

# Le citrate de clomiphène : quelle place en 2011 (pour qui, quand et comment) ?

P. MERVIEL<sup>1</sup>, E. LOURDEL<sup>1</sup>, R. CABRY<sup>2</sup>, V. BOULARD<sup>2</sup>,  
F. SCHEFFLER<sup>2</sup>, S. DUPOND<sup>2</sup>, G. BOURGET<sup>1</sup>, H. COPIN<sup>2</sup> \*  
(Amiens)

## Résumé

*Le citrate de clomiphène est le traitement inducteur de première intention, parfois après un amaigrissement, chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Ce traitement multiplie par 7 le taux d'ovulation et par 5 le taux de grossesse. On peut y associer de la progestérone (après l'ovulation), de la dexaméthasone (en cas de S-DHA élevé) ou un prétraitement par une pilule œstroprogestative. Dans l'infertilité idiopathique, le citrate de clomiphène n'a pas prouvé significativement son utilité.*

*Mots clés : citrate de clomiphène, syndrome des ovaires polykystiques, taux de grossesse, infertilité idiopathique*

\* CHU Amiens - Centre d'assistance médicale à la procréation - 124 rue Camille  
Desmoulins - 80054 Amiens cedex 01

1 - Service de gynécologie-obstétrique

2 - Laboratoire de biologie et médecine de la reproduction - Cytogénétique - CECOS

Correspondant : Merviel.Philippe@chu-amiens.fr

## Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Les troubles ovulatoires de la femme représentent 20 % des causes d'infertilité et peuvent être classés en 4 groupes selon l'OMS (Tableau 1). La stimulation ovarienne, et en particulier le citrate de clomiphène, constitue le traitement de ces troubles. La place du citrate de clomiphène en 2011 s'étend essentiellement pour les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires avec test au progestatif positif, groupe IIb de l'OMS (niveau de preuve 1) [1]. Cependant pour certains auteurs, il peut exister

Tableau 1 - Différents groupes OMS d'ovulation : aspect échographique, hormonal et réponse au test au progestatif

OMS Origine	Groupe I Centrale	Groupe IIa Idiop	Groupe IIb OPK	Groupe III IOP	
Test au progestatif	--	+	+	+	--
FSH/LH E2 /INH B Androgènes	Bas Bas Bas	FSH>LH N N	LH>FSH N ou élevés Élevés	Normal Élevé/bas N	Elevé Bas N
Échographie ovarienne	Normale OMF	Normale	OPK	Pauci folliculaire	

	ovaire NI	OPK	OMF	IOP
Taille	3 - 6 cm ≤	≥ 6 cm ≤	3 - 6 cm ≤	≤ 2,5 cm ≤
Nb de follicules	5-7 /ov.	≥10-15/ov	8-12/ov	≤ 4/ov
ovulation	oui	parfois	rare	non
Stroma	normal	hypertro	normal	diminué
Kyste fonctionnel	parfois	parfois	rare	possible
Endomètre	5-12 mm	N ou aug	≤ 5 mm	≤ 5 mm

Légendes : Idiop : idiopathique ; IOP : insuffisance ovarienne prématurée ; E2 : œstradiol ; INH B : inhibine B ; N ou NI : normal ; OMF : ovaire multifolliculaire ; IOP : insuffisance ovarienne prématurée ; Nb : nombre ; ov : ovaire ; hypertro : hypertrophié ; aug : augmenté

une place pour le citrate de clomiphène en cas de femme normo-ovulante (groupe IIa de l'OMS).

La prescription du citrate de clomiphène ne sera faite qu'après un bilan d'infertilité comprenant au minimum les dosages hormonaux en début de cycle (FSH, LH, œstradiol, prolactine, hormone anti-müllérienne - AMH pour certains), une échographie pelvienne (avec compte des follicules antraux), une hystérosalpingographie, un spermogramme et spermocytogramme et pour beaucoup un test post-coïtal de Hühner. L'un des principaux problèmes est le fait que ces examens essentiels du bilan initial ne sont pas toujours réalisés avant toute stimulation. Une étude rétrospective de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de Midi-Pyrénées [2] a montré que les dosages hormonaux et l'échographie pelvienne n'étaient réalisés que dans 50 % des cas avant la prescription de citrate de clomiphène, l'hystérosalpingographie dans 30 % et le spermogramme dans 40 %. Au bout de deux ans, ces taux atteignaient respectivement 66, 50 et 60 %. Il est à noter que dans 6,7 % des cas, aucun bilan n'était fait avant l'administration de citrate de clomiphène. Ces chiffres sont d'autant plus stupéfiants que les prescriptions étaient réalisées dans 90 % des cas par des gynécologues.

