

# Le syndrome des ovaires polymicrokystiques

Geoffroy Robin, Sophie Catteau-Jonard, Chloé Proust-Richard, Christine Decanter, Didier Dewailly

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) est la cause la plus fréquente de troubles de l'ovulation et d'hyperandrogénie. Il toucherait environ 7 % des femmes dans le monde [1]. Depuis le consensus de Rotterdam en 2003, sa définition prend en compte des critères cliniques (troubles du cycle, hyperandrogénie clinique), hormonaux (hyperandrogénie biologique) et/ou échographiques (aspect d'ovaires polymicrokystiques) [2]. Le SOPMK, bien qu'étant très fréquent, doit rester un diagnostic d'élimination, ce qui impose d'écarter toutes les autres causes de troubles du cycle et/ou d'hyperandrogénie [2]. Depuis la première description clinique de ce syndrome par Stein et Leventhal en 1935 [3], le SOPMK a fait couler beaucoup d'encre et ses critères diagnostiques continuent de faire l'objet de nombreuses controverses [4]. La prise en charge de l'anovulation liée au SOPMK est actuellement relativement bien codifiée [5]. Quant à la prise en charge de l'hyperandrogénie, elle fait appel aux traitements antiandrogènes dont le chef de file en France reste l'acétate de cyprotérone.

## Physiopathologie

### L'hyperandrogénie ovarienne : un élément fondateur du SOPMK

L'augmentation de la synthèse et de la sécrétion des androgènes par les ovaires est une caractéristique essentielle du SOPMK [6]. Ce processus résulterait d'une dysrégulation intrinsèque des

cellules stéroïdogènes de la thèque interne. En effet, il a été montré que cette production excessive d'androgènes ovariens persiste *in vitro*, même en l'absence de stimulation par l'insuline ou la LH (*luteinizing hormone*) [7]. Cette hypersécrétion basale d'androgènes par les cellules thécales issues d'ovaires polymicrokystiques serait en partie due à une activité accrue des promoteurs des gènes de certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse des androgènes et/ou à une stabilité exagérée des ARN messagers codés par ces gènes [8,9]. Ainsi, il semble probable que cette hyperandrogénie intraovarienne, élément fondateur du SOPMK, résulterait avant tout d'une dysrégulation des cellules thécales et pourrait secondairement être majorée par des facteurs extraovariens tels que la LH ou l'insuline. Par ailleurs, Abbott et al. [10,11] ont émis l'hypothèse de la « reprogrammation *in utero* », selon laquelle l'ovaire fœtal serait génétiquement programmé pour être spontanément « hyperandrogénique ». L'hyperandrogénie systémique « re-programmerait » secondairement le développement et les fonctions ultérieures du tissu adipeux et de l'hypothalamus, avec pour conséquences respectives, à la puberté, une insulino-résistance pathologique et une hypersécrétion de LH. Ces deux dernières conséquences contribueraient à entretenir voire à aggraver secondairement l'hyperandrogénie d'origine ovarienne.

En effet, la LH stimule directement la sécrétion des androgènes ovariens par les cellules thécales. Ainsi, pendant longtemps, son élévation a été considérée comme un phénomène primitif du SOPMK. En

réalité, l'hypertonie de la sécrétion de la LH résulterait plutôt d'une altération du rétrocontrôle négatif, probablement secondaire à l'action des androgènes en excès sur l'axe hypothalamohypophysaire [12].

De même, l'insuline stimule directement la production d'androgènes par les cellules thécales en stimulant la synthèse et/ou l'activité catalytique d'enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse ovarienne [13]. De plus, l'insuline inhibe la synthèse hépatique de la SHBG (*sex hormone binding globulin*), entraînant une augmentation de la fraction bioactive des androgènes dans l'organisme [14]. L'insuline va également agir directement au niveau des cellules gonadotropes antéhypophysaires en stimulant la sécrétion de LH [15]. Enfin, l'insuline va freiner la biosynthèse hépatique d'IGFBP1 (*insulin-like growth factor binding protein 1*), qui conduit à l'augmentation des formes libres et donc actives d'IGF (*insulin-like growth factor*) capables de stimuler directement la stéroïdogénèse ovarienne [16]. Ces effets aggravants de l'hyperinsulinémie sur l'hyperandrogénie d'origine ovarienne sont confirmés par de nombreuses études qui montrent une diminution des taux plasmatiques d'androgènes chez les patientes dont les concentrations d'insuline sont abaissées par des mesures hygiéno-diététiques et/ou médicamenteuses permettant de réduire l'insulinorésistance [17,18].

### **Le trouble de la folliculogénèse : une conséquence de l'hyperandrogénie intraovarienne**

Ce trouble de la folliculogénèse consiste en deux événements physiopathologiques distincts qui sont d'une part l'excès de croissance folliculaire précoce, et d'autre part le défaut de sélection du follicule dominant ou « *follicular arrest* » [19].

