

## **Le Létrozole (FEMARA<sup>MD</sup>) : un traitement de l'infertilité pouvant induire des effets tératogènes ?**

### **Introduction :**

Le létrozole (Femara<sup>MD</sup>) est un inhibiteur de l'aromatase indiqué dans le traitement du cancer du sein chez les femmes post-ménopausées. L'utilisation non approuvée du létrozole comme inducteur de l'ovulation chez les femmes pré-ménopausées souffrant d'infertilité suscite la controverse depuis novembre 2005. La médiatisation importante d'une étude réalisée par Biljan et coll. rapportant des effets tératogènes suite à l'utilisation non officielle du létrozole a obligé le manufacturier Novartis et Santé Canada à se repositionner sur la contre-indication à l'usage du létrozole chez la femme pré-ménopausée, enceinte ou qui allaite<sup>(1,2)</sup>. Compte tenu des biais méthodologiques de l'étude de Biljan et coll. de la courte demi-vie du létrozole et de l'administration de la molécule avant l'ovulation; doit-on réellement s'inquiéter d'un risque d'effets tératogènes avec le létrozole utilisé dans le traitement de l'infertilité?

### **Étiologie et pharmacothérapie :**

L'infertilité affecte approximativement 8% des couples canadiens<sup>(3)</sup>. Les troubles ovulatoires sont regroupés en trois classes selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). La classe I regroupe 5 à 10% des femmes souffrant d'infertilité tandis que les classes II et III regroupent respectivement 70 à 85% et 10 à 30% des femmes. Ce sont les femmes incluses dans la classe II qui bénéficieraient le plus de l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase comme inducteur de l'ovulation. Ces femmes peuvent sécréter

normalement de l'œstrogène et des gonadotropines, mais leur sécrétion d'hormone folliculostimulante (FSH) durant la phase folliculaire du cycle est anormale. Les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOP) sont incluses dans ce groupe<sup>(4)</sup>. Le traitement de première intention des femmes infertiles et qui ovulent est le clomiphène (Clomid<sup>MD</sup>), un traitement utilisé pour induire l'ovulation depuis plus de 40 ans, peu coûteux et facile à administrer. La posologie utilisée est de 50 à 100 mg par jour pour cinq jours à partir du jour trois à cinq du cycle menstruel<sup>(4)</sup>. Le taux d'ovulation suite à l'utilisation du clomiphène varie de 57 à 91%, mais le taux de grossesse est plus faible et oscille entre 20 et 40%<sup>(5,6)</sup>. Suite à un échec au clomiphène, l'utilisation onéreuse de FSH ou d'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) en seconde intention s'est avérée risquée pour les femmes souffrant du SOP. Étant plus sensibles à la stimulation des gonadotropines, ces femmes peuvent présenter une grossesse multiple résultant de l'induction de plusieurs follicules ovulatoires et d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne<sup>(7)</sup>. Les inhibiteurs de l'aromatase représentent un traitement par voie orale simple et sans risque d'hyperstimulation ovarienne<sup>(8)</sup>. L'utilisation non approuvée officiellement du létrozole est limitée aux patientes infertiles qui n'ovulent pas et à celles qui ovulent et qui n'ont pas répondu adéquatement à un traitement avec le clomiphène. Les doses habituellement utilisées sont de 2,5 à 5 mg par jour du jour trois à sept du cycle menstruel. Une étude a dernièrement démontré qu'une dose de 5 mg par jour du jour trois à sept du cycle menstruel était associée à un nombre plus grand de follicules et à un taux de grossesses plus élevé qu'une dose de 2,5 mg<sup>(9)</sup>. Pour la patiente, un traitement de cinq jours avec le létrozole 2,5 mg par jour ou avec le clomiphène 50 mg par jour coûte environ 60\$.