## I. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DU CITRATE DE CLOMIPHÈNE

Le citrate de clomiphène se présente sous forme de comprimés de 50 mg, par boîte de 5 au prix de 4,51 euros la boîte (remboursé à 65 %). Le tamoxifène, autre anti-œstrogène d'action centrale, peut être utilisé également dans cette indication d'induction d'ovulation. Il agit par une inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes au niveau hypothalamique, entraînant une élévation de la FSH responsable de la maturation folliculaire. La croissance folliculaire s'accompagne d'une augmentation de l'œstradiol, favorisant la survenue du pic de LH et la formation d'un corps jaune sécrétant. Les principaux effets secondaires sont les troubles visuels (2 % des cas, augmentant avec la dose reçue, et disparaissant en quelques jours ou semaines après l'interruption du citrate de clomiphène) dont la survenue impose l'arrêt définitif du traitement, l'insuffisance de la glaire cervicale et le retard de maturation endométriale.

Une diminution d'épaisseur et un retard de maturation endométriale d'environ 48 heures sont généralement observés lors des

biopsies en phase lutéale [3]. Il est malgré tout difficile d'apprécier l'impact exact de ce retard de maturation sur le taux de grossesse, néanmoins certains auteurs recommandent la prescription de progestérone au cours de la phase lutéale (après avoir déclenché l'ovulation ou vérifié celle-ci par une échographie). Pas de prescription systématique de citrate de clomiphène + progestérone à partir de J15 du cycle, comme cela est trop souvent vu...

L'effet sur la glaire des anti-œstrogènes est plus incertain. On admet qu'il touche environ 15 % des patientes traitées par le citrate de clomiphène. Pour améliorer la qualité du mucus cervical, une thérapeutique œstrogénique adjuvante pré-ovulatoire est généralement prescrite. Néanmoins, cette thérapeutique œstrogénique peut être gênante en perturbant la dynamique ovulatoire, et ce d'autant qu'elle est prescrite à fortes doses et pour longtemps. Les anti-œstrogènes tels le clomiphène ou le tamoxiphène ont une demi-vie longue d'environ 7 jours. Leurs mécanismes d'action consistent à soustraire les récepteurs œstrogéniques, à les maintenir à un niveau nucléaire et à empêcher leur resynthèse. Tout porte à croire qu'en période péri-ovulatoire, cet effet anti-œstrogénique est encore bien souvent prédominant au niveau cervical et que, quand bien même des œstrogènes sont donnés en grande quantité, leur action est inefficace vu l'absence de récepteurs disponibles. Diamond [4] compare deux groupes de patientes, les unes traitées par hMG et les autres par hMG + citrate de clomiphène, et remarque que le score cervical est significativement inférieur dans le second groupe alors même que le taux d'œstradiol y est nettement supérieur. Van der Merwe [5] note qu'un traitement par Prémairin durant les 7 jours pré-ovulatoires n'a aucun effet sur le mucus cervical de deux groupes, l'un recevant 50 mg de citrate de clomiphène durant 5 jours, l'autre 100 mg.

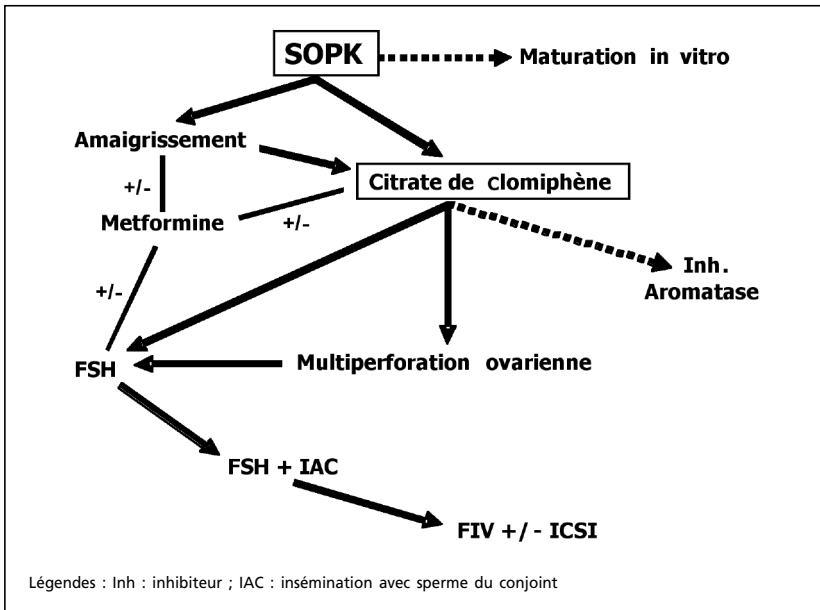
Afin de juger de cet effet anti-œstrogénique du citrate de clomiphène sur la glaire, nous pratiquons le plus souvent le test de Hühner au cours du 2<sup>e</sup> cycle sous citrate de clomiphène, le premier cycle de traitement nous permettant de connaître la durée du cycle sous cette thérapeutique et donc de programmer le test de Hühner 24 à 48 h avant la date présumée d'ovulation.

