

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et obstétrique**

—  
**Tome XXX  
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2006*

# La stimulation ovarienne en cas de syndrome des ovaires polykystiques

S. CHRISTIN-MAITRE \*  
(Paris)

## INTRODUCTION

En France, un couple sur six consulte pour des difficultés à concevoir. Parmi ces couples, 3% sont stériles, les 97% restants sont infertiles avec une forte probabilité de concevoir au cours de l'année suivante. Parmi les causes d'hypofertilité, l'anovulation ou la dysovulation sont impliquées dans 20 à 35% des cas [1, 2]. Le citrate de clomiphène (CC), prescrit depuis 1962, est le traitement de première intention des femmes appartenant au groupe II de la classification de l'OMS des dysovulations. Il induit une ovulation chez 60 à 85% des cycles et une fertilité dans 40 à 60% des femmes, sur une période cumulative de 9 mois. Une nouvelle étape dans la prise en charge de l'infertilité des femmes avec un SOPK, est l'utilisation de la metformine. L'étape suivante est l'induction de l'ovulation par les gonadotrophines. Le but de cette stimulation est d'obtenir une mono-ovulation ou une stimulation pauci-folliculaire.

\* Service d'Endocrinologie de la Reproduction – Université Pierre et Marie Curie – UPRESS 1533 – Hôpital Saint-Antoine – AP-HP – 75012 PARIS

## À QUEL MOMENT FAUT-IL MODIFIER LE TRAITEMENT D'INDUCTION DE L'OVULATION ?

Par définition, une patiente est dite «résistante au CC», lorsqu'elle n'ovule pas après 6 à 9 cycles de traitement. Cependant, la définition des patientes «résistantes au CC» varie selon les pays. Adashi et al. retiennent comme définition, un échec d'ovulation avec une dose de 200 mg/jour pendant 5 jours. En Angleterre, les recommandations pour la prise en charge clinique ou NICE (*United Kingdom National Institute for Clinical Excellence*) proposent l'absence d'ovulation après la prise de 150 mg de citrate de clomiphène [3]. Selon les différentes études, le pourcentage de femmes «résistantes» est compris entre 15 et 40 % des femmes avec un SOPK [4, 5].

## QUELLES PRÉCAUTIONS AVANT DE DÉBUTER UN TRAITEMENT INDUCTEUR DE L'OVULATION ?

En cas de surcharge pondérale, une perte de poids initiale est nécessaire, avec une prise en charge diététique. En effet, l'étude de Clark et al., a montré qu'un programme intensif hebdomadaire induit en 6 mois une perte de poids en moyenne de 10,2 kg/m<sup>2</sup>. Dans cette étude, soixante des soixante-sept patientes ont rétabli une ovulation et 52 ont débuté une grossesse en l'absence de traitement ajouté [6]. La perte de poids permet de réduire l'insulinémie, l'hyperandrogénie et augmente le taux de SHBG (*Sex Hormone binding globulin*), protéine porteuse des androgènes. Une réduction du poids de 5 à 10 % du poids corporel permet de rétablir l'ovulation dans 55 à 100 % des cas.

## LE TRAITEMENT PAR METFORMINE PEUT-IL REPRÉSENTER LA DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT ?

La metformine est une molécule qui augmente la sensibilité à l'insuline, et donc diminue la synthèse d'androgènes, augmente le taux de SHBG ce qui permet une diminution des taux circulants d'andro-

gènes. Elle est couramment utilisée en cas de diabète de type 2 sous forme de comprimés à 500 ou 850 mg, trois fois par jour. Son principal effet secondaire est une intolérance digestive à type de diarrhée. Vu le faible coût de la molécule, elle est de plus en plus proposée chez les femmes avec un SOPK avant de passer aux gonadotrophines. L'association de metformine et de citrate de clomiphène augmente le taux d'ovulation par rapport à l'utilisation de metformine seule (76 *versus* 41 %). Une étude Cochrane en 2003 a permis de donner comme conclusion que la metformine est un traitement efficace pour améliorer l'ovulation des femmes avec un SOPK [7]. Cependant, les effets à long terme de cette molécule restent encore mal étudiés. D'autre part, comme l'insulinorésistance est présente dans seulement 50% des cas de SOPK, il serait utile de connaître les facteurs de réponse au traitement. Plusieurs études ont montré que ni le taux de glycémie, ni le taux d'insulinémie à jeun sont susceptibles de prédire la réponse à la metformine sur l'ovulation. Il est nécessaire de rappeler que ce traitement n'a pas d'AMM en France.

## EN CAS DE STIMULATION PAR LES GONADOTROPHINES, QUELS TYPES DE GONADOTROPHINES UTILISER ?

Les gonadotrophines recombinantes et/ou les gonadotrophines urinaires purifiées peuvent être utilisées dans les protocoles de stimulation des SOPK. Les taux de grossesses sont similaires avec les deux types de traitement.

