9 ± 0.2	0.049
Implantation rate (%)	59.7%	60.5%	62.1%	0.524
Pregnancy rate (%)	60.8%	61.1%	62.5%	0.519
Miscarriage rate (%)	8.9%	8.4%	7.9%	0.454
Ongoing pregnancy rate (%)	51.7%	53.4%	56.1%	0.321
Cumulative livebirth rate (%)	64.9%	64.1%	66.1%	0.385

Tableau 4 : Profil des receveurs et résultats du traitement avec Bemfola®, Gonal-f® et Ovaleap®.

De plus , aucune différence significative en ce qui concerne le taux cumulé de naissances vivantes n'a été observée entre les ovocytes obtenus par stimulation avec Bemfola® (64,9 %), Gonal-F® (64,1 %) et Ovaleap® (66,1 %), p = 0,385.

Les principales limites de l'étude sont son caractère rétrospectif et la jeunesse de la population ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne, présentant une réponse ovarienne normale au traitement par gonadotrophines. Ces résultats ne reflètent pas la réalité des patientes de FIV traitées en clinique d'infertilité.

Une méta-analyse beaucoup plus récente, publiée en février 2025, (29) a regroupé huit essais cliniques randomisés supplémentaires, menés entre 2015 et 2023 dans le but de fournir une synthèse critique actualisée des données probantes disponibles.

Pour cela, une recherche documentaire a été menée jusqu'en janvier 2024 dans MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, Scopus, Web of Science, l'OMS, Clinicaltrials.gov et d'autres sources afin d'identifier les ECR éligibles.

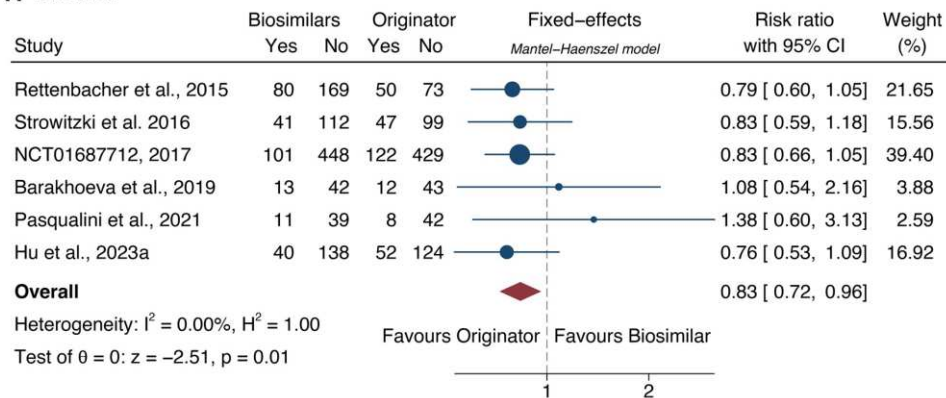
Cette recherche visait à identifier tous les ECR disponibles comparant les biosimilaires au médicament d'origine, la follitropine alfa, chez les femmes suivant une stimulation ovarienne pour une procréation médicalement assistée (AMP).

Les données ont été extraites indépendamment par deux évaluateurs : (KIK et CAV) sur la base des titres, des résumés, puis du texte intégral. Tout désaccord a été résolu par discussion.

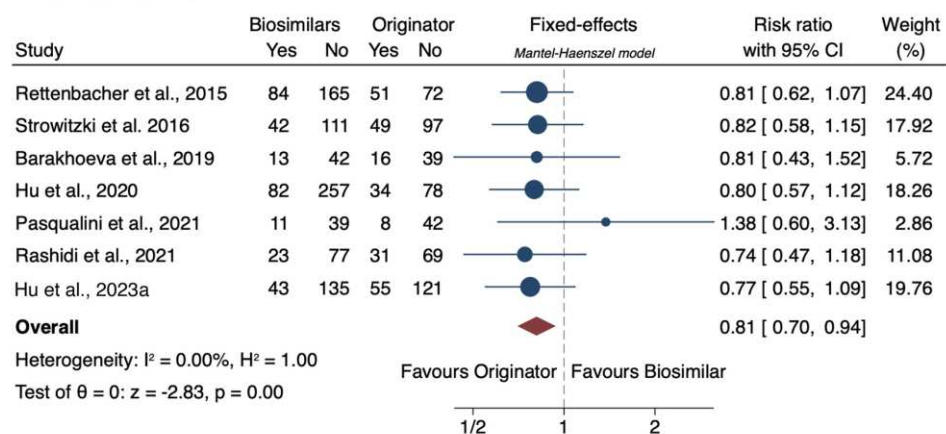
La méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) a été utilisée lors de la réalisation de cette étude.

Le critère d'évaluation principal était la naissance vivante, définie comme l'accouchement d'un nourrisson viable à partir de 22 semaines de gestation. Les accouchements uniques ou multiples étaient comptabilisés comme un seul événement, en se basant uniquement sur les données du premier cycle. L'analyse prenait également en compte le taux de grossesse en cours, défini par la présence d'au moins un fœtus présentant une activité cardiaque entre 10 et 12 semaines de gestation ainsi que le taux de grossesse clinique, correspondant à une grossesse viable observée entre 5 et 8 semaines de gestation.

A Live birth



B Ongoing pregnancy



C Clinical pregnancy

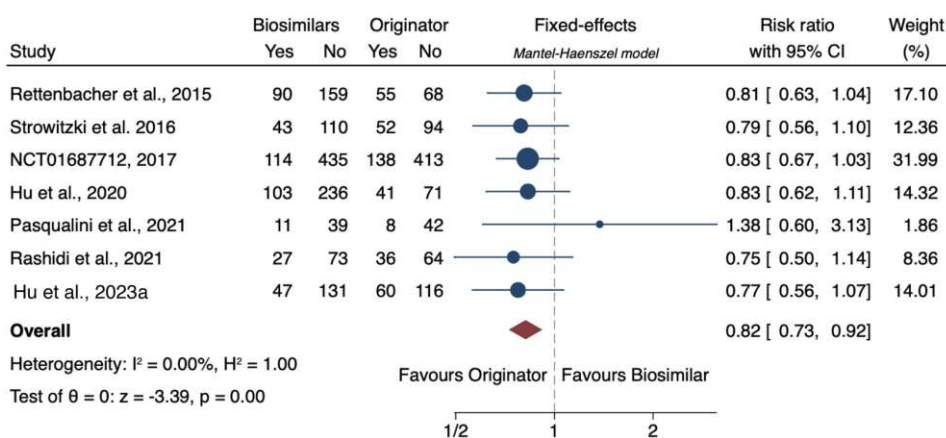


Figure 21: La comparaison entre les patientes stimulées par des biosimilaires de la follitropine alfa et celles ayant reçu le médicament d'origine montre les taux de naissances vivantes (A), de grossesses en cours (B) et de grossesses cliniques (C).

Ce graphique présentant les résultats de cette méta-analyse montre bien que le taux de naissance vivante, le taux de grossesse en cours et le taux de grossesse clinique

sont significativement plus faibles avec les biosimilaires par rapport au médicament d'origine.

Cette méta-analyse présente plusieurs limites. Tout d'abord, seules les données issues des cycles de transfert d'embryons frais étaient disponibles, ce qui ne permet pas d'évaluer d'éventuelles différences en termes de taux cumulés de naissances vivantes, de grossesses en cours ou de grossesses cliniques par ponction ovocytaire. Par ailleurs, les données comparant la qualité des ovocytes et des embryons entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence restent limitées : seulement trois études ont abordé cet aspect, en utilisant des critères d'évaluation hétérogènes, et aucune n'a mis en évidence de différence significative.

