

Diagnostic et traitement des ovaires polykystiques

êtes-vous polyvalent ?

3

Myriam Croteau et Jocelyn Bérubé

M^{me} A. Ménard-Ray, 25 ans, se rend à votre cabinet. Elle est inquiète, car elle n'a plus ses règles depuis qu'elle a cessé ses anovulants il y a six mois. Elle a pris des contraceptifs oraux pendant une dizaine d'années et avait des menstruations régulières. De plus, elle a remarqué une récurrence de son acné. Elle éclate en sanglots. Elle souhaite tomber enceinte, mais la voilà infertile ! En regardant cette jeune femme souffrant aussi d'embonpoint, vous songez rapidement au syndrome des ovaires polykystiques. Comment allez-vous aborder la question avec votre patiente ?

Qu'est-ce que le syndrome des ovaires polykystiques ?

Le syndrome des ovaires polykystiques est un trouble endocrinien et métabolique très fréquent. C'est l'endocrinopathie la plus commune chez les femmes en âge de procréer, qui touche de 6 % à 8 % de celles-ci¹ et constitue la principale cause d'infertilité. La raison sous-jacente est inconnue, mais l'excès primaire d'androgènes est la plus probable. Son ori-

gine serait donc possiblement génétique. Les femmes atteintes, notamment celles qui sont obèses, développent une résistance à l'insuline avec hyperinsulinémie compensatrice. Le surplus d'insuline inhibe la synthèse hépatique de la protéine liant les hormones sexuelles (appelée SHBG en anglais)². Comme la testostérone se lie à cette protéine, le taux de testostérone libre devient alors plus élevé^{2,3}. Ces femmes présentent également un taux de LH plus important qui accroît la sécrétion d'androgènes par les ovaires et qui entraîne une maturation folliculaire aberrante. Ces deux derniers éléments expliquent l'apparence polykystique des ovaires de même que l'anovulation.

Les femmes atteintes de ce syndrome peuvent présenter des signes cliniques d'androgénisme (acné, hirsutisme) et un risque accru de syndrome métabolique, particulièrement celles qui sont obèses. L'anovulation chronique secondaire augmente aussi le risque de cancer de l'endomètre et est responsable de la difficulté à concevoir.

La D^{re} Myriam Croteau, omnipraticienne, exerce à la Clinique de planification des naissances du CSSS Rimouski-Neigette et en cabinet privé à la Clinique médicale de Saint-Fabien. Le D^r Jocelyn Bérubé, omnipraticien, est responsable de la Clinique de planification des naissances du CSSS Rimouski-Neigette. Il est également médecin-conseil à la Direction de santé publique du Bas-Saint-Laurent et à l'Institut national de santé publique du Québec.

Les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques peuvent présenter des signes cliniques d'androgénisme (acné, hirsutisme) et ont un risque accru de syndrome métabolique, particulièrement celles qui sont obèses. L'anovulation chronique secondaire augmente aussi le risque de cancer de l'endomètre et est responsable de la difficulté à concevoir.

Repère

Tableau I

Indices cliniques du syndrome des ovaires polykystiques⁴

- ⊕ Cycles anovulatoires
 - ⊕ > 35 jours d'intervalle
 - ou
 - ⊕ moins de 8 menstruations/année
- ⊕ Aménorrhée (50 %) avec infertilité secondaire
- ⊕ Signes d'androgénisme (69 %)
- ⊕ Obésité (IMC > 30) chez environ 50 % des femmes

Comment poser le diagnostic ?

Le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques en est un avant tout clinique et d'exclusion. Les signes constatés chez la majorité des femmes atteintes sont indiqués dans le *tableau I*⁴. Contrairement à la croyance populaire, environ la moitié de ces femmes auront un poids normal et peu de symptômes cliniques⁴. Les femmes obèses, quant à elles, souffrent souvent d'une obésité androïde, d'hirsutisme et d'anomalies menstruelles plus importantes que les femmes de poids normal. Avant de pouvoir poser le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques, il faut exclure les autres affections causant de l'hyperandrogénisme et de l'aménorrhée (*tableau II*)⁵. Par la suite, le diagnostic se fait à l'aide des critères de Rotterdam 2003⁶ (*figure*). La présence de deux critères sur trois suffit. Si les autres critères sont bien définis, l'échographie n'a pas de valeur pratique, d'autant plus qu'environ 20 % des femmes de la population générale ont des

ovaires d'apparence polykystique à l'échographie.

