

Citrate de clomiphène : Pérennité d'un médicament éprouvé

Timothy Rowe, MB BS, FRCSC

Rédacteur en chef

De toute évidence, rien ne bat l'expérience. Les praticiens d'aujourd'hui peuvent en effet tirer profit de l'expérience de ceux qui les ont précédés.

Songez au travail effectué par les docteurs Stein et Leventhal, résumé dans leur article intitulé « *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries* », lequel a été présenté dans le cadre d'une réunion de la *Central Association of Obstetricians and Gynecologists* à La Nouvelle-Orléans en novembre 1934¹. Dans cet article, ils décrivent le cas de sept jeunes femmes, dont quatre se plaignaient principalement de « stérilité et d'aménorrhée », tandis que les autres présentaient une combinaison d'aménorrhée, de règles irrégulières, de pilosité anormale et de douleurs abdominales basses.

Beaucoup de temps et d'efforts (et, sans doute, de questionnements) doivent avoir été consacrés à la prise en charge clinique de ces femmes. Chacune d'entre elles avaient fait l'objet d'un examen radiographique, mis en œuvre à la suite de l'instauration d'un pneumopéritoine transabdominal ou transutérin, afin de permettre une certaine visualisation des ovaires et des autres structures pelviennes. D'entrée de jeu, leur prise en charge avait fait appel à des injections de « préparations d'hormones œstrogéniques . . . présumées être plus ou moins puissantes »; cependant, en bout de ligne, ces sept femmes ont dû subir une chirurgie. Ces interventions chirurgicales ont été décrites comme étant des résections cunéiformes, et ce, bien que les auteurs aient reconnu qu'ils avaient en fait réséqué une partie équivalant à la moitié jusqu'au trois quarts de chaque ovaire, le tout étant suivi d'une suture du hile au moyen du « catgut le plus fin ». À la suite de l'opération, toutes les femmes ont obtenu des cycles réguliers et apparemment ovulatoires; de plus, deux d'entre elles avaient (au moment de la publication) réussi à tomber enceintes.

Il est intéressant de comparer cela à la façon dont ces femmes seraient prises en charge de nos jours, si, bien sûr, elles ne se laissaient pas tenter par l'établissement de leur propre diagnostic et la mise en œuvre de leur propre traitement au moyen de ressources consultées dans Internet. Elles seraient peu enclines à s'exposer à la douleur et à l'incertitude de l'induction d'un pneumopéritoine ou aux dangers de la laparotomie menée sous anesthésie générale. En fonction de leurs intentions en ce qui a trait à la grossesse et à la contraception, il est peu probable que les femmes présentant une aménorrhée et des symptômes d'hyperandrogénie subissent plus qu'une veinopuncture (aux fins de certains dosages hormonaux) et peut-être une échographie endovaginale avant qu'un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ne soit établi et qu'un traitement ne fasse l'objet d'une discussion. Dans la grande majorité des cas, un tel traitement serait de nature médicale plutôt que chirurgicale. Les risques associés à ces traitements sont minimes et bien connus. Lorsque ces femmes souhaitent obtenir une grossesse, la norme a été pendant 30 ans de leur offrir un traitement au citrate de clomiphène.

Ce médicament à la résilience et à l'efficacité impressionnantes est en fait utilisé pour déclencher l'ovulation depuis 1965². Bien que, initialement, les chercheurs aient cru qu'il présentait le potentiel d'inhiber la fertilité (puisque son action clinique est en grande partie antiœstrogénique), il s'est par la suite avéré que ce médicament présentait un réel potentiel de déclenchement de l'ovulation chez les femmes anovulatoires. Des essais randomisés comparant le traitement au clomiphène à un placebo ou à l'absence de traitement chez des femmes présentant une oligo-ovulation et une infertilité ont indiqué que la probabilité d'ovulation connaissait une hausse frisant le septuple et que le taux de grossesse par cycle de traitement plus que triplait³.

Ainsi, chez les femmes présentant un SOPK, le traitement au clomiphène entraîne une hausse du potentiel de

conception. Cependant, les femmes présentant un SOPK connaissent également des taux plus élevés que la moyenne de perte de grossesse précoce⁴, de complications dans les derniers stades de la grossesse⁵ et d'obésité⁶, ce qui mène à la conclusion frustrante que le déclenchement de l'ovulation n'affecte en rien la cause fondamentale de la pathologie en question. L'admission de l'existence, chez les femmes présentant un SOPK, d'une résistance insulínique considérable qui ne dépend pas de l'obésité, des modifications de la composition corporelle et de l'altération de la tolérance au glucose⁷, et du fait que la résistance insulínique associée au SOPK semble être imputable à une anomalie du récepteur de l'insuline ou de la transduction de signal post-récepteur⁸ a laissé entrevoir la possibilité que le SOPK soit essentiellement un syndrome métabolique fondé sur une sensibilité réduite à l'insuline. Nous ne savons toujours pas si tel est le cas, en partie parce qu'il n'existe aucun ensemble de critères diagnostiques universellement reconnu dans le cas du SOPK. Bien que la plupart des chercheurs nord-américains utilisent les critères d'hyperandrogénie, d'oligo-ovulation et d'exclusion des troubles connus des *National Institutes of Health* (1990), de nombreux autres font appel aux critères de Rotterdam (2003), lesquels nécessitent la présence de deux des éléments suivants : oligo-ovulation ou anovulation, symptômes cliniques ou biochimiques d'hyperandrogénie et démonstration échographique de la présence d'ovaires polykystiques (en présumant que les autres causes ont été écartées)⁹. Ce manque de certitude n'a cependant pas empêché bon nombre de chercheurs et de fournisseurs de soins primaires de traiter les femmes présentant un SOPK au moyen d'insulínosensibilisants, tels que la metformine.