Le tableau I présente les études disponibles sur l'utilisation du létrozole dans le traitement de l'infertilité chez la femme. De façon générale, les résultats de ces études démontrent que l'administration du létrozole est efficace comme traitement de l'infertilité sans ovulation et pour augmenter le nombre de follicules lors d'infertilité avec ovulation et ce, sans les effets anti-oestrogéniques négatifs sur l'endomètre que l'on observe avec le clomiphène. Le létrozole produit un taux de grossesse similaire ou supérieur à celui du clomiphène, mais avec moins d'avortements spontanés. L'administration de létrozole n'a pas d'effets défavorables sur l'implantation de l'ovule fécondée. Finalement, il y a moins de grossesses multiples avec le létrozole comparativement aux patientes traitées avec le clomiphène<sup>(10)</sup>.

### Pharmacologie :

Le létrozole inhibe sélectivement et de façon réversible l'aromatase, un complexe enzymatique qui catalyse la conversion de l'androstènedione et la testostérone en œstrogène. Il s'agit aussi de la dernière étape de la séquence menant à la production de l'œstrogène. La baisse du niveau d'œstrogène entraîne une rétroaction négative au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui augmente la sécrétion de gonadotropines et la stimulation des follicules ovariens<sup>(7)</sup>. De plus, on suppose qu'il n'y a pas d'effet anti-oestrogénique au niveau de l'endomètre puisque certains auteurs ont démontré que les biopsies de l'endomètre faites chez des femmes infertiles et qui ovulent, traitées avec le létrozole 5 mg par jour du jour trois à sept après les menstruations, étaient de morphologie normale<sup>(11)</sup>.

À des fins de comparaison, le clomiphène, un modulateur sélectif des récepteurs oestrogéniques, agit comme un anti-œstrogène au niveau du système nerveux central. Il en résulte une augmentation de la fréquence des pulsations de FSH et d'hormone lutéinisante (LH) et une stimulation ovarienne modérée. La propriété anti-oestrogénique en périphérie de la molécule

entraîne surtout un effet négatif sur le développement de l'endomètre ce qui pourrait expliquer le taux de grossesses plus bas que le taux d'ovulations induites par le clomiphène<sup>(12)</sup>.

### Pharmacocinétique :

Le létrozole est absorbé rapidement et complètement par voie orale et offre une biodisponibilité absolue de 99,9%. La distribution tissulaire de la molécule est étendue et rapide avec un volume de distribution de  $1,87 \pm 0,47$  L/kg<sup>(13)</sup>. La pharmacocinétique placentaire du létrozole n'est pas connue à ce jour. Cependant, les connaissances actuelles sur le transfert des médicaments au niveau du placenta nous laissent croire que le létrozole pourrait traverser la barrière placentaire en début de grossesse. En effet, avant la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse, il n'y a pas de circulation foeto-placento-maternelle, donc la molécule traverse principalement par diffusion passive via le liquide extracellulaire. Cette diffusion est facilitée par un poids moléculaire faible (< 500 Da), la liposolubilité et le statut non-ionisé du médicament<sup>(14)</sup>. Le létrozole rencontre ces trois critères<sup>(15)</sup>. Le complexe formé par une molécule liée aux protéines plasmatiques empêche un médicament de traverser le placenta. Par contre, ce phénomène est transitoire et il est difficile de prédire le devenir d'une molécule selon son pourcentage de liaison aux protéines<sup>(14)</sup>. Le létrozole est principalement éliminé au niveau hépatique par les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450 en métabolite inactif. La demi-vie du létrozole est d'environ 48 heures et elle est beaucoup plus courte que celle du clomiphène, longue de cinq à sept jours<sup>(13,16)</sup>. Cet avantage pharmacocinétique permet au létrozole d'être éliminé plus rapidement sans accumulation soutenue<sup>(13)</sup>. Théoriquement, lors de l'utilisation du létrozole 2,5 mg à 5 mg par jour du jour trois à sept du cycle menstruel, le médicament devrait être éliminé de l'organisme entre les jours 17 et 21 du cycle menstruel.

Le clomiphène, pour sa part, possède un isomère qui persiste plusieurs semaines dans l'organisme, ce qui produit un effet anti-oestrogénique qui persiste au-delà du prochain cycle d'administration<sup>(16)</sup>.