Comment traiter et suivre ces femmes ?

Le syndrome des ovaires polykystiques est classiquement lié à un petit poids à la naissance, à des signes d'hyperandrogénisme à la puberté, à de l'obésité à l'adolescence, à de l'oligoménorrhée ou à de l'aménorrhée à l'âge adulte et à un risque de syndrome métabolique avec maladies cardiovasculaires possibles plus tard dans la vie. Par ailleurs, l'anovulation chronique augmente le risque de cancer de l'endomètre⁴. Cette affection nécessite donc un traitement propre à chaque étape de la vie et un suivi à long terme. La modification du mode de vie constitue la pierre angulaire de la prise en charge. En effet, un cycle menstruel normal peut réapparaître chez plusieurs femmes après une perte de poids minimale (de 5 % à 10 %)⁷. Toutefois, beaucoup de femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques peuvent avoir de la difficulté à maigrir.

L'androgénisme

Pour réduire l'androgénisme, il faut favoriser une réduction du poids (par l'exercice physique et l'alimentation). Chez les femmes ayant un excès pondéral, maigrir permettra de diminuer la résistance à l'insuline et l'hyperandrogénisme secondaire. La distribution androïde de la graisse corporelle est cependant susceptible de provoquer une plus grande résistance à l'insuline.

Pour l'acné, des traitements topiques et des antibiotiques peuvent être utiles. Quant à l'hirsutisme, on peut aussi suggérer l'électrolyse et des traitements au laser⁸.

Tableau II

Diagnostic différentiel de l'aménorrhée et de l'hyperandrogénisme⁵

Affection	Éléments à rechercher	Hormones à doser
Hyperprolactinémie	Galactorrhée, troubles visuels	Prolactine sérique (en avant-midi)
Hyperthyroïdie et hypothyroïdie	Changement de poids, chaleurs, frilosité, diarrhée, constipation	TSH
Grossesse	Mastalgie, nausées, fatigue	β-HCG
Troubles hypothalamiques	Exercice excessif, trouble alimentaire, perte de poids	LH et FSH ↓
Insuffisance ovarienne précoce	Symptômes de ménopause, antécédents familiaux	FSH ↑↑
Hyperplasie des surrénales	Apparition rapide d'acné et hirsutisme, raucité de la voix, clitomégalie	Progesterone-17-OH ↑ DHEAS ↑
Tumeurs ovariennes	Mêmes éléments que pour l'hyperplasie des surrénales	Testostérone ↑↑
Syndrome de Cushing	Obésité du visage, du cou et du tronc, vergetures	Cortisol sérique

Figure**Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques (Rotterdam 2003)⁶**

La présence de deux critères sur trois est nécessaire

- ⊕ Oligoménorrhée ou aménorrhée (< 8 cycles/an)
- ⊕ Hyperandrogénisme clinique (hirsutisme, acné, alopecie) ou biochimique (↑testostérone, rapport LH/FSH > 2*)
- ⊕ Au moins un ovaire polykystique à l'échographie (12 follicules ou plus de 2 mm à 9 mm de diamètre par ovaire ou augmentation du volume ovarien de > 10 ml (0,5 x longueur x largeur x épaisseur))

+

Exclusion
des autres causes
d'hyperandrogénisme
et d'anovulation
(voir tableau II)

*Un rapport LH/FSH augmenté est un élément de plus pouvant faciliter le diagnostic

Toutefois, les contraceptifs oraux combinés (COC) constituent le traitement de choix du fait qu'ils suppriment la production d'androgènes par les ovaires et augmentent le taux de protéine liant les hormones sexuelles, ce qui a pour effet de diminuer la testostérone libre. Les COC joueraient également un rôle protecteur pour la fertilité en empêchant l'apparition de foyers multikystiques ovariens. Les COC à faible activité androgénique ou à activité antiandrogénique sont préférables, comme les COC contenant de l'acétate de cyprotérone (Diane-35) ou de la drospirénone (Yaz ou Yasmin)^{8,9}. La prise en continu, avec arrêt court (de trois à quatre jours) au besoin, aurait un effet thérapeutique supérieur à la prise selon le mode cyclique, car elle permettrait de mieux maîtriser les variations des taux de LH et de testostérone. Certaines femmes notent une légère exacerbation de leurs symptômes pendant les périodes d'arrêt. Par ailleurs, la réponse aux COC est généralement lente. L'effet sur l'acné est habituellement maximal au bout de six à douze mois alors que le traitement de l'hirsutisme atteindra son potentiel après un an ou deux. S'il n'y a aucune amélioration après six mois, on pourra ajouter de la spironolactone à raison de 50 mg à 200 mg par jour ou de l'Androcur à raison de 12,5 mg à 50 mg quotidiennement en même temps que les dix premiers com-

