



Syndrome des Ovaires polykystiques : quoi de neuf ?

Rev Med Suisse 2015; 11: 1242-5

M. Mavromati
J. Philippe

Dr Maria Mavromati
Pr Jacques Philippe
Service d'endocrinologie, diabétologie,
hypertension et nutrition
Département des spécialités
de médecine
HUG, 1211 Genève 14
maria.mavromati@hcuge.ch
jacques.philippe@hcuge.ch

Polycystic ovaries: what's news in 2015?

Polycystic ovary syndrome is a very common endocrine disorder in women of reproductive age, with important clinical implications (fertility issues, hirsutism, metabolic abnormalities). The Endocrine society has published in 2013 a series of diagnostic and treatment recommendations, followed by the European society of endocrinology in 2014. Recently, advances have been made in the measure of androgen biomarker and the evaluation of ovarian morphology with 3D ultrasound techniques. New treatments have emerged for fertility problems associated with the syndrome (ex. letrozole).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, avec des implications cliniques importantes comme les troubles de fertilité, l'hirsutisme et les complications métaboliques associées. En décembre 2013, la Société américaine d'endocrinologie publiait ses dernières recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie, suivie par la Société européenne d'endocrinologie, en 2014. Au cours de ses dernières années, le perfectionnement des méthodes de dosage des androgènes avec la spectrométrie de masse et de l'imagerie des ovaires avec l'échographie 3D nous a permis d'améliorer notre compréhension de cette entité. Des nouveaux traitements de l'infertilité ont émergé, comme les inhibiteurs de l'aromatase. Ou'y a-t-il alors de neuf pour le SOPK pour la pratique clinique ?

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET DÉFINITIONS

Le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), comme proposé par la Société américaine d'endocrinologie dans ses recommandations en 2013,¹ se base sur au moins deux des trois critères de Rotterdam,² à savoir l'hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, alopecie androgénique) ou biologique, l'oligo-anovulation et l'aspect morphologique des ovaires à l'échographie par voie vaginale (tableau 1). L'importance de chacun de ces critères au tableau clinique du SOPK est sujet à débat, ce qui résulte de la grande hétérogénéité phénotypique de cette entité clinique. Les recommandations du NIH (National Institutes of Health) considèrent l'hyperandrogénie et les anomalies menstruelles comme étant obligatoires pour le diagnostic, alors que pour la Société du SOPK, seule l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique est obligatoire, avec l'un des deux autres critères restants, pour que le diagnostic soit retenu.

Il est intéressant de noter que différentes caractéristiques phénotypiques du SOPK sont associées à différentes complications. Par exemple, l'hyperandrogénie est plus souvent associée aux troubles métaboliques, alors que les irrégularités menstruelles sont plus souvent associées à l'hypofertilité.³

ÉVALUATION INITIALE

En pratique clinique, l'évaluation de chacun des critères majeurs faisant partie du diagnostic du SOPK requiert une certaine expérience.

Il faut rechercher les manifestations cutanées de l'hyperandrogénie, à savoir l'hirsutisme, l'acné, l'alopecie, ainsi que d'autres signes d'insulino-résistance comme l'*acanthosis nigricans*, et documenter l'âge d'apparition et la vitesse de progression de ces signes, après avoir fait une anamnèse familiale, une anamnèse pondérale et enfin évaluer la prise concomitante de traitements qui pourraient provoquer un hirsutisme ou une hypertrichose (par exemple, anabolisants). L'évaluation clinique de l'hyperandrogénie est souvent compliquée par le fait que les manifestations cutanées dépendent beaucoup des origines ethniques de la patiente.



Tableau 1. Critères diagnostiques de Rotterdam du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Hyperandrogénie Hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, alopecie) ou biologique
Oligo- ou anovulation Cycles de <21 jours ou de >35 jours ou des cycles anovulatoires de durée normale documentés par un dosage de la progestérone en phase lutéale
Morphologie ovarienne à l'échographie Présence d'au moins un ovaire avec ≥ 12 follicules de 2-9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien > 10 ml sans présence de kyste ni de follicule dominant

Pour estimer la sévérité de l'hirsutisme, le score de Ferriman-Gallwey, qui quantifie la pilosité de 0 à 4 dans neuf sites androgéno-sensibles, est utile, mais reste, malgré tout, subjectif. Bien sûr, la présence de symptômes et signes cliniques de virilisation (clitoromégalie, hypertrophie musculaire, changement de la voix, etc.) doit faire rechercher des tumeurs androgéniques, surtout quand la progression clinique est rapide.