## II. PLACE DU CITRATE DE CLOMIPHÈNE DANS LE GROUPE IIB DE L'OMS

Le groupe IIB de l'OMS regroupe les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), endocrinopathie la plus fréquente chez les jeunes femmes, touchant 6 à 10 % de celles-ci et première cause de l'anovulation et de l'hirsutisme. Chez les patientes atteintes de SOPK après une croissance folliculaire initialement normale, celle-ci tend à s'arrêter au-delà de 10 mm et aucun follicule dominant n'est sélectionné. L'évolution folliculaire se fait alors vers l'atrésie et l'accumulation sous forme de microkystes. Sous stimulation ovarienne, du fait d'une hypersensibilité folliculaire à la FSH, les réponses sont caractérisées par le recrutement d'un nombre anormalement élevé de follicules matures, conduisant aux risques majeurs d'hyperstimulation clinique et/ou de grossesses multiples.

La prescription du citrate de clomiphène en cas de SOPK s'inclut dans la prise en charge globale de ce syndrome (Figure 1).

Figure 1 - Prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)



Les troubles du cycle du SOPK sont proportionnels à l'obésité, à l'hyperandrogénisme et l'hyperinsulinisme. En effet, il existe une conversion (corrélée au poids) de la D4 androstène dione en œstrone, une diminution de la SHBG (protéine porteuse des androgènes) qui entraîne une augmentation de la testostérone libre et de l'œstradiol et enfin, une sensibilité des cellules  $\beta$  du pancréas conduisant à l'hyperinsulinisme. L'amaigrissement, proposé en première intention aux femmes en surpoids ou obèses atteintes de SOPK, vise à réduire l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie, à augmenter la SHBG et à diminuer la production intra-ovarienne des androgènes. Un amaigrissement de 5 à 10 % du poids permet ainsi d'améliorer le profil hormonal, d'augmenter le taux de grossesse évolutive sous stimulation, de faciliter la surveillance des ovaires et de réduire les complications gravidiques (fausses couches spontanées, hypertension gravidique et dystocie). Cependant cet amaigrissement n'est pas facile à obtenir chez les femmes présentant un SOPK, du fait du caractère androgénique de l'obésité (répartition abdominale des graisses), des antécédents d'amaigrissement et de reprise du poids, et de l'anxiété de l'infertilité s'ajoutant au problème de poids. Le but est aussi d'obtenir une perte de poids durable dans le temps.

Pour parvenir plus rapidement à cet amaigrissement et pour combattre les effets de l'hyperinsulinisme, certains auteurs ont eu l'idée dès 1994 de traiter ces femmes en surpoids ou obèses atteintes de SOPK par la metformine, un biguanide antidiabétique. Dans l'étude de Velazquez [6], après 8 semaines de traitement par 1 500 mg/j de metformine chez 26 femmes anovulatoires (et dans 95 % des cas hirsutes), le profil hyperinsulinique et androgénique était significativement amélioré. En France, la metformine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du diabète non acidocétosique non insulino-dépendant de l'adulte (de type II), en particulier avec surcharge pondérale lorsque le régime prescrit n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique, mais pas pour la prise en charge du SOPK, ce qui n'empêche pas certains médecins de la prescrire dans cette indication.

Au décours de cet amaigrissement, plusieurs thérapeutiques peuvent être utilisées pour la stimulation de l'ovulation. Elles se distinguent par leur mode d'action :

- les unes ont pour but de stimuler les gonadotrophines endogènes : citrate de clomiphène et administration pulsatile de GnRH ;
- les autres font appel aux gonadotrophines exogènes, hMG et FSH.