D. Comparaison du coût et de l'efficacité entre la follitropine alpha d'origine : Gonal-f® et ses biosimilaires : Bemfola® et Ovaleap®

Une étude a été publiée en 2018 dans le but de comparer Gonal-f® à ses biosimilaires en termes d'efficacité mais également en termes de coût. (30)

Pour cela, un modèle pharmaco-économique a été développé sur la base des preuves cliniques issues des essais comparatifs d'enregistrement EMA de Bemfola® et Ovaleap®.

L'étude repose sur des analyses menées précédemment seulement sur le premier cycle de traitement par gonadotrophines, aucune nouvelle étude avec des sujets humains ou animaux n'a été réalisée par les auteurs. L'une des études était une étude de phase III multinationale, multicentrique, randomisée, en aveugle, comparant l'efficacité (en termes d'ovocytes récupérés) et l'innocuité d'Ovaleap® à Gonal-f® chez 299 femmes entre 18 et 37 ans subissant une stimulation ovarienne contrôlée. L'autre étude était une étude multicentrique de phase III qui comparait l'efficacité (en termes d'ovocytes récupérés) et la sécurité de Gonal-f® à Bemfola® chez 372 femmes entre 20 et 38 ans subissant une stimulation ovarienne.

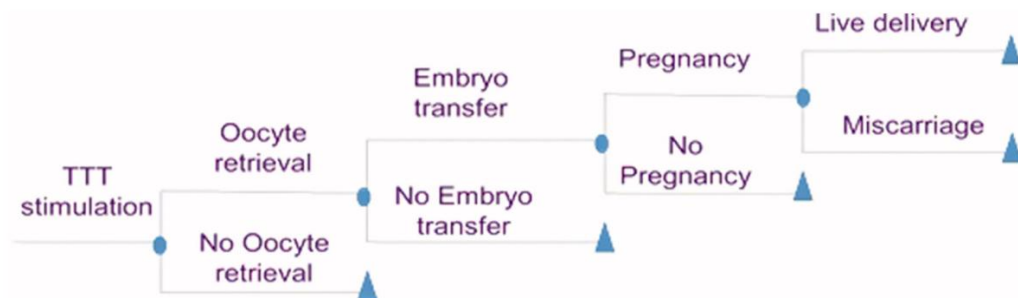


Figure 22 : Arbre de décision utilisé lors de l'étude

La modélisation de l'arbre de décision englobait les étapes suivantes : le traitement de stimulation, prélèvement d'ovocytes, transfert d'embryons, grossesse et accouchement vivante ou fausse couche.

Pour cela, les résultats ont été divisés en 6 groupes : Gonal-FO : Gonal-f® vs Ovaleap®; Gonal-FB : Gonal-f® comparé à Bemfola®; Gonal-FP : Gonal-f® regroupées vs les biosimilaires regroupés (c'est-à-dire BioS) en utilisant les données issues des deux essais cliniques.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est l'évènement indésirable le plus important, il a été pris en compte dans l'étude.

Le critère d'évaluation principal était le nombre d'ovocytes récupérés et le critère secondaire était le taux de naissance vivante qui est considéré comme le critère d'intérêt pour évaluer l'efficacité de chaque traitement dans le modèle.

Clinical efficacy outcomes	Gonal-FO ^a	Gonal-FBb	Gonal-FP ^{ab}	Ovaleap ^a	Bemfolab	BioS ^{ab}
Oocytes retrieval	97.9%	100.0%	98.9%	99.3%	100.0%	99.8%
Embryo transfer	93.7%	92.7%	93.2%	92.8%	90.0%	91.0%
Pregnancy	36.6%	44.7%	40.3%	29.8%	37.5%	34.5%
Miscarriage	4.1%	2.0%	3.0%	2.4%	4.8%	4.0%
Birth	95.9%	98.0%	97.0%	97.6%	95.2%	96.0%
Live birth rate per woman	32.0%	41.0%	36.0%	27.0%	32.0%	30.0%
Mild/moderate OHSS	2.1%	12.2%	6.7%	3.9%	21.3%	14.7%
Severe OHSS	0.7%	0.8%	0.7%	0.7%	0.8%	0.7%
r-hFSH mean dose	1,614.3	1,569.2	1,593.7	1,535.8	1,555.7	1,548.1

BioS, Pooled biosimilar data from both clinical trials; Gonal-FB, Gonal-F data from clinical trial vs Bemfolab; Gonal-FO, Gonal-F data from clinical trial vs Ovaleap; Gonal-FP, Gonal-F pooled data vs both biosimilars; OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome; r-hFSH, recombinant human follicle-stimulating hormone alfa.

^a Strowitzki et al.¹³

^b Rettenbacher et al.¹²

Tableau 5 : Données d'entrée du modèle : contexte clinique

L'étude démontre donc qu'avec le traitement par Gonal-f® vs biosimilaires, les femmes ont plus de chance d'avoir un embryon transféré, d'être enceinte et moins de risque de faire une fausse couche.

Strategy	Cost (€)	Incremental cost (€)	Efficacy	Incremental efficacy	ICER (€)	Cost per live birth (€)
<i>Gonal-F vs Ovaleap</i>						
With OHSS						
Gonal-F	3,825.90	259.17	0.32	0.05	4,804.41	1,866.82
Ovaleap	3,566.71	—	0.27	—	—	1,522.53
Without OHSS						
Gonal-F	3,811.51	263.13	0.32	0.05	4,877.76	1,862.19
Ovaleap	3,548.39	—	0.27	—	—	1,517.62
<i>Gonal-F vs Bemfolab</i>						
With OHSS						
Gonal-F	4,121.81	279.07	0.40	0.08	3,274.80	2,367.76
Bemfolab	3,842.74	—	0.32	—	—	1,857.76
Without OHSS						
Gonal-F	4,081.80	298.68	0.40	0.08	3,504.89	2,351.50
Bemfolab	3,783.12	—	0.32	—	—	1,838.60
<i>Gonal-F pooled vs BioS</i>						
With OHSS						
Gonal-F	3,961.50	259.56	0.36	0.06	4,352.17	2,095.56
BioS	3,701.94	—	0.30	—	—	1,718.15
Without OHSS						
Gonal-F	3,935.40	278.39	0.36	0.06	4,667.90	2,086.15
BioS	3,657.02	—	0.30	—	—	1,704.63

ICER, incremental cost-effectiveness ratio; OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome/

Tableau 6 : Résultats de l'analyse coût/efficacité

L'évaluation du coût financier par traitement a été effectuée grâce à une étude de marché basée sur les réponses de 30 gynécologues/endocrinologues et 300 patientes à l'aide d'un questionnaire rempli par des experts français. Le coût total comprend : le coût de l'induction du traitement (phase de blocage, phase de stimulation et phase de déclenchement), le coût de l'injection réalisé par un infirmier, le coût des visites de surveillance et dosages d'hormones biologiques ainsi que le coût du prélèvement d'ovocyte, la préparation des spermatozoïdes, le transfert d'embryon et enfin le dosage de la β -HCG.

Il a donc été démontré que sur un cycle entier de stimulation, l'utilisation de Gonal-f® est plus onéreuse que les biosimilaires.

Malgré son coût financier plus élevé, Gonal-f® semble être une stratégie plus rentable que l'utilisation des biosimilaires puisque les chances de naissances vivantes sont plus élevées.