L'hirsutisme est le signe le plus fréquent d'hyperandrogénie (retrouvé chez 70% des femmes avec un SOPK) et a été associé aux anomalies métaboliques du syndrome. Pourtant, il n'est pas toujours prédictif d'une dysfonction ovulatoire. L'évaluation de l'ovulation se base sur la durée et la régularité des cycles menstruels et selon les critères de Rotterdam, des cycles de <21 jours ou de >35 jours sont considérés comme anovulatoires. Le dosage de la progestérone en phase lutéale est également utile pour documenter l'anovulation, même en présence de cycles de durée normale.

L'interprétation des dosages des différents androgènes est complexe. La Société européenne d'endocrinologie propose uniquement le dosage de la testostérone totale en première intention, mais en sachant que les taux de testostérone dépendent de la phase du cycle.³ Il est important de souligner que les immunodosages surestiment souvent les taux de testostérone, avec une variabilité importante entre laboratoires, par rapport à la spectrométrie de masse (GC-MS) ou la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) qui sont le gold standard. Le dosage de la testostérone libre ne doit pas être effectué, car il n'est pas fiable. En cas de suspicion de variabilité de la SHBG (*sex hormone binding globulin*), protéine de liaison des hormones sexuelles, la testostérone biodisponible peut être utile. Récemment, des études ont démontré une spécificité et une sensibilité meilleures du dosage de la D4-androstènedione par rapport à la testostérone totale, les deux dosages étant effectués par spectrométrie de masse.⁴ Une hyperandrogénie biologique sévère, en particulier avec une concentration de testostérone totale supérieure à 1,5 ng/ml, doit faire rechercher une hyperthécose ovarienne, ou des pathologies plus sévères, en particulier tumorales (tumeur ovarienne ou surrénalienne).⁵

Le domaine qui a le plus évolué ces dernières années est celui de l'imagerie des ovaires, avec l'émergence de l'échographie 3D. Les critères utilisés pour faire le diagnostic des caractéristiques ovariennes compatible avec un SOPK sont un volume ovarien ou une surface ovarienne augmenté

de même que le comptage folliculaire. Auparavant, le diagnostic se posait sur la présence d'au moins un ovaire avec ≥ 12 follicules de 2-9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien > 10 ml sans présence de kyste ni de follicule dominant (critères de Rotterdam), mais ces critères se basent sur des études d'avant 2003. Récemment, l'amélioration de la qualité de l'échographie ovarienne avec les avancées technologiques nous ont permis de mieux visualiser les follicules chez les femmes normales, ce qui complique le diagnostic. Deux études qui ont comparé les femmes normales et avec SOPK avec l'échographie 3D suggèrent d'augmenter le seuil du nombre des follicules à ≥ 19 et ≥ 26 respectivement.^{6,7}

BILAN COMPLÉMENTAIRE

Avant de poser le diagnostic du SOPK, il est important d'exclure systématiquement l'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme non classique, qui peut être retrouvée chez 1,5-6,5% des femmes avec un excès d'androgènes (principalement le bloc en 21-hydroxylase), l'hyperprolactinémie (qui peut se manifester par une aménorrhée ou un hirsutisme) et les dysthyroïdies (qui peuvent rarement être à l'origine d'irrégularités menstruelles) (tableau 2).

En fonction du tableau clinique et des points d'appel, un dépistage complémentaire peut être effectué pour éventuellement rechercher une aménorrhée hypothalamique ou fonctionnelle (aménorrhée, IMC bas, absence d'hyperandrogénie, aspect des ovaires polykystiques souvent présent à l'échographie), une insuffisance ovarienne prématurée (aménorrhée avec des symptômes de carence œstrogénique tels que bouffées de chaleur, sécheresse vaginale), une tumeur sécrétant des androgènes (progression rapide de symptômes de virilisation, changement de voix, clitoromégalie), un syndrome de Cushing ou une acromégalie.