## À QUEL MOMENT DU CYCLE ADMINISTRER LES GONADOTROPHINES, PENDANT COMBIEN DE JOURS ET À QUELLE DOSE ?

Il existe schématiquement deux types de stimulation par les gonadotrophines : le protocole de type *step-up* avec une élévation progressive de la FSH lors de la stimulation et le protocole *step-down* qui essaie de reproduire la fenêtre physiologique de FSH lors de la phase folliculaire. Les traitements sont classiquement débutés au deuxième jour du cycle spontané ou induit par 10 jours de progestérone. Les

gonadotrophines sont administrées de manière quotidienne. Les doses de départ de la stimulation (150 UI de FSH) ont été progressivement diminuées ces dernières années, au profit des protocoles dits «*low-dose*» qui débutent à des doses faibles de 37,5, 50 ou 75 UI par injection.

Dans le **protocole *step-up***, l'élévation des doses de FSH est très progressive, initialement tous les 14 jours. Cet intervalle a été réduit dans certaines études à 7 jours. En cas d'absence de follicule supérieur à 10 mm et de taux d'estradiol inférieur à 80 pg/ml à J14 (ou J7), une augmentation de dose d'une demi-ampoule est justifiée avec un contrôle 7 jours plus tard et une augmentation progressive jusqu'à l'obtention d'un follicule mature. Un maximum de 225 U/jour ne doit pas être dépassé [8].

Dans le **protocole *step-down***, une dose initiale de 150 UI est administrée et ensuite diminuée de 37,5 UI tous les 3 jours dès qu'un follicule de 10 mm est visible sur l'échographie [9]. Van Santbrink et al. ont suggéré d'utiliser un protocole de type *step-up* lors de la première tentative pour identifier la dose nécessaire, puis un protocole de type *step-down* avec une dose de 37,5 UI au-dessus de la dose du protocole *step-up* nécessaire pour obtenir une folliculogénèse.

Une étude comparative multicentrique a montré que les taux d'hyperstimulations et d'annulations sont plus élevés lors de l'utilisation du protocole *step-down* par rapport au protocole *step-up* [10]. Ce dernier est plus facile à manier, même si la durée de stimulation est plus élevée dans le groupe *step-up*. Dans cette étude la durée était de  $15,2 \pm 7$  jours dans le protocole *step-up* versus  $9,7 \pm 3,1$  jours dans le protocole *step-down*.

## QUELS SONT LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT PAR GONADOTROPHINES ?

Un développement folliculaire survient dans 40 à 60% des cycles de stimulation. Le taux cumulatif de grossesses est de 30 à 40% sur 3 cycles de traitement ou 50 à 75% sur un an de traitement selon les études et les populations de patientes traitées.

## QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DE LA STIMULATION ?

Les deux principaux effets secondaires de la stimulation ovarienne en cas de SOPK sont l'hyperstimulation et un taux de grossesses multiples trop élevé [11]. De plus, le taux de fausses couches est plus élevé que la moyenne des femmes en cas de SOPK.

## QUELS SONT LES FACTEURS PRONOSTIQUES DE RÉPONSE AU TRAITEMENT ?

Plusieurs modèles de prédiction de la réponse ont été établis. Les caractéristiques initiales susceptibles d'entraîner un développement multifolliculaire sont l'hyperandrogénie, un taux augmenté de LH, un nombre augmenté de follicules antraux. Les facteurs de bon pronostic de grossesse sont un âge plus jeune, un taux d'androgènes plus bas et un taux bas d'IGF1 [12]. Van Wely et al. ont montré qu'une oligoménorrhée, une durée d'infertilité plus faible et un taux bas d'androgènes sont des facteurs de bon pronostic pour une grossesse chez une femme avec un SOPK [13].

Il est bon d'autre part de retenir la notion de grossesse à risque chez les femmes avec un SOPK. En effet, une méta-analyse récente vient de montrer que les femmes avec un SOPK ont un risque relatif accru de diabète gestationnel (risque relatif de 2,94 avec IC 95 % 1,70 à 5,08), d'hypertension gravidique (RR 3,67), de pré-éclampsie et d'accouchement prématuré. Les complications néonatales sont plus élevées en particulier le transfert en unité de soins intensifs (risque relatif de 2,31 avec IC 95 % 1,25-4,26) et de mortalité périnatale (de 3 avec IC 95 % 1,03-9,21) [14].

## Bibliographie

1. Costello M, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1-13.
2. Nestler J, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 1998; 338: 1876-80.
3. National Collaborating Centre for Women's CSHNifCE. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG Press 2004.
4. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod* 1997; 3: 359-65.
5. Pritts E. Treatment of the infertile patient with polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 587-87.
6. Clark A, Thornley B, Tomlison L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.
7. Lord J, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
8. Franks S, Hamilton-Fairley D, Sagle M, Polson D, Kiddy D, Watson H, White D. Low-dose gonadotropin therapy in polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687: 301-4.
9. van Santbrink E, Donderwinkel PF, van Dessel TJ, Fauser BC. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 1048-53.
10. Christin-Maitre S, Hugues JN and Recombinant FSH study group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1626-31.
11. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004; 18: 773-88.
12. van Santbrink E, Fauser BC. Ovulation induction in normogonadotropic anovulation (PCOS). *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006; 20: 261-70.
13. van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PMM. Predicting ongoing pregnancy following ovulation induction with recombinant FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 1827-1832.
14. Boomsma C, 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* 2006; epub ahead of print 4th august.