Encadré 1**Test au Provera¹⁰**

Chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, chez qui les menstruations sont absentes ou espacées de plus de deux mois, on peut provoquer un saignement de retrait par l'administration de 10 mg de Provera, 1 f.p.j., pendant de cinq à dix jours. Le saignement devrait survenir dans les dix à quatorze jours qui suivent la prise du Provera. On réduit ainsi les risques d'hyperplasie de l'endomètre liés à l'oligoménorrhée.

primés de chaque distributeur⁹. L'Androcur pourrait provoquer de l'aménorrhée au moment de la période de retrait des contraceptifs oraux.

La protection de l'endomètre

L'anovulation chronique est habituellement accompagnée d'une prolifération des cellules de l'endomètre qui augmente le risque de cancer. Les COC permettent de prévenir ce phénomène, tout en assurant une protection contraceptive à ces femmes qui peuvent parfois ovuler^{9,10}. Le Depo-Provera et le Mirena jouent le même rôle que les COC, mais peuvent à l'occasion accentuer les symptômes androgéniques chez certaines femmes. Pour celles qui ne veulent pas utiliser un contraceptif hormonal, il faudra provoquer un saignement de retrait tous les deux mois en donnant 10 mg de Provera

Le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques se fait à l'aide des critères de Rotterdam 2003. La présence de deux critères sur trois suffit. Si les autres critères sont bien définis, l'échographie n'a pas de valeur pratique, d'autant plus qu'environ 20 % des femmes de la population générale ont des ovaires d'apparence polykystique à l'échographie.

Repère

pendant de cinq à dix jours (*encadré 1*). Cette méthode n'a, par contre, aucun effet sur les signes d'hyperandrogénisme et n'est pas contraceptive.

Le syndrome métabolique

La résistance à l'insuline et l'obésité qui y est souvent associée augmentent le risque de syndrome métabolique chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. De plus, comme l'excès de poids s'accroît habituellement avec l'âge, ces femmes sont susceptibles de souffrir de diabète de type 2, de dyslipidémie (on retrouve fréquemment de faibles taux de cholestérol HDL ainsi que des taux élevés de cholestérol LDL et de triglycérides) et d'hypertension artérielle, ce qui accroît leur risque de maladies cardiovasculaires^{9,11}.

Il est donc recommandé de procéder à une épreuve d'hyperglycémie provoquée et à un bilan lipidique chez toutes les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, même chez celles dont le poids est normal. Le bilan pourrait être répété tous les deux ans s'il est normal ou plus souvent en cas d'anomalies, surtout dans le but de dépister tôt un diabète de type 2. Il va de soi que l'on doit préconiser une excellente régulation du poids.

Et si la femme veut devenir enceinte ?

La femme atteinte du syndrome des ovaires polykystiques a souvent de la difficulté à procréer, même lorsque ses cycles menstruels sont réguliers. Cette situation s'explique par l'arrêt de la maturation folliculaire, qui entraîne une anovulation³. Comme l'obésité est relativement fréquente chez ces patientes et que l'on sait que la perte de poids peut réduire la concentration de testostérone, il est recommandé de commencer par cette étape. De toute façon, les femmes obèses répondraient moins bien aux agents pharmacologiques déclenchant l'ovulation⁷. Dans les six mois suivant une réduction pondérale d'à peine 5 % à

10 %, beaucoup de patientes auront une ovulation^{3,7}. Si cela est insuffisant, il faut songer à un traitement médicamenteux. Les produits les plus utilisés sont la metformine (Glucophage) et le citrate de clomiphène (Clomid ou Serophene).

Le citrate de clomiphène

Le citrate de clomiphène représente le traitement de choix pour déclencher l'ovulation chez les femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques⁷. Ce médicament, un modulateur spécifique du récepteur de l'oestradiol, inhibe la fixation des œstrogènes au niveau hypothalamohypophysaire. Cette action empêche la rétroaction négative sur la sécrétion des gonadotrophines, ce qui a pour effet de stimuler l'ovulation^{3,7}.

