

Syndrome des ovaires polykystiques (SOP)

Substances interdites : clomifène, spironolactone, létrozole

1. Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOP) est l'affection endocrinienne la plus répandue chez les femmes en âge de procréer, sa prévalence se situant entre 8 et 13 % selon la population étudiée et les définitions utilisées. La SOP se caractérise par des troubles reproductifs, psychologiques et métaboliques¹, et affecte la santé de la femme tout au long de sa vie adulte.

2. Diagnostic

a. Antécédents médicaux

Antécédents familiaux et personnels associés au diagnostic de SOP, y compris les manifestations liées aux maladies cardiométaboliques, à la santé reproductive et à l'infertilité, de même qu'à la santé psychologique. L'évaluation du mode de vie et des habitudes alimentaires sont des éléments importants à considérer étant donné que la maladie est associée à une résistance à l'insuline et aggravée par la prise de poids.

Symptômes du SOP

Les symptômes du SOP varient d'une femme à l'autre et aux différentes étapes de la vie. Ils comprennent les suivants :

- i. Règles irrégulières (il est à noter que les règles peuvent être normales durant l'année suivant la ménarche (apparition des premières règles), conformément au développement pubertaire habituel) :
 - > 1 à < 3 ans après la ménarche : < 21 ou > 45 jours
 - > 3 ans après la ménarche jusqu'à la périménopause : < 21 ou > 35 jours ou < 8 cycles par année
 - > 1 an après la ménarche > 90 jours pour un cycle donné
 - aménorrhée primaire avant l'âge de 15 ans ou > 3 ans après la thélarche (développement des seins)
- ii. En présence de cycles menstruels irréguliers, un diagnostic de SOP doit être envisagé et d'autres symptômes cliniques sont à évaluer :
 - hirsutisme – visage, abdomen, dos (poils terminaux)
 - alopecie androgénique
 - acné, parfois grave (acné comédonienne)

- embonpoint ou obésité
 - infertilité
 - complications de la grossesse
 - diabète de type 2 (DT2) d'apparition précoce
 - diabète gestationnel
 - dysfonction sexuelle (image corporelle négative)
 - apnée du sommeil
 - piètre qualité de vie
 - dépression et/ou anxiété (à évaluer au moyen de différents questionnaires, notamment le Generalized Anxiety Disorder Scale [GAD-7])
- iii. Les professionnels de la santé doivent tenir compte des variations ethniques dans la présentation et les manifestations du SOP, notamment :
- un phénotype relativement modéré chez les femmes de race blanche
 - un indice de masse corporelle (IMC) élevé chez les femmes de race blanche, en particulier les Nord-Américaines et les Australiennes
 - un hirsutisme marqué chez les femmes du Moyen-Orient et des populations hispanique, méditerranéenne et sud-asiatique
 - une présence accrue d'adiposité centrale, de résistance à l'insuline, de risques métaboliques et d'acanthosis nigricans chez les Asiatiques du Sud-Est et les Australiennes autochtones
 - Un IMC et un hirsutisme moindres chez les Asiatiques de l'Est
 - Un IMC élevé et une fréquence accrue de troubles métaboliques chez les Africaines

b. Critères diagnostiques

Les critères de Rotterdam sont utilisés pour poser le diagnostic de SOP² chez la femme adulte. Au moins 2 des critères suivants doivent être présents :

1. Cycles menstruels irréguliers s'accompagnant d'une oligo-ovulation ou d'une anovulation
2. Hyperandrogénie biochimique ou clinique (hirsutisme et acné modéré ou grave)
3. Morphologie ovarienne polykystique à l'échographie pelvienne

Il faut noter que jusqu'à 8 ans après la ménarche, l'échographie n'est pas un outil diagnostique valable, puisque cette technique n'est pas spécifiquement adaptée au dépistage de la maladie dans ce groupe d'âge. La présence concomitante d'anomalies du cycle menstruel et d'une hyperandrogénie est nécessaire pour confirmer le diagnostic de SOP chez les adolescentes.