Le citrate de clomiphène est le traitement inducteur de première intention du SOPK. Dans ce cas, il doit être utilisé à des doses progressivement croissantes, en commençant par 50 (voire 25) mg par jour pendant 5 jours, avec une augmentation jusqu'à 250 mg par jour (en particulier chez les obèses) et une durée de traitement de 10 jours, voire 21 jours en cas d'échec. Cette notion est très importante dans le cas du SOPK, car du fait de la longueur de la phase de sélection folliculaire, un arrêt trop précoce de l'inducteur aurait un effet néfaste sur la folliculogénèse.

La surveillance de la stimulation par citrate de clomiphène doit comporter, dans ce contexte de SOPK, des échographies folliculaires à J8 et J12, afin de ne pas méconnaître une hyperstimulation ovarienne (très peu fréquentes et le plus souvent modérées). La prise de la température corporelle et la présence ou non de glaire n'est pas suffisante. Selon la littérature, le citrate de clomiphène permet d'obtenir des taux cumulés d'ovulation de 60 à 80 % par patiente (odds ratio OR : 7,47 ; IC 95 % [3,24-17,23]), des taux de grossesse par cycle de 15 à 25 %, des taux de grossesse par patiente de 40 à 80 % (OR : 5,77 [1,55-21,48]) et des taux de grossesse multiple de 6 à 10 % (1 % de grossesses triples ou plus) (Tableau 2) [7]. Dickey [8] rapporte 20,4 % de grossesses cliniques chez 3 220 patientes dysovulatoires, avec un taux maximum

Tableau 2 - Résultats des méta-analyses concernant la prescription de citrate de clomiphène en cas de SOPK ou d'infertilité idiopathique

SOPK [7]	OR [IC 95 %]			
	Ovulation	Grossesse	G multiples	FCS
CC vs placebo	7,47 [3,24-17,23]	5,77 [1,55-21,48]		
CC vs TAM	1,49 [0,66-3,40]	0,94 [0,46-1,94]		0,37 [0,01-9,45]
CC + TAM vs CC	14,54 [0,67-316,6]	3,32 [0,12-91,6]		
CC + bromoc vs CC	1,33 [0,47-3,79]	0,98 [3,33-2,96]		
CC + DXM vs CC	14,65 [8,76-24,49]	9,46 [5,05-17,70]	7,71 [0,38-155,6]	
CC + OP vs CC	26,71 [4,91-145,3]	27,18 [3,14-235]	7,98 [0,39-163,3]	1 [0,06-16,97]
CC + hCG vs CC	3,48 [1,71-7,06]	1,18 [0,59-2,36]	2,21 [0,19-24,98]	0,70 [0,19-2,62]
Idiopathique [37]				
CC vs placebo/NT Avec IAC Sans IAC Sans IAC, avec hCG		2,4 [0,70-8,19] 1,03 [0,64-1,66] 1,66 [0,58-4,8]	1,01 [0,14-7,19]	0,71 [0,31-1,61]
Légendes : CC : citrate de clomiphène ; TAM : tamoxifène ; bromoc : bromocriptine ; DXM : dexaméthasone ; OP : pilule œstro-progestative ; hCG : hormone chorionique gonadotrope ; NT : non traité ; IAC : insémination avec sperme du conjoint				

de grossesses au cours des 5 premiers cycles traités. Un grand nombre de grossesses (autour de 75 %) sont obtenues avec des doses inférieures ou égales à 100 mg. Les grossesses gémellaires sont trois fois plus fréquentes lorsque le traitement est débuté avec des doses supérieures à 100 mg de citrate de clomiphène par 24 heures. Le taux de FCS est de 25 %, ce qui est comparable au taux que l'on observe lors des grossesses obtenues après résection cunéiforme sans traitement hormonal.

La différence observée entre le taux d'ovulation et le taux de grossesse pourrait être due à une augmentation importante des concentrations plasmatiques de LH, à l'origine d'une élévation du taux de fausses couches spontanées (FCS : 64 % si LH > 10 mUI/ml ; *versus* 12 % si LH < 10 mUI/ml) [9, 10]. Un prétraitement avec la progestérone (5 jours au cours du cycle précédent) est capable de moduler la pulsativité de la LH, réduisant ainsi les taux de LH et induisant une synthèse augmentée de FSH, ce qui a pour but de créer des conditions favorables à une ovulation par le citrate de clomiphène. Cependant, d'autres auteurs n'ont pas mis en évidence cette liaison entre taux de LH et FCS [11, 12]. Ainsi, Dickey [8] retrouve 19,4 % de FCS en cas de prescription de citrate de clomiphène contre 25,4 % au cours de grossesses spontanées ( $p < 0,05$ ), et Rai [13] confirme que le SOPK ou l'hyperandrogénie ne favorise pas le risque de FCS (60,9 % de naissances en cas de SOPK contre 58,5 dans la population générale). Branigan [14] propose, pour lutter contre l'hyperandrogénie, la prescription de deux cycles de pilule œstroprogestative (0,030 mg d'éthinyl-œstradiol et 0,15 mg de désogestrel pendant 42 à 50 jours) avant le citrate de clomiphène (100 mg/j du jour 5 à 9 du cycle), avec une amélioration significative des taux d'ovulation et de grossesse : respectivement OR : 26,7 ; IC 95 % [4,9-145,4] et 27,2 [3,1-235] par rapport à une prescription de citrate de clomiphène seule.

