

Le syndrome des ovaires polykystiques

nouveautés en matière d'investigation et de traitement de l'infertilité

par Dominique Bourassa

Karine, 26 ans, essaie d'avoir un enfant depuis maintenant deux ans. Elle avait alors cessé de prendre ses contraceptifs oraux, ce qui a occasionné, selon ses propres termes, le retour de son « acné d'adolescente ». Par contre, cela ne l'a pas aidée à perdre ses kilos en trop, et elle n'a été menstruée que cinq fois au cours de la dernière année. Elle vous demande si vous pourriez l'aider à « tomber enceinte ».

LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES (SOPK) est une entité très hétérogène, caractérisée par une anovulation chronique et de l'hyperandrogénisme. Ce syndrome affecte de 5 à 10 % des femmes en âge gestationnel. Cette prévalence est de 30 à 40 % chez les femmes adultes ayant une aménorrhée secondaire, et de 85 à 90 % chez celles qui présentent une oligoménorrhée^{1,2}. Cette endocrinopathie est donc la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, et elle est souvent sous-diagnostiquée.

La conduite à tenir face à ce syndrome, autant du point de vue diagnostique que thérapeutique, a bien changé au cours des dernières années (*encadré*).

Pour quel motif une femme atteinte du SOPK consulte-t-elle ?

L'hétérogénéité du tableau clinique du SOPK le rend difficile à définir, ce qui a soulevé bien des débats dans le passé. En 1990, on a tenté de simplifier les critères diagnostiques du SOPK à la conférence consensuelle des National Institutes of Health (NIH). Le diagnostic est maintenant clinique, et en est un d'exclusion (*tableau I*)^{1,2,4,6}.

La D^e Dominique Bourassa, omnipraticienne, exerce à la clinique de planification des naissances du Centre hospitalier régional de Rimouski. Elle est aussi médecin-conseil à la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent.

ENCADRÉ

SOPK et insulino-résistance

Il existe un consensus de plus en plus généralisé selon lequel le principal problème à l'origine du syndrome des ovaires polykystiques serait la résistance à l'insuline. Cette résistance à l'insuline donne lieu à une hyperinsulinémie, qui à son tour provoque une stimulation excessive de la production d'androgènes par les cellules de la thèque ovarienne. Cet excès d'androgènes conduit à son tour à l'anovulation^{4,6}. Il est à noter que cette **résistance à l'insuline** n'est pas due uniquement à l'obésité, elle se retrouve également chez les patientes minces souffrant du SOPK³⁻⁵. La présence d'obésité androïde augmente toutefois l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline³.

Parmi les conséquences cliniques de cette résistance à l'insuline et de l'anovulation chronique secondaire, on note un accroissement du risque de cancer de l'endomètre, de maladie cardiovasculaire et de diabète^{3,6,7}, d'où l'importance de diagnostiquer le SOPK. En effet, même si ces patientes consultent souvent pour des problèmes de fertilité ou d'hirsutisme, il est de plus en plus évident qu'elles méritent une attention particulière en matière de santé préventive³⁻⁵. De plus, les femmes souffrant du SOPK ont plus de risques de complications au cours d'une grossesse : avortements spontanés, diabète gestationnel et intolérance au glucose, hypertension de grossesse et bébés de faible poids à la naissance.

Les femmes souffrant du SOPK peuvent présenter un grand éventail de symptômes cliniques (*tableau II*), mais elles consultent généralement pour trois raisons principales :

Le syndrome des ovaires polykystiques affecte de 5 à 10 % des femmes en âge gestationnel. Cette prévalence est de 30 à 40 % chez les femmes adultes ayant une aménorrhée secondaire, et de 85 à 90 % chez celles qui présentent une oligoménorrhée.

RÉFÉRENCES

T A B L E A U I

Critères diagnostiques du SOPK

- **Anovulation chronique ou ovulation peu fréquente :** aménorrhée ou oligoménorrhée (cycle menstruel > 35 jours)
- **Hyperandrogénisme clinique** (hirsutisme, acné, alopecie frontale) **ou biochimique**
- **Exclusion des autres causes possibles :** hyperplasie congénitale des surrénales, dysthyroïdie, hyperprolactinémie, syndrome de Cushing, néoplasies sécrétant des androgènes

T A B L E A U II

Fréquence des signes et symptômes chez les patientes atteintes du SOPK

	%
Hirsutisme	60 à 90
Oligoménorrhée	50 à 90
Infertilité	55 à 75
Ovaires polykystiques à l'échographie	50 à 75
Obésité	40 à 60
Aménorrhée	26 à 51
Acné	24 à 27
Saignement utérin dysfonctionnel	29
Cycles menstruels réguliers	22
Virilisation	0 à 28

