



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)[☆]

Which ovarian stimulation to which women: The polycystic ovary syndrome (PCOS)

P. Merviel*, S. Bouée, M. Ménard, M.-T. Le Martelot, S. Roche, C. Lelièvre, J.-J. Chabaud, C. Jacq, H. Drapier, D. Beauvillard

Fédération d'assistance médicale à la procréation, CHRU de Brest, hôpital Morvan, 2, avenue Foch, 29200 Brest, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 6 juin 2017

Accepté le 1^{er} octobre 2017

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Physiopathologie

Citrate de clomifène

Gonadotrophines

Metformine

RÉSUMÉ

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie fréquente chez la femme jeune, associant une infertilité à une maladie métabolique. La prise en charge initiale comprendra un régime (en cas de surpoids ou d'obésité) permettant de perdre au moins 5 à 10 % du poids. Par la suite, le citrate de clomifène est l'inducteur d'ovulation de première intention avec des taux de grossesse de 40 à 80 % après 6 cycles. En cas de résistance au citrate de clomifène, le choix se fera entre la multiperforation ovarienne (50–60 % de grossesse dans l'année qui suit, dont la moitié spontanées) ou la stimulation ovarienne avec les gonadotrophines. Les risques de la stimulation ovarienne chez ces femmes sont l'hyperstimulation ovarienne et les grossesses multiples. Nous abordons également la place de la pompe à GnRH, des insulino-sensibilisants, de la fécondation in vitro et de la maturation in vitro chez ces femmes. Une fois l'infertilité prise en charge, ces femmes devront être suivies à long terme du fait des risques cardiovasculaires et néoplasiques qu'elles présentent.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a frequent pathology in the young woman, linking infertility to a metabolic disease. Initial support will include a plan (in the case of overweight or obesity) to lose at least 5 to 10% of the weight. Subsequently, clomiphene citrate is the first treatment for ovulation induction with pregnancy rates of 40 to 80% after 6 cycles. If there is resistance to clomiphene citrate, the choice will be between the ovarian drilling (50–60% of pregnancy in the year following, including the half spontaneous) or ovarian stimulation with gonadotropins. The risk of ovarian stimulation in these women is hyperstimulation and multiple pregnancies. We also discuss the place of the GnRH pulsatile administration, insulin-sensitizers, in vitro fertilization and in vitro maturation in these women. Once infertility support, these women should be long-term followed because of the neoplastic and cardiovascular risks they present.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la plus fréquente des endocrinopathies de la jeune femme, avec une

prévalence de 6 % (4–18 %) dans la population générale [1]. Il s'agit de la première cause des anovulations et de l'hirsutisme [2]. L'infertilité qui en découle est liée à l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH, conduisant à une augmentation des androgènes intrafolliculaires, une inhibition de la croissance de la granulosa (avec diminution de l'activité aromatasase), une reprise prématurée de la méiose ovocytaire et une avance de la maturation endométriale [3]. Pour retenir le diagnostic de SOPK, la présence d'au moins deux des trois critères

* Cet article a fait l'objet d'une communication lors des 22^e Journées nationales de la Fédération française d'étude de la reproduction (FFER), à Tours (13–15 septembre 2017).

* Auteur correspondant. Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHRU de Brest, hôpital Morvan, 2, avenue Foch, 29200 Brest, France. Adresse e-mail : philippe.merviel@chu-brest.fr (P. Merviel).

suiuants est nécessaire : oligo et/ou anovulation (85 % des cas), hyperandrogénie clinique et/ou biologique (60 % des cas), aspect échographique d'OPK [4]. Il faudra éliminer les autres diagnostics différentiels que sont les blocs surrenaliens en 21-hydroxylase, les tumeurs sécrétant des androgènes, les hyperprolactinémies et le syndrome de Cushing.

1. Physiopathologie du SOPK

Le SOPK regroupe à des degrés divers une hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, alopecie des golfes, répartition androïde de la graisse corporelle) ou biologique (élévation des concentrations sériques de testostérone ou d'androstènedione), une hyperœstrogénie (augmentation de l'œstrone E₁ et de l'œstradiol E₂, sensibilité accrue de l'hypophyse au GnRH pour la réponse de la LH) et une anovulation chronique chez une femme en période d'activité génitale sans endocrinopathie surrenalienne ou hypophysaire sous-jacente [5]. Le SOPK peut être d'origine génétique (multigénique, à pénétrance variable) puisque des cas familiaux ont été décrits (fréquence de 35 % si la mère est atteinte, de 40 % si la sœur), et il existe des variations ethniques (augmentation chez les hispaniques, polynésiennes et femmes du Sud-Est asiatique) [6-8].

Quatre dysfonctions physiopathologiques caractérisent le SOPK :