Chez les sportives

Il faut s'assurer que les symptômes ne sont pas attribuables à une autre cause, comme une hyperprolactinémie, une maladie de la thyroïde, une hyperplasie congénitale des surrénales, un syndrome de Cushing et, surtout chez les sportives, une aménorrhée hypothalamique.

Les sportives sont particulièrement prédisposées à une aménorrhée hypothalamique induite par l'exercice intense ou une perte de poids secondaire à une dysfonction hypophysaire, comme en

témoignent les taux réduits des hormones lutéinisante (LH) et folliculostimulante (FSH) et de l'estradiol (E2). En outre, l'existence d'une hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive pourrait être écartée par le dosage de l'hormone 17-hydroxyprogestérone durant la phase folliculaire du cycle menstruel.

Il convient d'exclure toutes ces causes avant de confirmer la présence d'un SOP. Cela dit, le diagnostic de la maladie s'avère parfois un défi et repose sur l'anamnèse, l'examen physique, le dosage de la globuline liant des hormones sexuelles (SHBG, dont le taux est habituellement faible dans le SOP) et le statut androgénique.

c. Examen physique

Un examen général doit être réalisé et comprendre :

- L'évaluation de la distribution et de la densité pileuse au moyen d'un système de cotation comme le score de Ferriman et Gallwey modifié, ainsi qu'un examen physique de la mâchoire à la recherche de poils terminaux (une intervention cosmétique visant à réduire la pilosité excessive peut être envisagée).
- La mesure de la tension artérielle, de la taille, du tour de taille et du poids.
- Un examen pelvien peut être indiqué en présence de symptômes gynécologiques importants.
- L'anamnèse et l'évaluation des troubles psychologiques sont cruciales.

d. Épreuves de laboratoire

Des examens de laboratoire visant à confirmer le diagnostic de SOP doivent être réalisés et pourraient comporter les épreuves suivantes :

- Des paramètres tels que la testostérone libre calculée, l'indice androgénique libre ou la testostérone biodisponible calculée devraient être utilisés pour évaluer l'hyperandrogénie biologique dans le diagnostic du SOP.
- Le dosage de l'androstènedione et du sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) pourrait être envisagé si le taux de testostérone total ou libre est bas; ces mesures fournissent toutefois peu de renseignements supplémentaires pour le diagnostic de SOP.
- La détermination directe de la testostérone libre par dosage radiométrique ou immunoenzymatique est déconseillée pour évaluer l'hyperandrogénie biochimique dans le SOP, car ces méthodes ont montré une faible sensibilité et manquent de précision.
- Remarque : On ne peut obtenir une évaluation fiable de l'hyperandrogénie biochimique chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, étant donné les effets de ces médicaments sur la SHBG et sur la sécrétion des androgènes dépendant des gonadotrophines.
- Dosage de la thyroïdostimuline (TSH), de la prolactine, de la FSH et de la LH

- Chez toutes les femmes atteintes d'un SOP, la glycémie doit être évaluée au départ, puis à intervalles de 1 à 3 ans, selon l'existence d'autres facteurs de risque de diabète.
- On soumettra la patiente à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), à une mesure de la glycémie à jeun ou à un dosage du taux d'HbA1c pour évaluer sa glycémie. Chez les femmes atteintes d'une SOP qui présentent un risque métabolique élevé (notamment un IMC > 25 kg/m², ou > 23 kg/m² dans le cas des Asiatiques, des antécédents d'anomalies de la glycémie à jeun, d'intolérance au glucose ou de diabète gestationnel, d'antécédents familiaux de diabète de type 2, une hypertension ou une origine ethnique à risque élevé), une HGPO est recommandée.
- On conseille également de procéder à une HGPO avant une grossesse ou un traitement de fertilité ainsi qu'entre les 25^e et 28^e semaines de grossesse, compte tenu de la forte probabilité d'hyperglycémie et des risques élevés liés à la grossesse et au traitement.
- Bilan lipidique : au départ, si l'IMC est > 25
- Les données actuelles n'appuient pas le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH) pour établir à lui seul le diagnostic du SOP.

e. Épreuves d'imagerie

Si la patiente est sexuellement active et qu'elle consent à cet examen, il est préférable de recourir à l'échographie transvaginale plutôt qu'à l'échographie abdominale pour établir le diagnostic de SOP. Cette méthode permet de mesurer l'épaisseur de l'endomètre, le volume des ovaires, la numération des follicules antraux et la répartition des follicules ovariens.