Les modalités de traitement sont présentées dans le *tableau III* et l'*encadré 2*. De 50 % à 85 % des patientes ovuleront grâce au citrate de clomiphène, mais seulement la moitié d'entre-elles deviendront enceintes au terme de l'essai thérapeutique⁷. Comme 75 % des grossesses se produisent dans les trois premiers cycles, il est rarement utile de poursuivre le traitement pendant plus de six cycles³.

Il est de règle de surveiller l'apparition de kystes ovariens, surtout chez les patientes ayant des symptômes, soit par un examen pelvien (au moins tous les deux à trois mois), soit par une échographie si l'examen bimanuel est difficile à effectuer. Les femmes prenant du citrate de clomiphène doivent être informées du risque de grossesse gémellaire. En effet, des jumeaux sont signalés dans de 7 % à 9 % des cas et des triplets, dans 0,3 %⁷. Les taux de malformations ou de fausses couches seraient toutefois semblables à ceux de la population générale¹². De plus, de 10 % à 20 % des femmes se plaignent d'effets indésirables liés à l'hypoœstrogénisme résultant du blocage des récepteurs œstrogéniques. Les symptômes les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, l'irritabilité et la fatigue. Enfin, le risque de cancer des ovaires augmenterait seulement à partir de plus de douze cycles⁷.

Dans les six mois suivant une réduction pondérale d'à peine 5 % à 10 %, beaucoup de patientes auront une ovulation. Si une telle perte de poids est insuffisante, il faut songer à un traitement médicamenteux. Les produits les plus utilisés sont la metformine (Glucophage) et le citrate de clomiphène (Clomid ou Serophene).

Tableau III**Administration du citrate de clomiphène⁷**

- ☉ Commencer entre le troisième et le cinquième jour du cycle (déclenchement spontané ou provoqué par le Provera)
- ☉ Posologie : 50 mg, 1 f.p.j., pendant 5 jours
- ☉ Établir la présence de l'ovulation*
- ☉ En l'absence d'ovulation, augmenter la dose de 50 mg par jour à chaque cycle jusqu'à l'obtention d'une ovulation (maximum de 150 mg par jour)[†]

* Voir l'article de la D^{re} Chantal Marquis et de M^{me} Marie-Christine Gagnon, intitulé : « Détecter l'ovulation : du thermomètre au test urinaire », dans le présent numéro.

† Certains cliniciens plus expérimentés ont parfois recours à des doses allant jusqu'à 250 mg par jour.

La metformine

La metformine est une substance hypoglycémiante utile dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques (rappelons l'importance de la résistance insulémique dans la physiopathologie). Cette molécule, un biguanide dont l'effet principal est de réduire la néoglucogénèse hépatique, abaisse les besoins en insuline^{7,13}. Il n'est plus suggéré de commencer par ce traitement, puisque des études ont montré une amélioration du taux d'ovulation avec la metformine seule, mais pas du taux de grossesse⁷. Les études comparant le recours au citrate de clomiphène seul et l'association citrate de clomiphène/metformine ont révélé un accroissement de l'ovulation et du nombre de grossesses, mais pas du taux de naissances vivantes au-delà de celui que permet le citrate de clomiphène seul⁷. La metformine peut cependant être ajoutée au citrate de clomiphène chez les femmes présentant une résistance à cette molécule, surtout chez celles qui sont plus âgées ou qui présentent une obésité viscérale⁷. Le traitement peut commencer par 250 mg, 1 f.p.j., afin de réduire au minimum les effets gastro-intestinaux, puis augmenter progressivement de 250 mg/j toutes les semaines jusqu'à 500 mg, 3 f.p.j., ou 850 mg, 2 f.p.j. Il est aussi possible d'utiliser un produit à action prolongée (Glumetza) afin d'améliorer l'observance. Des cycles ovulatoires devraient être obtenus dans les six premiers mois en cas d'efficacité^{7,12}. Un des avantages de ce médicament est lié à ses effets métaboliques. Pour l'instant, il n'est pas recommandé d'en poursuivre la prise pendant la grossesse. Quelques études laissent ce-

Encadré 2**Évaluation préalable à l'administration du citrate de clomiphène**

Avant de commencer, il est préférable d'avoir au dossier le résultat d'un spermogramme adéquat du conjoint, un taux de FSH normal au troisième jour du cycle chez les femmes de 35 ans et plus (vérifier la réserve ovarienne) et un résultat satisfaisant à une hystérosalpingographie en cas de présomption d'anomalie tubaire ou utérine (comme des antécédents d'infection pelvienne, par exemple)¹².

pendant croire que la prolongation du traitement entraînerait une diminution du taux d'avortement spontané. D'autres évaluations sont toutefois nécessaires avant de promouvoir cette pratique.

