

LE DÉCLENCHEMENT de l'ovulation relève de l'art et présente parfois tout un défi. Même si nos connaissances sur la physiologie de l'axe reproducteur ont beaucoup évolué depuis quelques années, il reste encore bien des inconnues, et nous devons rester humbles devant notre impuissance à vouloir contrôler à tout prix ce petit miracle de la nature. C'est en découvrant la cause de l'anovulation et en la corrigeant tout en reproduisant le plus fidèlement possible la physiologie normale que l'on réussit le mieux à déclencher l'ovulation.

L'axe reproducteur est sous le contrôle d'une seule hormone hypothalamique, la LH-RH (gonadolibérine), sécrétée lors du cycle menstruel normal d'une façon pulsatile à intervalles de une à quatre heures selon un horaire précis. Comme nous l'avons vu dans l'article précédent, qui portait sur les troubles ovulatoires liés à une sécrétion inadéquate de LH-RH, la sécrétion de LH-RH est trop rapide chez les femmes souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOP)¹, ce qui favorise une sécrétion hypophysaire de la LH supérieure à celle de la FSH. Cette sécrétion parfois exagérée de LH contribue en partie à l'hyperandrogénisme ovarien faisant partie de ce syndrome.

Le SOP est une entité très hétérogène. Il représente l'endocrinopathie la plus fréquente chez les femmes (5 à 10 %), et c'est la cause de la majorité des cas d'anovulation chez les femmes

La D^{re} Hélène Lavoie, interniste et endocrinologue, est consultante en endocrinologie de la reproduction chez PROCREA services cliniques inc. Elle est aussi professeure adjointe de clinique au centre hospitalier de l'Université de Montréal (pavillon Saint-Luc), à Montréal.

Syndrome des ovaires polykystiques Déclenchement de l'ovulation avec la metformine

par Hélène Lavoie

qui consultent dans les cliniques de fertilité². Il est très important de le diagnostiquer, non seulement dans le but de rétablir la fertilité, mais également pour préserver la santé générale des femmes qui en souffrent. En effet, celles-ci courent plus de risques de souffrir plus tard de diabète ou de maladie cardiaque³, d'où l'importance d'instaurer le plus tôt possible dans leur vie une stratégie préventive personnalisée. L'information et l'éducation constituent la meilleure façon de motiver ces femmes à prendre leur santé en charge. L'incidence familiale de ce syndrome est élevée, et sa cause exacte demeure inconnue. L'anovulation résulte d'un déséquilibre hormonal au niveau intra-ovarien impliquant un excédent d'androgènes par rapport aux œstrogènes.

Le diagnostic du SOP a soulevé bien des débats. Il a été simplifié à la suite de la conférence consensuelle des National Institutes of Health (NIH) au début des années 1990. Le diagnostic est clinique et en est un d'exclusion. Il associe une oligoménorrhée (cycle menstruel de plus de 35 jours) et un hyperandrogénisme clinique (hirsutisme, acné ou alopécie frontale) ou biochimique (tableau I). Il faut cependant exclure la dysthyroïdie, l'hyperprolactinémie, le bloc enzymatique surrénalien et la maladie de Cushing. Seules les patientes non obèses ont un rapport LH-FSH élevé¹, et l'image échographique typique du syndrome

Tableau I

Définition du syndrome des ovaires polykystiques

Oligoménorrhée/aménorrhée (anovulation) avec hirsutisme ou hyperandrogénisme

- sans hypercorticisme
- sans hyperplasie congénitale des surrénales
- taux de TSH et prolactine normaux

Ne font plus partie de la définition :

- rapport LH-FSH élevé
- image échographique typique

se retrouve chez 20 % des femmes normales, ce qui explique que ces deux critères ne font plus partie de la définition du SOP. Par ailleurs, l'obésité, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle sont souvent présentes, d'où l'importance d'un bon examen physique et d'un bilan complet (tableaux II et III).