Les limites de cette étude sont : le financement par le laboratoire Merck, l'impossibilité d'évaluer l'impact du gaspillage de doses lié à la présentation galénique (stylo à usage unique ou multidoses), il est essentiel d'effectuer une évaluation du coût par traitement du r-hFSH au biosimilaire par rapport au produit d'origine sur la base d'un traitement équivalent.

Une autre revue a été publiée en juin 2020. (31) Elle se concentre sur les différentes formes de FSH recombinante (r-FSH) et leurs préparations biosimilaires disponibles dans le commerce, comparant leur efficacité clinique, leur sécurité et leur rapport coût-efficacité.

Au total, 63 articles et 11 études ont été analysés entre janvier 2006 et mai 2020.

Une étude de phase III dans laquelle le critère d'évaluation principal était le nombre d'ovocytes récupérés se concentrait sur une population sélectionnée de femmes âgées de 18 à 37 ans subissant une FIV par stimulation ovarienne contrôlée. Il a été constaté qu'Ovaleap® était équivalent à Gonal-f® en termes d'ovocytes récupérés : $12,2 \pm 6,8$ ovocytes ponctionnés avec Ovaleap® contre $11,9 \pm 6,9$ avec Gonal-f®.

Des critères d'évaluation secondaires ont également été étudiés : le nombre de follicules, leur taille et l'épaisseur de l'endomètre, qui se sont révélés comparables entre les groupes. Le taux de naissance vivante est également similaire : 89,1 % (41/46) dans le groupe Ovaleap® et 88,7 % (47/53) dans le groupe Gonal-f®.

Une autre étude de phase III comparant l'efficacité et la sécurité de Bemfola® et de Gonal-f® dont le critère d'évaluation principal de l'étude était le nombre d'ovocytes récupérés incluait 372 femmes âgées de 20 à 38 ans subissant une FIV.

Les traitements par Bemfola® et Gonal-f® ont donné lieu à un nombre comparable d'ovocytes récupérés : $10,8 \pm 5,11$ pour Bemfola® contre $10,6 \pm 6,06$ pour Gonal-f®. Parmi les critères d'évaluation secondaires, le taux de grossesse clinique était similaire par transfert d'embryon dans les premier et deuxième cycles de traitement : Bemfola® : 40,2 % et 38,5 %, respectivement ; Gonal-F® : 48,2 % et 27,8 %, respectivement.

Dans le cadre de l'analyse économique, le coût moyen par naissance vivante s'est révélé plus élevé pour les biosimilaires en comparaison avec le médicament de référence, Gonal-f®.

En effet, ce surcoût est estimé à environ 260 € pour Ovaleap® et 280 € pour Bemfola®. Par ailleurs, l'analyse coût-efficacité, prenant en compte une efficacité potentiellement moindre des biosimilaires par rapport au traitement de référence, indique que pour obtenir une naissance vivante supplémentaire, le surcoût s'élève à environ 7 500 € avec Ovaleap® et 4 000 € avec Bemfola®. Ces données suggèrent que, malgré un prix unitaire souvent inférieur, les biosimilaires peuvent entraîner un coût global plus élevé en raison de leur moindre efficacité clinique.

Dans cette revue, plusieurs limites des études analysées ont été relevées, en particulier, le taux de naissances vivantes et l'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ont été considérés comme de simples critères secondaires, et le nombre insuffisant d'observations n'a pas permis de tirer de conclusion significative quant à l'équivalence des biosimilaires avec le médicament d'origine.

E. Comparaison d'efficacité entre la FSH seule, FSH + LH, FSH + hCG ou FSH + hMG

Une méta-analyse incluant 70 études publiées jusqu'en 2016 dans MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCOPUS et UpToDate avait pour but de comparer l'efficacité in vivo des combinaisons gonadotrophines et le nombre d'ovocytes récupérés pour décrire l'action de gonadotrophines in vivo. (32)

La moyenne d'âge des femmes incluses était de 33,21 +/- 3,43 ans.

Le critère d'évaluation principal était le nombre d'ovocytes récupérés.

Les résultats obtenus montrent que l'administration de FSH seule entraîne un plus grand nombre d'ovocytes récupérés par rapport aux autres gonadotrophines (LH ou hMG).

L'hMG provient de femmes ménopausées ou enceintes, elle contient à la fois de la FSH et de la LH. Elle améliore la collecte des ovocytes matures et d'embryons et augmente le taux d'implantation.

	Hormone lutéinisante (LH) + hormone folliculo- stimulante (FSH) vs. FSH	Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) + FSH vs. FSH	Gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) vs. FSH	LH + FSH contre hCG + FSH
Ovocytes récupérés (différence moyenne)				
Analyse globale	-0,20 (-0,36, -0,04)	0,24 (-2,27, 2,75)	-0,92 (-1,45, -0,39)	0,39 (-0,83, 1,61)
	p = 0,01	p = 0,850	p < 0,001	p = 0,530
	$I^2 = 88\%$	$I^2 = 99\%$	$I^2 = 94\%$	$I^2 = 96\%$
	29 études	7 études	20 études	5 études
	5 840 patients	948 patients	5 512 patients	538 patients

Tableau 7 : Résultat du nombre d'ovocytes récupérés (différence moyenne) entre les sous groupes

Lors de cette étude, il a également été démontré que l'utilisation de la FSH + LH augmente le taux de grossesse d'environ 1,20 fois malgré un nombre d'ovocytes récupérés inférieur à la FSH seule. En effet, l'ajout de la LH augmenterait la pression de sélection folliculaire par les deux gonadotrophines ainsi qu'une meilleure qualité des ovocytes.

	Hormone lutéinisante (LH) + hormone folliculo- stimulante (FSH) vs. FSH	Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) + FSH vs. FSH	Gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) vs. FSH	LH + FSH contre hCG + FSH
Taux de grossesse (rapport de cotes)				
Analyse globale	1,20 (1,06, 1,37)	0,96 (0,72, 1,26)	1,10 (0,98, 1,22)	1,73 (1,26, 2,38)
	$p = 0,004$	$p = 0,750$	$p = 0,100$	$p < 0,001$
	$I_e^2 = 5\%$	$I_e^2 = 0\%$	$I_e^2 = 0\%$	$I_e^2 = 48\%$
	29 études	8 études	25 études	5 études
	5 665 patients	968 patients	6 894 patients	989 patients

Tableau 8 : Résultat du taux de grossesse entre les deux sous-groupes

La combinaison de la FSH + hCG ne modifie ni le nombre final d'ovocytes, ni la dose de FSH requise, ni le taux de grossesse.

La FSH + hCG ou hMG seule sont tout aussi efficace que la FSH seule sur le taux de grossesse.

Le modèle global montre un résultat meilleur lorsque la FSH est utilisée avec la LH ou une activité LH (comme l'hMG). La LH améliore donc la maturation et la qualité des ovocytes ainsi que le taux de grossesse.

