

# SYNDROME DES OVAIRES POLYMICROKYSTIQUES

Dr S. FRANTZ-BLANCPAIN

Service du Pr C. HOCHE

CHU de BORDEAUX

***DESC DE MEDECINE DE LA REPRODUCTION 2010***

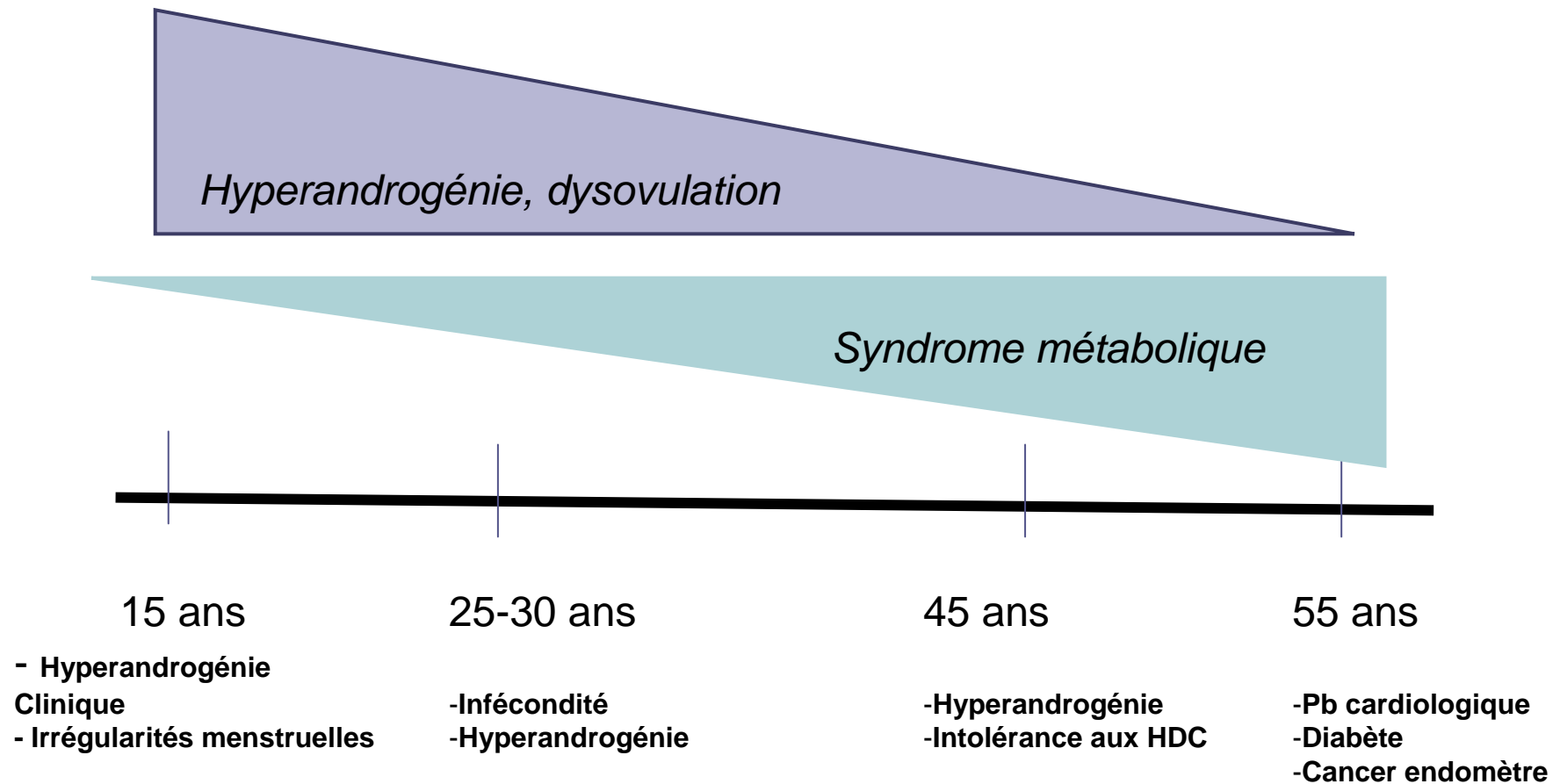
# 1. INTRODUCTION

- Décrit la 1<sup>ère</sup> fois en 1935 par Stein et Leventhal
- Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) est la cause la plus fréquente de troubles de l'ovulation, d'infécondité et d'hyperandrogénie chez la femme.
- 8,7 à 17,8 % des femmes en âge de procréer et de 11,9 à 17,8 % selon les critères Rotterdam
- Un diagnostic précoce lors de l'adolescence permet le dépistage et surtout la prévention du syndrome métabolique souvent associé.