Par ailleurs, la moitié des patientes atteintes d'ovaires polykystiques ont un sulfate de dihydro-épi-androstérone (S-DHA) augmenté [15]. L'association au citrate de clomiphène de la dexaméthasone (2 mg par jour pendant 7 jours) permet de diminuer la sécrétion excessive de S-DHA (supérieure à 2 000 ng/ml [16]) et d'améliorer ainsi l'induction de l'ovulation (OR : 29,7 [14,4-60,9] pour l'ovulation et OR : 11,3 [5,3-24,1] pour le taux de grossesse). Si le S-DHA est supérieur à 5 000 ng/ml, la dexaméthasone employée seule permet l'obtention d'une ovulation une fois sur deux, ce qui est tout à fait comparable au Clomid employé seul chez les mêmes patientes. De même, Lobo [17] conseille l'association, en cas d'échec du citrate de clomiphène même à fortes doses, de dexaméthasone 0,5 mg/jour pour augmenter le taux d'ovulation.



Une hyperprolactinémie est retrouvée chez 14 % des femmes présentant les caractéristiques cliniques des ovaires polykystiques, ce qui pourrait rendre logique l'essai de la bromocriptine associée à d'autres inducteurs. En effet la prolactine a un effet sur la sécrétion de S-DHA, dont la production diminue parallèlement à la prolactinémie lors de l'association de bromocriptine. Parsanezhad [18] montre cependant une absence d'effet positif de cette prescription associée de bromocriptine sur les taux d'ovulation ou de grossesse : respectivement OR : 1,33 ; IC 95 % [0,47-3,79] et 0,98 ; IC 95 % [0,33-2,96].

En résumé, nous préconisons donc en cas de SOPK :

- de débiter l'administration de citrate de clomiphène à 25 mg/jour,
- de surveiller échographiquement ces femmes à J8 et J12,
- de ne pas administrer d'œstrogènes en pré-ovulatoire,
- de déclencher l'ovulation après une échographie montrant le nombre de la maturité des follicules ou de la constater,
- et d'administrer ensuite de la progestérone pour soutenir la phase lutéale.

Dans l'étude de Bigouroux [2], les progestatifs étaient prescrits dans 50 % des cas et les œstrogènes dans 30 % ; la moitié des femmes étaient surveillées par la courbe de température ; 30 % par une échographie et 9 % par un monitoring hormonal ; et seulement 2 % d'entre elles avaient eu un test de Hühner !

Les facteurs prédictifs d'absence d'ovulation au-delà de 150 mg/jour de citrate de clomiphène sont l'hyperandrogénie (en particulier le rapport testostérone/SHBG, c'est-à-dire le taux d'androgènes libres), la profondeur de l'aménorrhée, un index de masse corporelle (IMC) élevé et une hypertrophie du stroma ovarien [19]. De même, l'absence de conception sous citrate de clomiphène au-delà de 6 cycles est liée à l'âge de la femme et à l'aménorrhée [19].

### ***Place de la metformine par rapport au citrate de clomiphène***

Metformine *versus* citrate de clomiphène : Palomba [20] avait comparé la metformine (1 700 mg/j) au citrate de clomiphène (150 mg/j, 5 j) dans un groupe de femmes de poids normal ou obèses avec SOPK. Le taux d'ovulation était identique avec ces deux traitements (62,9 *versus* 67 %), mais le taux de grossesse évolutive était supérieur dans le groupe metformine : 15,1 *versus* 7,2 % avec des taux cumulatifs à 6 mois de 69 *versus* 34 % ( $p < 0,001$ ). Neveu [21] compare la metformine au citrate de clomiphène puis à l'association des deux après trois mois de metformine seule. De son étude il ressort que la metformine améliore significativement (75,4 *versus* 50 %) le taux d'ovulation par rapport au citrate de clomiphène (sans différence avec l'association des deux

traitements), mais n'augmente pas le taux de grossesse et leur évolution (fausses couches spontanées). La réponse à la metformine s'avère meilleure lorsque le taux d'androgènes (testostérone et D4 androstène dione) est bas. Il étudie le taux de grossesse en fonction du temps (jusqu'à plus de 12 mois) et remarque une diminution des taux de grossesse avec le temps pour le citrate de clomiphène, une stabilité avec la metformine et une augmentation jusqu'à 9 mois avec l'association des deux traitements.