Traduit de : Slowey MJ. PCOS: new perspective on an old problem. *South Med J* février 2001 ; 94 (2) : 190-6.

une irrégularité menstruelle, l'infertilité, ou les symptômes associés à un excès d'androgènes (hirsutisme, acné). Les symptômes débutent à la puberté, avec habituellement une ménarche à un âge normal suivie de cycles menstruels qui deviennent de plus en plus irréguliers. Certaines femmes hyperandrogéniques disent avoir des cycles réguliers, mais on a récemment découvert que 21 % de ces femmes ont en fait une anovulation⁸, ce qui justifierait donc le diagnostic de SOPK.

L'hirsutisme apparaît graduellement, avec une croissance des poils terminaux (poils épais et pigmentés) dans les régions du corps influencées par les androgènes (angle de la mâchoire, menton, lèvre supérieure, région péri-aréolaire, thorax, ligne blanche sous-ombilicale, cuisses)¹⁶. Il faut savoir qu'il est fréquent de retrouver quelques poils

T A B L E A U III

Éléments à rechercher à l'anamnèse et à l'examen clinique

Anamnèse*

- Antécédents menstruels (oligoménorrhée, aménorrhée, infertilité)
- Hyperandrogénisme léger (hirsutisme, acné, peau grasse, séborrhée, alopecie frontale)
- Évolution (début à l'adolescence, progression lente des symptômes)
- Hyperinsulinisme (antécédents personnels et familiaux d'intolérance au glucose, diabète, diabète gestationnel, hypertension et dyslipidémie)
- Revue des systèmes (symptômes d'hypothyroïdie)

Examen clinique†

- Indice de masse corporelle (poids en kg/taille en m²)
- Obésité androïde (tour de taille > 88 cm)
- Tension artérielle
- Hirsutisme ou acné sans signe de virilisation
- *Acanthosis nigricans*
- **Signaux d'alarme :** apparition tardive et progression rapide des signes suivants : galactorrhée, goitre, vergetures pourpres, signes de virilisation, myopathie proximale

* Traduit et adapté de : Baillargeon JD. Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Can J CME* juillet 2000 : 45-62.

† Adapté de : Lavoie H. Syndrome des ovaires polykystiques : déclenchement de l'ovulation avec la metformine. *Le Médecin du Québec* juillet 2001 : 36 (7) : 71-3.

terminaux dans les régions de la lèvre supérieure, péri-aréolaire ou de la ligne blanche chez au moins 25 à 33 % des femmes d'origine autre qu'asiatique ou scandinave. Cependant, la présence de ces poils sur le dos, le sternum, l'abdomen supérieur et les épaules doit être considérée comme anormale, tout comme la présence de poils terminaux, où qu'ils soient, chez une femme d'origine asiatique ou scandinave⁹.

L'obésité affecte approximativement 50 % de ces femmes hyperandrogéniques et anovulatoires, et elle est habituellement de type androïde avec un rapport taille-hanches supérieur à 0,85. L'*acanthosis nigricans* se caractérise par une décoloration gris-brun de la peau qui apparaît veloutée, parfois même verruqueuse ; elle est habituellement située au cou, aux aisselles, à l'aîne et sous les seins. Elle peut être

T A B L E A U IV

Diagnostic différentiel du SOPK

Trouble	Tableau clinique	Examens diagnostiques
Néoplasies produisant des androgènes	<ul style="list-style-type: none"> ● Apparition grave et abrupte d'hirsutisme ● Virilisation (hypertrophie clitoridienne, alopecie frontale, masse musculaire augmentée, voix plus grave) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Testostérone > 5 mmol/L ● DHEA > 22 mmol/L
Syndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> ● Myopathie proximale ● Vergetures pourpres ● Hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cortisolurie de 24 heures ● Test de suppression à la dexaméthasone*
Hyperplasie congénitale des surrénales	<ul style="list-style-type: none"> ● Virilisation possible ● Antécédents familiaux 	<ul style="list-style-type: none"> ● ↑ 17-OH-progesterone (prélèvement à 8 h ou avant)
Prolactinome	<ul style="list-style-type: none"> ● Hirsutisme absent ● Galactorrhée possible 	<ul style="list-style-type: none"> ● ↑ PRL[†] ● TACO/IRM de l'hypophyse
Insuffisance ovarienne	<ul style="list-style-type: none"> ● Aménorrhée 	<ul style="list-style-type: none"> ● Test au Provera[®] : absence de saignement ● ↑ hormone folliculostimulante (FSH)
Insuffisance hypothalamo-hypophysaire	<ul style="list-style-type: none"> ● Aménorrhée 	<ul style="list-style-type: none"> ● Test au Provera[®] : absence de saignement ● FSH normale ou ↓
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> ● Aménorrhée/irrégularité menstruelle 	<ul style="list-style-type: none"> ● Test de grossesse
Dysthyroïdie	<ul style="list-style-type: none"> ● Aménorrhée/irrégularité menstruelle 	<ul style="list-style-type: none"> ● Thyrotrophine (TSH)

* Un syndrome de Cushing est peu probable en présence d'une cortisolurie de 24 heures de moins de 50 µg ou d'un taux de cortisol sérique de moins de 5 µg/dL (140 nmol/L).