Le déclenchement de l'ovulation chez ces femmes qui désirent un enfant est souvent une opération difficile, complexe et frustrante. De plus, le risque d'avortement spontané est plus élevé que dans la population générale (40 % versus 25 %). En outre, le choix thérapeutique est très restreint. Traditionnellement, on essaie d'abord le citrate de clomiphène, mais seule une partie des femmes y répondent. Les

Tableau II

Examen physique

- Poids et taille
- Type d'obésité
- Tension artérielle
- Hirsutisme ou acné sans virilisme
- *Acanthosis nigricans*
- Goitre
- Galactorrhée
- Vergetures

Tableau III

Bilan biochimique

- FSH, TSH, PRL
- Taux de testostérone, d'androstènedione, de déhydroépiandrostérone (DHEA-S)
- 17-OHP (hydroxyprogestérone)
- Cortisolurie de 24 heures
- Triglycérides et cholestérol
- Glycémie/insulinémie à jeun

S'il y a des facteurs de risque de résistance à l'insuline :

- HGOP (75 g) : glycémie et insulinémie – temps 0, 30, 60 et 120 minutes

possibilités d'administration prolongée sont restreintes à cause des risques d'effets secondaires comme la stimulation de la formation de kystes ovariens, un développement insuffisant de l'endomètre et l'augmentation possible du risque de cancer de l'ovaire à long terme. Comme nous l'avons vu dans l'article précédent, la pompe au LH-RH peut être utilisée, mais le taux de réussite demeure limité. Des injections quotidiennes de gonadotrophines (hMG, LH/FSH recombinantes avec hCG) augmentent les risques de grossesses multiples et d'hyperstimulation auxquels ces femmes sont particulièrement exposées.

La découverte qu'une résistance à l'insuline fait partie de ce syndrome a révolutionné les approches thérapeutiques et préventives. Elle a permis de mieux comprendre sa physiopathologie et de mieux la contrôler. La résistance à l'insuline se traduit par des concentrations plasmatiques d'insuline plus élevées, qui amènent les cellules de la thèque ovarienne à produire plus d'androgènes, ce qui contribue à l'anovulation. Cette forme de résistance à l'insuline appartient uniquement à ce syndrome. Elle diffère de celle que l'on trouve dans l'obésité

abdominale, car même les patientes minces peuvent présenter cette résistance à l'insuline. Paradoxalement, l'ovaire n'est pas résistant à cet excès d'insuline, d'où l'hyperandrogénisme⁴.

Plusieurs façons de diminuer les niveaux d'insuline se sont avérées efficaces pour baisser les taux d'androgènes : perte pondérale, diazoxide (qui inhibe la synthèse de l'insuline), metformine ou thiazolidinediones (qui diminuent la résistance à l'insuline).

La metformine diminue la résistance à l'insuline indépendamment de la perte pondérale qu'elle peut entraîner. Plusieurs études ont montré qu'elle est efficace pour déclencher l'ovulation⁵⁻⁷. Cependant, les indications de traitement sont très nombreuses et dépendent souvent des concentrations plasmatiques d'androgènes. Or, les taux d'androgènes circulants ne se traduisent pas toujours par des effets métaboliques tissulaires néfastes. Ces taux sont parfois tout à fait normaux en présence d'une résistance à l'insuline et d'une anovulation grave. Il serait peut-être plus logique de traiter lorsque les taux d'insuline sont élevés, mais en pratique, la résistance à l'insuline n'est pas facile à mesurer, et les valeurs nor-

males sont mal connues. L'administration de metformine aide parfois ces femmes à perdre du poids en diminuant leur appétit. De plus, quelques études préliminaires semblent indiquer que la metformine diminuerait le risque d'avortement spontané⁸ et améliorerait le taux de succès des traitements de fertilité assistés telle la fécondation *in vitro*⁹.