Metformine et citrate de clomiphène : dans les méta-analyses de Lord [22] et de Kashyap [23], l'association metformine et citrate de clomiphène augmente le taux d'ovulation et le taux de grossesse par rapport au citrate de clomiphène seul (respectivement OR : 4,41 avec IC 95 % : 2,37-8,22 et OR : 3,04 avec IC 95 % : 1,77-5,24). À l'inverse, Moll [24] comme Legro [25] ne retrouvent pas de différence entre l'association des deux traitements et le citrate de clomiphène seul : pour la première étude, le taux cumulatif de grossesse est de 56 *versus* 61 %, et pour Legro de 13,7 *versus* 13,4 % par cycle. Cependant dans ces deux études, le taux de grossesse multiple est fortement abaissé : 2,3 *versus* 5,7 %, et 3,1 *versus* 6 %.

Metformine en cas de résistance au citrate de clomiphène : Siebert [26], dans une méta-analyse récente, rapporte un effet très significatif de l'adjonction de metformine au citrate de clomiphène chez les femmes précédemment résistantes au citrate de clomiphène ( $p < 0,0001$  avec IC 95 % : 3,59-12,96).

### ***Association du citrate de clomiphène aux gonadotrophines en cas de SOPK***

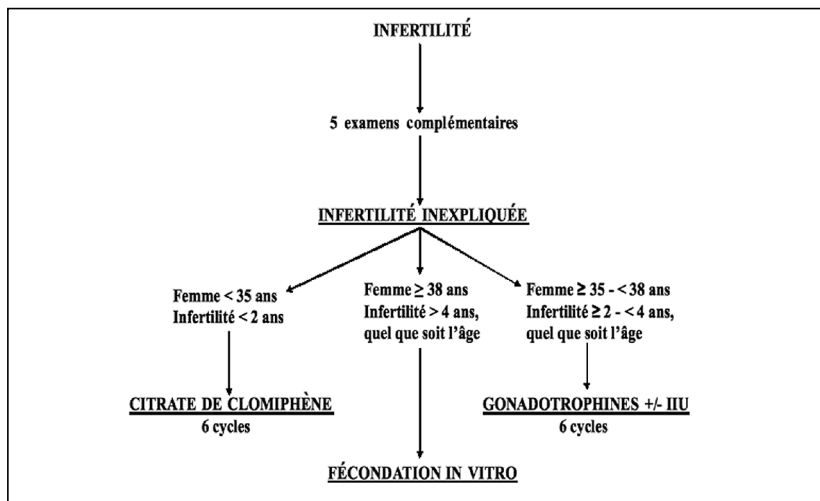
Que cela soit en stimulation ovarienne simple ou en vue d'insémination intra-utérine, le citrate de clomiphène a été associé depuis de nombreuses années aux gonadotrophines [27]. Cette association permet d'obtenir un plus grand nombre de follicules matures et un taux d'œstradiol par follicules plus important, conduisant à une augmentation des taux de grossesse mais aussi à un risque accru de grossesses multiples [28-30]. La séquence comprend alors 3 à 4 jours de stimulation avec les gonadotrophines. L'étude menée par Mukherjee [31] en cas d'ovaires polykystiques ou d'infertilité idiopathique montre que la prescription de citrate de clomiphène avec une seule dose de FSH au 3<sup>e</sup> jour du cycle améliore significativement les taux de grossesse en cas de SOPK (respectivement 22 % en cas de citrate de clomiphène + FSH *versus* 9,3 % si citrate de clomiphène seul,  $p : 0,0001$ ) mais pas en cas d'infertilité idiopathique (11 *versus* 6,3 %), sans modification du taux de fausses couches spontanées dans les deux groupes en fonction du traitement (de 8,8 à 14 %). Dans cette étude, il n'est pas fait mention du taux de grossesses multiples.