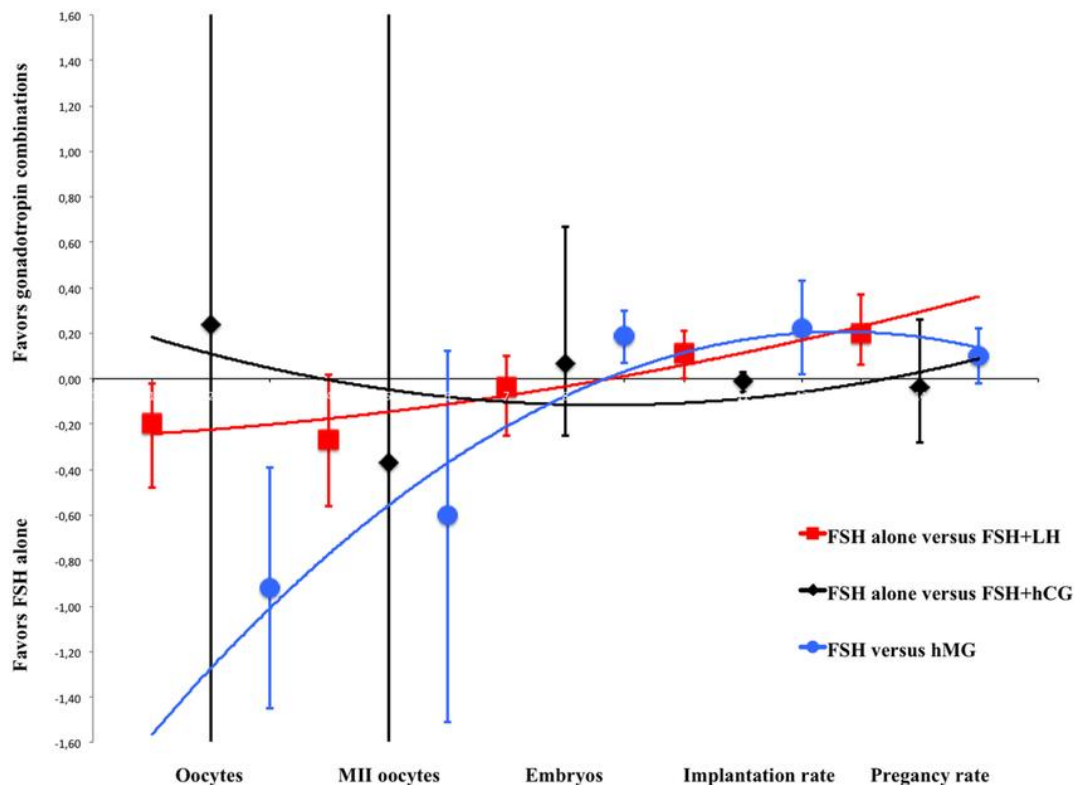


Figure 23 : Modèle global des résultats de la méta-analyse .

Chaque nuage de points représente les différences moyennes avec l'intervalle de confiance correspondant (95 %) pour chacun des résultats de la procréation médicalement assistée évalués. Les trois lignes représentent la courbe de tendance polynomiale. La ligne rouge indique les résultats avec la supplémentation en hormone lutéinisante, la ligne bleue avec la gonadotrophine ménopausique humaine et la ligne noire avec la gonadotrophine chorionique humaine.

Ainsi, l'ajout de LH à la FSH diminue le besoin de FSH et améliore les résultats de PMA et le taux de grossesse. Dans les protocoles d'agonistes de la GnRH, un meilleur taux de grossesse est obtenu par le traitement FSH + LH et hMG.

La principale limite de cette méta-analyse est l'hétérogénéité des études incluses.

Cette étude n'a reçu aucun financement extérieur.

En conclusion, les données disponibles suggèrent un léger avantage du médicament de référence, Gonal-F®, par rapport aux biosimilaires Bemfola® et Ovaleap® en termes de taux cumulé de naissances vivantes. En revanche, le nombre moyen d'ovocytes récupérés semble légèrement supérieur avec les biosimilaires.

Sur le plan économique, bien que Gonal-F® soit plus coûteux à l'unité, il pourrait s'avérer plus rentable à long terme, car ses meilleurs résultats en termes de naissances vivantes impliqueraient des durées de traitement plus courtes. Les biosimilaires, moins chers à l'unité, pourraient nécessiter davantage d'unités pour atteindre un développement folliculaire équivalent, ce qui réduirait leur avantage financier.

Concernant l'utilisation des gonadotrophines, il apparaît que la FSH seule favoriserait un nombre plus élevé d'ovocytes, tandis que l'association FSH + LH pourrait améliorer le taux de grossesse.

Pour confirmer ces observations, l'étude idéale serait un essai contrôlé randomisé incluant trois groupes de patientes réparties aléatoirement : Gonal-F®, Bemfola® et Ovaleap®, chacun avec un échantillon significatif et comparable. Les critères d'inclusion et d'exclusion devraient être clairement définis pour limiter les biais, et le critère de jugement principal devrait être le taux de naissances vivantes, mesuré de façon standardisée. Le suivi couvrirait tout le parcours de PMA, de l'inclusion jusqu'à l'accouchement, avec recueil des effets indésirables et complications, ainsi qu'une analyse coût-efficacité intégrée prenant en compte : le prix des traitements, les coûts de suivi et de prise en charge, et les bénéfices économiques liés aux naissances vivantes.

Il convient toutefois de rappeler qu'une telle étude ne pourrait pas éliminer totalement la variabilité inter-individuelle : la réponse au traitement reste propre à chaque patiente et peut varier considérablement.

IX. Grandes indications

La spécialité Gonal -f® (33) et ses biosimilaires : Ovaleap® (34) et Bemfola® (35) sont indiquées chez la femme en cas d'anovulation et chez les femmes n'ayant pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.

Elles sont également utilisées en cas de stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

Chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH, ces gonadotrophines ont pour rôle de stimuler le développement folliculaire en association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH).

Ces gonadotrophines sont également indiquées chez l'homme pour stimuler la spermatogenèse lorsqu'ils sont atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique, congénital ou acquis, en association avec la choriogonadotropine humaine (hCG).

Le Puregon® (36) est indiqué chez les femmes adultes, en cas d'anovulation ne répondant pas au traitement par le citrate de clomifène. Il est également prescrit en cas d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée.

Le Puregon® est indiqué chez les hommes adultes, en cas de déficience de la spermatogenèse due à un hypogonadisme hypogonadotrope.

Rekovel® (37) est donné lors de stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples, chez les femmes entreprenant un programme d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Il n'a pas d'indication chez l'homme.

Elonva® (38) est indiqué dans la stimulation ovarienne contrôlée en association avec un antagoniste de la Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) pour induire le développement de follicules multiples chez les femmes traitées dans le cadre de l'AMP.

Elonva® est indiqué pour le traitement des hommes adolescents (âgés de 14 ans et plus) atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope, en association avec la Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG).

Luveris® (39) en association avec une préparation à base d'hormone folliculo-stimulante (FSH), est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

Pergoveris®(40) est indiqué pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

Fostimonkit®(41) est conseillé en cas d'anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomifène ainsi qu'en cas d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre de l'AMP.

Menopur® (42) : Chez la femme en cas d'anovulation, en cas de stimulation du développement folliculaire chez les femmes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope ainsi que lors de stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

Chez l'homme, il est utilisé en association avec l'hCG, traitement de la stérilité par déficience de la spermatogenèse, en particulier en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Fertistarkit®(43) en cas d'induction de l'ovulation dans un contexte d'aménorrhée ou d'anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomifène, également lors d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Ovitrelle® (44) est indiqué dans le traitement, des femmes adultes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation (AMP).

Ovitrelle® est également administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Il est aussi prescrit chez les femmes adultes anovulatoires ou oligo-ovulatoires pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Dans le cadre du CPC (cadre de prescription compassionnelle), Ovitrelle® est également indiqué chez l'homme, en cas d'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH et en cas de test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias (45)

Choriogonadotrophine chorionique ISBA® (46) est indiqué chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Elle est également prescrite dans le cadre de programmes d'assistance médicale à la procréation telle que la FIV pour le déclenchement de la maturation folliculaire finale et de la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.