IMPACT SUR LA FERTILITÉ

A part les manifestations cutanées de l'hyperandrogénie qui peuvent être invalidantes et les irrégularités menstruelles, le traitement de l'infertilité est le principal enjeu. Les femmes avec un SOPK ont un risque accru d'infertilité par le biais de l'oligo-anovulation (50% des femmes avec un SOPK ont une infertilité primaire et 25% ont une infertilité secondaire dans les études populationnelles), mais en l'absence d'anovulation, le risque d'infertilité est incertain.

Tableau 2. Diagnostics à exclure avant de poser le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Diagnostics à exclure de manière systématique
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperplasie congénitale des surrénales, forme non classique • Hyperprolactinémie • Dysthyroïdie
Diagnostics à considérer selon points d'appels cliniques
<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Aménorrhée hypothalamique • Insuffisance ovarienne prématurée • Tumeurs ovariennes ou surrénaliennes sécrétant des androgènes • Syndrome de Cushing



Il est bien sûr recommandé d'exclure les autres causes d'infertilité du couple de façon systématique. Par ailleurs, les femmes avec un SOPK ont un risque accru d'accouchement prématuré, de diabète gestationnel et de prééclampsie, risque qui est d'autant plus augmenté en présence d'obésité et de surpoids.

SUIVI ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

La Société américaine d'endocrinologie met l'accent sur le dépistage et la prise en charge des complications métaboliques du SOPK.¹ L'obésité, et en particulier l'adiposité abdominale, est associée à une augmentation du taux d'androgènes circulants, d'anomalies menstruelles et d'anovulation chronique et également à une augmentation du risque cardiovasculaire. En plus, les femmes avec un SOPK avec une obésité répondent moins bien au traitement de stimulation ovarienne, avec un taux de grossesses plus bas. Le dépistage du diabète de type 2 (idéalement par un OGTT (*Oral glucose tolerance test*) avec 75 g de glucose per os) est également recommandé car, chez les femmes avec un SOPK, la prévalence de l'intolérance au glucose est de 30-35% et du diabète de 3-10%, alors que chez les femmes non obèses, ces prévalences sont de 10-15% et 1-2% respectivement.⁸ La Société américaine d'endocrinologie propose aux cliniciens de rechercher, chez les femmes avec un SOPK, la présence des différents facteurs de risque cardiovasculaires (anamnèse familiale, tabagisme, diabète/prédiabète, HTA, dyslipidémie, SAS (syndrome d'apnées du sommeil), obésité). Malgré l'accumulation de multiples facteurs de risque chez les femmes avec un SOPK, l'évidence d'un risque augmenté d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire est faible.

Enfin, d'autres complications qui peuvent être en lien avec le SOPK sont à rechercher pour une approche globale de cette pathologie, comme la dépression (augmentation de la prévalence de la dépression chez les femmes avec un SOPK, qui est indépendante de l'obésité, du taux d'androgènes circulants, et de la sévérité de l'hyperandrogénie), le SAS (la prévalence du SAS chez les femmes avec un SOPK est égale ou excède celle des hommes, et reste très augmentée par rapport aux femmes contrôles, même après ajustement pour l'IMC) et la stéatose hépatique, cette dernière selon les points d'appels cliniques et biologiques.