#### **Excès de follicules en croissance**

Dans le SOPMK, les ovaires sont constitués d'un pool anormalement riche en follicules de la classe 1 à 5 [20]. Les androgènes ovariens sécrétés par les cellules thécales sont actuellement désignés comme les principaux responsables de ce phénomène d'excès folliculaire, probablement par un effet trophique *in situ*. Plusieurs arguments viennent étayer cette hypothèse. Tout d'abord, il existe une corrélation positive entre le nombre de

follicules de 2 à 5 mm en échographie et les taux plasmatiques d'androgènes ovariens chez les femmes ayant un SOPMK [21]. De plus, l'administration d'androgènes à fortes doses chez des femelles animales (brebis, guenons) induit un aspect multifolliculaire des ovaires [22]. De même, dans l'espèce humaine, il est observé une augmentation importante du nombre de follicules antraux suite à l'administration régulière d'androgènes chez les femmes transsexuelles [23]. Enfin, un phénomène d'excès folliculaire similaire peut également se rencontrer dans les autres pathologies endocriniennes responsables d'une élévation des androgènes circulants (bloc enzymatique surrénalien en 21 $\alpha$ -hydroxylase, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes et hypercorticismes) [24]. C'est d'ailleurs pour cette raison que ces pathologies sont considérées comme des diagnostics différentiels du SOPMK qu'il conviendra donc d'éliminer [2].

L'excès de follicules en croissance dans le SOPMK semble résulter d'anomalies cinétiques de la croissance folliculaire. Cette dernière serait en effet ralentie dans le SOPMK, ce qui provoquerait une accumulation de follicules en croissance à différents stades au sein du parenchyme ovarien [25–27]. Les androgènes pourraient être impliqués dans les mécanismes à l'origine de ce ralentissement de la croissance folliculaire. Quant au nombre de follicules primordiaux, il ne serait pas différent de celui retrouvé dans les ovaires « témoins » [26].

Par ailleurs, des études récentes ont mis en évidence une moindre activité apoptotique au niveau des cellules folliculaires issues d'ovaires polymicrokystiques [28,29]. Sur le plan physiopathologique, cette donnée suggère une moindre entrée en atresie des follicules en croissance, qui pourrait être à l'origine d'une accumulation de ces derniers au sein du parenchyme ovarien, provoquant ainsi également un état d'excès folliculaire. Les androgènes ovariens pourraient être impliqués dans ce processus, mais d'autres travaux sont nécessaires pour affirmer ou infirmer cette dernière hypothèse.

#### **Défaut de sélection du follicule dominant ou « *follicular arrest* »**

Un des premiers mécanismes évoqués pour expliquer le « *follicular arrest* » est une probable action prématurée de la LH. En effet, certaines études

évoquent une acquisition prématurée du récepteur de la LH par les cellules de la granulosa chez les patientes ayant un SOPMK [30,31]. Il s'ensuivrait une différenciation prématurée des cellules de la granulosa (lutéinisation), provoquant un arrêt de leur multiplication, une stagnation de la croissance folliculaire et une altération du processus de sélection du follicule dominant à l'origine de l'anovulation caractéristique du SOPMK [32]. Cette différenciation trop rapide par acquisition trop précoce des récepteurs de la LH pourrait être induite par les androgènes et/ou l'insuline [33].

Le second mécanisme évoqué pour expliquer ce phénomène de «*follicular arrest*» est un possible défaut d'action de la FSH (*follicle stimulating hormone*), dont l'élévation transitoire en début de phase folliculaire (fenêtre de FSH) est indispensable à la croissance folliculaire puis à la sélection du follicule dominant. Dans le SOPMK, il a été émis l'hypothèse d'un possible excès local d'inhibiteurs de l'action de la FSH [34,35]. Actuellement, deux molécules sont potentiellement incriminées : l'hormone antimullérienne (AMH) et l'IGFBP4. Concernant l'AMH, il existe en effet une élévation importante de son taux plasmatique chez les patientes ayant un SOPMK. Il a été mis en évidence une étroite corrélation entre les taux plasmatiques d'AMH et l'excès de follicules antraux de 2 à 5 mm en échographie, suggérant une possible implication de cette molécule dans le processus de «*follicular arrest*» [36,37]. Les taux plasmatiques élevés d'AMH étant inversement corrélés à ceux de la FSH, ils pourraient donc être directement liés à l'excès folliculaire. L'AMH serait alors un candidat valable pour expliquer l'effet «*auto-inhibiteur*» de la cohorte folliculaire conduisant à l'absence de sélection d'un follicule dominant, probablement par le biais d'une inhibition de l'activité catalytique de l'aromatase. Selon cette hypothèse, la FSH, bien qu'en concentration plasmatique normale au cours de la phase folliculaire dans le SOPMK [38,39], ne serait pas en mesure d'induire une diminution suffisante de l'AMH pour permettre à l'aromatase de s'exprimer, et donc de synthétiser les quantités d'estrogènes nécessaires pour induire la fermeture de fenêtre de FSH et donc permettre le recrutement du follicule dominant. Cette hyperexpression de l'AMH semble s'intégrer en réalité dans une véritable dysrégulation intrinsèque des cellules de la granulosa qui contribuerait

de façon majeure à un processus de maturation folliculaire global défectueux [40].

Un autre acteur potentiellement incriminé dans le «*follicular arrest*» pourrait être l'IGFBP4. Ainsi, l'expression prématurée des récepteurs de la LH dans les follicules des femmes avec SOPMK induirait une concentration trop élevée d'IGFBP4, conduisant à un blocage trop rapide de l'action des IGF, nécessaire à l'établissement du phénomène de dominance [41].