Indications thérapeutiques	Spécialités										
	Gonal F®, Ovaleap®, Bemfol®	Puregon®	Rekoverle®	Elonva®	Luveris®	Pergoveris®	Ovitrelle®	Fostimonkit®	Menopur®	Fertistarkit®	Choriogonadotrophine chorionique ISBA®
Chez la femme en cas d'anovulation et chez les femmes n'ayant pas répondu au traitement par le citrate de clomifène.	X	X						X	X	X	
En cas de stimulation de la croissance folliculaire multiple, chez les femmes entreprenant une superovulation dans le cadre des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)	X	X	X	X				X	X	X	
Chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH	X				X	X					
Déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire.							X				X
Chez les femmes adultes anovulatoires ou oligo-ovulatoires pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire							X				X
Chez la femme pour stimuler le développement folliculaire lorsqu'elles sont atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrophique									X		
Chez l'homme pour stimuler la spermatogénèse lorsqu'ils sont atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique	X	X		X			X		X		
Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias.							X				

Tableau 9 : Récapitulatif des indications pour chaque spécialité

X. Différentes stratégies d'aide à la stimulation et à la fécondation : place des gonadotrophines

A. Chez la femme

Les gonadotrophines sont utilisées dans trois types de protocoles :

1. Induction ovulation simple

Cette technique favorise la croissance et la maturation d'un ou plusieurs follicules au sein de chaque ovaire chez la femme sans provoquer l'ovulation. (47)

Elle est utilisée dans les cas de troubles de l'ovulation, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou encore en cas de HGHG chez la femme.

2. Stimulation ovarienne modérée couplée à l'insémination intra-utérine (IIU)

Le principe est de déposer les spermatozoïdes fécondants au niveau de la cavité utérine 36h après l'ovulation via un petit cathéter souple afin de maximiser les chances de fécondation. Les spermatozoïdes peuvent venir du partenaire ou bien d'un donneur. (48)

3. Protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée en association avec des analogues de la GnRH dans le cadre des fécondations in vitro (FIV) avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)

Technique utilisée lorsque le processus naturel de fécondation n'arrive pas à se produire.

Il s'agit d'un prélèvement d'un ovocyte au niveau de l'ovaire puis mis en contact avec plusieurs milliers de spermatozoïdes mobiles.

La fécondation a lieu lorsqu'un spermatozoïde a réussi à pénétrer l'ovocyte. (43)

B. Chez l'homme

L'indication principale l'utilisation des gonadotrophines est : l'hypogonadisme hypogonadotrope (HGHG). Ce syndrome correspond à une baisse de la sécrétion de GnRH qui va induire une diminution de la sécrétion de FSH et LH et par conséquent une baisse de la production de testostérone et une atteinte de la spermatogenèse.

La stimulation par les gonadotrophines permet de remplacer la LH et la FSH déficitaires.

Les causes de l'HGHG peuvent être acquises (tumeurs région hypothalamo-hypophysaire, hémochromatose, hypercortisolisme....) ou congénitales (Le syndrome de Kallmann de Morsier, mutations, formes syndromiques complexes).

Différents protocoles existent, l'orientation du choix de traitement s'effectue en fonction de la sévérité du tableau clinique :

1. En cas HGHG partiel :

Protocole hCG seule à raison de 5 000 UI / semaine pendant environ 20 mois.

2. En cas HGHG complet :

En cas d'HGHG complet, plusieurs protocoles existent en fonction de la sévérité de la maladie et de la réponse au traitement :

Traitements (durée)
Hypogonadisme hypogonadotrope complet
Schéma avec prétraitement par hCG
hCG 5 000 UI par semaine (3 à 6 mois) → puis hCG 5 000 UI par semaine + FSH 150 UI trois fois par semaine (18 mois)
hCG 1 500 UI trois fois par semaine (3 à 6 mois) → puis hCG 1 500 UI trois fois par semaine + FSH 150 UI trois fois par semaine (non renseignée)
hCG 1 500 UI 2 fois par semaine ± majoration à 3 000 UI deux fois par semaine à partir de 8 semaines si testostérone basse (16 semaines) → puis hCG 1 500 UI 2 fois par semaine (ou 3 000 UI deux fois par semaine) + Corifollitrophine α 150 μ g (52 semaines)
Schéma avec prétraitement par FSH
FSH débutée à 1,5 UI/kg 3 fois par semaine (doses cumulées = 150 à 450 UI/sem) pendant 2 mois à 2,8 ans → puis FSH + hCG 2 à 3 fois par semaine (dose cumulée = 500 UI toutes les 2 semaines à 4 000 UI/semaine)
FSH 75 à 150 UI par jour puis pompe à GnRH (posologie non précisée)
Schéma combiné
hCG 5 000 UI par semaine (ou 1 500 UI deux fois par semaine) + FSH 150 UI trois fois par semaine (24 semaines)
hCG 1 500 UI deux fois par semaine + FSH 150 UI trois fois par semaine (24 semaines)

Tableau 10 : Différents schémas de traitement en cas d'hypogonadisme hypo gonadotrope complet

Actuellement, les gonadotrophines d'origine urinaire ne sont plus commercialisées en France. La seule spécialité à base de hCG encore disponible est Ovitrelle® (dans le CPC), une gonadotrophine produite par recombinaison génétique. Afin de respecter les protocoles de stimulation dans le cadre de l'hypogonadisme hypogonadotrope (HGHG), les professionnels de santé s'appuient sur un tableau d'équivalence entre les doses de hCG urinaire et celles de hCG recombinante.

En nombre de clics du stylo	En μ g	Equivalent UI d'hCG
25 clics (1 stylo entier)	250 μ g	6 500 UI
12 clics	120 μ g	3 120 UI
8 clics	80 μ g	2 080 UI

Tableau 11 : Tableau d'équivalence entre hCG d'extraction urinaire et hCG recombinante

La surveillance de ces traitements repose sur des bilans hormonaux et d'un spermogramme.

Si la stimulation de la spermatogenèse est inefficace, on peut proposer au patient une extraction chirurgicale de spermatozoïdes au niveau testiculaire sous traitement inducteur de la spermatogenèse. (49) (50)

C. A l'international

Deux autres traitements existent à l'international : la pompe à GnRH et le létrozole.

1. Pompe à GnRH

Il s'agit d'un dispositif inséré en sous-cutané pendant plusieurs jours qui contient l'hormone de synthèse GnRH (gonadoréline) dont la libération est contrôlée par une télécommande. Son efficacité a été démontrée sur l'induction de la spermatogenèse chez les patients atteints d'HGHG ainsi que pour les cas rares de troubles de l'ovulation qui sont secondaires à une anomalie de l'hypothalamus chez la femme.

Ce système demande également une surveillance échographique et hormonale. (47) (49) (50)

Actuellement en France, il n'est plus possible d'initier un traitement par pompe à GnRH. En cause, l'arrêt de production du système d'injection par le fournisseur. Le développement d'un nouveau dispositif nécessitant du temps, une remise à disposition n'est envisagée qu'à l'horizon septembre 2028. (51)

2. Létrozole®

Le Létrozole est un inhibiteur de l'aromatase, c'est un traitement dont l'AMM en France est uniquement pour le cancer du sein chez les femmes ménopausées.(52)

Il a cependant été démontré son intérêt dans le cadre de stimulation ovocytaire particulièrement chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques.