### III. PLACE DU CITRATE DE CLOMIPHÈNE DANS LE GROUPE IIA DE L'OMS

Bien qu'il soit acquis que le citrate de clomiphène n'a d'auto-risation de mise sur le marché qu'en cas d'anovulation ou de dysovulation du groupe IIb de l'OMS, de nombreux médecins prescrivent ce médicament également en cas d'ovulation normale, et donc dans les cas d'infertilité inexplicée. Le citrate de clomiphène est d'ailleurs l'inducteur d'ovulation le plus prescrit en France avec plus de deux millions de comprimés par an (50 000 femmes par an, soit plus de la moitié des femmes présentant un problème d'infertilité), or il n'y a pas autant d'indication d'anovulation ou de dysovulation par an !

Un effet modéré du citrate de clomiphène dans le groupe des femmes OMS IIa avait été rapporté par Fisch [32] qui retrouvait une obtention plus rapide de grossesse (4 mois *versus* 8,8 mois sans traitement), et Glazener [33] qui montrait une augmentation du taux de grossesse à 3 mois (14,4 *versus* 2,9 %,  $p < 0,05$ ) si le désir de grossesse datait de plus de 3 ans. Ce taux était comparable à celui de la méta-analyse de Hughes en 1997 (9 % avec le citrate de clomiphène *versus* 2 % avec placebo) [34]. J'avais proposé en 2006 un arbre thérapeutique (Figure 2) en cas d'infertilité inexplicée en fonction de l'âge de la

Figure 2 - Arbre thérapeutique en cas d'infertilité inexplicée, en fonction de l'âge de la femme et de la durée de l'infertilité [35]



femme et de la durée de l'infertilité [35], en prescrivant le citrate de clomiphène dès le début du cycle comme Biljan [36] l'avait précédemment recommandé.

Cependant en 2011, plusieurs études et méta-analyses plaident pour ne pas prescrire le citrate de clomiphène dans le groupe des femmes OMS IIa :

- Hughes en 2010 [37] dans la dernière méta-analyse de la Cochrane ne retrouve aucun effet significatif en termes de grossesse ou de naissance (Tableau 2), mais sur très peu d'études analysées ;
- Orgéas en 2009 [38] retrouve un risque multiplié par 3 (IC 95 % : 1,35-6,67) de cancer du sein après prescription de 4 cycles ou plus de citrate de clomiphène dans le groupe des femmes OMS IIa. Ce sur-risque serait lié à l'augmentation des hormones stéroïdes dans ce groupe de femmes déjà ovulantes, et n'est pas retrouvé en cas de prescription du citrate de clomiphène dans le groupe des femmes OMS IIb. À l'inverse, Potashnik [39] avait retrouvé un risque augmenté de cancer du sein en cas de prescription de citrate de clomiphène (45 % de femmes dysovulatoires dans cette étude) uniquement lors des deux premiers cycles (OR : 2,6 avec IC 95 % : 1,19-5) ;
- enfin, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français [40] retient dans ses recommandations l'absence de bénéfice de la prescription de citrate de clomiphène chez les femmes OMS IIa, du fait d'une augmentation très faible et non significative du taux de grossesse à mettre en balance avec le risque d'hyperstimulation, de grossesse multiple et de cancer du sein et de l'ovaire, bien que ce dernier n'apparaisse qu'après plus de 12 cycles (risque multiplié par 3) [41].

La comparaison du citrate de clomiphène avec les gonadotrophines est en faveur de ces dernières chez les femmes OMS IIa. Athallah [42] retrouve un OR de grossesse à 0,41 (IC 95 % : 0,17-0,80) et un OR d'enfant vivant par couple de 0,06 (IC 95 % : 0-1,15) sur les cinq études de sa méta-analyse, ainsi que de 0,38 mais avec un IC 95 % incluant le 1 (0,08-1,84) s'il ne considère que les études incluant un déclenchement avec l'hCG (2 études sur les 5). Associé à des inséminations intra-utérines, le citrate de clomiphène fait également moins bien que les gonadotrophines (sur 45 études colligées par Guzik [43]) avec des taux de grossesse par cycle de 3,8 % en cycle spontané, de 8,3 % avec le citrate de clomiphène et de 17,1 % sous hMG (coût inférieur de 70 % avec le citrate de clomiphène par rapport à l'hMG).