## 2. INTRODUCTION

- La majorité SOPMK est méconnue en l'absence d'une recherche systématique (68 %)
- En plus du traitement des symptômes spécifiques, la prise en charge du SOPMK nécessite une éducation et un suivi à long terme, souvent négligés.
- La physiopathologie de ce syndrome, maintenant mieux connue, continue de faire l'objet de nombreuses études avec actuellement un intérêt pour sa composante génétique.

# HISTOIRE NATURELLE DU SOPMK



# PHYSIOPATHOLOGIE

- L'hyperandrogénie d'origine ovarienne apparaît de plus en plus comme l'élément fondateur du SOPMK et serait également impliquée dans les troubles de la folliculogénèse, responsables de la oligoanovulation dans ce syndrome.
- L'hyperinsulinisme, s'intégrant dans le syndrome métabolique, ne serait donc pas le facteur causal, mais un élément aggravant le SOPMK. Sa présence n'est ni nécessaire, ni suffisante pour la constitution d'un SOPMK.
- Les facteurs physiopathologiques prédisposant au SOPMK sont encore mal connus.

# PHYSIOPATHOLOGIE

## HYPERANDROGENIE

- L'augmentation de la synthèse et de la sécrétion des androgènes par les ovaires est une caractéristique essentielle du SOPMK.
- Elle est le reflet d'un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes du à l'action combinée de divers facteurs soit extra ou intraovariens soit génétiques.
- Mais la physiopathologie de l'hyperandrogénie reste encore à préciser.

# PHYSIOPATHOLOGIE

## HYPERANDROGENIE

- Aucun des facteurs extraovariens (LH, Insuline) et intraovariens (Inhibines, dysrégulation intrinsèque des cellules thécales) ne semble être impliqué dans le phénomène primitif responsable de la production excessive d'androgènes ovariens.
- Il semble que l'hypersécrétion basale d'androgènes dans les cellules thécales soit en partie due à une activité accrue des promoteurs des gènes de certaines enzymes impliquées dans le biosynthèse des androgènes et/ou à une stabilité exagérée des acides ribonucléiques (ARN) messagers codés par ces gènes.

# PHYSIOPATHOLOGIE

## HYPERANDROGENIE

- **FACTEURS EXTRAOVARIENS**

- LH (Luteinizing hormone): elle stimule directement la sécrétion des androgènes ovariens par les cellules thécales. L'hypertonie de la LH serait due à une altération du rétrocontrôle négatif, secondaire à l'action de l'excès d'androgènes sur l'axe hypothalamohypophysaire.
- **INSULINE**: l'hyperinsulinémie est un facteur extraovarien aggravant l'hyperandrogénie d'origine ovarienne.

# PHYSIOPATHOLOGIE

## HYPERANDROGENIE

- **FACTEURS EXTRA OVARIENS**

- INSULINE: l'hyperinsulinémie est un facteur extraovarien aggravant l'hyperandrogénie d'origine ovarienne. Les mécanismes pouvant être impliqués sont:
  - Stimulation directe de la production d'androgènes par les cellules thécales en stimulant la synthèse et/ou l'activité d'enzymes impliqués dans la stéroïdogénèse ovarienne (17  $\alpha$ -hydroxylase, 17-20 lyase ...)
  - Inhibition de la synthèse hépatique de la sex hormone binding globuline (SHBG), entraînant une augmentation de la fraction libre bioactive des androgènes dans l'organisme
  - Stimulation de la sécrétion de LH par les cellules gonadotropes
  - Inhibition de la synthèse hépatique d'insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP)-1 qui conduit à l'augmentation des formes libres et actives d'IGF capables de stimuler la stéroïdogénèse ovarienne.