Au total, l'absence d'élévation intercyclique de la FSH, perpétrée par l'anovulation et donc l'absence de lutéolyse, et surtout la présence d'inhibiteurs de l'action de la FSH, comme l'AMH ou l'IGFBP4, seraient ainsi les déterminants du «*follicular arrest*». Ce processus physiopathologique conduirait au fil du temps à une accumulation des follicules sélectionnables au sein du parenchyme ovarien, donnant aux ovaires polymicrokystiques leur aspect caractéristique en échographie [42].

### La génétique du syndrome des ovaires polymicrokystiques : une quête du Graal ?

Les enquêtes génétiques familiales des femmes présentant un SOPMK suggéraient fortement l'existence d'une composante héréditaire, avec une transmission de type autosomique dominante et une pénétrance variable [43]. Aux États-Unis, Legro et al. [44] ont étudié 80 patientes ayant un probable SOPMK et leurs sœurs. Ils ont retrouvé ce syndrome chez près de 45 % des sœurs.

Dès lors, la génétique inverse (clonage positionnel) s'est lancée à la recherche du (des) gène(s) impliqué(s) dans le SOPMK, à partir d'études de liaison génétique à l'aide de marqueurs polymorphes dans des familles génétiquement informatives. La tendance est de considérer que le SOPMK est plutôt une maladie multigénique. La plupart des gènes candidats testés à ce jour concernent les enzymes de la stéroïdogénèse ovarienne ou les protéines impliquées dans les mécanismes d'insulinorésistance [43]. Les dernières données issues des études familiales de clonage positionnel semblent incriminer une région chromosomique particulière, le locus 19p13.2 [45]. En effet, de nombreuses études de liaison et d'association concluent à un lien génétique entre des

marqueurs polymorphes informatifs et ce locus. La nature et la place exacte des facteurs environnementaux dans l'expression de ces facteurs génétiques sont encore mal précisées.

### Hyperinsulinisme et SOPMK

Le syndrome métabolique avec insulino-résistance est fréquemment retrouvé chez les femmes présentant un SOPMK (60 à 70 %). La physiopathologie du syndrome métabolique associé au SOPMK serait en rapport avec une hyperphosphorylation basale des résidus sérines de la sous-unité  $\beta$  du récepteur de l'insuline. Cet état d'hyperphosphorylation, retrouvé chez des femmes ayant un SOPMK avec syndrome métabolique, serait responsable d'une diminution de l'activité tyrosine-kinase normalement induite par la liaison de l'insuline à son récepteur [46]. Néanmoins, on tend de plus en plus à admettre que l'insulino-résistance dans le SOPMK ne serait pas spécifique et que son mécanisme de survenue serait proche de celui impliqué dans la survenue de l'insulino-résistance « commune ». Il est donc maintenant admis que cette insulino-résistance est un facteur aggravant du SOPMK par le biais de l'hyperinsulinisme compensatoire (voir plus haut), mais elle n'est ni nécessaire, ni suffisante à la constitution d'un SOPMK.

## Diagnostic du SOPMK

Depuis le consensus de Rotterdam établi en 2003 [2], il existe désormais une définition universelle du SOPMK.

Deux critères sur trois parmi les suivants sont suffisants pour retenir le diagnostic :

- oligo- et/ou anovulation ;
- hyperandrogénie clinique et/ou biologique ;
- aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques.

Ce diagnostic reste un diagnostic d'élimination et ne sera posé qu'après exclusion des autres étiologies d'hyperandrogénie et de troubles du cycle (encadré 13.1, figure 13.1).

### Oligoanovulation

Elle se manifeste par des troubles du cycle menstruel. Il s'agit le plus souvent de cycles longs ou de spanioménorrhée, voire d'aménorrhée secondaire. Ce trouble peut être d'installation précoce, dès les premiers cycles, voire sous forme d'aménorrhée primaire. L'ancienneté du trouble menstruel est l'une des caractéristiques du diagnostic de SOPMK.