Chez les patientes qui présentent des cycles menstruels irréguliers et une hyperandrogénie, une échographie ovarienne n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic de SOP; l'échographie permet toutefois de déterminer le phénotype complet du SOP. Par ailleurs, on ne doit pas recourir à l'échographie pour diagnostiquer un SOP chez les patientes dont l'âge gynécologique est < 8 ans (< 8 ans après la ménarche), car la présence d'ovaires multifolliculaires est fréquente à ce stade de la vie.

f. Résumé

Conformément au *Standard international pour les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques* (SIAUT) et à la pratique thérapeutique de référence actuelle, le dossier médical requis pour demander une AUT chez une sportive atteinte d'un SOP doit inclure les renseignements suivants :

- *Les antécédents médicaux complets et un rapport d'examen clinique*
- *Les résultats des épreuves de laboratoire pertinentes*
- *Les résultats des épreuves d'imagerie (p. ex., échographie), le cas échéant*

3. Traitement

En matière de traitement du SOP, les sportives doivent bénéficier de la même prise en charge que toute femme souffrant de cet état pathologique, sportive ou non.

Une fois le diagnostic posé, les troubles reproductifs, métaboliques et psychologiques liés à la maladie doivent être évalués et faire l'objet d'une prise en charge appropriée. Le traitement devrait cibler l'ensemble des symptômes et facteurs de risque de la patiente, notamment l'obésité, l'infertilité, la pilosité excessive et l'anxiété.

L'éducation, la responsabilisation, la prise en charge multidisciplinaire et la modification des habitudes de vie sont importantes pour la prévention ou la gestion de l'excès de poids.

- Les symptômes de dépression et d'anxiété doivent être dépistés, évalués et pris en charge, tout en tenant compte des autres répercussions de la maladie sur le bien-être émotionnel. Il est recommandé d'orienter la patiente vers les professionnels de santé appropriés.
- Les contraceptifs oraux combinés (COC) constituent le traitement pharmacologique de première intention pour les irrégularités menstruelles et l'hyperandrogénie; aucune préparation spécifique n'est recommandée, mais on privilégie généralement les préparations à faible dose.
- En cas de pilosité excessive, les COC et les interventions cosmétiques sont les traitements de première intention, mais ils peuvent prendre jusqu'à 12 mois pour donner des résultats. Des anti-androgènes comme l'acétate de cyprotérone, la spironolactone ou, plus rarement, des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase comme le flutamide, peuvent alors être utilisés en association avec une méthode de contraception. Les interventions cosmétiques comprennent l'épilation au laser, les crèmes dépilatoires, l'épilation au fil, l'épilation à la cire et l'électrolyse.
- Les contraceptifs oraux ou les progestatifs administrés en intermittence peuvent être utilisés en présence d'aménorrhée ou de cycles menstruels irréguliers.
- L'emploi de la metformine est recommandé, seule ou en association avec d'autres traitements, principalement pour la prise en charge des troubles métaboliques.
- Le létrozole est le traitement pharmacologique de première intention pour induire l'ovulation et améliorer la fertilité. Le citrate de clomifène et la metformine peuvent également être utilisés à ce titre, mais ils sont moins efficaces que le létrozole.
- Les gonadotrophines ou la chirurgie laparoscopique sont employées en deuxième intention; on peut faire appel à la fécondation *in vitro* en troisième intention dans le cas d'un SOP isolé.
- La metformine, d'autres hypoglycémisants oraux ou l'insuline sont des options thérapeutiques valables en présence d'une intolérance au glucose ou d'un [diabète sucré](#).
- Il est conseillé d'apporter des changements aux habitudes de vie, comme l'adoption d'une alimentation équilibrée, la pratique d'une activité physique régulière pour prévenir une prise de

poids excessive, et une perte de poids (si nécessaire) de 5 à 10 % du poids corporel total.