# PHYSIOPATHOLOGIE

## HYPERANDROGENIE

- **FACTEURS INTRAOVARIENS**

- INHIBINES: elles sont sécrétées par les cellules de la granulosa. Elles ont un effet antigonadotrope et une action paracrine sur les cellules thécales, stimulant la biosynthèse des androgènes. Cependant il n'a pas été démontré que l'amplication de leur action est impliquée dans l'hyperandrogénie ovarienne.
- DYSREGULATION INTRINSEQUE DES CELLULES THECALES



# PHYSIOPATHOLOGIE

## TROUBLE DE LA FOLLICULOGENESE

- **EXCES DE CROISSANCE FOLLICULAIRE PRECOCE**
  - **Cet excès de follicules de la classe 1 à 5 est en partie responsable par la sécrétion des androgènes ovariens ayant un effet trophique**

# PHYSIOPATHOLOGIE

## TROUBLE DE LA FOLLICULOGENESE

- **DEFAUT DE SELECTION DU FOLLICULE DOMINANT: 2 mécanismes sont évoqués**
  - **Action prématurée de la LH: l'Acquisition prématurée du récepteur LH par les cellules de la granulosa entraîne une différenciation lutéale prématurée des cellules de la granulosa provoquant un arrêt de leur multiplication, une stagnation de la croissance folliculaire et une altération du processus de sélection du follicule dominant. L'acquisition précoce des récepteurs de la LH pourrait être induite par les androgènes et/ou l'insuline.**
  - **Défaut d'action de la FSH (Follicle stimulating hormone) par l'absence d'élévation intercyclique des taux de FSH due à l'anovulation et à inhibition de l'action de la FSH par un excès local d'inhibiteurs comme IGFBP-4 et AMH (Anti-mullerian hormone)**

# PHYSIOPATHOLOGIE

## TROUBLE DE LA FOLLICULOGENESE

- **OVOCYTE**

- **Il semble être lui aussi un acteur majeur dans le trouble de la folliculogenèse . Les arguments sont:**
  - **Diminution de la synthèse et de la sécrétion du GDF-9 (growth differentiation factor-9) par les ovocytes**
  - **Ovocytes de moins bonne qualité en FIV**

# GENETIQUE

- L'existence d'une composante génétique est fondée sur des analyses de groupements
  - de cas familiaux: 35 % des mères et 40 % des sœurs ont SOPMK
  - L'existence d'un phénotype masculin: calvitie à un jeune âge, élévation SDHEA, intolérance au glucose, IR ...
- Les études suggèrent un trait héréditaire dominant de faible pénétrance et d'expressivité variable.

# GENETIQUE

- A ce jour, aucun des nombreux gènes candidats testés est responsable du SOPMK (enzymes de la stéroïdogénèse ovariennes ou protéines impliquées dans les mécanismes d'insulinorésistance ou gènes codant pour les cytokines inflammatoires ..): *CYP 17, CYP11A, CYP 21, récepteur aux androgènes, SHBG, récepteur de l'insuline, insuline, protéines IRS-1 et 2 (insuline receptor substrate), follistatine, calpaïne-10, récepteur TNF (tumor necrosis factor), récepteur activé par les PPAR- $\gamma$  (proliférateurs de peroxisomes), aldéhyde déshydrogénase 6, rétinol déshydrogénase 2, et le facteur de transcription GATA-6 , .....*

*E. Deligeoroglou, Gynecological Endocrinology 2009;25(9):603-609*

- Actuellement , les études s'intéressent à une région chromosomique particulière, le locus 19p13.2.

# GENETIQUE

- Mais actuellement, on considère que le SOPMK est une maladie multigénique et multifactorielle:
  - Influence de l'environnement :
    - Prévalence identique selon l'origine ethnique vivant au même endroit et même condition
    - Impact durant la croissance intra-utérine:
      - exposition intra-utérine à un excès d'androgènes pourrait conduire au développement de l'hyperandrogénie et dysfonctionnement ovarien tard dans la vie malgré la normalisation des taux d'androgènes après la naissance
      - Restriction croissance intra-utérine qui prédisposerait à IR

# DIAGNOSTIC

## CONSENSUS DE ROTTERDAM 2003

- Oligo et/ou anovulation
- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- Aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques:
  - D'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire
  - Et/ou de volumes ovariens supérieurs à 10 ml par ovaire

**2 critères sur 3 sont suffisants  
pour retenir le diagnostic**

# DIAGNOSTIC

## HYPERANDROGENIE CLINIQUE

- **HIRSUTISME: 75 % des cas**
  - Pilosité faite de poils durs et pigmentés, excessive et développée dans des territoires masculins (visage, thorax, dos, ligne blanche, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses).
  - Il peut être évalué par le score de Ferriman et Gallwey

# score Ferriman

## Interpretation du Valeur du score

- Normal < 8
- Léger 8 à 16
- Modéré 17 à 25
- Sévère > 25

***S'il est supérieur à 15  
une cause organique est  
suspectée et les bilans  
biologiques sont  
nécessaires***

***Mais Score subjectif***

Lèvre supérieure



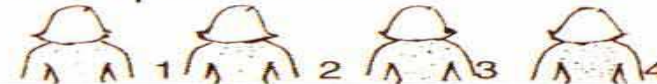
Menton



Poitrine



Partie supérieure du dos



Moitié inférieure du dos.