En effet, en réduisant la conversion des androgènes en oestrogènes, il entraîne une baisse des oestrogènes et stimule la sécrétion de FSH par l'hypophyse favorisant la croissance folliculaire. (53) (54)

XI. Conditions de prescription

Les gonadotrophines sont des médicaments disponibles en ville et remboursées à 100% en France par l'assurance maladie. Elles sont classées sur « liste 1 » c'est-à-dire qu'elles sont délivrées uniquement sur ordonnance du médecin avec un possible renouvellement si ce dernier l'a précisé explicitement à l'écrit. (55)

Ce sont des médicaments à « prescription restreinte », tous les médecins ne peuvent pas les prescrire, ils sont réservés à certains spécialistes comme les endocrinologues, gynécologues, obstétriciens ou encore urologues. (56)

Médicament	Spécialiste			
	Endocrinologue	Gynécologue	Obstétricien	Urologue
Bemfol®	x	x	x	x
Choriogonadotrophine chorionique ISBA®	x	x	x	
Elonva®	x	x	x	
Fostimonkit®	x	x	x	
Fertistartkit®	x	x	x	
Gonal-F®	x	x	x	x
Luveris®	x	x	x	
Menopur®	x	x	x	x
Ovaleap®	x	x	x	x
Ovitrelle®	x	x	x	
Pergoveris®	x	x	x	
Puregon®	x	x	x	x
Rekoverle®	x	x	x	

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des spécialités pharmaceutiques et des prescripteurs autorisés

Depuis le 6 mars 2020, la spécialité Ovitrelle® bénéficie d'un cadre de prescription compassionnel (CPC).

Le CPC est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L.5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un

médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM.

Ce CPC donne droit à la prise en charge de la spécialité. (57) (58)

Cette prescription dans un contexte de CPC est une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie, urologie, endocrinologie et en andrologie. L'ordonnance doit porter la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une AMM. »

La délivrance s'effectue dans un délai de 3 mois maximum à partir de la date de prescription, elle est limitée à 30 jours de traitement pour une durée maximale de prescription d'un an.

Elle demande également une surveillance particulière pendant le traitement selon les modalités prévues dans le protocole du CPC. (59)

Depuis l'arrêté du 20 février 2025, les spécialités biosimilaires à base de follitropine alpha (Bemfola® et Ovaleap®) peuvent être substituées lors de la délivrance au médicament biologique de référence (Gonal-f®). (60)

En effet, dans un avis publié le 20 décembre 2024 : « L'ANSM ne s'oppose pas, dans les limites fixées par la loi, en initiation de traitement ou en cours de traitement, à la substitution des spécialités appartenant au groupe biologique similaire follitropine alfa sous réserve du respect des mises en garde particulières suivantes de nature à assurer la continuité du traitement en vue de la substitution par le pharmacien. » (61)

Cette substitution comporte des conditions :

Elle n'est possible qu'à l'intérieur d'un même groupe biologique similaire et à condition que le médecin n'ait pas exclu cette possibilité par l'apposition d'une mention expresse et justifiée portée sur l'ordonnance, tenant à la situation médicale du patient.

La prescription d'un médicament biologique ne peut s'effectuer en dénomination commune seule. Elle doit être suivie du nom de marque (article L. 5121-1-2 du code de santé publique).

Le pharmacien doit en informer le prescripteur ainsi que le patient de cette substitution, selon des modalités laissées à son appréciation.

Pour limiter le risque de confusion pour le patient, le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament délivré et assurer la continuité de la dispensation du même médicament lors des dispensations suivantes.

Le pharmacien doit également rappeler au patient les règles de conservation de la spécialité dispensée et l'accompagner, le cas échéant, à l'apprentissage du nouveau dispositif.

Le pharmacien doit aussi procéder à l'enregistrement du nom du médicament délivré et de son numéro de lot par tous les moyens adaptés, afin de mettre en œuvre la traçabilité requise pour tous les médicaments biologiques.

Il doit dispenser une spécialité qui permette l'administration de la posologie exacte prescrite en cas de substitution de stylos multidoses par des stylos unidoses et inversement,

En cas de dispensation de cartouches, il doit s'assurer que le patient possède le stylo adapté,

Dans le cadre d'une stimulation ovarienne, il doit accompagner le patient à la compréhension du protocole mis en place incluant le schéma posologique prescrit et les modalités d'administration de la spécialité dispensée. (62)

La substitution des médicaments biologiques de référence par des biosimilaires poursuit avant tout un objectif économique : ces derniers sont en effet moins coûteux, ce qui permet de réduire les dépenses de santé. Elle vise également à

améliorer l'accès aux traitements, notamment en cas de rupture d'approvisionnement, tout en garantissant une efficacité thérapeutique et une sécurité équivalentes pour les patients.

Cependant, cette approche suscite des débats. Les différences de profils de glycosylation entre les spécialités peuvent entraîner des variations cliniques. De plus, les études menées à ce jour montrent que, dans le cas des spécialités à base de follitropine alpha, le taux d'efficacité des biosimilaires ne semble pas parfaitement superposable à celui du médicament biologique de référence.

Par ailleurs, plusieurs interrogations se posent du côté des pharmaciens d'officine :

Le pharmacien dispose-t-il d'une formation suffisante sur ces traitements complexes, souvent peu abordés dans les cursus universitaires, et dont les protocoles varient selon les antécédents et les besoins spécifiques de chaque patient ?

A-t-il réellement le temps nécessaire pour expliquer au patient le protocole de substitution, les ajustements posologiques et les implications cliniques éventuelles ?

Enfin, face à des spécialités très proches dans leur composition, le pharmacien ne risque-t-il pas de commettre une erreur de substitution, faute d'outils clairs pour distinguer précisément ces produits ?

Ces incertitudes soulignent la nécessité d'un encadrement rigoureux de la substitution en officine, ainsi qu'un accompagnement renforcé des professionnels de santé pour garantir la sécurité et la qualité de la prise en charge des patients.

XII. Chronologie de la mise sur le marché

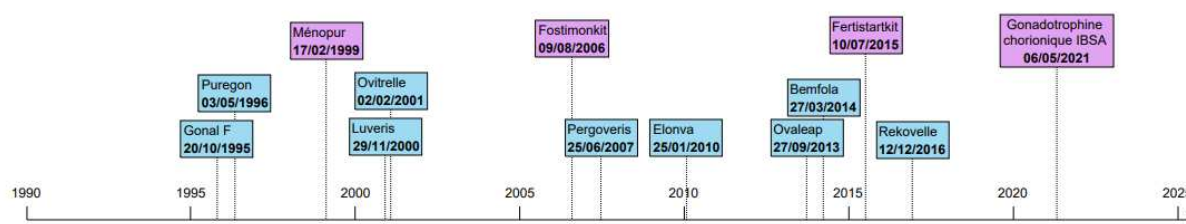


Figure 24 : Frise chronologique de mise sur le marché des différentes spécialités, en bleu les gonadotrophines recombinantes et en violet les gonadotrophines extractives

Gonal F® :

Date de première autorisation : 20/10/1995 sous le dosage 75 UI dont la commercialisation a été arrêtée le 15 avril 2024.

Puregon® :

Date de première autorisation : 03/05/1996 sous le dosage 75UI dont la commercialisation a été arrêtée en janvier 2018.

Ménopur® :

Date de première autorisation : 17/02/1999 sous le dosage 75UI dont la commercialisation a été arrêtée en novembre 2024.