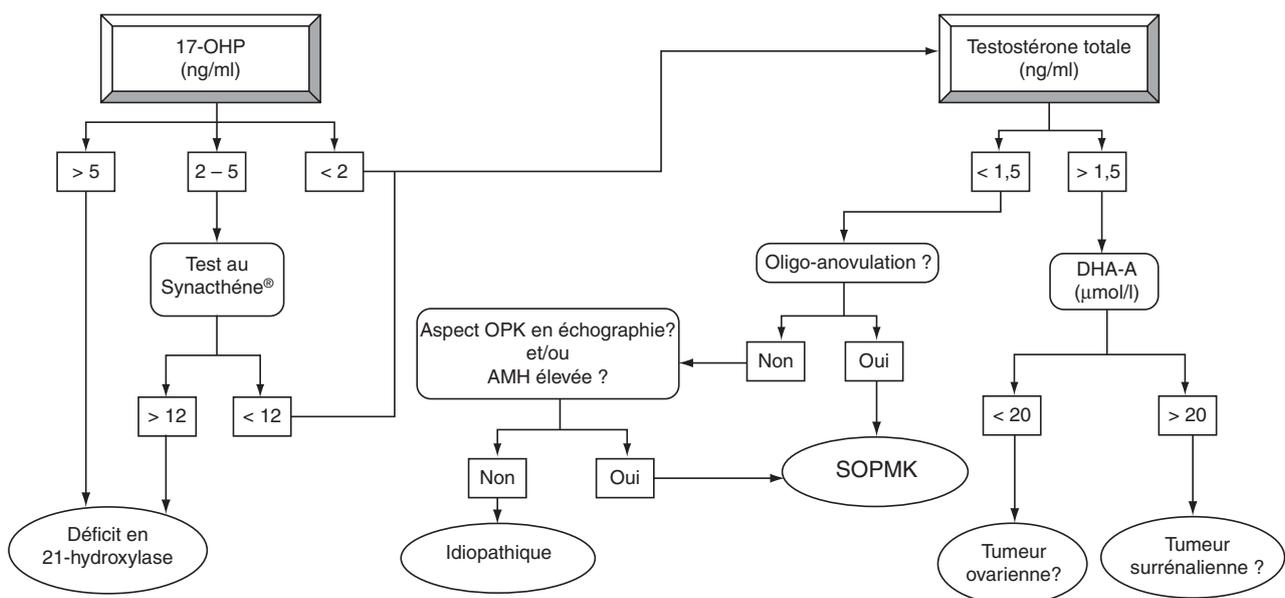


Figure 13.1. Conduite diagnostique face à une hyperandrogénie.

### Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques selon le consensus de Rotterdam (2003).

Deux critères parmi les 3 suivants permettent de retenir le diagnostic de SOPMK.

1. Troubles du cycle : cycles longs, oligospa-nioménorrhée, aménorrhée
2. Hyperandrogénie :
  - a. clinique : hirsutisme, acné, alopecie
  - b. et/ou biologique : augmentation modérée de la T totale
3. Aspect d'ovaire polymicrokystique en échographie pelvienne : volume augmenté (supérieur à 10 ml) et/ou plus de 12 follicules de 2–9 mm sur au moins un des deux ovaires
4. Après élimination des diagnostics différentiels : bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive, hyperprolactinémies, anovulations hypothalamohypophysaires, tumeurs ovariennes ou surrenaliennes androgénosécrétantes...

## Hyperandrogénie

### Hyperandrogénie clinique

L'excès d'androgène se manifeste cliniquement principalement par un hirsutisme. Il correspond à une pilosité excessive, faite de poils durs et pigmentés, développée dans des territoires masculins ou « zones androgénodépendantes » que sont le visage, le thorax, le dos, la ligne blanche, les creux inguinaux, les faces internes et postérieures des cuisses. Il est évalué par le score de Ferriman et Gallwey [47], qui est considéré comme pathologique lorsqu'il est supérieur à 6 (dans sa forme modifiée à neuf items). Son évaluation reste néanmoins subjective.

Les autres signes cliniques de l'hyperandrogénie sont l'acné, la séborrhée et l'alopecie androgénique. L'acné reste un symptôme relativement banal, surtout chez l'adolescente et la jeune femme. Le fait qu'elle soit un marqueur potentiel d'hyperandrogénie est encore conflictuel dans la littérature. Pour entrer dans cette définition, elle doit être inflammatoire, sévère, à topographie masculine et toucher au moins deux sites différents.

L'alopecie androgénique peut varier de l'aspect clairsemé du vertex à la calvitie complète.

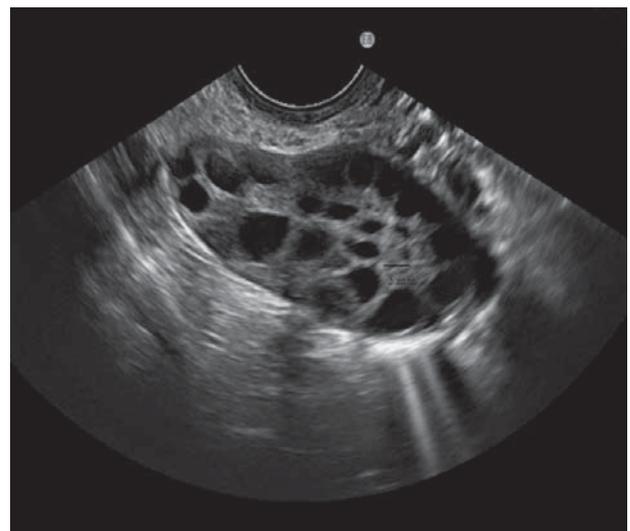
## Hyperandrogénie biologique

Le marqueur biologique d'hyperandrogénie le plus utilisé est le dosage de la testostérone (T) totale. Néanmoins, sa sensibilité est faible avec 20 à 60 % de faux négatifs [48]. Le dosage de T libre semble l'indicateur d'hyperandrogénie le plus sensible, mais son dosage direct n'est pas utilisable en pratique [49]. L'indice de T libre (ITL) peut être calculé avec la formule suivante :  $T/SHBG \times 100$ . La  $\Delta 4$ -androstènedione pourrait être un bon marqueur biologique de l'hyperandrogénie ovarienne chez les patientes ayant un SOPMK [données personnelles non publiées].