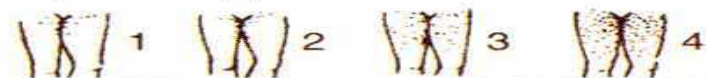
Moitié supérieure de l'abdomen



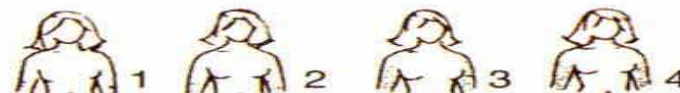
Moitié inférieure de l'abdomen



Bras, cuisses, jambes



Avant-bras



# DIAGNOSTIC

## HYPERANDROGENIE CLINIQUE

- **ACNE ET SEBORRHEE: 40 %**
  - **L'acné doit être inflammatoire, sévère, à topographie masculine et toucher au moins deux sites différents.**
- **ALOPECIE ANDROGENIQUE**: alopécie du vertex qui peut être partiel à complète
- **SIGNES DE VIRILISATION** sont exceptionnels dans le SOPMK et doivent faire rechercher une étiologie tumorale . (morphotype masculin, raucité de la voix, hypertrophie musculaire, hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres, micromastie )

# DIAGNOSTIC

## HYPERANDROGENIE BIOLOGIQUE

- **Dosage de la testostérone totale: Augmentation**  
*Mais sensibilité faible avec 20 à 60 % de faux négatifs*
- Dosage de testostérone libre est le plus sensible mais son dosage direct n'est pas utilisable en pratique
- **Pas d'intérêt de doser la  $\Delta 4$  androstènedione, dihydrotestostérone (DHT)**
- **Dosage DHEA-S (sulfate de déhydroépiandrosterone) et 17 OH progestérone pour éliminer les diagnostics différentiels.**

*Ces dosages sont à réaliser entre 8 et 10 heures du matin, en début de phase folliculaire ou après un traitement progestatif court et en l'absence de prise de corticoïdes*

