

Syndrome des ovaires polykystiques

Christian De Geyter^a, Sabine Strub^b, Sabine Steimann^c

^a Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsspital, Basel,

^b Fachärztin FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe, Basel, ^c Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsspital Basel



Quintessence


- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien fréquent chez la femme en âge de procréer. Il est caractérisé par un hyperandrogénisme et/ou des manifestations androgéniques combinées avec des troubles du cycle menstruel et associées à des altérations typiques, mais pas pathognomoniques de l'aspect des ovaires à l'échographie endovaginale.
- Chez de très nombreuses femmes atteintes de SOPK, on observe de plus une résistance à l'insuline. Celle-ci n'a en soi pas de signification particulière pour le diagnostic du SOPK, mais joue un rôle important dans les complications à long terme de l'affection.
- Le traitement des symptômes d'hyperandrogénisme du SOPK fait surtout appel aux progestatifs antiandrogéniques associés à des œstrogènes.
- En cas de désir de grossesse, l'anovulation chronique doit principalement être traitée par le citrate de clomiphène sous surveillance ultrasonographique. L'adjonction de metformine ne devrait être prescrite que si le citrate de clomiphène n'a pas donné de résultats.


Summary

Polycystic ovary syndrome

Despite its frequency in women of child-bearing age, polycystic ovary syndrome (PCO-S) remains an ill-defined entity characterised by disturbances of menstrual cyclicity, high androgen levels and associated symptoms of androgen action. The typical morphological sign of polycystic ovaries, as visualised in ultrasound, is seen in the majority of women with PCO-S. Although many women with PCO-S have clear signs of insulin resistance, measurement of insulin levels is not considered an inherent part of the diagnostic protocol. Treatment of the androgenic symptoms of PCO-S should still be based primarily on antiandrogens and oestrogens, whereas clomiphene citrate is the first-line drug for treatment of chronic anovulation in infertile women with PCO-S.

Introduction et définition du tableau clinique

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) touche environ 5% des femmes en âge de procréer. Il s'agit ainsi de la maladie endocrinienne la plus fréquente chez la femme. Le SOPK donne lieu à une série de tableaux cliniques hétérogènes, répondant unitairement aux critères dits de Rotterdam [1, 2] (tab. 1 ). Le SOPK se manifeste typiquement par un trouble du cycle menstruel et il est principalement caractérisé par des signes d'hyperandrogénisme, en particulier un

hirsutisme, une acné et une séborrhée. La maladie se manifeste au niveau ovarien par une absence partielle ou complète d'ovulation (anovulation), si bien que les ovaires sont non seulement globalement très augmentés de volume, mais ils présentent de plus une surface blanche, lisse et sans aucune cicatrice d'ovulation. Le terme de «polykystique» est trompeur, car il n'est en fait pas question de kystes au sens classique, mais plutôt de petits follicules typiquement localisés sous la surface des ovaires (fig. 1 ). Ces follicules ne sont pas de nature dégénérative, comme on l'avait d'abord pensé. Ils sont plutôt potentiellement capables de répondre de façon exagérée à l'administration de FSH exogène. Les ovaires contiennent en leur centre un tissu conjonctif hyperplasique, correspondant à la thèque et qui est le siège de la production excessive des androgènes responsables de la symptomatologie du SOPK. Au-delà du tableau clinique et des examens de laboratoire, l'image typique du SOPK à l'examen ultrasonographique endovaginal, même si elle n'est pas pathognomonique, joue aujourd'hui un rôle essentiel dans le diagnostic (fig. 1).

Chez certains praticiens, le diagnostic du SOPK se fonde malheureusement trop souvent exclusivement sur l'imagerie ultrasonographique des ovaires, ce qui conduit régulièrement à des erreurs de diagnostic. L'appréciation anamnétique du cycle menstruel doit impérativement faire partie intégrante de la démarche, car la présence d'un cycle ovulatoire normal constitue un critère d'exclusion. Un SOPK sans aucun signe d'hyperandrogénisme – que ce soit clinique ou biologique – n'est pas non plus concevable. Les examens de laboratoire comprennent une détermination des taux sériques de testostérone totale, incluant aussi bien la fraction circulante libre, que celle liée au récepteur des androgènes. Environ 98% de la testostérone circulante sont liés aux protéines, en particulier à sa protéine de transport spécifique, la SHBG. Comme les taux circulants de testostérone sont relativement faibles chez la femme, la détermination de la fraction libre est très imprécise. On recommande la détermination de la testostérone totale dans le sérum, car celle-ci est plus élevée et s'inscrit donc mieux dans l'intervalle mesurable par la méthode, avec pour conséquence des valeurs plus reproductibles.