Luveris® :

Date de première autorisation : 29/11/2000

Ovitrelle® :

Cadre de Prescription Compassionnelle établi le 06/03/2020 - Débutée : 05/03/2021 - Renouvelé le 05/03/2024

Date de première autorisation : 02/02/2001

Fostimonkit® :

Date de première autorisation : 09/08/2006

Pergoveris® :

Date de première autorisation : 25/06/2007

Elonva® :

Date de première autorisation : 25/01/2010

Ovaleap® :

Date de première autorisation : 27/09/2013.

Bemfola® :

Date de la première autorisation : 27/03/2014.

Fertistartkit® :

Date de première autorisation : 10/07/2015

Rekovele® :

Date de première autorisation: 12/12/2016

Gonadotrophine chorionique IBSA® :

Date initiale (procédure d'octroi) : 06/05/2021

XIII. Bibliographie / références

1. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1). 2021-1017 août 2, 2021.
2. Bousfield GR, May JV, Davis JS, Dias JA, Kumar TR. In Vivo and In Vitro Impact of Carbohydrate Variation on Human Follicle-Stimulating Hormone Function. *Front Endocrinol* [Internet]. 9 mai 2018 [cité 25 sept 2024];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00216/full>
3. Meher BR, Dixit A, Bousfield GR, Lushington GH. Glycosylation Effects on FSH-FSHR Interaction Dynamics: A Case Study of Different FSH Glycoforms by Molecular Dynamics Simulations. *PLoS ONE*. 24 sept 2015;10(9):e0137897.
4. Ulloa-Aguirre A, Llamosas R, Dias JA. Follicle-Stimulating Hormone Sweetness: How Carbohydrate Structures Impact on the Biological Function of the Hormone. *Arch Med Res*. 1 déc 2024;55(8):103091.
5. Renwick AGC, Mizuochi T, Kochibe N, Kobatsa A. The Asparagine-Linked Sugar Chains of Human Follicle-Stimulating Hormone¹. *J Biochem (Tokyo)*. 1987;101(5):1209-21.
6. Lombardi A, Andreozzi C, Pavone V, Triglione V, Angiolini L, Caccia P. Evaluation of the oligosaccharide composition of commercial follicle stimulating hormone preparations. *ELECTROPHORESIS*. 2013;34(16):2394-406.
7. Butnev Ay BG. Macro and Micro Heterogeneity in Pituitary and Urinary Follicle-Stimulating Hormone Glycosylation. *J Glycomics Lipidomics* [Internet]. 2014 [cité 30 sept 2024];04(04). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/macro-and-micro-heterogeneity-in-pituitary-and-urinary-folliclestimulating-hormone-glycosylation-2153-0637.1000125.php?aid=35364>
8. Campo S, Andreone L, Ambao V, Urrutia M, Calandra RS, Rulli SB. Hormonal Regulation of Follicle-Stimulating Hormone Glycosylation in Males. *Front Endocrinol*. 29 janv 2019;10:17.

9. Empereire JC. Pratique de la stimulation ovulatoire par les gonadotrophines. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer; 2013.
10. Padmanabhan V, Cardoso RC. Neuroendocrine, autocrine, and paracrine control of follicle-stimulating hormone secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 15 janv 2020;500:110632.
11. bemfola-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 1 août 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bemfola-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. ovaleap-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 1 août 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ovaleap-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. Haldar S, Agrawal H, Saha S, Straughn AR, Roy P, Kakar SS. Overview of follicle stimulating hormone and its receptors in reproduction and in stem cells and cancer stem cells. *Int J Biol Sci*. 1 janv 2022;18(2):675-92.
14. Casarini L, Crépieux P. Molecular Mechanisms of Action of FSH. *Front Endocrinol* [Internet]. 14 mai 2019 [cité 21 nov 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00305/full>
15. Banerjee AA, Joseph S, Mahale SD. From cell surface to signalling and back: the life of the mammalian FSH receptor. *FEBS J*. 2021;288(8):2673-96.
16. van Koppen CJ, Verbost PM, van de Lagemaat R, Karstens WJF, Loozen HJJ, van Achterberg TAE, et al. Signaling of an allosteric, nanomolar potent, low molecular weight agonist for the follicle-stimulating hormone receptor. *Biochem Pharmacol*. 15 avr 2013;85(8):1162-70.
17. Leão R de BF, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics*. 1 avr 2014;69(4):279-93.

18. Choi J, Smits J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: Origins of difference. *Mol Cell Endocrinol*. 5 mars 2014;383(1):203-13.
19. Lazzaretti C, Secco V, Paradiso E, Sperduti S, Rutz C, Kreuchwig A, et al. Identification of Key Receptor Residues Discriminating Human Chorionic Gonadotropin (hCG)- and Luteinizing Hormone (LH)-Specific Signaling. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(1):151.
20. Casarini L, Santi D, Brigante G, Simoni M. Two Hormones for One Receptor: Evolution, Biochemistry, Actions, and Pathophysiology of LH and hCG. *Endocr Rev*. 1 oct 2018;39(5):549-92.
21. Child T, Bassett R, Howles CM. The influence of the pharmaceutical industry on the development of gonadotrophins and ovarian stimulation protocols in assisted reproductive technologies. *Front Endocrinol [Internet]*. 4 avr 2025 [cité 7 août 2025];16. Disponible sur:
<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1536844/full>
22. Grynberg M, Cedrin-Durnerin I, Raguideau F, Herquelot E, Luciani L, Porte F, et al. Comparative effectiveness of gonadotropins used for ovarian stimulation during assisted reproductive technologies (ART) in France: A real-world observational study from the French nationwide claims database (SNDS). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 juin 2023;88:102308.
23. Barrière P, Hamamah S, Arbo E, Avril C, Salle B, Pouly JL, et al. A real-world study of ART in France (REOLA) comparing a biosimilar rFSH against the originator according to rFSH starting dose. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 1 janv 2023;52(1):102510.
24. Préparations biosimilaires de FSH : jumeaux identiques ou simples frères et sœurs ? | Biologie de la reproduction et endocrinologie | Texte intégral [Internet]. [cité 24 juill 2025]. Disponible sur:
<https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-016-0167-8#Tab1>
25. Orvieto R, Seifer DB. Erratum: Biosimilar FSH preparations- are they identical twins or just siblings? *Reprod Biol Endocrinol*. 15 sept 2016;14(1):59.

26. Chua SJ, Mol BW, Longobardi S, Orvieto R, Venetis CA, Lispi M, et al. Biosimilar recombinant follitropin alfa preparations versus the reference product (Gonal-F®) in couples undergoing assisted reproductive technology treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2 avr 2021;19(1):51.
27. Venetis CA, Helwig C, Mol BW, Chua SJ, Longobardi S, Orvieto R, et al. Correction: Biosimilar recombinant follitropin alfa preparations versus the reference product (Gonal-F®) in couples undergoing assisted reproductive technology treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 26 juill 2023;21(1):68.
28. Cruz M, Howles CM. Clinical outcomes of three follitropin alfa preparations for ovarian stimulation using an oral micronized progesterone-primed protocol in an oocyte donation program. *Front Endocrinol* [Internet]. 27 sept 2024 [cité 31 juill 2025];15. Disponible sur:
<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1451668/full>
29. Kiose KI, Storr A, Kolibianakis EM, Mol BW, Venetis CA. Biosimilars versus the originator of follitropin alfa for ovarian stimulation in ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 1 févr 2025;40(2):343-59.
30. Grynberg M, Murphy C, Doré C, Fresneau L, Paillet S, Petrica N, et al. A cost-effectiveness analysis comparing the originator follitropin alfa to its biosimilars in patients undergoing a medically assisted reproduction program from a French perspective. *J Med Econ*. 2 janv 2019;22(1):108-15.
31. Bergandi L, Canosa S, Carosso AR, Paschero C, Gennarelli G, Silvagno F, et al. Human Recombinant FSH and Its Biosimilars: Clinical Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness in Controlled Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. *Pharmaceuticals*. 27 juin 2020;13(7):136.
32. Santi D, Casarini L, Alviggi C, Simoni M. Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone, FSH + Luteinizing Hormone, Human Menopausal Gonadotropin or FSH + Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology

Outcomes in the “Personalized” Medicine Era: A Meta-analysis. Front Endocrinol. 1 juin 2017;8:114.