### Tératogénicité :

La compagnie Novartis a évalué la toxicité chez le fœtus en administrant à des rates des doses orales quotidiennes de 0,003, 0,01 ou de 0,03 mg/kg du sixième au 17<sup>ième</sup> jour de la gestation. Une hausse de l'incidence des malformations fœtales chez les animaux a été observée. La compagnie ne statue pas s'il s'agit d'une conséquence indirecte de l'inhibition de la biosynthèse des oestrogènes ou d'un effet direct du médicament<sup>(13)</sup>. En octobre 2005, Biljan et coll. ont présenté le résumé d'une étude comparant 150 naissances de mère ayant reçu le létrozole pour l'induction de l'ovulation à 36 050 naissances à faible risque<sup>(2)</sup>. L'incidence de malformations prises dans leur ensemble n'était pas différente entre les deux groupes ( $p = 0,25$  ; IC95% 0,78-4,71). L'incidence de malformations locomotrices ( $p = 0,0005$  ; IC95% 2,64-27,0) et l'incidence d'anomalies cardiaques ( $p = 0,0006$  ; IC95% 3,30-58,1) étaient plus élevées dans le groupe de nouveau-nés dont la mère avait utilisé le létrozole. Par contre, les auteurs ne mentionnent pas que ces rares malformations surviennent une fois sur 1500 naissances. La survenue d'une de ces malformations dans un petit groupe de 150 nouveau-nés surestime sa fréquence. Les chercheurs ont aussi démontré que le groupe constitué des 150 bébés avait un plus petit poids à la naissance ( $p = 0,002$  ; IC95% 11,3-136,6)<sup>(2)</sup>. L'âge moyen des patientes ayant pris le létrozole était de 35,2 ans, soit cinq ans de plus que le groupe contrôle. Aussi, le groupe contrôle n'avait pas de problèmes de fertilité et présentait moins de diabète gestationnel. Théoriquement, le létrozole pris avant l'ovulation serait éliminé de l'organisme d'une femme enceinte avant la fin de

la blastogenèse, soit la période régie par la loi du « tout ou rien »<sup>(17)</sup>. Il n'y aurait donc pas d'effets toxiques directs du médicament sur le fœtus. En ce qui concerne le clomiphène, une étude publiée en 1983 a démontré que sur 1034 grossesses induites par cette molécule, 2,3 % des enfants présentaient une malformation visible. Les enfants nés du groupe contrôle avec ovulation spontanée en présentaient 1,7 %. Les auteurs ont conclu que le clomiphène n'induisait pas d'effets tératogènes<sup>(18)</sup>. Il est difficile de conclure que le létrozole, éliminé avant le 15<sup>e</sup> jour, de la grossesse puisse produire des effets tératogènes en sachant que le clomiphène est sécuritaire malgré sa très longue demi-vie.

### Conclusion :

Le létrozole est un des représentants de la classe des inhibiteurs sélectifs de l'aromatase qui offre des résultats avantageux comme traitement de l'infertilité chez la femme par rapport au clomiphène. Le létrozole possède une courte demi-vie, n'a pas d'effets négatifs sur l'endomètre et induit moins de grossesses multiples. Les résultats controversés de l'étude de Biljan et coll. remettent en question l'utilisation non officielle du létrozole avant l'ovulation compte tenu de l'augmentation possible du risque de malformations congénitales. Pourtant, sur le plan théorique, rien ne nous laisse croire que le létrozole pourrait avoir un effet toxique sur le fœtus lorsqu'il est utilisé du jour trois à sept du cycle menstruel. La molécule est administrée avant l'ovulation et est éliminée de l'organisme de la mère avant la période critique où le risque de malformations est le plus élevé. L'utilisation du létrozole en clinique devrait tout de même être suspendue jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles pour confirmer ou non les résultats de Biljan et coll.

**Rédigé par :**

Martine Toutant, résidente en pharmacie au CHUQ (CHUL).

**Révisé par :**

Éric Proulx, pharmacien au CHUQ (CHUL).  
Dr Rodolphe Maheux, professeur titulaire au département d'obstétrique-gynécologie de l'Université Laval.