Tableau 1. Critères diagnostiques du SOPK.

Les critères diagnostiques du SOPK ont été définis en 2003 à l'occasion d'une réunion de consensus qui s'est tenue à Rotterdam par la Société Européenne de Médecine de Reproduction et d'Embryologie (ESHRE) et par la Société Américaine de Médecine de Reproduction (ASRM):

Oligo- ou anovulation, reconnaissable aux troubles menstruels tels que l'oligo- ou l'aménorrhée.

Hyper-androgénisme et/ou signes cliniques d'une élévation des androgènes (androgénisation).

Diagnostic échographique des ovaires polykystiques (OPK): présence d'au moins douze follicules d'un diamètre de 2 à 9 mm par ovaire et/ou d'un ovaire dont le volume est supérieur à 10 ml.

Diagnostic différentiel d'exclusion: M. Cushing, syndrome andrénogénital (AGS), tumeur ovarienne ou surrénalienne sécrétrice d'androgènes, médicaments ou anabolisants.

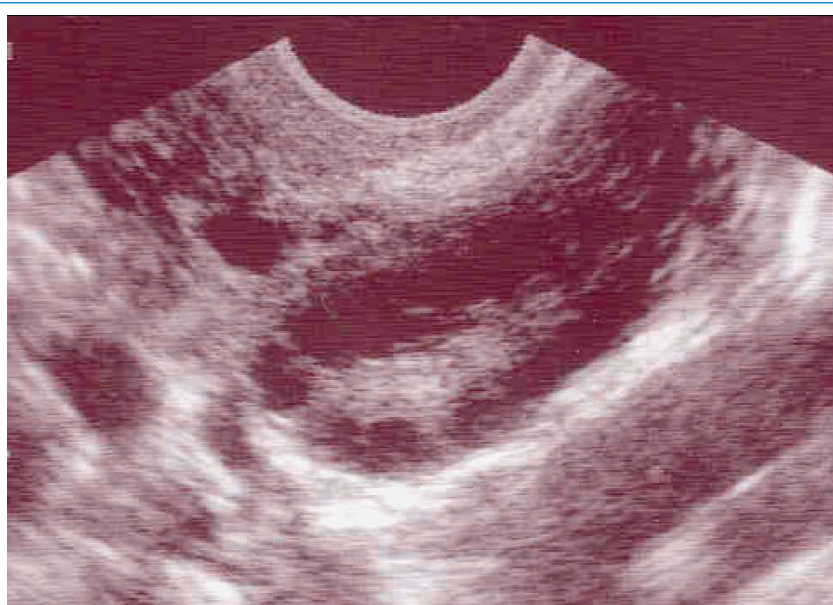


Figure 1
Image d'ovaire polykystique à l'échographie endovaginale.

La détermination de la SHBG donne d'autre part des informations sur le degré de résistance à l'insuline, qui est un paramètre étroitement lié à l'importance du SOPK: plus la résistance à l'insuline est marquée, moins la production de SHBG par le foie est importante. L'hormone lutéïnante (LH), que l'on dosait autrefois systématiquement et qui est en général plus élevée que l'hormone folliculo-stimulante (FSH) chez les femmes minces avec un SOPK, ne figure plus dans les critères diagnostiques de Rotterdam du SOPK.

La résistance à l'insuline dans la pathogenèse du SOPK

De nombreuses patientes avec un SOPK présentent également une résistance à l'insuline [3], situation dans laquelle les concentrations physiologiques de l'insuline plasmatique ne suffisent pas pour déclencher une réponse métabolique normale dans le tissu adipeux, la musculature et le foie. Comme les ovaires contiennent eux aussi des récepteurs à l'insuline, les taux élevés de l'insu-

line y provoquent une hyperplasie de la granulose et encore plus des cellules thécales. L'hyperplasie de la thèque augmente les taux locaux d'androgènes, inhibant ainsi la croissance des follicules ovariens, si bien que la plupart des follicules se retrouve sous la capsule des ovaires, figés à ce stade du développement. Il en résulte le tableau morphologique caractéristique du SOPK. Bien que la résistance à l'insuline associée au SOPK relève d'un mécanisme pathogénique aujourd'hui bien compris, le dosage de l'insulinémie ne fait pas partie des critères diagnostiques. La mise en évidence endocrinologiquement correcte d'une résistance à l'insuline est compliquée et elle n'est donc pas réalisable dans la routine clinique.