À l'heure actuelle, à la clinique de fertilité, nous offrons un test de dépistage de l'hyperinsulinisme aux femmes qui n'ont pas réussi à concevoir en prenant du citrate de clomiphène ou aux femmes présentant un facteur de risque d'hyperinsulinisme : obésité, *acanthosis nigricans*, antécédents personnels ou familiaux d'intolérance au glucose ou de diabète. Elles subissent alors une épreuve d'hyperglycémie provoquée avec charge orale en glucose de 75 g et mesures de la glycémie et de l'insulinémie à 0, 30, 60 et 120 minutes.

On propose la metformine s'il y a diabète ou intolérance au glucose, si l'insulinémie à jeun est élevée, ou si l'insulinémie après la charge orale de 75 g est supérieure à 500 pmole/L en présence de glycémies normales. La dose prescrite est de 500 mg *per os*

Tableau IV

Traitement avec la metformine

- Si l'insulinémie à jeun est supérieure à la normale.
- Si l'insulinémie suivant une charge orale de glucose de 75 g est supérieure à 500 pmole/L.
- Perte pondérale : diète + exercice
- 500 mg de metformine *per os* t.i.d. pendant trois mois
- Citrate de clomiphène ajouté s'il n'y a pas d'ovulation
- Avertir la patiente d'arrêter de prendre la metformine si elle est enceinte.
- Effets secondaires : diarrhée, douleurs abdominales.
- Contre-indications : insuffisance rénale ou hépatique.

t.i.d., à prendre en mangeant. Une étude préliminaire effectuée à la clinique sur 28 patientes a montré des taux d'ovulation de 82 % et des taux de grossesses de 75 % après un suivi moyen de six mois, ce qui est très encourageant.

Les effets secondaires de la metformine (surtout des douleurs abdominales et de la diarrhée) sont moindres si la patiente prend d'abord un demi-comprimé (250 mg) à chaque repas pendant la première semaine de traitement. Ces effets secondaires sont passagers et s'estompent habituellement après deux ou trois semaines de traitement. S'ils persistent, il faut diminuer la dose de metformine.

La metformine est prise seule pendant trois mois. Si après trois mois il n'y a pas d'ovulation (cycles menstruels de plus de 35 jours sans élévation de la température ou du taux de progestérone au jour 21), une petite dose de citrate de clomiphène peut être ajoutée. Ces médicaments ont un effet synergique, le premier agissant en diminuant les taux d'androgènes, le deuxième en augmentant les taux d'oestrogènes. Des femmes qui n'ovulaient pas avec de fortes doses de clo-

miphène peuvent ovuler par la suite avec de plus petites doses associées à la metformine. La patiente arrête de prendre la metformine dès qu'un test de grossesse s'avère positif. Il s'agit d'un médicament de classe B, contre-indiqué pendant la grossesse (parce que peu de femmes l'ont pris pendant la grossesse, et non parce qu'elle a un effet tératogène établi) ou en présence d'insuffisance hépatique et (ou) rénale (tableau IV).

LA METFORMINE est au moins aussi efficace que le citrate de clomiphène seul, en plus d'être économique, sécuritaire à long terme et très bien tolérée. Physiologiquement, la metformine offre des avantages supérieurs à ceux du clomiphène, car elle agit sur la résistance à l'insuline et aide les patientes à perdre du poids en plus de n'avoir aucun effet défavorable sur l'endomètre. La metformine doit être considérée en première intention pour déclencher l'ovulation chez les patientes souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques présentant des facteurs de risque de résistance à l'insuline. □

Bibliographie

1. Taylor AE, Mccourt B, Martin KA, Anderson EJ, Addams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 (7) : 2248-2256.
2. Dunaif A. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992 ; 28 : 1.
3. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999 ; 22 (1) : 141-6.
4. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999 ; 28 (2) : 341-59.
5. Oberfield SE. Editorial: Metabolic lessons from the study of young adolescents with polycystic ovary syndrome: Is insulin, indeed, the culprit ? *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 10, 3520-7. (Présente un excellent résumé de plus de 20 études utilisant la metformine.)
6. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 (1) : 139-46.
7. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001 ; 28 (1) : 153-64.
8. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001 ; 75 (1) : 46-52.
9. Stadmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril* 2001 ; 75 (3) : 505-9.