† PRL : si on est en présence d'un tableau classique de SOPK, des valeurs de prolactine légèrement élevées (entre 28 et 40 µg/L) sont acceptables et ne nécessitent habituellement pas d'investigation autre que l'exclusion d'une hypothyroïdie.

Traduit et adapté de : Opgenorth A, Ginsberg J. Polycystic ovary syndrome: A global metabolic disorder. *Patient Care Canada* septembre 2001 ; 12 (9) : 54-60.

un marqueur d'hyperinsulinémie et se retrouver chez les patientes souffrant du SOPK, mais on peut également la retrouver chez des femmes normales³. Un résumé des éléments à rechercher à l'anamnèse et à l'examen clinique est présenté au *tableau III*.

Quel bilan doit-on effectuer chez ces patientes ?

Le diagnostic de SOPK est essentiellement clinique et ne requiert pas de tests de laboratoire et de radiologie. Cependant, comme l'indique le *tableau I* sur les critères diagnostiques, il est important d'exclure les autres causes susceptibles d'expliquer le tableau clinique (*tableau IV*). Cela pourra être réalisé à l'aide de certains tests de laboratoire (*tableau V*). Les dosages de la testostérone totale et de la déhydro-épiandrostérone (DHEA) sont utiles pour exclure

des néoplasies productrices d'androgènes¹. De plus, un taux élevé de testostérone libre est un indicateur plus sensible d'hyperandrogénisme, à cause de la diminution des taux de protéines porteuses de stéroïdes sexuels (SHBG, pour *sex hormone binding globulin*), fréquente chez les patientes atteintes du SOPK, qui entraîne une diminution secondaire de la testostérone totale et une augmentation des concentrations de testostérone libre. Le dosage de la testostérone libre pourrait donc aider à poser le diagnostic de SOPK chez une femme ayant des cycles anovulatoires sans hirsutisme ni acné³. Seules les patientes non obèses ont un rapport LH-FSH élevé, ce qui explique pourquoi il n'est plus nécessaire de mesurer ce rapport⁴.

Compte tenu de la prévalence élevée de résistance à l'insuline chez les patientes atteintes du SOPK, il est de plus en plus recommandé de procéder à son dépistage en mesurant

T A B L E A U V

Examens d'investigation suggérés pour une femme ayant un tableau clinique évocateur de SOPK

- Testostérone totale et libre, DHEA
- 17-OH-progesterone (prélèvement à 8 h ou avant)
- TSH, PRL
- Glycémie à jeun
- Cholestérol et triglycérides (TG)
- Test de grossesse

Selon le cas, envisager :

- Cortisolurie de 24 heures ou test de suppression à la dexaméthasone (si le résultat de l'examen évoque un syndrome de Cushing)*
- Insulinémie à jeun (si la patiente souhaite devenir enceinte)
- Test de tolérance au glucose (hyperglycémie orale provoquée)
- Test au Provera®† et FSH (s'il y a aménorrhée)
- Biopsie de l'endomètre
- Créatininémie (si un traitement avec la metformine est envisagé)

* Test de suppression à la dexaméthasone : administrer 1 mg *per os* de dexaméthasone à 23 h et effectuer le dosage sérique du cortisol à 8 h.

† Test au Provera® : l'administration de 10 mg de Provera® *die* pendant cinq jours devrait provoquer un saignement de retrait à l'intérieur d'une période de 14 jours.

le rapport entre la glycémie et l'insulinémie à jeun. Ce dépistage est surtout indiqué dans un contexte où la patiente souhaite devenir enceinte afin d'évaluer s'il est pertinent de lui offrir un traitement à la metformine. Un rapport de moins de 4,5 est suggéré par plusieurs auteurs comme indicateur de résistance à l'insuline^{3,7,10-12}. Ce rapport constitue en effet une mesure de dépistage simple, dont la sensibilité et la spécificité sont démontrées¹² (tableau VI). L'indice de masse corporelle (IMC) est un facteur prédictif important de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinémie. Les femmes dont l'IMC est supérieur à 27 sont souvent insulinorésistantes, celles dont l'IMC est supérieur à 30 le

sont presque toujours, alors que celles dont l'IMC est inférieur à 22 le sont rarement¹³. En se fondant sur ce rapport de 4,5, une étude portant sur 40 femmes ayant un SOPK et un IMC de plus de 26 a montré que 53 % d'entre elles présentaient une résistance à l'insuline¹².