## Les critères échographiques du SOPMK

Les critères échographiques du SOPMK définis par le consensus de Rotterdam sont une augmentation du volume ovarien (soit volume  $> 10 \text{ cm}^3$ /ovaire, correspondant à une surface  $> 5,5 \text{ cm}^2$ /ovaire) et/ou une échostructure contenant plus de 12 images anéchogènes (follicules antraux) de 2 à 9 mm par ovaire (figure 13.2).

La réalisation d'une échographie pelvienne de qualité n'étant pas toujours possible, le dosage de l'AMH, marqueur du nombre de petits follicules antraux ovariens, pourrait donc être un argument biologique « par défaut ». La valeur seuil de



**Figure 13.2.** Image en échographie 2D d'un ovaire multifolliculaire (aspect d'ovaire polymicrokystique).

35 pmol/l (5 ng/ml) donne en effet un bon compromis entre sensibilité et spécificité pour distinguer les femmes adultes avec SOPMK des femmes adultes normales [50].

La qualité de l'appareillage échographique ne fait qu'augmenter avec une distinction de plus en plus nette des follicules de très petite taille (figure 13.2). Elle soulève le problème de la réactualisation du seuil pathologique du nombre de follicules [51]. Dans notre centre, ce seuil a été réévalué à 19 follicules par ovaire publié depuis dans *Human Reproduction* 2011; 26 (1) : 3123–9.

### Les causes iatrogènes de SOPMK

Elles seront suspectées dès l'interrogatoire. En effet, l'utilisation de stéroïdes anabolisants, de certains progestatifs de synthèse ayant des effets androgéniques ou encore de certains neurotropes est susceptible d'induire des tableaux cliniques évocateurs de SOPMK. Parmi ces derniers, le plus connu est l'acide valproïque [52], actuellement largement utilisé dans le traitement de l'épilepsie et, plus récemment, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et le traitement de fond de la migraine.

## Prise en charge du SOPMK

### Prise en charge de l'hyperandrogénie liée au SOPMK

#### Traitements antiandrogéniques

Le choix de l'hormonothérapie dépendra de l'intensité des symptômes d'hyperandrogénie. Le traitement de première intention d'une hyperandrogénie minime à modérée est l'administration de contraceptifs estroprogestatifs inhibant le fonctionnement ovarien. Ils vont diminuer les taux circulants de T libre [53] d'une part via l'effet freinateur sur l'axe gonadotrope et d'autre part via l'augmentation du taux de la SHBG induite par les estrogènes. Les pilules de dernière génération contenant des progestatifs peu androgéniques comme le désogestrel, le gestodène ou le norgestimate sont à privilégier. D'autres pilules contenant de l'acétate de cyprotérone, du diénogest, de la drospirénone, de l'acétate de chlormadinone, sont *a priori* encore plus adaptées car ces progestatifs possèdent

une activité antiandrogénique intrinsèque; mais la teneur en éthinylestradiol (de 30 à 35 µg) de certaines d'entre elles amène quelques réserves pour un usage chez les patientes dont le terrain métabolique est particulièrement « à risque ».

Lorsqu'il s'agit d'une hyperandrogénie plus sévère, il convient d'utiliser spécifiquement des traitements antiandrogènes. L'acétate de cyprotérone est le principal traitement antiandrogène utilisé en France en cas d'hirsutisme avéré [53]. C'est un progestatif doté d'un effet antigonadotrope puissant et d'un effet antiandrogène par inhibition de la liaison de la dihydrotestostérone (DHT) à son récepteur et par inhibition partielle des enzymes surrénaliennes impliquées dans la stéroïdogénèse. Les premiers effets se manifestent sur l'acné et la séborrhée en 3 mois, suivis de ceux, plus lents, sur l'hirsutisme en 6 mois. Pris 20 jours par mois à la dose de 50 mg par jour, il est antigonadotrope, et donc contraceptif, dès le premier cycle. Il convient de l'associer simultanément au 17β-estradiol en comprimé, gel ou patch à la dose de 1 à 2 mg par jour afin d'éviter des métrorragies par atrophie endométriale et de limiter les signes fonctionnels d'hypoestrogénie induits par l'effet freinateur puissant de ce progestatif sur l'axe gonadotrope. La tolérance métabolique de ce schéma est satisfaisante [54]. Un minimum de 9 à 12 mois est nécessaire pour une bonne efficacité. Le relais peut ensuite être pris par un estroprogestatif contenant un progestatif antiandrogénique.

La spironolactone est surtout utilisée aux États-Unis pour son action antiandrogène, due d'une part à l'inhibition de la biosynthèse de la T et d'autre part à l'inhibition de la liaison de la DHT aux récepteurs aux androgènes [55]. Elle est efficace pour des posologies de 100 à 200 mg/j. Elle a peu d'effet antigonadotrope et n'est donc pas contraceptive. De ce fait, et en raison des fréquents troubles du cycle induits par ce traitement, il est nécessaire de l'associer à un estroprogestatif ou à un progestatif. En France, la spironolactone n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge des hyperandrogénies.

Les autres antiandrogènes sont représentés par le flutamide (inhibiteur de la fixation des androgènes à leurs récepteurs) et le finastéride (inhibiteur de la 5α-réductase de type 2 responsable de la transformation périphérique de la T en DHT). Ils

n'ont également pas l'AMM en France en tant que traitement antiandrogène chez la femme. Ils sont utilisés dans certains pays en association avec un estroprogestatif ou un progestatif, avec une efficacité certaine [55].