# DIAGNOSTIC

## OLIGOANOVULATION

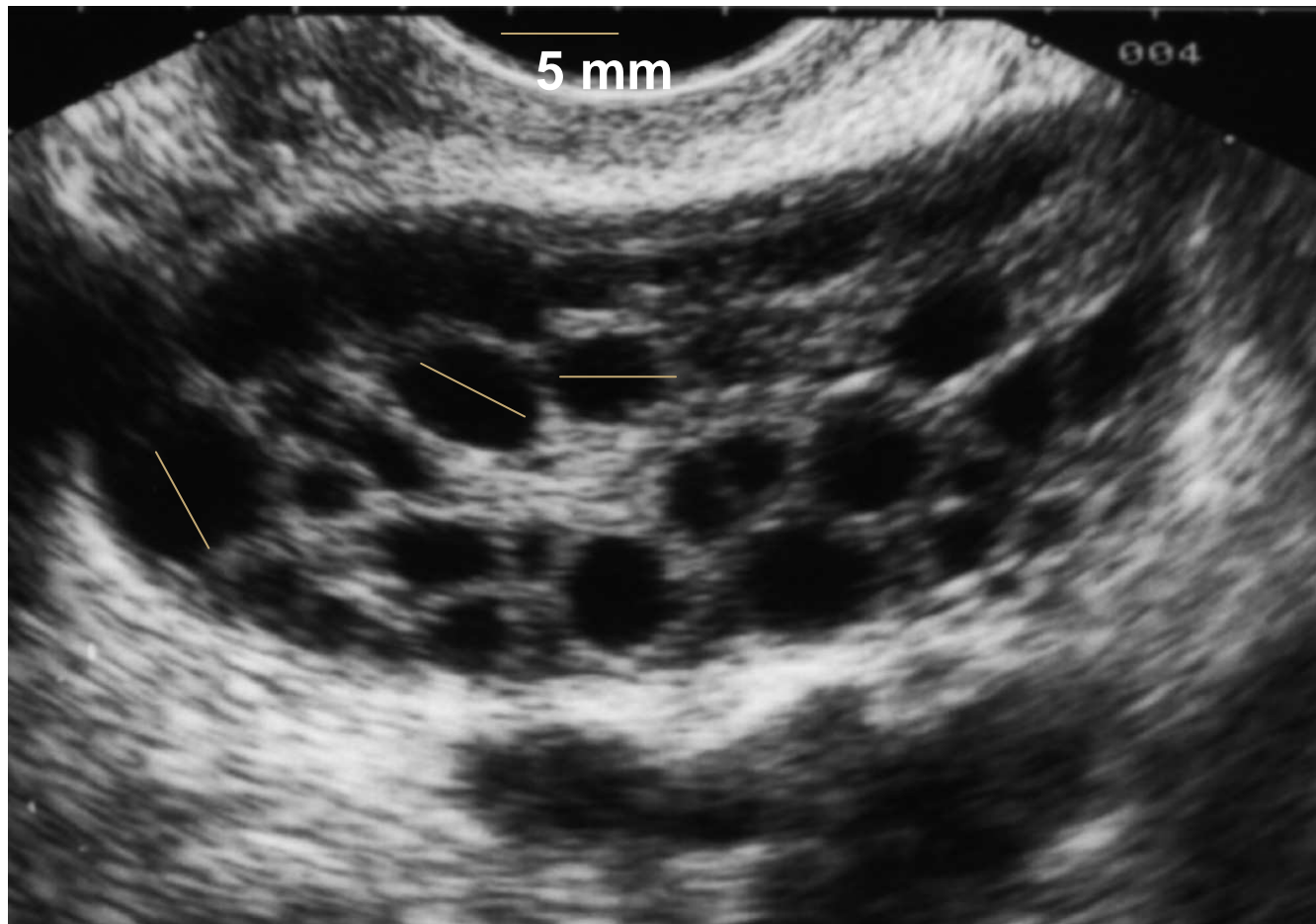
- **Elle s'exprime par des troubles du cycle menstruel qui peuvent être d'installation précoce, dès les premiers cycles:**
  - **cycles longs (35 à 45 jours) ou de**
  - **spanioménorrhée ( $\leq 8$  épisodes de règles par an)**
  - **Aménorrhée secondaire**
  - **Aménorrhée primaire, moins fréquent**
- **Elle est également source d'infertilité par dysovulation (réalisation de ménothermes et/ou dosage de progestérone en deuxième partie du cycle) si cycles réguliers.**

# DIAGNOSTIC

## CRITERES ECHOGRAPHIQUES

- Augmentation du volume ovarien  
volume  $> 10\text{cm}^3$  /ovaire = surface  $> 5,5\text{ cm}^2$  / ovaire  
Et/ou
- Echostructure contenant plus de 12 images anéchogènes (follicules ) de 2 à 9 mm par ovaire.
- Les critères secondaires : distribution périphérique des follicules, hyperéchogénicité du stroma et hypertrophie du stroma

# DIAGNOSTIC CRITERES ECHOGRAPHIQUES



# DIAGNOSTIC

## APPORT DE L'AMH

- Taux AMH est 2 à 3 fois plus élevé dans les SOMPCK
- Ces taux d'AMH sont en partie responsable de l'augmentation du nombre de petits follicules antraux et il a été montré que ces follicules sécrétaient, à taille égale, davantage d'AMH.
- Ces taux empêcheraient l'émergence d'un follicule dominant.
- Pas de modification du taux AMH avec la perte de poids et la régularisation des cycles
- Chute d'AMH après drilling ovarien

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

- La recherche des diagnostics différentiels repose sur la clinique (recherche de signes de virilisation) et du bilan biologique (testostérone totale, 17 OH progestérone et SDHEA)
- Ces dosages sont à réaliser entre 8 et 10 heures du matin, en début de phase folliculaire ou après un traitement progestatif court et en l'absence de prise de corticoïdes

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

- **Testostérone totale** > **1,5 ng/ml** doit faire rechercher une Tumeur ovarienne
- **SDHEA** > **20  $\mu\text{mol/l}$**  doit faire suspecter une Tumeur surrénalienne
- **17 OH Progestérone** > **2 ng/ml** doit faire rechercher un bloc en 21 hydroxylase par la réalisation d'un test au synacthène à 0,25 mg en IM et > 5 ng/ml affirme le diagnostic de déficit.