Étant donné qu'une proportion importante des femmes atteintes du SOPK souffrent d'intolérance au glucose (de 31 à 35 %) ou de diabète de type 2 (de 7 à 10 %)⁷, il est recommandé d'effectuer d'emblée une glycémie à jeun. Quant au test de tolérance au glucose, il pourrait être indiqué de le faire lorsque les résultats sont à la limite supérieure de la normale (glycémie à jeun se situant entre 6,1 et 6,9 mmol/L). Il peut également être recommandé de faire cet examen tôt en cas de grossesse, en plus de celui qu'on fait traditionnellement vers la 26^e ou la 28^e semaine¹⁴. Un bilan lipidique est également recommandé à cause de la prévalence élevée d'hypercholestérolémie chez les patientes atteintes du SOPK^{1,2,4} (voir l'article du Dr Gilles Côté, dans ce numéro). Selon les antécédents et le motif de la consultation, on peut ajouter à ce bilan de base un test au Provera® (en cas d'aménorrhée)^{2,3} et une biopsie de l'endomètre (en présence d'une épaisseur endométriale de plus de 7 mm chez une patiente ayant des cycles menstruels de plus de trois mois, ou en présence d'une patiente très obèse pesant plus de 90 kg qui n'aurait pas pris récemment des progestatifs ou des contraceptifs oraux)¹⁵.

Quant aux examens radiologiques, l'échographie pelvienne n'est plus recommandée d'emblée. En effet, même si on retrouve souvent une image échographique typique chez les femmes souffrant du SOPK, cette image peut également se retrouver chez 20 % des femmes normales ainsi que chez des femmes souffrant d'autres maladies entraînant une anovulation chronique^{1,3-5}.

Comment déclencher l'ovulation ?

Le traitement de l'infertilité chez les femmes souffrant du SOPK a beaucoup progressé au cours des dernières années. Le déclenchement de l'ovulation à l'aide du citrate de clomiphène (CC) demeure traditionnellement le traitement de premier choix à cause de son bon profil d'innocuité et de son coût relativement bas^{3,7,10,11}. En cas d'échec ou de

Compte tenu de la prévalence élevée de résistance à l'insuline chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, il est de plus en plus recommandé de procéder à son dépistage en mesurant le rapport entre la glycémie et l'insulinémie à jeun.

résistance au CC, on peut proposer aux femmes atteintes du SOPK ayant une surcharge pondérale (IMC > 27) des approches visant à diminuer la résistance à l'insuline. En effet, chez les patientes hyperandrogéniques ayant un cycle anovulatoire qui présentent une résistance à l'insuline, il a été démontré que les traitements réduisant cette hyperinsulinémie (perte de poids, metformine ou thiazolidinediones) sont bénéfiques pour la fonction ovulatoire et le niveau d'androgènes^{4,13}. Avant d'entreprendre un traitement médicamenteux qui stimule l'ovulation chez ces femmes, on s'assurera que le spermogramme du conjoint est normal¹¹. Chez toutes les patientes qui souhaitent devenir enceintes, il ne faut pas oublier de recommander un supplément d'acide folique à une dose minimum de 400 µg par jour afin de diminuer les risques d'anomalies du tube neural.

Chez les femmes souffrant de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, et en l'absence d'hypothyroïdie concomitante, on doit d'abord essayer le traitement de bromocriptine seul, qui donne d'excellents résultats chez 80 % d'entre elles (cycles ovulatoires, grossesse)³. La réponse à la bromocriptine est rapide. S'il n'y a pas d'indice d'ovulation après deux mois de traitement, on ajoute le CC de la manière décrite plus loin³. Le traitement de l'hypothyroïdie normalise habituellement les valeurs de prolactine chez les femmes souffrant simultanément d'hypothyroïdie et d'hyperprolactinémie.