## Traitements cosmétiques et dermatologiques

On utilise soit une technique de décoloration, soit une technique d'épilation par méthode d'arrachage physique ou chimique. Les méthodes d'épilation électrique ou au laser sont à recommander, car elles permettent d'éliminer définitivement le follicule pilosébacé. L'efficacité du traitement par laser est remarquable, mais son utilisation dans l'arsenal thérapeutique est limitée par son coût et l'absence de remboursement par la sécurité sociale.

L'éflornithine est le premier topique ralentissant la croissance du poil. Son utilisation se limite au visage et s'envisage surtout en association avec une méthode épilatoire [56].

Les traitements antiacnéiques classiques sont également une arme thérapeutique utile en utilisant soit un traitement local (par peroxyde de benzoyle ou antibiotiques en gel), soit une antibiothérapie générale par cyclines, voire le recours à l'isorétinoïde dans les formes les plus sévères. L'utilisation de cette dernière impose la coprescription d'une contraception efficace en raison du risque tératogène majeur de cette molécule.

## Prise en charge de l'anovulation liée au SOPMK

On ne peut plus maintenant envisager l'induction de l'ovulation sans évoquer la réduction associée de l'insulinorésistance, notamment en raison des pathologies obstétricales qu'elle peut engendrer (fausses couches spontanées, diabète gestationnel, pathologies vasculoplacentaires...). La seule prévention efficace repose donc sur l'amaigrissement préalable lorsque la patiente est en surpoids.

Lorsqu'on cherche à induire l'ovulation chez une patiente ayant un SOPMK, il faut utiliser une dose de FSH qui soit suffisante pour être au-dessus du seuil de réponse et vaincre les effets anti-FSH locaux, mais qui ne doit pas être trop élevée afin d'éviter l'hyperstimulation ovarienne ou les

grossesses multiples. Le bilan d'infertilité du couple est un préalable indispensable pour éliminer une autre étiologie d'infertilité associée (masculine ou tubaire) qui modifierait la prise en charge du couple en imposant d'emblée le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) : inséminations intra-utérines (IIU) ou fécondation *in vitro* (FIV), avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

La prise en charge de l'anovulation chez une patiente atteinte d'un SOPMK suit une stratégie bien codifiée depuis la conférence de consensus de Thessalonique publiée en 2008 [5]. Le citrate de clomifène est l'inducteur d'ovulation à utiliser en première intention. Son effet antiestrogène lève le phénomène de rétroaction négative sur l'axe gonadotrope, rétablissant artificiellement la fenêtre intercyclique de FSH. Mais il peut aussi entraîner un effet antiestrogénique néfaste sur l'endomètre et la glaire. Il s'administre en brève séquence de 5 jours initiée entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> jour du cycle. La posologie est augmentée par paliers progressifs de 50 mg/j, en commençant prudemment sur le premier cycle à 1 comprimé de 50 mg par jour, afin de déterminer le seuil de sensibilité propre à chaque patiente. Un monitoring échographique de l'ovulation indiquant le nombre et la taille des follicules dominants ainsi que l'épaisseur endométriale est fortement recommandé, au moins lors du premier cycle de traitement. Le taux cumulatif de grossesses à 6 mois sous citrate de clomifène approche celui des femmes normales [57]. La résistance au citrate de clomifène demeure un concept flou et mal expliqué. Elle peut être définie par l'absence de réponse à la posologie de 150 mg par jour pendant 5 jours. La résistance au traitement n'est pas liée à un défaut de réponse hypothalamohypophysaire, mais reflète, au contraire, une résistance ovarienne à la FSH endogène et probablement une anomalie plus importante de la folliculogénèse.

En cas d'échec du citrate de clomifène, deux situations sont envisageables [5] :

- soit le recours aux gonadotrophines injectables, en choisissant un protocole adapté type « *step up low dose* » (démarrage à dose faible, 50 ou 75 unités, et augmentation très progressive si nécessaire par paliers successifs de 25 ou 37,5 unités). Ces protocoles d'induction simple de l'ovulation peuvent éventuellement être secondairement

couplés à des IUI;

- soit le « *drilling* » ovarien, dont le but est d'obtenir la récupération d'ovulations spontanées ou au moins une meilleure sensibilité aux traitements inducteurs. Cette technique chirurgicale consiste en la réalisation de 5 à 10 perforations par ovaire à l'aide d'une sonde bipolaire de 40 W [58]. Elle peut être réalisée par coelioscopie, voire par fertiloscopie.

Les avantages et inconvénients de chacune de ces deux stratégies sont énumérés dans le tableau 13.1. Le recours à la FIV peut être envisagé en troisième intention après échec de l'une ou l'autre de ces méthodes (absence de grossesse après 6 cycles ou difficultés majeures lors des protocoles d'induction d'ovulation). En revanche, le SOPMK reste un des facteurs de risque les plus importants de syndrome d'hyperstimulation ovarienne [59]. Cette donnée capitale impose une prudence particulière lors du choix et du monitoring des protocoles de stimulation ovarienne en vue de FIV chez ces patientes [60].