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## BLOC ENZYMATIQUE EN 21-HYDROXYLASE

- **Maladie autosomique récessive**
- **Secondaire à des délétions ou mutations du gène codant pour le cytochrome P450 C21 sur le bras court du chromosome 6**
- **Il s'agit d'un bloc à révélation tardive qui associe au moins une mutation de forme modérée à une autre soit modérée ou sévère**
  - **30 %: 2 allèles mutés modérés (P301, V281L, R339H, P453S)**
  - **49 %: 1 allèle modéré et sévère**
  - **21 %: indéterminé ou complexe**
- **Fréquence est difficile à établir ( 1/1000 ?)**

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## BLOC ENZYMATIQUE EN 21-HYDROXYLASE

### Signes cliniques

- Pré-pubertaire: prémature pubarche, hypertrophie clitoridienne, avance âge osseux
- Post-pubertaire: hirsutisme, acné, oligoménorrhée ( cycle régulier dans 30 %)
- Asymptomatique

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## BLOC ENZYMATIQUE EN 21-HYDROXYLASE

### Diagnostic Hormonal

**Dosage 17 OH P de base et après synacthène à 8 h en phase folliculaire**

- **Taux de base:**
  - **Si < 2 ng/ml (6mM): Dg exclu**
  - **Si > 5 ng/ml (15mM): Dg certain**
  - **Si entre 2-5 ng/ml: Faire test au synacthène**
- **Après synacthène:**
  - **< 10 ng/ml: dg exclu ou hétérozygote sain**
  - **> 20 ng/ml: Dg certain**
  - **Entre 10-20 ng/ml: Génotypage obligatoire pour distinguer hétérozygote sain et malade**

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## BLOC ENZYMATIQUE EN 21-HYDROXYLASE

### Forme génétique

- **Si 2 allèles mutés modérés:**
  - pas de risque majeur F classique
  - Cs génétique
  - Procréation possible
- **Si 1 allèle muté sévère et modéré:**
  - Recherche hétérozygotie chez le conjoint
  - Test au synacthène sur 21 désoxycortisol
    - Si Pic < 400 pg/ml: porteur hétérozygote sain exclu
    - Si Pic > 400 pg/ml: Porteur possible: Séquençage du gène

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## HYPERCORTICISME

- **Signes cliniques:**
  - Hyperandrogénie, tr du cycle
  - obésité avec répartition faciotronculaire des graisses
  - Buffalo-neck
  - Vergetures abdominales et thoraciques larges et pourpres
  - Fragilité cutanée et capillaire
  - Erythrose faciale
  - HTA
- **Echographie:** ovaires multifolliculaires
- **Diagnostic par dosage du CLU/24 heures** avec créatinurie

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## TUMEURS OVARIENNES

- **Elles sont très rares et le plus souvent bénignes ou de faible malignité**
- **Fréquence: 1 sur 300 ou 1000 des cas d'HA**
- **Signes cliniques:**
  - Hyperandrogénie marquée avec signes de virilisation (morphotype masculin, raucité de la voix, hypertrophie musculaire, hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres, micromastie )
  - Tr du cycle
- **Echographie:** ovaires multifolliculaires avec recherche d'une T ovarienne voire IRM ou cathétérisme des veines ovariennes
- **Diagnostic repose sur testostérone > 1,5 ng/ml**

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## TUMEURS SURRENALIENNES

- **Elles sont très rares et souvent malignes (corticosurréalome)**
- **Incidence: 1 à 2 /1 000 000**
- **Signes cliniques:**
  - Hyperandrogénie marquée avec signes de virilisation sévère
  - Tableau hypercorticisme
  - Tr du cycle
- **Echographie: ovaires multifolliculaires**
- **Diagnostic repose sur SDHEA > 20 µmol/l puis TDM surrénale**