## Bibliographie

- [1] Recommandations pour la pratique clinique : la prise en charge du couple infertile. CNGOF. Édition VIGOT Paris 2010:685-700.
- [2] Bigouroux V, Roussel H, Souche A, Bourrel R, Sciortino V. Utilisation du citrate de clomifène en médecine de ville dans la région Midi-Pyrénées : qualité du bilan explorant la stérilité, de la prescription et de la surveillance du traitement. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32:954-60.
- [3] Birkenfeld A, Navot D, Levij SI, Laufer N, Beier-Hellwig K, Goecke C *et al.* Advances secretory changes in the proliferative human endometrial epithelium following clomiphene citrate treatment. *Fertil Steril* 1986;45:462-8.
- [4] Diamond MP, Maxson WS, Vaughn WK, Osteen KG, Wentz AC. Antiestrogenic effect on clomiphene citrate in a multiple follicular stimulation protocol. *J In Vitro Fertil Embryo Transf* 1986;3:106-9.
- [5] Van Der Merwe JV. The effect of clomiphene and conjugated estrogens on cervical mucus. *Obstet Gynecol* 1981;60:347-9.
- [6] Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.
- [7] Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-estrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD002249.
- [8] Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996;2:483-506.
- [9] Regan L. Endocrine factors in recurrent miscarriage. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1996;7:721-43.
- [10] Kousta E, Tolis G, Franks S. Polycystic ovary syndrome. Revised diagnostic criteria and long-term health consequences. *Hormones* 2005;4:133-47.
- [11] Carp HJA, Hass Y, Dolicky M, Goldenberg M, Mashlach S, Rabinovici J. The effect of serum follicular phase luteinizing hormone concentrations in habitual abortion: correlation with results of paternal leukocyte immunization. *Hum Reprod* 1995;10:1702-5.
- [12] Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinizing hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomized controlled trial. *Br Med J* 1996;312:1508-11.
- [13] Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage - a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-5.
- [14] Branigan EF, Estes MA. A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate - resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1424-30.
- [15] Hoffmann D, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated DHEA-S levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1983;39:404.
- [16] Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. Randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984;41:844-8.
- [17] Lobo R, Paul W, March C. Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene alone. *Obstet Gynecol* 1982; 60:497-501.
- [18] Parsanezhad ME, Alborzi S, Jahromi BN. A prospective, double-blind, randomized, placebo - controlled clinical trial of bromocriptine in clomiphene - resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. *Int J Fertil Womens Med* 2002;47:272-7.
- [19] Imani B, Eijkemans MJC, Te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endoc Metab* 1999; 84:1617-22.
- [20] Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T *et al.* Prospective parallel randomized, double-blind, double dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in non-obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-74.
- [21] Neveu N, Granger L, St-Michel P,

- Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;87:113-20.
- [22] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.
- [23] Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:2474-83.
- [24] Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, Van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomized double blind clinical trial. *BMJ* 2006;332:1485.
- [25] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA *et al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.
- [26] Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006;86:1432-7.
- [27] Kistner RW. Use of clomiphene citrate, hCG and HMG for induction of ovulation in human female. *Fertil Steril* 1966;17:569-83.
- [28] Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. *Hum Reprod* 1993;8:56-9.
- [29] March CM, Tredway DR, Mishell DR. Effect of pre-treatment with clomiphene citrate upon human menopausal gonadotrophin therapy for anovulation. *Fertil Steril* 1975;26:191-2.
- [30] Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Grefenstette I, Chouraqi A, Serkine AM, Abirached F *et al.* Intra-uterine insemination: ovarian stimulation or not? *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:871-6.
- [31] Mukherjee S, Sharma S, Chakravarty BN. Comparative evaluation of pregnancy outcome in gonadotrophin - clomiphene combination *versus* clomiphene alone in polycystic ovarian syndrome and unexplained infertility - a prospective clinical trial. *J Hum Reprod Sci* 2010;3:80-4.
- [32] Fisch P, Casper RF, Brown SE, Wrixon W, Collins JA, Reid RL *et al.* Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1989;51:828-33.
- [33] Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Hinton RA, Kelly NG *et al.* Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebo-controlled study of hormonal responses and conception rates. *Gynecol Endocrinol* 1990;4:75-83.
- [34] Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-72.
- [35] Merviel P. For the reasonable use of clomiphene citrate for unexplained infertilities. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:66-9.
- [36] Biljan MM, Mahutte NG, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized double-blind trial of the correlation between time of administration and anti-estrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs. *Fertil Steril* 1999;71:633-8.
- [37] Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000057.
- [38] Orgéas CC, Sanner K, Hall P, Conner P, Holte J, Nilsson SJ *et al.* Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:72.
- [39] Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999;71:853-9.
- [40] CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge du couple infertile. Édition Vigot Paris 2010.
- [41] Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, More de Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331:771-6.
- [42] Athaullah N, Proctor M, Johnson NP. Oral *versus* injectable ovulation induction agents for unexplained infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003052.
- [43] Guzik DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP *et al.* Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13.