- au plan ovarien, il existe une baisse de l'activité aromatasase des cellules de la granulosa, qui conduit à un défaut de conversion des androgènes thécaux (en excès) en œstrogènes, auto-entretenant ainsi le déficit en aromatasase [9]. Il s'ensuit un climat à forte dominance androgénique, ce qui explique le défaut de maturation folliculaire. De plus l'*epidermal growth factor* (EGF) produit par la thèque, et son analogue le *Transforming growth factor-α* (TGF-α), entrave la folliculogénèse en inhibant l'action de la FSH. L'hyperandrogénie observée peut également être secondaire à l'hyperinsulinisme, avec élévation de l'*Insulin-like growth factor-1* (IGF-1) intraovarien (qui associé à la LH augmente les androgènes), diminution de l'*Insulin-like growth factor binding protein 1* (IGFBP-1) et baisse de la *Sex hormone binding globulin* (SHBG) hépatique ;
- au plan hypothalamo-hypophysaire, il existe une concentration plasmatique de LH élevée, avec augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de LH. La LH en excès entraîne une hyperplasie du stroma et de la thèque interne qui conduit à l'hyperandrogénie [10]. L'hyperpulsatilité de la GnRH, responsable de celle de la LH, est secondaire à l'hyperœstrogénie (modulant la libération de GnRH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire), à un défaut de sensibilité de l'hypothalamus au rétrocontrôle de la progestérone et peut-être à une anomalie des neuromédiateurs du SNC (comme la dopamine). Cette hyperpulsatilité de la GnRH est responsable d'un taux insuffisant de FSH (qui concourt à un défaut de maturation folliculaire) et à une modification du rapport LH/FSH (augmenté en cas de SOPK > 1,5 à 2). Dans ce contexte, le test à la GnRH donne une réponse explosive mais inconstante et témoin de la sensibilité hypophysaire ;
- au plan surrenalien, le taux de sulfate de déhydro-épiandrostérone (S-DHA) est élevé dans 20 à 50 % des cas, en rapport avec une activité enzymatique du cytochrome P₄₅₀ C_{17α} augmentée (enzyme ovarienne et surrenalienne impliquée dans la synthèse des androgènes) [11]. L'élévation des androgènes surrenaliens serait responsable selon Yen [12] d'un excès d'œstrogènes par conversion périphérique. Les rythmes circadiens du cortisol et de l'ACTH sont par ailleurs normaux ;
- enfin, l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance : l'hyperinsulinisme est marqué cliniquement par l'obésité et l'acanthosis

nigricans, biologiquement par l'insulinorésistance, quasi nulle chez les femmes de poids normal avec rapport taille/hanche (T/H) normal mais accrue chez les obèses, et étroitement corrélée avec l'existence de troubles du cycle. L'insulinorésistance, secondaire à la diminution de l'IGFBP-1 entraîne une diminution du cholestérol HDL chez les patientes sans surpoids, et une hypertriglycéridémie avec élévation des triglycérides VLDL et des acides gras libres chez les obèses [13].

L'ensemble de ces éléments rend délicate et inconstante l'induction d'ovulation chez les patientes SOPK.

La chronologie du SOPK semble être la suivante :

- l'hyperinsulinisme d'origine génétique entraîne pendant l'enfance une exagération de la maturation pubertaire et une activation prématurée et amplifiée du cytochrome P₄₅₀ C_{17α} ;
- l'hyperandrogénie et l'hyperœstrogénie associées à l'effet hypothalamo-hypophysaire de l'hyperinsulinisme (via l'IGF-1) conduit à une dysrégulation de la LH avec présence prématurée d'une pulsatilité diurne en fin de puberté ;
- la dysrégulation de la LH et l'effet ovarien de l'hyperinsulinisme entraîne la dysrégulation de la thèque ;
- l'hyperinsulinisme, l'insulinorésistance (via l'IGF-2) et l'hyperandrogénie aboutit à la dysrégulation de la granulosa ;
- l'installation d'une obésité aggrave les troubles du cycle ;
- les perturbations des stéroïdes et des IGFs concourent aux risques de cancérisation des épithéliums ;
- l'hyperinsulinisme et les dyslipidémies (70 %) (± le tabac) augmentent le risque cardiovasculaire ;
- dans certains cas, l'insulinorésistance associée au SOPK conduit au diabète non insulinodépendant.

Le SOPK s'exprimera donc à un âge jeune sur le versant fertilité, et à un âge plus tardif sur le plan métabolique. La prise en charge précoce de ce problème métabolique permet d'éviter les conséquences cardiovasculaires (HTA, athérosclérose) et carcinologiques (l'hyperœstrogénie favorisant l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre, notamment chez les femmes obèses) de ce syndrome. Il faut donc favoriser la perte de poids et l'exercice musculaire et surveiller ces femmes car elles ont 7 fois plus de risque de développer un diabète non insulinodépendant, 3 fois plus une HTA et 7,4 fois plus un infarctus du myocarde [14]. Existente également un syndrome d'apnée du sommeil et des troubles anxiodépressifs.

2. SOPK et infertilité

En cas de désir de grossesse chez une femme présentant un SOPK avec anovulation, la première étape consiste à explorer complètement le couple (perméabilité tubaire, qualité du sperme). Les dosages plasmatiques de la FSH, LH, œstradiol, prolactine, AMH (> 5 ng/mL ou 35 pmoles/L [15]), 17OH-progestérone et testostérone libre (> 0,6 ng/mL) concourent avec l'échographie (compte des follicules antraux ou CFA : de 12 [4] à 25 follicules de 2 à 9 mm/ovaire [15] de localisation périphérique, une hypertrophie du stroma ovarien et/ou une augmentation du volume ovarien > 10 cm³ - Fig. 1) à en faire le diagnostic. Cliniquement les ovaires apparaissent plus volumineux, blancs nacrés, vascularisés, avec une corticale épaisse (Fig. 1). En l'absence de facteurs associés d'infertilité, la stimulation de l'ovulation constitue le traitement symptomatique habituel, puisqu'il n'existe pas pour l'instant de traitement étiologique en dehors de certaines formes secondaires comme les blocs enzymatiques en 21-hydroxylase.

En cycle spontané, chez les patientes atteintes d'OPK, après recrutement de plusieurs petits follicules la croissance folliculaire initialement normale tend à s'arrêter au-delà de 10 mm. Aucun

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8926347>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8926347>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)