**Références :**

- 1) Novartis Pharma Canada Inc. Renseignements importants approuvés par Santé Canada sur l'innocuité du Femara (létrozole) [consulté en ligne le 19 janvier 2006 ] Disponible: URL: <http://www.novartis.ca>
- 2) Biljan MM, Hemmings R et Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins [résumé] *Fertil Steril* 2005.
- 3) Case AM. Infertility evaluation and management. Strategies for family physicians. *Can Fam Physician* 2003; 49 :1465-72.
- 4) UpToDate. Overview of treatment of female infertility. [consulté en ligne le 19 janvier 2006 ] Disponible: URL: <http://www.uptodate.com>.
- 5) Kristner R. Induction of ovulation with clomiphene citrate (clomid). *Obstet Gynecol Surv* 1965; 20:873-900.
- 6) Garcia J, Jones GS et Wentz AC. The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1977; 28:707-17.
- 7) Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL et coll. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59:532-8.
- 8) Mitwally MF et Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation:future avenues for infertility management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:255-63.
- 9) Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W et coll. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006; 85(1):161-3.
- 10) Mitwally MF, Biljan MM et Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):381-6.
- 11) Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D et coll. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril* 2005;83(1):110-5.
- 12) Adashi EY. Clomiphene citrate:mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984; 42:331-44.
- 13) Novartis Pharma Canada inc. FEMARA<sup>MD</sup> comprimés 2,5mg, Renseignements Posologiques [consulté en ligne le 9 février 2006 ] Disponible: URL: <http://www.novartis.ca>
- 14) Syme MR, Paxton JW et Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(8): 487-514.
- 15) Klasco RK (Ed):DRUGDEX® System. Thomson micromedex, Greenwood Village, Colorado (Édition expire [03/2006])
- 16) Young SL, Opsahl MS et Fritz MA. Serum concentrations of enclomiphene and zuclophene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. *Fertil Steril* 1999;71:639-44.
- 17) Thürmann PA et Steioff A. Drug treatment in pregnancy. *Inter J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(5):185-91.
- 18) Kurachi K, Aono T, Minagawa J et coll. Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation. *Fertil Steril* 1983; 40(2):187-9.
- 19) Mitwally MF et Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75(2):305-9.
- 20) Mitwally MF et Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18(8):1588-97.
- 21) Al-Fozan H, Al,Khadouri M, Seang Lin Tan et coll. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82(6):1561-3.
- 22) Mitwally MF et Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotrophin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(6):406-15.