Quoi qu'il en soit, en ce qui concerne l'infertilité, il semble que le clomiphène constitue toujours le traitement à privilégier. Dans le cadre d'une étude randomisée multicentrique portant sur le traitement à la metformine et au citrate de clomiphène (ou à une combinaison des deux) chez 626 femmes présentant un SOPK et une infertilité, les femmes traitées à la metformine pour une période allant jusqu'à six mois présentaient un taux de naissance vivante de 7,2 %, tandis que chez les femmes traitées au clomiphène, ce taux était de 22,5 %, soit une différence grandement significative¹⁰. Les utilisatrices de metformine connaissaient un plus grand nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux, mais ne présentaient aucun cas de grossesse multiple; le taux de grossesse multiple chez les femmes prenant seulement du clomiphène était de 6 %. Les résultats de cette étude démontrent clairement que les femmes présentant un SOPK qui souhaitent une grossesse et qui cherchent à obtenir un traitement devraient d'abord se voir offrir du clomiphène.

Néanmoins, l'écart persistant entre les taux d'ovulation et les taux de grossesse chez les femmes anovulatoires traitées au clomiphène a toujours contrarié les cliniciens et les chercheurs cliniques. Cet écart est habituellement attribué à l'effet anti-œstrogénique relativement prolongé du clomiphène, tout particulièrement dans l'endomètre¹¹, et ce, bien que d'autres facteurs puissent être mis en cause. L'effet du clomiphène sur l'endomètre a été l'une des principales raisons qui a motivé la recherche d'agents anti-œstrogéniques n'exerçant aucun effet atrophique sur l'endomètre ou ayant une demi-vie de courte durée. Cette recherche a donné lieu au lancement du létrozole (un inhibiteur de l'aromatase) pour le déclenchement de l'ovulation. Jusqu'à présent, le létrozole présente une efficacité semblable à celle du citrate de clomiphène pour ce qui est de l'obtention d'une grossesse tant chez les femmes anovulatoires¹² qu'ovulatoires¹³. Cependant, des préoccupations persistent quant à l'innocuité fœtale du létrozole.

Dans le présent numéro, le Dr Rachel Forman et ses collègues décrivent l'histoire du recours au létrozole pour le déclenchement de l'ovulation tant chez les femmes ovulatoires qu'anovulatoires, ainsi que la controverse entourant l'innocuité relative du létrozole et du citrate de clomiphène pour le fœtus. En fonction des résultats qu'ils ont obtenus, ils en arrivent à la conclusion que l'utilisation du létrozole pour déclencher l'ovulation ne semble pas accroître le risque d'anomalies fœtales et n'affecte en rien le poids de naissance.

Ainsi, il semble que le citrate de clomiphène compte dorénavant un aspirant viable au titre de médicament à privilégier pour la prise en charge primaire de l'infertilité anovulatoire; à tout le moins, le létrozole constitue une solution de rechange potentiellement efficace lorsque le traitement au clomiphène échoue. Le clomiphène, quant à lui, compte 40 années d'utilisation clinique en légitimant l'efficacité. Compte tenu de la prédominance de la médecine factuelle à notre époque, voilà qui constitue une base très rassurante.

RÉFÉRENCES

- Stein IF, Leventhal ML. « Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 29, 1935, p. 181–91.
- Kistner RW. « Induction of ovulation with clomiphene citrate », *Obstet Gynecol Surv*, n° 6, le 20 déc. 1965, p. 873–900.
- Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. « Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhea », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 2, 2000, CD000056.
- Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. « Influence of serum luteinizing hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome », *BMJ*, vol. 297, 1988, p. 1024–6.

5. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. « A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome », *Hum Reprod Update*, vol. 12, 2006, p. 673–83.
6. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. « Obesity and polycystic ovary syndrome », *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 65, 2006, p. 137–45.
7. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. « Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome », *Diabetes*, vol. 38, 1989, p. 1165–74.
8. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. « Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome », *Diabetes*, vol. 41, 1992, p. 1257–66.
9. Azziz R. « Diagnosis of polycystic ovary syndrome: the Rotterdam criteria are premature », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, 2006, p. 781–5.
10. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA et coll. « Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome », *N Engl J Med*, vol. 356, 2007, p. 551–66.
11. Palomba S, Russo T, Orio F, Falbo A, Manguso F, Sammartino A et coll. « Uterine effects of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study », *Hum Reprod*, vol. 21, n° 11, 2006, p. 2823–9.
12. Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. « Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial », *Fertil Steril*, vol. 86, 2006, p. 1447–51.
13. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. « A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation », *Fertil Steril*, vol. 82, 2004, p. 1561–3.