La combinaison du SOPK avec une résistance à l'insuline peut cependant être lourde de conséquences. Les patientes atteintes d'un SOPK sont souvent obèses, ce qui accentue la résistance à l'insuline et entraîne un risque accru de syndrome métabolique avec diabète de type 2. Il est donc recommandé de procéder, dès qu'un diagnostic de SOPK a été posé, à un test oral de tolérance au glucose avec 75 g de glucose [4]. Environ 7,5% des patientes souffrant du SOPK présentent un diabète de type 2 manifeste, 31,1% un trouble de la tolérance au glucose mesuré par le second pic d'hyperglycémie (120 minutes après la prise de la préparation glucosée). La réalisation d'un test oral de tolérance au glucose est particulièrement importante chez les femmes venant consulter parce qu'elles désirent avoir un enfant, car l'apparition d'un diabète gestationnel n'est pas rare durant la grossesse. Celle-ci, et plus particulièrement l'état hormonal qui lui est propre, induit en soi une résistance à l'insuline qui va s'ajouter à la résistance déjà augmentée dans le SOPK.

Les modifications hormonales dues à un SOPK préexistant chez la mère et au renforcement de la résistance à l'insuline durant la grossesse pourraient être responsables du développement d'un SOPK chez la fille. A ce jour, on n'a pas pu identifier de génotype pour le tableau phénotypique du SOPK, et cela malgré de nombreuses années de recherche tous azimuts [5]. Bien que l'on observe régulièrement la présence de plusieurs cas dans une même famille, l'existence d'une prédisposition génétique pour le SOPK apparaît aujourd'hui peu probable. On discute en revanche davantage d'une imprégnation androgénique du complexe du récepteur de l'insuline et/ou de l'hypothalamus au cours du développement fœtal [6]. L'instillation de testostérone dans la cavité amniotique, dans le cadre d'expériences chez le macaque rhésus, a simultanément induit, dans la descendance femelle, une inversion à vie du modèle pulsatile de la sécrétion de LH et une résistance à l'insuline [6]. Une observation récemment publiée s'inscrit dans cette même perspective: les mères de filles souffrant d'un SOPK présentent souvent un hyper-androgénisme associé à une résistance à l'insuline [7].

La signification de l'hyper-androgénisme et de la résistance à l'insuline pour l'avenir des femmes concernées

Bien que la preuve d'une relation directe entre une augmentation de l'exposition androgénique chez les fœtus de sexe féminin et le développement ultérieur d'un SOPK n'ait pas été formellement établie, différentes observations ont contredit l'ancienne conception selon laquelle la problématique du SOPK ne concernerait que les femmes en âge de procréer. Une relation a en effet été établie entre un faible poids à la naissance, une adrénarque excessive avec hyper-androgénisme prononcé et l'évolution ultérieure vers un SOPK [8]. Les complications à long terme du SOPK ont été bien décrites et incluent l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète sucré [1, 2], soit tous les stigmates du syndrome métabolique. Il convient donc de voir dans le SOPK chez la femme en âge de procréer un syndrome de passage, causant durant cette période particulière de la vie des troubles propres à cet âge, notamment une stérilité et un hirsutisme. Toutefois, si l'on suit l'évolution du syndrome de la naissance à la ménopause, on devrait plutôt parler du syndrome «hyper-androgénisme et résistance à l'insuline», susceptible de produire à chaque période de la vie des symptômes différents, mais déterminants pour la santé à long terme. A cet égard, la problématique du SOPK dépasse le simple cadre de la gynécologie et constitue en fait un défi pour la médecine au sens large du terme.