a. Nom des substances interdites

Létrozole

Dose unique quotidienne de 2,5 à 5 mg par voie orale pendant 5 jours par cycle dans le traitement de l'infertilité. Dans certains cas, la dose peut atteindre 10 mg.

Citrate de clomifène

Dose quotidienne de 50 à 150 mg par voie orale pendant 5 jours par cycle dans le traitement de l'infertilité

Spirolactone

Dose de 50 à 200 mg par jour par voie orale en continu dans le traitement de l'hyperandrogénie

Remarque : D'autres modalités de traitement peuvent être en vigueur dans certaines régions géographiques en fonction du coût et de la disponibilité des médicaments.

4. Autres traitements non interdits

La **metformine** ne s'est pas révélée aussi efficace que le clomifène ou le létrozole comme traitement de première intention de l'infertilité. Dans certains cas, la metformine peut cependant être utilisée comme un traitement simple et peu coûteux ou en appoint au clomifène ou au létrozole.

Acétate de cyprotérone (indiqué en traitement de troisième intention; n'est pas recommandé dans tous les pays) : 25 à 50 mg par jour par voie orale ou 10 jours par mois pour le traitement de l'hyperandrogénie

5. Conséquences pour la santé en cas d'absence de traitement

- Le SOP constitue l'une des principales causes d'[infertilité](#). Non traité, il risque de mener à une infertilité liée à l'âge.
- Une hyperandrogénie non traitée peut avoir des conséquences sur l'estime de soi, l'image corporelle et l'humeur.
- Une oligoménorrhée ou une aménorrhée non traitée augmente le risque de cancer de l'endomètre.

- Il est crucial que les femmes atteintes d'un SOP fassent l'objet d'un suivi visant à déceler l'apparition de séquelles métaboliques, comme le diabète, l'obésité et les facteurs de risque cardiovasculaires.
- Il est important de surveiller la santé mentale des femmes atteintes d'un SOP, la prévalence de dépression, d'anxiété, d'idées suicidaires et de troubles alimentaires étant particulièrement élevée chez ces patientes.
- Risques additionnels; dysfonction sexuelle, apnée du sommeil et diminution de la qualité de vie

En l'absence de traitement, les troubles reproductifs, métaboliques et psychologiques liés à la maladie peuvent être ignorés, entraînant des conséquences physiques et psychologiques pour la patiente.

6. Surveillance du traitement

Suivi médical standard et propre au SOP; dépistage métabolique continu quant à l'IMC, au diabète, à la tension artérielle, aux profils lipidiques (chez les patientes en surpoids); surveillance du traitement

7. Validité de l'AUT

Un AUT peut être accordée pour le létrozole ou le clomifène si le diagnostic de SOP et d'infertilité a été clairement établi. On recommande que l'AUT soit octroyée pour une période de douze (12) mois, avec révision annuelle par un médecin expérimenté dans le traitement du SOP et de l'infertilité s'il est nécessaire de prolonger l'AUT.

Une AUT peut également être accordée pour la spironolactone si le diagnostic de SOP compliqué d'une hyperandrogénie modérée ou grave a été clairement établi. La validité de l'AUT devrait être de deux (2) ans, avec révision annuelle par un médecin expérimenté dans le traitement du SOP.

8. Précautions adéquates

On ne peut obtenir une évaluation fiable de l'hyperandrogénie biochimique chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, étant donné les effets de ces médicaments sur la SHBG et sur la sécrétion des androgènes dépendant des gonadotrophines.

Références

1. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al.* International evidence-based guideline for the assessment and management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Melbourne: Monash University; 2018.
2. Group REA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(01):19-25.