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES

Concernant la prise en charge de l'hyperandrogénie, le traitement de première ligne pour les anomalies menstruelles et les manifestations de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné) est la contraception hormonale (contraception orale, patches, dispositifs vaginaux). La composante progestative inhibe la LH (hormone lutéinisante) et par conséquent la production d'androgènes ovariens, et la composante œstrogénique augmente la SHBG et par ce biais-là diminue le taux d'androgènes biodisponibles. En outre, certains progestatifs ont des propriétés anti-androgéniques (effet antagoniste sur les récepteurs aux androgènes et/ou diminution de l'activité de la 5 α -réductase), sans pour autant qu'on

ait suffisamment d'évidences solides d'un effet supérieur (pas d'évidence IA). Le choix est à effectuer selon les critères et les contre-indications habituelles en sachant que l'ADA (American Diabetes Association) ne contre-indique pas la contraception hormonale chez les femmes diabétiques ou prédiabétiques en l'absence de complications vasculaires, les études cliniques n'ayant pas montré d'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez les femmes sous contraception hormonale, même en présence d'antécédents de diabète gestationnel, ni d'augmentation du risque de complications chez les femmes avec un diabète de type 1. En cas de contre-indication au traitement hormonal contraceptif, d'autres traitements peuvent être envisagés, comme des anti-androgènes (spironolactone), ou le traitement mécanique de l'hirsutisme (laser, etc.).

Le clomifène citrate fut jusqu'à maintenant le traitement de première ligne pour la prise en charge de l'infertilité liée à l'anovulation du SOPK. Pourtant, les inhibiteurs de l'aromatase, comme le létrozole, sont des traitements émergents et prometteurs. En 2014, une étude financée par le NIH a montré une augmentation des cycles ovulatoires et des taux de naissances vivantes sous létrozole par rapport au clomifène.⁹

L'impact de la perte pondérale sur les manifestations cutanées du SOPK n'est pas réellement démontré mais la perte pondérale est bénéfique à la fois pour les paramètres métaboliques et potentiellement pour la fertilité des femmes avec un SOPK et un surpoids/une obésité; c'est un traitement de première ligne. Pour les femmes avec un SOPK et un poids normal, la perte pondérale supplémentaire n'a pas de bénéfice.

Le traitement par metformine n'est pas recommandé pour la prise en charge des manifestations cutanées du SOPK (hirsutisme, acné, alopecie), pour la prévention des complications des grossesses ni pour le traitement de l'obésité. Il est recommandé pour les femmes avec un SOPK et un diabète ou prédiabète après échec des mesures hygiéno-diététiques. Pour les femmes avec un SOPK et des irrégularités menstruelles qui n'ont pas bien toléré la contraception hormonale, la metformine peut être utilisée en tant que traitement de deuxième ligne, une méta-analyse ayant montré une amélioration des taux d'ovulation par la metformine chez les femmes avec un SOPK. La metformine peut également être utilisée comme traitement adjuvant de la fertilité, surtout chez les patientes obèses, en prévention de l'hyperstimulation ovarienne. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.



Implications pratiques

- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, avec des implications cliniques importantes comme les troubles de la fertilité, l'hirsutisme et les complications métaboliques associées
- Le diagnostic du SOPK se base sur au moins deux des trois critères de Rotterdam (**tableau 1**), l'hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, alopecie androgénique) ou biologique, l'oligo-anovulation et l'aspect morphologique des ovaires à l'échographie par voie vaginale
- Avant de poser le diagnostic du SOPK, il est important d'exclure systématiquement l'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme non classique, l'hyperprolactinémie et les dysthyroïdies
- Le traitement de première ligne pour les anomalies menstruelles et les manifestations de l'hyperandrogénie (hirsutisme, acné) est la contraception hormonale
- Le clomifène citrate reste le traitement de première ligne pour la prise en charge de l'infertilité liée à l'anovulation du SOPK, mais de nouveaux traitements de l'infertilité ont émergé, comme les inhibiteurs de l'aromatase (par exemple, le létrozole)

Bibliographie

- 1 ** Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565-92.
- 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 * Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European society of endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2013;171:1-29.
- 4 O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: The utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1027-36.
- 5 Droumaguet C, Salenave S, Young J, et al. Hyperandrogénie et hirsutisme. Paris: EMC (Elsevier Masson SAS), *Endocrinologie-Nutrition*, 2010;10-033-G-10.
- 6 Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26:3123-9.
- 7 * Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: Reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod* 2013;28:1361-8.
- 8 * Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AEPPOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2038-49.
- 9 * Legro RS, Brzyski Rg, Diamond RP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119-29.

* à lire
** à lire absolument