Le traitement des symptômes de l'hyper-androgénisme

La dualité «hyper-androgénisme et résistance à l'insuline» du SOPK se reflète aussi dans le traitement du complexe symptomatique. Les différents symptômes de l'hyper-androgénisme, dont notamment l'hirsutisme, l'acné et quelques autres, sont déjà traités depuis longtemps avec succès par les médicaments anti-androgènes. En plus des antagonistes du récepteur des androgènes, en particulier l'acétate de ciproterone, l'acétate de chlormadinone et la drospérone, les œstrogènes oraux tels l'éthinylœstradiol et le valérate d'œstradiol, sont efficaces, car ils stimulent la production de «sex hormone-binding globulin» (SHBG) dans le foie, diminuant ainsi la disponibilité des androgènes en circulation. Les médicaments hypoinsulinémiants, comme la metformine, la rosiglitazone ou la pioglitazone [9], sont peu efficaces dans le traitement des signes cliniques de l'hyper-androgénisme, malgré le net abaissement des taux d'androgènes qu'ils induisent. Un autre inconvénient lié au traitement de l'hirsutisme à l'aide des hypoinsulinémiants est la suppression de l'efficacité contraceptive d'une inhibition de l'ovulation par les progestatifs anti-androgènes. Toutes les études prospectives avec les médicaments hypoinsulinémiants, en particulier la metformine, la rosiglitazone et la pioglitazone, font état de grossesses non désirées [9].

Traitement du SOPK et désir de grossesse

Compte tenu de l'association de l'anovulation chronique avec le SOPK, le diagnostic de ce dernier est souvent posé à l'occasion des investigations effectuées dans le cadre d'une stérilité (fig. 2 [6]). Depuis des décennies, on utilise largement dans cette indication l'anti-œstrogène citrate de clomiphène, qui stimule la sécrétion endogène des gonadotrophines et induit donc la maturation du follicule. Un traitement par le citrate de clomiphène est relativement économique, n'entraîne que peu d'effets indésirables et ne provoque que rarement des grossesses gémellaires – sous surveillance échographique adéquate. Dans une proportion non négligeable des cas (environ 20%), la maturation folliculaire reste cependant absente sous citrate de clomiphène chez les patientes avec SOPK. Celles-ci doivent alors passer à un traitement de gonadotrophines beaucoup plus lourd et davantage sujet aux complications. La metformine, qui est classiquement utilisée dans le traitement du diabète de type 2, diminue la proportion des patientes ayant un SOPK réfractaire au clomiphène [10]. L'utilisation de la metformine en guise de préparation à un traitement programmé de citrate de clomiphène a d'abord suscité un grand enthousiasme et elle s'est rapidement gé-

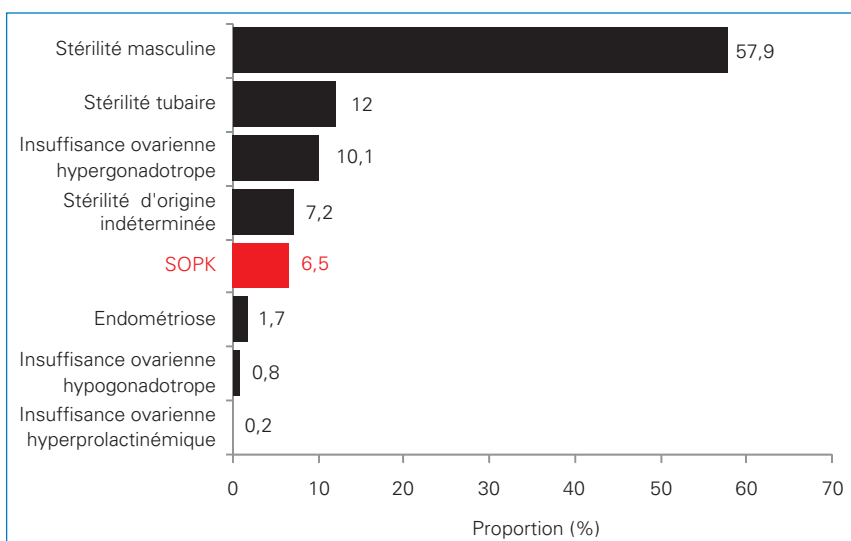


Figure 2

Fréquence des causes les plus importantes d'infertilité. Données provenant de 475 femmes qui se sont présentées à la consultation de stérilité de l'Hôpital cantonal de Bâle suite à l'absence d'une grossesse pourtant désirée.