Tableau I: Études disponibles sur le létrozole (Femara <sup>MD</sup> ) comme traitement de l'infertilité chez la femme				
Études	Population et objectifs	Traitement	Résultats	Conclusion des auteurs
Mitwally MF et coll. <sup>(19)</sup>  "Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate"  Étude prospective (2001)	n = 22 patientes  <b>Groupe 1</b> : 12 patientes infertiles sans ovulation souffrant du SOP. <b>Groupe 2</b> : 10 patientes avec ovulation et infertilité inexplicée (7), facteur d'infertilité masculine (2) et endométriose (1)  <b>Objectif</b> : Présenter une expérience préliminaire sur l'utilisation du létrozole chez un groupe de femmes n'ayant pas eu d'ovulation ou ayant subi des effets négatifs sur l'endomètre suite à un traitement au CC.	Toutes les patientes ont reçu du CC 50 à 100 mg/j pour 5 jours à partir du jour 3 ou 5 du cycle menstruel (33 cycles au total)  Au moins 2 mois après le dernier cycle de CC, toutes les patientes ont reçu :  Létrozole 2,5 mg die du jour 3 à 7 du cycle menstruel  hCG 10 000 UI SC si au moins un follicule mature ≥ 2 cm se développe	<b>Groupe 1</b> (n = 12) Ovulation 9/12 Grossesse 2/12  <u>Variables</u> Épaisseur Endomètre (cm)  Follicules 1,5 cm E <sub>2</sub> (pmol/L)  <b>Groupe 2</b> (n = 10) Ovulation 10/10 Grossesse 1/10  <b>G1</b> <u>Lét CC</u> 0,81 0,62*  2,1 1,9  962 1638*  <b>G2</b> <u>Lét CC</u> 0,89 0,5*  2,3 2,5  719 3003*	L'administration du létrozole est efficace pour induire l'ovulation lors d'infertilité sans ovulation et pour augmenter le nombre de follicules lors d'infertilité avec ovulation. Le létrozole ne semble pas causer d'effets négatifs sur l'endomètre comme le font fréquemment les anti-oestrogènes (CC).
Mitwally MF et coll. <sup>(20)</sup>  "Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility" <sup>(20)</sup>  Étude prospective non randomisée (2003)	n = 110 patientes avec ovulation présentant soit une infertilité inexplicée ou un faible facteur d'infertilité masculine et utilisant la SOC avec injection de gonadotrophine et insémination intrautérine  <b>Objectifs</b> : Vérifier l'hypothèse que l'utilisation du létrozole en combinaison avec la FSH pourrait diminuer la dose de gonadotrophine nécessaire pour la SOC comme le fait la combinaison CC-FSH lorsqu'il est comparé à la FSH seule.	<b>Groupes</b> : <b>1)</b> n = 36 Létrozole 2,5 mg die jour 3 à 7 du cycle menstruel + FSH 50-150 UI die du jour 7 jusqu'à l'injection hCG 10 000 UI <b>2)</b> n = 18 CC 100 mg die jour 5 à 9 du cycle menstruel + FSH 50-150 UI die du jour 5 jusqu'à l'injection hCG 10000 UI <b>3)</b> n = 56 FSH 50-225 UI die du jour 3 jusqu'à l'injection hCG 10000 UI	<u>Dose totale FSH/cycle</u> : ↓ létrozole + FSH et CC + FSH versus FSH seul* létrozole + FSH versus CC + FSH (NS)  <u>Follicules &gt;1.8 cm / [LH] / jour hCG</u> Aucune différence dans les 3 groupes  <u>Taux de grossesses</u> Létrozole + FSH (22,2%) et FSH seul (18,7%) versus CC + FSH (11,1%)*  <u>[E<sub>2</sub>] phase folliculaire / [E<sub>2</sub>] jour hCG / [E<sub>2</sub>] follicule mature</u> ↓ létrozole + FSH vs 2 autres groupes*  <u>Épaisseur de l'endomètre</u> Létrozole + FSH vs FSH seul (NS) ↓ CC + FSH vs FSH seul* ↓ CC + FSH vs létrozole + FSH*	Le létrozole diminue la dose requise de FSH pour la SOC tout comme le CC, mais sans les effets anti-oestrogéniques indésirables que l'on peut parfois observer avec l'utilisation du CC.
<b>Notes</b> * : p < 0,05; NS : non statistiquement significatif; CC : clomiphène; [ ] : concentration; E <sub>2</sub> : œstrogène, FSH : hormone folliculostimulante, SOP : syndrome des ovaires polykystiques, LH : hormone lutéinisante, SOC : stimulation ovarienne contrôlée, hCG : hormone chorionique gonadotrophique.				

**Tableau I: Études disponibles sur le létrazole (Femara<sup>MD</sup>) comme traitement de l'infertilité chez la femme (suite)**