## Prise en charge du risque métabolique associé au SOPMK

La prise en charge de l'insulinorésistance associée au SOPMK permet de limiter l'effet amplificateur de l'hyperinsulinisme sur la sécrétion des androgènes ovariens, et donc en théorie d'améliorer les signes d'hyperandrogénie et l'anovulation/dysovulation.

## Règles hygiénodietétiques

L'éducation des patientes est primordiale pour éviter l'apparition d'un syndrome métabolique (tableau 13.2) et de ses risques à moyen et long terme. Il faut sensibiliser les patientes le plus tôt possible aux complications métaboliques du SOPMK en les encourageant à respecter des règles hygiénodietétiques [61]. Cela suppose une prise en charge globale avec mise en place d'un régime alimentaire équilibré couplé à une activité physique régulière et éviction d'autres facteurs de risque comme le tabagisme.

**Tableau 13.1. Avantages et inconvénients comparés des inductions d'ovulation par gonadotrophines et du *drilling* ovarien après échec du citrate de clomifène dans le SOPMK.**

	Gonadotrophines Protocole « <i>step up low dose</i> »	<i>Drilling</i> ovarien
Avantages	Efficacité Pas de chirurgie	Pas de risque d'hyperstimulation Faible risque de grossesse multiple Bilan anatomique pelvien peropératoire
Inconvénients	Risque d'hyperstimulation ovarienne Risque de grossesse multiple Monitoring rapproché et rigoureux	Efficacité modérée (< 50 %) Nécessité d'adjoindre un traitement inducteur en cas d'échec Opérateur entraîné Risque « chirurgical » et anesthésique

**Tableau 13.2. Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme.**

3 critères parmi les 5 suivants permettent de retenir le diagnostic de syndrome métabolique.	
1) Obésité abdominale (femme)	IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ et tour de taille $> 80\text{ cm}$
2) Triglycérides élevés	$\geq 1,50\text{ g/l}$
3) HDL-C abaissé (femme)	$< 0,50\text{ g/l}$
4) Pression artérielle élevée (au repos)	$\geq 130/85\text{ mmHg}$
5) Intolérance aux hydrates de carbone :	
– Glycémie à jeun	Supérieure à $1\text{ g/l}$
– Glycémie à 2 heures de l'HPO	Comprise entre $1,40$ et $1,99\text{ g/l}$
HPO : hyperglycémie provoquée orale.	

## Agents insulinosensibilisants

Il s'agit essentiellement de la metformine, bien que ce produit n'ait pas l'AMM chez les sujets non diabétiques en France. Cet antidiabétique de la famille des biguanides a l'avantage, de par son action insulinosensibilisante, de ne jamais provoquer d'hypoglycémies.

Son bénéfice en termes d'augmentation de réponse aux traitements et de diminution du risque de fausse couche spontanée reste controversé [62–64].

Ainsi, l'analyse de la littérature indique que la prescription de metformine ne se justifie chez les patientes ayant un SOPMK que dans deux situations [5,65] :

- en cas de diabète de type 2 avéré;
- en cas de perturbations du bilan glucidique (hors diabète) si – et seulement si – l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>.

## Conclusion

Le SOPMK est la pathologie gynécoendocrinienne la plus courante. La physiopathologie du SOPMK est à l'heure actuelle mieux comprise et les recherches visent maintenant à comprendre sa génétique. L'hyperandrogénie d'origine ovarienne apparaît comme étant l'élément « fondateur » du SOPMK. Elle est à l'origine des signes cliniques d'hyperandrogénie et serait également impliquée dans les troubles de la folliculogénèse. Quant à l'hyperinsulinisme du syndrome métabolique associé chez près de la moitié des femmes ayant un SOPMK, il ne serait pas le facteur causal, mais plutôt un élément aggravant. Les critères de la conférence de consensus de Rotterdam de 2003 ont levé le flou diagnostique préexistant, bien qu'une réévaluation des critères échographiques soit probablement nécessaire (valeur seuil du nombre de follicules de 2–9 mm) en raison de l'évolution des performances technologiques des échographes récents. Enfin, les stratégies thérapeutiques pour une prise en charge adaptée sont bien codifiées, que ce soit sur le versant de l'hyperandrogénie ou de l'infertilité (conférence de consensus de Thessalonique). Quoiqu'il en soit, le SOPMK

est encore loin d'avoir livré tous ses mystères... Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques complexes de ce syndrome si hétérogène sur le plan clinique devrait permettre dans l'avenir d'optimiser encore davantage la prise en charge des si nombreuses patientes ayant un SOPMK.

## Références

- [1] Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370 (9588) : 685–97.
- [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 (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19 (1) : 41–7.
- [3] Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29 : 181–91.
- [4] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome : the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91 (2) : 456–88.
- [5] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23 (3) : 462–77.
- [6] Strauss III JF, Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol* 1999; 13 (6) : 800–5.
- [7] Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (12) : 5925–33.
- [8] Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss III JF, et al. Differential activity of the cytochrome P450 17- $\alpha$  hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (6) : 2304–11.
- [9] Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VK, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17- $\alpha$  hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (3) : 1720–7.
- [10] 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 (4) : 357–74.