33. gonal-f-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information_fr.pdf
34. ovaleap-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ovaleap-epar-product-information_fr.pdf
35. bemfola-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bemfola-epar-product-information_fr.pdf
36. puregon-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/puregon-epar-product-information_fr.pdf
37. rekovelle-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/rekovelle-epar-product-information_fr.pdf
38. elonva-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/elonva-epar-product-information_fr.pdf
39. luveris-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/luveris-epar-product-information_fr.pdf
40. pergoveris-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/pergoveris-epar-product-information_fr.pdf
41. Résumé des caractéristiques du produit - FOSTIMONKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments

- [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61166549&typedoc=R>
42. Résumé des caractéristiques du produit - MENOPUR 600 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66192829&typedoc=R>
43. Résumé des caractéristiques du produit - FERTISTARTKIT 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66610050&typedoc=R>
44. ovitrelle-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ovitrelle-epar-product-information_fr.pdf
45. ANSM [Internet]. [cité 16 juill 2025]. Actualité - Décision du 05/03/2024 - Renouvellement du CPC du médicament Ovitrelle 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-05-03-2024-renouvellement-du-cpc-du-medicament-ovitrelle-250-microgrammes-solution-injectable-en-stylo-prerempli>
46. Résumé des caractéristiques du produit - GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA 5000 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68377082&typedoc=R#RcplIndicTherap>
47. Stimulation simple de l'ovulation - AMP CHU de Lille [Internet]. AMP. [cité 16 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.amp.chu-lille.fr/les-techniques/stimulation-simple-de-lovulation/>

48. AMP CHU de Lille : Insémination Intra Utérine (IIU) [Internet]. AMP. [cité 16 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.amp.chu-lille.fr/les-techniques/insemination-intra-uterine/>
49. Bertrand-Delepine J, Leroy C, Rigot JM, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Robin G. Stimulation de la spermatogenèse : pour qui ? Pourquoi ? Comment ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 sept 2016;44(9):505-16.
50. Mionnet A, Maitre H, Robin G. Stimulation de la spermatogenèse chez les patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope. Médecine Reprod. 2023;25(3):255-69.
51. ANSM [Internet]. [cité 26 juill 2025]. Disponibilité des produits de santé - Lutrelef 3,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable – [gonadoreline (acétate de)]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/lutrelf-3-2-mg-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-gonadoreline-acetate-de>
52. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 26 juill 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60791099/extrait>
53. Le traitement du syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [cité 26 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/traitement>
54. Franik S, Le QK, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Inhibiteurs de l'aromatase (létrozole) pour l'induction de l'ovulation chez les femmes infertiles atteintes du syndrome des ovaires polykystiques - Franik, S - 2022 | Cochrane Library. [cité 31 juill 2025]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010287.pub4/full/fr>
55. Section 1 : Médicaments relevant des listes I et II, médicaments stupéfiants et psychotropes, et substances entrant dans la préparation des médicaments (Articles R5132-1 à R5132-42-7) - Légifrance [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190708/

56. Section 8 : Médicaments soumis à prescription restreinte (Articles R5121-77 à R5121-96) - Légifrance [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190667/
57. ANSM [Internet]. [cité 16 juill 2025]. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Ovitrelle. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/ovitrelle-250-microgrammes-solution-injectable-en-stylo-pre-rempli>
58. JOE_TEXTE.pdf [Internet]. [cité 16 juill 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/cFWaUdZ4qP3LGyY0ndqeltHsp3UOFGUobnL-cBCjs28=/JOE_TEXTE
59. Meddispar - 3400921709476 - OVITRELLE [CPC] [Internet]. [cité 16 juill 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/OVITRELLE-CPC-250-B-1/\(type\)/name/\(value\)/ovitrelle/\(cip\)/3400921709476#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/OVITRELLE-CPC-250-B-1/(type)/name/(value)/ovitrelle/(cip)/3400921709476#nav-buttons)
60. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0049 du 27/02/2025 [Internet]. [cité 18 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=838ssCYrDv1er1-b9nSE9G5X-5d7dJHwKZsEdIOVbh8=>
61. ANSM [Internet]. [cité 18 juill 2025]. Actualité - Avis de l'ANSM en date du 20/12/2024 sur les conditions de mise en œuvre de la substitution au sein des groupes biologiques similaires follitropine alfa, époétine et énoxaparine. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/avis-de-lansm-en-date-du-20-12-2024-sur-les-conditions-de-mise-en-oeuvre-de-la-substitution-au-sein-des-groupes-biologiques-similaires-follitropine-alfa-epoetine-et-enoxaparine>
62. Règles de dispensation et substitution des médicaments biologiques (de référence ou biosimilaires) [Internet]. [cité 23 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/medicaments-biosimilaires/regles-dispensation-et-substitution>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : PETITPREZ

Prénom : Céline

Titre de la thèse : Gonadotrophines en médecine de la reproduction : état des connaissances actuelles

Mots-clés :

Reproduction humaine, Infertilité, Traitements hormonaux, Biosimilaires, Gonadotrophines, Hormones : FSH (hormone de stimulation folliculaire), LH (hormone lutéinisante) et hCG (hormone chorionique)

Résumé :

Les gonadotrophines sont des hormones essentielles à la fertilité. Chez la femme, elles stimulent la croissance folliculaire et déclenchent l'ovulation ; chez l'homme, elles favorisent la production d'androgènes et la spermatogenèse. On distingue trois types : LH, FSH et hCG, chacune ayant une structure spécifique et des profils de glycosylation différents.

Utilisées depuis plus de 50 ans en médecine humaine, notamment en procréation médicalement assistée (PMA), elles sont aujourd'hui disponibles sous différentes formes et noms commerciaux. L'arrivée récente des biosimilaires, à coût réduit, soulève néanmoins des questions sur leur réelle équivalence en termes d'efficacité clinique, notamment en ce qui concerne les taux de grossesse et de naissance vivante.

Cette thèse propose une synthèse des études existantes et une actualisation des connaissances relatives aux hormones disponibles sur le marché français, en mettant en lumière leurs limites et les conditions de leur dispensation en officine, ainsi que le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients.

Membres du jury :

Président : Mr BROUSSEAU Thierry, Professeur des Universités Praticiens Hospitaliers (PU-PH) en biologie

Directeur de thèse : Mr ROBIN Geoffroy, Maître de conférences des Universités et Praticien hospitalier en Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction ; Gynécologie Médicale (option clinique)

Membres extérieurs :

Mme ALEXANDRE Clémentine, pharmacien titulaire de la pharmacie de la mairie à Ronchin, Docteur en pharmacie

Mme GRYSON Clémence, pharmacien adjoint à la pharmacie des iris à Steenwerck, Docteur en pharmacie.