Citrate de clomiphène

Le citrate de clomiphène (CC) est le médicament le plus utilisé pour déclencher l'ovulation. On amorce le traitement au cinquième jour du cycle, à une dose de 50 mg par jour pendant cinq jours. L'ovulation peut être objectivée de différentes façons (voir l'article de la D^{re} Diane Comeau inti-

tulé « L'investigation chez le couple infertile », dans ce numéro); celle-ci devrait survenir entre le 15^e et le 22^e jour du cycle, et elle arrive habituellement entre le 16^e et le 18^e jour^{3,11}. En cas d'échec, on augmente la dose de 50 mg à chaque cycle, jusqu'à un maximum de 200 à 250 mg par jour pendant cinq jours^{3,11}. Pour un médecin de famille moins expérimenté, il peut être indiqué de communiquer avec une clinique de fertilité ou d'y adresser la patiente avant de prescrire des doses de plus de 150 mg. Quatre-vingt-cinq pour cent des femmes prenant du CC ovuleront; cependant, 15 % des femmes ayant répondu initialement à une dose donnée y deviendront résistantes par la suite et auront besoin de doses plus élevées pour continuer à ovuler¹¹.

Les effets secondaires principaux du CC sont : grossesse multiple (jumeaux : 7 % ; triplets : 0,3 %), bouffées de chaleur (20 %), nausées (3 %), céphalées (1 %), kystes folliculaires douloureux (5 %) qui se résolvent habituellement spontanément¹¹ et, plus rarement, symptômes visuels (scotomes, vision embrouillée). Plusieurs cliniciens cessent de façon définitive le traitement de CC en présence de troubles visuels¹⁶. Les principales contre-indications à la prise des CC sont la grossesse, l'hypersensibilité au médicament et les kystes ovariens¹⁶.

T A B L E A U VI

Test de dépistage de la résistance à l'insuline¹³

Résistance à l'insuline présente si : rapport < 4,5

$\frac{\text{Glycémie à jeun (mg/dL)}}{\text{Insulinémie à jeun (}\mu\text{UI/mL)}} < 4,5 \text{ (mg/10}^{-4} \text{ U)}$	Sensibilité : 95 % Spécificité : 84 %
---	--

Conversion :	$\frac{\text{Glucose (mmol/L)}}{0,0555} = \text{Glucose (mg/dL)}$
	$\frac{\text{Insuline (mmol/L)}}{6,945} = \text{Insuline (}\mu\text{UI/mL)}$

Note : Le dosage de l'insuline n'est pas standardisé à l'heure actuelle au Québec; il faut donc vérifier les unités et effectuer la conversion au besoin.

En cas d'échec ou de résistance au citrate de clomiphène prescrit pour déclencher l'ovulation, on peut proposer aux femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques ayant une surcharge pondérale des approches visant à diminuer la résistance à l'insuline, soit la perte pondérale et la metformine.

R É F É R E N C E S

Soixante-quinze pour cent des grossesses chez les femmes prenant du CC se produisent dans les trois premiers cycles ovulatoires, et presque toutes surviennent dans les six premiers cycles. Continuer la prise de CC au-delà de cette période offre peu d'avantages^{3,11}. Certains auteurs considèrent même qu'une patiente qui n'a pas réussi à concevoir après trois ou quatre cycles ovulatoires avec le CC devrait être considérée comme résistante à ce dernier¹⁰.

Plusieurs femmes résistantes au CC auront besoin de modalités thérapeutiques additionnelles pour concevoir. Ces multithérapies doivent être individualisées¹¹. Chez les femmes insulino-résistantes ayant un IMC supérieur à 27, on pourra proposer la perte pondérale et la metformine (ce sujet sera traité plus loin). On a par le passé recommandé d'ajouter de la dexaméthasone au traitement des patientes résistantes au CC, surtout celles ayant un niveau élevé de DHEA³. Cependant, même si les glucocorticoïdes peuvent supprimer la production d'androgènes, ils peuvent également exacerber la résistance à l'insuline. Compte tenu des préoccupations actuelles concernant les répercussions de l'hyperinsulinémie sur le tableau anovulatoire des patientes atteintes du SOPK, il n'est pas évident que la dexaméthasone demeure un traitement adjuvant judicieux¹¹.

Perte de poids

Plusieurs études ont démontré que la perte pondérale chez les femmes hyperandrogéniques et insulino-résistantes était associée à une diminution des concentrations d'insuline et de testostérone ainsi qu'à un taux impressionnant de retours d'ovulation pouvant se solder par des grossesses^{3,13,17}. La meilleure thérapie pour les femmes dont l'IMC est supérieur à 27 est la perte de poids, et on doit mettre l'accent sur le fait qu'il n'est pas nécessaire d'atteindre un poids idéal pour avoir des effets bénéfiques. Une étude a montré qu'une diminution de 5 à 7 % du poids de départ sur

une période de six mois a restauré la fonction ovulatoire et la fertilité chez plus de 75 % des sujets⁹. Même si la plupart des études impliquaient des restrictions caloriques importantes (de l'ordre de 1000 kcal par jour ou moins), un programme de modification des habitudes de vie, sans restriction calorique importante et entraînant une perte de poids de 2 à 5 % a restauré, dans une autre étude, des cycles ovulatoires réguliers chez 9 des 18 femmes qui avaient des cycles irréguliers, et deux sont devenues enceintes¹⁷.