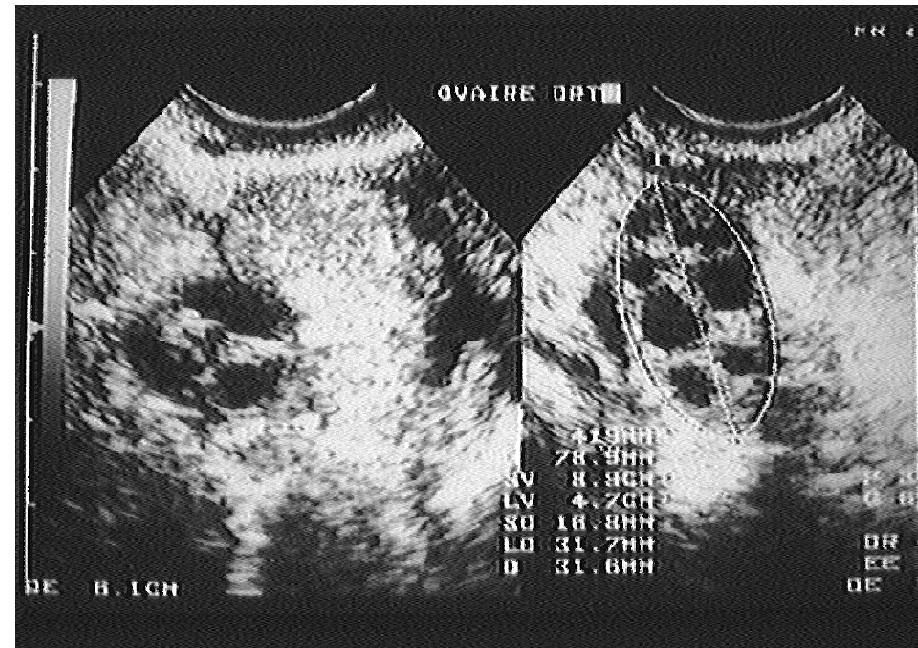
# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS HYPERPROLACTINEMIES

- Toutes les causes d'hyperPRL provoquent:
  - Hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel responsable d'une oligoanovulation avec troubles du cycle (spanioménorrhée à l'aménorrhée)
  - Hyperandrogénie modérée par stimulation des androgènes surrénaliens (SDHEA)
  - Echographie: ovaires multifolliculaires
- Diagnostic par existence d'une galactorrhée et par dosage de PRL

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## ANOVULATION HYPOTHALAMIQUE FONCTIONNEL

- **Hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel responsable d'une oligoanovulation avec troubles du cycle (spanioménorrhée à l'aménorrhée)**
- **Echographie: ovaires multifolliculaires**
- **Hyperandrogénie est souvent absente**
- **Contexte : restriction alimentaire, anorexie mentale, sportive de haut niveau ...**
- **Diagnostic repose par E2 abaissé et FSH, LH bas ou anormalement normaux**





# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## CAUSES IATROGENES

- Prise de stéroïdes anabolisants
- Progestatifs de synthèse ayant des effets androgéniques
- Certains neurotropes comme acide valproïque



# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## PARTICULARITES CHEZ ADOLESCENTES

- **DYSTHYROIDIE:** essentiellement hypothyroïdie responsable de prise de poids et troubles du cycle
- **GROSSESSE:** troubles du cycle

# AUTRES ANOMALIES DANS LE SOPMK

## Obésité

- *30 à 70 % des cas*
- *La raison de la forte prévalence n'est pas encore élucidée*
- *Répartition graisse viscérale*

# AUTRES ANOMALIES DANS LE SOPMK

- **Insulinorésistance** (26 à 70 % selon les études)
  - **Diagnostic clinique:**
    - Acanthosis nigricans
    - Surcharge pondérale ou obésité avec répartition androïde des graisses avec un tour de taille supérieur à 80 cm
  - **Evaluation biologique: difficile**
    - Diminution de la SHBG
    - Clamp euglycémique hyperinsulinique ?
    - Simple dosage de glycémie et d'insulinémie à jeun (10 mUI/ml si poids normal, 15 si obèse et 20-30 si IR)
    - Rapport Glycémie/Insulinémie < 4,5 (validé si SOPK obèse, avec VPP de 87%)

# AUTRES ANOMALIES DANS LE SOPMK

- **Syndrome métabolique: au moins 3 critères**

- Tour de taille > 88 cm
- Triglycérides  $\geq 1,5$  g/l
- HDL – C < 0,5 g/l
- PA  $\geq 130$  /  $\geq 85$  MMhg
- Intolérance aux hydrates de carbone voire diabète de type 2 (glycémie AJ  $\geq 1,10$  g/dl)

# SOPMK A L'ADOLESCENCE

- Le SOPMK est une cause fréquente des hyperandrogénies de l'adolescente (1/3)
- Il existe différentes formes cliniques chez adolescentes.
- Il est nécessaire d'identifier à cette période les adolescentes à risque qui vont nécessiter une surveillance clinique et une prise en charge thérapeutique précoce afin de réduire ou abolir les complications métaboliques et cardiovasculaires.