Peut-on faire plus ?

Le recours aux gonadotrophines (superovulation) devrait être envisagé en deuxième intention à titre de traitement de l'infertilité chez les femmes qui n'ovulent pas et qui sont atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. Un suivi échographique et de laboratoire est nécessaire. Les coûts élevés de l'hyperstimulation ovarienne et le risque de grossesse multiple qui y est associé en limitent l'utilisation⁷.

La patiente atteinte du syndrome des ovaires polykystiques pourrait aussi être dirigée vers un centre spécialisé afin d'y subir un forage ovarien par laparoscopie. Cette technique fait appel à la cautérisation ou au laser pour créer environ dix perforations superficielles sur chaque ovaire. Son efficacité à déclencher l'ovulation serait équivalente à celle des gonadotrophines, mais ayant un risque moindre de grossesses multiples. Par contre, les risques chirurgicaux doivent être pris en compte⁷.

Les inhibiteurs de l'aromatase (ex. : létrozole – Femara) se sont aussi révélés efficaces chez les femmes ayant une résistance aux gonadotrophines. Toutefois, ces médicaments n'ont pas encore été approuvés par Santé Canada pour cette indication⁷.

Enfin, la fécondation *in vitro* constitue une option de traitement en cas d'échec des gonadotrophines ou pour d'autres indications⁷. Le récent programme gouvernemental prévoyant la gratuité de certains traitements contre l'infertilité rendra plus accessible cette dernière solution bien que certaines règles en régissent l'utilisation.

Summary

Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. PCOS is the most common endocrine and metabolic disorder in reproductive age, and the leading cause for infertility. It affects 6% to 8% of women. Women with PCOS may present clinical signs of hyperandrogenism (acne and hirsutism), and an increased risk of developing metabolic syndrome, particularly obese women. Chronic anovulation increases the risk of endometrial cancer and is responsible for infertility. It is primarily a clinical diagnosis and a diagnosis of exclusion. This condition requires special treatment at every stage of life, and long-term monitoring. Change in lifestyle is the cornerstone for the management of PCOS. Women with PCOS often have difficulty reproducing, even in the presence of regular menstrual cycles. In many patients, weight loss as little as 5% to 10% of starting weight causes ovulation within six months. If this is insufficient, medication must be considered.

POUR M^{ME} A. MÈNARD-RAY, vous avez demandé un bilan sanguin. Son taux de testostérone était légèrement accru, mais ses autres résultats étaient normaux. Elle a présenté un saignement de retrait après la prise de Provera. Grâce à vos conseils, elle a perdu quelques kilos. Depuis quelques jours, il semble que sa température basale se soit élevée. ☞

Date de réception : le 31 août 2010

Date d'acceptation : le 15 novembre 2010

La D^{re} Myriam Croteau n'a déclaré aucun intérêt conflictuel. Le D^r Jocelyn Bérubé a participé à des conseils consultatifs et a collaboré à des projets de recherche pour différentes entreprises pharmaceutiques (Bayer, Janssen-Ortho, Organon, Schering-Plough et Pfizer).

Bibliographie

1. Azziz R. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate*, version 17.3. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : octobre 2010).
2. Cheung AP. Syndrome des ovaires polykystiques : Point de vue contemporain. *J Obstet Gynaecol Can* 2010 ; 32 (5) : 426-8.
3. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007 ; 36 (5) : 423-46.
4. Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate*, version 17.3. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : octobre 2010).
5. Welt C, Barbieri RL. Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea. *UpToDate*, version 17.3. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 30 décembre 2010).
6. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnosis criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can* 2008 ; 30 (8) : 671-9.
7. Vause TDR, Cheung AP. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. *J Obstet Gynaecol Can* 2010 ; 32 (5) : 503-11.
8. Claman P. Hirsutism: Evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 ; 24 (1) : 62-73 + 77-9.
9. Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2008 ; 21 : 354-61.
10. Barbieri RL, Ehrmann DA. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate*, version 17.3. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : octobre 2010).
11. Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate*, version 17.3. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : octobre 2010).
12. Emre S, Arici A. Ovulation induction with clomiphene citrate. *UpToDate*, version 17.3. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : octobre 2010).
13. Barbieri RL, Ehrmann DA. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. *UpToDate*, version 17.3. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : octobre 2010).