On sait qu'il est difficile de perdre du poids. Les interventions les plus susceptibles d'aider une patiente en ce sens sont la consultation d'une diététicienne, les encouragements du médecin traitant, une diète hypocalorique et un programme d'exercices¹³.

Metformine (Glucophage®)

Plusieurs études ont montré que la metformine peut restaurer des cycles ovulatoires et entraîner des grossesses chez les femmes souffrant du SOPK^{18,19}. L'étude la plus impressionnante est celle de Nestler : 89 % des femmes précédemment anovulatoires traitées avec la metformine ont eu des ovulations spontanées ou déclenchées par le citrate de clomiphène, comparativement à 12 % dans le groupe recevant un placebo et le CC¹⁹ (les femmes de cette étude étaient suivies pendant une période limitée de 53 jours, et les grossesses n'ont pas été comptabilisées).

La metformine est utilisée depuis des décennies pour traiter le diabète de type 2. Elle diminue la résistance à l'insuline indépendamment de la perte pondérale qu'elle peut entraîner⁴. Plusieurs patientes atteintes du SOPK pourraient peut-être bénéficier d'un traitement à la metformine, mais pour l'instant, il est généralement réservé aux patientes ayant une résistance à l'insuline confirmée^{4,7,10} ou soupçonnée^{4,13} présentant un IMC supérieur à 27 et résistantes au CC (*tableau VII*). Le traitement optimal pour

La meilleure thérapie pour les femmes dont l'IMC est supérieur à 27 est la perte de poids, et on doit mettre l'accent sur le fait qu'il n'est pas nécessaire d'atteindre un poids idéal pour avoir des effets bénéfiques. Une étude a montré qu'une diminution de 5 à 7 % du poids de départ sur une période de six mois a restauré la fonction ovulatoire et la fertilité chez plus de 75 % des sujets.

Plusieurs patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques pourraient peut-être bénéficier d'un traitement à la metformine, mais pour l'instant, il est généralement réservé aux patientes ayant une résistance à l'insuline confirmée ou soupçonnée présentant un IMC supérieur à 27 et résistantes au citrate de clomiphène.

les femmes « minces » souffrant du SOPK demeure controversé, et on ne dispose pas de données suffisantes pour leur recommander la metformine¹¹, car elles sont peu représentées dans les études disponibles jusqu'à maintenant.

La dose habituellement prescrite est de 500 mg trois fois par jour, à prendre avec les repas. Les effets secondaires le plus fréquemment signalés sont les troubles gastro-intestinaux et la diarrhée. Afin de minimiser ces inconvénients, on recommande à la patiente de commencer à prendre la metformine à raison de un demi-comprimé (250 mg) à chaque repas pendant la première semaine de traitement⁴. Les effets secondaires sont passagers et disparaissent habituellement après deux ou trois semaines de traitement. S'ils persistent, il faut diminuer la dose de metformine⁴. Il est aussi possible d'augmenter la posologie de façon plus graduelle sur trois semaines (en passant de un comprimé par jour pendant la première semaine à deux, puis trois comprimés par jour)^{10,11}. Une fois la posologie de 500 mg trois fois par jour atteinte et tolérée, certains cliniciens la changent pour une dose de 850 mg deux fois par jour afin d'améliorer l'observance¹⁶. Les contre-indications à la metformine sont l'insuffisance rénale ou hépatique. Il est donc recommandé d'effectuer un dosage de la créatinine avant de commencer le traitement médicamenteux. La patiente devra également arrêter de prendre la metformine 48 heures avant un examen radiologique utilisant une substance de contraste ou avant une chirurgie, et attendre 72 heures avant de recommencer à la prendre¹⁶. L'acidose lactique est une complication extrêmement rare lorsque les contre-indications sont respectées.

La metformine est au moins aussi efficace que le CC seul pour déclencher l'ovulation, en plus d'être moins onéreuse, sécuritaire à long terme et très bien tolérée. En outre, en agissant sur la résistance à l'insuline, elle procure des avantages physiologiques que le CC n'offre pas. C'est pourquoi, selon certains auteurs, elle devrait être considérée en première intention pour déclencher l'ovulation chez les patientes atteintes du SOPK et présentant des facteurs de risque de résistance à l'insuline⁴.