- [11] Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174 (1) : 1-5.
- [12] Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic ovarian syndrome : evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11) : 4047-52.
- [13] Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c 17- $\alpha$  activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335 (9) : 617-23.
- [14] Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome : mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18 (6) : 774-800.
- [15] Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55 (6) : 1057-61.
- [16] Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20 (4) : 535-82.
- [17] Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004; 10 (3) : 267-80.
- [18] Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzick DS. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome : a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 82 (2) : 421-9.
- [19] Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 2004; 10 (2) : 107-17.
- [20] Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003; 362 (9389) : 1017-21.
- [21] Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries : is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18 (3) : 598-603.
- [22] Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101 (12) : 2622-9.
- [23] Pache TD, Fauser BC. Polycystic ovaries in female-to-male transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39 (6) : 702-3.
- [24] Kase N, Kowal J, Perloff W, Soffer LJ. In vitro production of androgens by a virilizing adrenal adenoma and associated polycystic ovaries. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1963; 44 : 15-9.
- [25] Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called «hyperthecosis». *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37 (2) : 59-77.
- [26] Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (11) : 5321-7.
- [27] Catteau-Jonard S, Dewailly D. Physiopathologie des perturbations de la folliculogénèse dans le SOPK. *Médecine de la reproduction, gynécologie, endocrinologie* 2009; 11 (3) : 191-7.
- [28] Das M, Djahanbakhch O, Hacihanefioglu B, Saridogan E, Ikram M, Ghali L, et al. Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (3) : 881-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Raveendran%20M%22%5BAuthor%5D>.
- [29] Webber LJ, Stubbs SA, Stark J, Margara RA, Trew GH, Lavery SA, et al. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (5) : 1975-8.
- [30] Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (3) : 1318-23.
- [31] Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome : relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11) : 3984-91.
- [32] Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 1994; 9 (2) : 188-91.
- [33] Franks S, Mason H, White D, Willis D. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. *Steroids* 1998; 63(5-6) : 306-7.
- [34] Coffler MS, Patel K, Dahan MH, Malcom PJ, Kawashima T, Deutsch R, et al. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (4) : 1742-7.
- [35] Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, McFarlane JR, Wood C, Trounson AO. Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44 (5) : 571-80.
- [36] Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome : relationship to the ovarian follicle

- excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (12) : 5957–62.
- [37] Franceschini I, Lomet D, Cateau M, Delsol G, Tillet Y, Caraty A. Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor  $\alpha$ . *Neurosci Lett* 2006; 401 (3) : 225–30.
- [38] van Dessel HJ, Schoot BC, Schipper I, Dahl KD, Fauser BC. Circulating immunoreactive and bioactive follicle stimulating hormone concentrations in anovulatory infertile women and during gonadotropin induction of ovulation using a decremental dose regimen. *Hum Reprod* 1996; 11(3) : 478–85.
- [39] Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73 (4) : 811–7.
- [40] Cateau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-müllerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (11) : 4456–61.
- [41] Giudice LC. Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28 (2) : 325–39, vi.
- [42] Daniel SA, Armstrong DT. Androgens in the ovarian microenvironment. *Semin Reprod Endocrinol* 1986; 4 : 89–100.
- [43] Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18 (5) : 707–18.
- [44] Legro RS, Driscoll D, Strauss III JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95 (25) : 14956–60.
- [45] Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS, Strauss III JF, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (12) : 6623–9.
- [46] Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96 (2) : 801–10.
- [47] Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21 : 1440–7.
- [48] Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome : clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83 (6) : 1717–23.
- [49] Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency : comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2) : 525–33.
- [50] Dewailly D, Pigny P, Soudan B, Cateau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome : the ovarian follicle number and serum anti-müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9) : 4399–405.
- [51] Dewailly D, Cateau-Jonard S, Poncelet E. Which morphological investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS? *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71 (3) : 183–8.
- [52] Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss III JF, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145 (2) : 799–808.
- [53] Moghetti P. Ovarian suppression and treatment of hirsutism. In : Azziz R, Nestler J, Dewailly D, editors. *Androgen excess disorders in women : polycystic ovary syndrome and other disorders*. Totowa : Humana Press; 2006.
- [54] Vexiau P, Fiet J, Conard J, Abramovici Y, Boudou P, Hardy N, et al.  $17\beta$ -estradiol : oral or parenteral administration in hyperandrogenic women? Metabolic tolerance in association with cyproterone acetate. *Fertil Steril* 1995; 63 (3) : 508–15.
- [55] Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20 (2) : 221–34.
- [56] Shapiro J, Lui H. Vaniqa : eflornithine 13.9% cream. *Skin Therapy Lett* 2001; 6(7) : 1–3, 5.
- [57] Messinis IE. Ovulation induction : a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20 (10) : 2688–97.
- [58] Fernandez H, Alby JD, Gervaise A, de Tayrac R, Frydman R. Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary syndrome : a new minimally invasive surgery. *Fertil Steril* 2001; 75 (3) : 607–11.
- [59] Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome : a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(7) : 611–6.
- [60] Karrouz W, Decanter C, Dewailly D. Syndrome des ovaires polykystiques : particularités en assistance médicale à la procréation. *Médecine clinique, endocrinologie & diabète* 2010; (47) 34–9.
- [61] Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13 (6) : 251–7.

- [62] Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21 (6) : 1387-99.
- [63] Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes : prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004; 19 (3) : 510-21.
- [64] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356 (6) : 551-66.
- [65] Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simon T, Christin-Maitre S. Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome? *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71 (1) : 25-7.