Études	Population et objectifs	Traitement	Résultats	Conclusion des auteurs
Al-Fozan H et coll. <sup>(21)</sup>  "A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation"  Étude prospective randomisée (2004)	n = 154 patientes (238 cycles) avec infertilité ≥ 1 an  <b>Objectif</b> : Comparer les effets du létrazole 7,5 mg et du CC 100 mg chez les femmes ayant une superovulation et une insémination intrautérine	<b>Groupes :</b> <b>1)</b> n = 74 (115 cycles) Létrazole 7,5 mg die jour 3 à 7 du cycle menstruel  <b>2)</b> n = 80 (123 cycles) CC 100 mg die jour 3 à 7 du cycle menstruel  Aux 2 groupes : hCG 10 000UI IM si follicule ≥ 1,8 cm et insémination intrautérine 24 à 48h plus tard	<u>Nombre total de follicules</u> NS  <u>Épaisseur de l'endomètre</u> NS  <u>Taux de grossesse par cycle</u> Létrazole 11,5% CC 8,9%  <u>Taux d'avortement spontané</u> Létrazole 0/11 (2 grossesses ectopiques) CC 4/11 (36,7%)	La superovulation combinée à l'insémination intrautérine avec le létrazole et le CC sont associés à des taux de grossesse comparables, mais le taux d'avortement spontané est plus élevé avec le CC. La dose idéale de létrazole reste indéterminée, donc d'autres études seront nécessaires.
Mitwally MF et coll. <sup>(22)</sup>  "Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation"  Étude non randomisée (2004)	n = 443 patientes <b>Groupes à l'étude</b> : n = 26 syndrome ovaire polykystiques n = 63 infertilité avec ovulation <b>Groupes contrôle</b> : n = 46 syndrome ovaire polykystiques n = 308 infertilité avec ovulation  <b>Objectifs</b> : Comparer l'utilisation du létrazole + FSH à la FSH seule pour l'hyperstimulation ovarienne contrôlée chez les patientes avec syndrome ovaire polykystiques ou infertilité avec ovulation.	<b>Groupes à l'étude</b> : Létrazole 2,5 mg die du jour 3 à 7 du cycle menstruel + FSH 50-150 UI die du jour 7 jusqu'à injection hCG 10000 UI  <b>Groupes contrôle</b> : FSH 50-150 UI die du jour 3 du cycle menstruel jusqu'à l'injection hCG 10000 UI	<u>Insémination intrautérine annulée (follicule &gt;6 ou &lt;1 ou autres raisons)</u> létrazole + FSH < FSH seul*  <u>Dose FSH nécessaire</u> Létrazole + FSH < FSH seul*  <u>[E<sub>2</sub>]jour hCG / [E<sub>2</sub>] par follicule</u> létrazole +FSH < FSH seul*  <u>Épaisseur de l'endomètre</u> NS	L'inhibition de la synthèse de l'œstrogène par le létrazole produit une rétroaction négative qui résulte en une sécrétion endogène augmentée de FSH. L'accumulation d'androgènes pourrait augmenter la sensibilité folliculaire à la FSH.
Cortinez A et coll. <sup>(10)</sup>  "Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients"  Étude prospective non randomisée (2005)	n = 8 patientes avec ovulation et infertilité inexplicée  <b>Objectifs</b> : Évaluer la réponse clinique et la morphologie de l'endomètre durant l'implantation lors d'une hyperstimulation ovarienne induite par le letrozole chez les femmes infertiles, mais qui ovulent.	Toutes les patientes ont eu :  - un cycle contrôle - létrazole 5 mg die jour 3 à 7 du cycle menstruel suivant	Résultats comparés aux valeurs du cycle spontané : <u>Nombre de follicules ovulatoires</u> Doublé durant le cycle avec létrazole  <u>Diamètre folliculaire maximal</u> Létrazole > cycle spontané*  <u>Épaisseur endomètre</u> NS  <u>Profil endocrinien au jour 7</u> ↑ LH, androgène et testostérone avec létrazole*	Le létrazole induit une hyperstimulation ovarienne modérée chez les patientes infertiles avec ovulation avec des niveaux similaires d'œstrogènes et des niveaux plus élevés de progestérone 7 jours post-ovulation comparé à un cycle spontané. Ceci produit un endomètre d'histologie normale avec développement de pinopodes, considéré comme un marqueur positif de la réceptivité de l'endomètre.

**Notes \*** : p < 0,05; NS : non statistiquement significatif; CC : clomiphène; [ ] : concentration; E<sub>2</sub> : œstrogène, FSH : hormone folliculostimulante, SOP : syndrome des ovaires polykystiques, LH : hormone lutéinisante, SOC : stimulation ovarienne contrôlée, hCG : hormone chorionique gonadotrophique.