T A B L E A U VII

Résistance à l'insuline^{4,7,10,13}

Confirmée si :	Rapport	$\frac{\text{Glycémie à jeun}}{\text{Insulinémie à jeun}}$	< 4,5
			Diabète Intolérance au glucose
Soupçonnée si :	IMC > 27		
	Rapport taille-hanches > 0,85		
	Taille > 88 cm		
	<i>Acanthosis nigricans</i>		
	Antécédents personnels ou familiaux d'intolérance au glucose ou de diabète		

La metformine est prise seule pendant trois mois⁴, et le suivi est effectué à l'aide de tableaux de température basale. Il est fréquent de ne pas voir une amélioration des cycles avant la sixième et même la dixième semaine de traitement¹⁰. En cas de retour de cycles ovulatoires, la patiente peut continuer à prendre la metformine pour une période de six mois avant de considérer d'autres modalités d'investigation et de traitement de l'infertilité¹⁰. Par contre, si après les trois premiers mois il n'y a toujours pas d'ovulation, on devrait ajouter le CC à une dose de 50 mg par jour pendant cinq jours, en l'augmentant au besoin au cours du cycle suivant, comme nous l'avons expliqué précédemment^{4,7,10}.

À la suite d'une conception à l'aide de la metformine, la plupart des auteurs recommandent d'arrêter la prise du médicament dès que le test de grossesse s'avère positif^{4,5,13}. Il s'agit d'un médicament de classe B, ce qui signifie que son innocuité pour les femmes enceintes n'a pas été établie de façon certaine, mais qu'aucun signe de tératogénicité n'a été mis en évidence dans les études sur des animaux. Par ailleurs, il a déjà été donné à des femmes diabétiques enceintes, sans effet tératogène^{10,19,20}. Une étude dans laquelle 19 femmes enceintes atteintes du SOPK ont continué à prendre de la metformine tout au long de la grossesse

La metformine est au moins aussi efficace que le citrate de clomiphène seul pour déclencher l'ovulation, en plus d'être moins onéreuse, sécuritaire à long terme et très bien tolérée. En outre, en agissant sur la résistance à l'insuline, elle procure des avantages physiologiques que le citrate de clomiphène n'offre pas.

R É F É R E N C E S

a même fait état d'une diminution du taux d'avortements spontanés du premier trimestre, qui passait de 73 à 10 %, encore une fois sans effet tératogène²⁰. C'est pourquoi certains auteurs recommandent d'envisager de poursuivre le traitement à la metformine pendant la grossesse, au moins jusqu'à ce que l'activité du cœur foetal ait été établie¹⁰.

Les thiazolidinediones sont un nouveau groupe de médicaments utilisés dans le traitement du diabète, qui diminuent la résistance à l'insuline en augmentant la captation périphérique de glucose. La troglitazone est le seul agent de ce groupe sur lequel il existe des données chez les femmes atteintes du SOPK. Il a été clairement démontré qu'elle avait des effets bénéfiques sur l'ovulation et le niveau d'androgènes. Cependant, elle a été retirée du marché après avoir été reconnue responsable de certains cas d'hépatotoxicité fatals. On n'a pas encore de données sur la nouvelle génération de « glitazones » (rosiglitazone [AvandiaTM], pioglitazone [Actos^{MC}]) chez les femmes atteintes du SOPK, et leur efficacité chez ces patientes reste à démontrer. De plus, comme ce sont des médicaments de catégorie C, ils ne devraient pas être donnés à des femmes qui souhaitent devenir enceintes⁵.

Autres modalités thérapeutiques pour le traitement de l'infertilité

En cas d'échec du traitement par la perte pondérale, la metformine et le CC, les choix dont on dispose actuellement pour déclencher l'ovulation incluent les injections de FSH (superovulation), la chirurgie ovarienne et la fécondation *in vitro*¹³. Les femmes souffrant du SOPK sont plus sensibles à la superovulation que les femmes dites « normales » à cause de leur plus grand capital de follicules recrutables. Elles sont donc plus exposées aux grossesses multiples et au syndrome d'hyperstimulation ovarienne, et nécessitent un suivi beaucoup plus étroit^{3,11}. D'excellents taux de grossesses peuvent être obtenus sur une période allant jusqu'à six essais, mais ces taux sont inversement proportionnels au degré de résistance à l'insuline. Ici encore, une thérapie associant la metformine peut être appropriée. Une étude a montré que son utilisation avec la FSH favorisait une croissance plus ordonnée des follicules¹¹.

La chirurgie ovarienne (*laparoscopic ovarian drilling*, ou résection cunéiforme) s'est avérée efficace pour déclencher l'ovulation, mais les données sont insuffisantes pour déterminer si elle est supérieure à la superovulation²¹, en plus des considérations évidentes quant à son caractère effractif (invasif) et au risque de formation d'adhérences pelviennes^{7,21}.