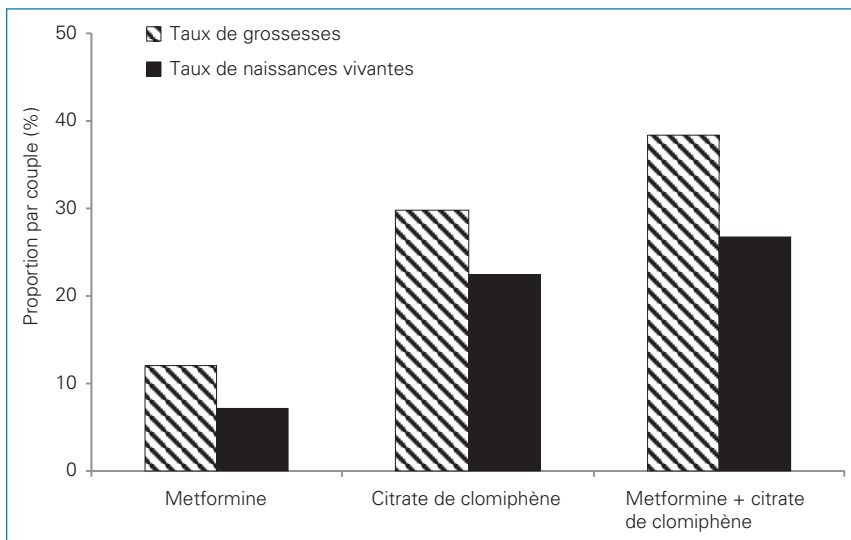


Figure 3

Les taux de grossesses par couple et de naissances de fœtus vivants étaient statistiquement significativement supérieurs sous citrate de clomiphène seul et en association avec la metformine que ceux constatés avec la metformine seule (500 mg par jour) ($p < 0,01$) [12].

néralisée, comme d'ailleurs dans le traitement primaire de la stérilité associée au SOPK. Comme cette pratique était fondée sur des résultats d'essais obtenus chez un petit nombre de cas [11], une grande étude multicentrique a été mise sur pied pour tester de manière prospective l'efficacité dans le SOPK de la metformine seule (208 patientes), du citrate de clomiphène seul (209 patientes) et de l'association metformine plus citrate de clomiphène (208 patientes) [12]. Le taux de naissances de fœtus vivants s'est avéré significativement plus bas sous metformine seule (500 mg par jour) qu'avec le citrate de clomiphène seul et le traitement combiné. Ce dernier a bien induit un taux de naissances de fœtus vivants plus élevé que le citrate de clomiphène seul (+4,3%), mais la différence n'était pas statistiquement significative. Ce qui est intéressant, c'est que le taux de

grossesses était près de 10% plus élevé après le traitement combiné qu'après celui au citrate de clomiphène seul (fig. 3). Ces données reflètent en réalité une augmentation des taux de complications durant la grossesse. Dans l'étude citée, la metformine était immédiatement interrompue en cas de test de grossesse positif. Ces résultats suggèrent clairement que la metformine seule n'est guère efficace, et qu'elle ne devrait être donnée, en association avec le citrate de clomiphène, qu'en cas de non réponse au citrate de clomiphène seul. On remarquera à ce propos que la prescription de la metformine dans le SOPK revient, dans notre pays, à une utilisation «off label», dans la mesure où cette indication n'a pas été enregistrée. Bien que la metformine ne semble pas être tératogène aux doses usuelles, elle reste à l'heure actuelle contre-indiquée durant la grossesse.

Conclusion

Bien que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) constitue la maladie endocrinienne la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, le tableau clinique est hétérogène et reste difficile à définir clairement. Les troubles du cycle menstruel, les signes d'hyper-androgénisme et l'élévation des taux de testostérone sont des critères obligatoires pour ce diagnostic. Chez la plupart des patientes, on observe à l'ultrasonographie l'image typique de follicules arrangés en collier de perles à proximité de la surface des ovaires. Si une résistance à l'insuline est souvent présente chez les patientes avec SOPK, la détermination de l'insulinémie ne fait pas partie des examens diagnostiques. Le traitement symptomatique fait appel aux substances antiandrogéniques et aux œstrogènes. En cas de désir de grossesse, le citrate de clomiphène reste le traitement de choix pour inverser l'anovulation chronique.

Références

- 1 The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41–7.
- 2 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19–25.
- 3 Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774–800.
- 4 Legro R, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165–9.
- 5 Nam Menke M, Strauss JF third. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:188–204.
- 6 Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update.* 2005;11:357–74.
- 7 Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:7030–5.
- 8 Ibañez L, Jaramillo A, Enriquez G, Miro E, Loez-Bermejo A, Dunger D, de Zegher F. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Hum Reprod.* 2007;22:395–400.
- 9 Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3835–40.
- 10 Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1876–80.
- 11 Lord JM, Flight IH, Normal RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:951–3.
- 12 Legro RS, Barnhart HX, Schlaff et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551–66.