La metformine améliorerait également le taux de succès

de la fécondation *in vitro*⁴. Une nouvelle technique, la maturation *in vitro* des follicules, offre une option thérapeutique additionnelle en diminuant les risques de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, étant donné que les follicules sont prélevés sans stimulation hormonale préalable²².

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances et des traitements de l'infertilité au cours des dernières années, il est recommandé de consulter une clinique de fertilité pour informer adéquatement vos patientes sur les options qui pourront leur être offertes en cas d'échec des modalités thérapeutiques de première intention (perte pondérale, CC, metformine). ☞

Date de réception : 19 février 2002.

Date d'acceptation : 18 juin 2002.

Mots clés : syndrome des ovaires polykystiques, résistance à l'insuline, déclenchement de l'ovulation, metformine.

Bibliographie

1. Kahn JA. Polycystic Ovary Syndrome. *Adolesc Med* juin 1999; 10 (2) : 321-36.
2. Baillargeon JD. Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Can J CME* juillet 2000 : 45-62.
3. Speroff L. Anovulation and the Polycystic Ovary. Dans : Mitchell C, réd. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6^e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; chap. 12 : 487-513.
4. Lavoie H. Syndrome des ovaires polykystiques : déclenchement de l'ovulation avec la metformine. *Le Médecin du Québec* juillet 2001; 36 (7) : 71-3.
5. Opgenorth A, Ginsberg J. Polycystic ovary syndrome: A global metabolic disorder. *Patient Care Canada* septembre 2001; 12 (9) : 54-60.
6. Hunter MH. Polycystic ovary syndrome: It's not just infertility. *Am Fam Phys* septembre 2000; 62 (5) : 1079-88.
7. Slowey MJ. PCOS: new perspective on an old problem. *South Med J* février 2001; 94 (2) : 190-6.
8. Carmina E. Do hyperandrogenic women with normal menses have PCOS? *Fertil Steril* 1999; 71 : 319-22.
9. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv* juin 1999; 54 (6) : 403-13.
10. Sills ES. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant PCOS: a review of therapeutic rationale and reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* août 2000; 91 (2) : 135-41.
11. Wolf LJ. Ovulation induction. *Clin Obstet Gynecol* décembre 2000; 43 (4) : 902-15.
12. Legro RS. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 : 2694-8.
13. Barbieri RL. Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* décembre 2000; 183 (6) : 1412-8.
14. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 16 novembre 1998; 169 (10) : 537-40.
15. Pride SM. Polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Can J*

S U M M A R Y

Polycystic ovary syndrome: new ways of investigation and treatment of infertility. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous entity, characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism. PCOS is essentially a clinical diagnosis and does not require laboratory or radiologic exams. It is however important to exclude other causes that could explain the clinical presentation.

Considering the high prevalence of insulin resistance in patients with PCOS, we could measure the fasting blood glucose over insulin ratio as a good screening method. This screening is mostly indicated for patients trying to get pregnant, to see the relevance of offering a treatment with metformin. Ovulation induction with clomiphene citrate (CC) is still traditionally the first choice treatment. In case of resistance to CC, we can propose to those PCOS patients who are overweight ways to reduce the insulin resistance, such as weight reduction and metformin. The best therapy for patients with BMI > 27 is weight reduction, and it is not necessary to reach an ideal weight to see good results. Many studies have demonstrated that metformin can restore ovulatory cycles and result in pregnancy among PCOS patients. Metformin is as effective as CC alone for ovulation induction. Moreover, metformin is less expensive, safer for long-term use, well tolerated, and also offers physiologic benefits not offered by CC.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, ovulation induction, metformin.

CME décembre 2001 : 141-50.

16. ACOG Committee on Practice Bulletin-Gynecology. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. ACOG Practice Bulletin No. 34. *Obstet Gynecol* février 2002 ; 99 (2) : 347-58.
17. Hoeger K. Obesity and weight loss in PCOS. *Obstet Gynecol Clin North Am* mars 2001 ; 28 (1) : 85-97, vi-vii.
18. Oberfield SE. [Éditorial] Metabolic lessons from study of young adolescents with pol-

ycystic ovary syndrome: Is insulin, indeed, the culprit? *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 (10) : 3520-7.

19. Nestler JE. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 338 (26) : 1876-80.
20. Glueck CJ. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* janvier 2001 ; 75 (1) : 46-52.
21. Farquhar C. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; (2) : CD001122.
22. Child TJ. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, PCO and women with PCOS. *Fertil Steril* novembre 2001 ; 76 (5) : 936-42.