# SOPMK A L'ADOLESCENCE

- Le diagnostic n'est pas facile car il ne s'exprime souvent que par des symptômes frustrés et banals en période postpubertaire précoce.
- L'échographie ne peut être réalisée que par voie sus-pubienne limitant ainsi le diagnostic échographique.
- L'application des critères de Rotterdam est difficile chez l'adolescente.
- Un contexte familial de SOPMK, ATCD personnels d'adrénarchie prématurée et de poids de naissance insuffisant  $< 2000$  g à terme ou excessif  $> 4000$  g ou  $> 90$ th percentile ou  $< 10$ th percentile, diabète gestationnel chez la mère, tabac pendant la grossesse peuvent aider au diagnostic.
- Le diagnostic ne pourra se confirmer que par la persistance des anomalies cliniques, biologiques et échographiques, au-delà de 2 ans.

# SOPMK A L'ADOLESCENCE

## OLIGOANOVULATION

- Elle se traduit par une spanioménorrhée le plus souvent , banale chez l'adolescente mais fortement prédictif d'un SOPMK.
- Cycles séparés de plus de 35 jours ou moins de 9 cycles / an

Benjamins, J of Pediatric health Care, 2009 (23)5 :337-343

Diamanti-Kandarakis, Best practice&Research Clinical obst and gynaec 2009 : 1-11

# SOPMK A L'ADOLESCENCE

## HYPERANDROGENIE

- L'hyperandrogénie est souvent frustrée et difficile à discerner de ceux de l'androgénisation physiologique de la puberté.
- Les critères clinique et biologique sont les mêmes avec une élévation de la testostérone totale  $> 0,5$  ng/ml



# **SOPMK A L'ADOLESCENCE**

## **CRITERES ECHOGRAPHIQUES**

- **Volume ovarien > 10 ml ou  $\geq$  12 follicules entre 2 et 9 mm**
- **Critères secondaires: distribution périphérique des follicules, hyperéchogénicité du stroma et hypertrophie, la forme globuleuse des ovaires**

# SOPMK A L'ADOLESCENCE

## FORMES CLINIQUES

### FORME TYPIQUE POSTMENARCHALE

- Diagnostic si association d'au moins 2 signes cliniques, 2 signes biologiques et 2 signes échographiques:
  - Signes cliniques: acné sévère, Hirsutisme, spanioménorrhée, Métrorragie/aménorrhée, obésité, acanthosis nigricans
  - Signes biologiques: Testo totale ↑, Testo libre ↑, SHBG ↓, LH/FSH  $\geq 2$ , pic de LH sous LHRH, hyperinsulinisme
  - Signes échographiques: Surface ovarienne  $> 6 \text{ cm}^2$ , 6 microkystes répartis en périphérie, stroma hypertrophié

### FORME PREMATURE PUBARCHE

- Survenue d'une pilosité pubienne avant l'âge de 8 ans

### FORME PUBERTE PRECOCE CENTRALE

# RISQUES A MOYEN TERME DU SOPMK

- **INFERTILITE** par oligoanovulation dans 25 % des cas
- **FAUSSES COUCHES SPONTANEEES:** risque est multiplié par 3 ( 30 – 50 %). SOPMK est diagnostiqué chez 40-80 % des femmes ayant des FC répétées.
- Les mécanismes physiopathologiques évoqués sont:
  - Elévation prématurée de la LH qui induit une lutéinisation précoce
  - Hyperinsulinémie, hyperandrogénie
  - Hypofibrinolyse par l'action du PAI (inhibiteur de l'activateur plasminogène)
  - Altération qualité endométriale ou qualité ovocytaire

# RISQUES A MOYEN TERME DU SOPMK

- **RISQUES OBSTETRICAUX:**
- Risque de diabète gestationnel surtout chez les obèses
  - 20 à 40 % des cas
- HTA gravidique (OR:3,67) et pré-éclampsie (OR:3,47) dont le mécanisme reste inconnu
- Accouchement prématuré: prévalence de 13,3 % contre 5,4 %

# RISQUES A LONG TERME DU SOPMK

## RISQUES METABOLIQUES

### DIABETE DE TYPE 2:

- La prévalence d'intolérance aux hydrates de carbone est de 31,5 % et de diabète de 7,5 %
- L'obésité est un facteur de risque de diabète, ainsi que des ATCD familiaux de SOPMK

# RISQUES A LONG TERME DU SOPMK

## RISQUES METABOLIQUES

### DYSLIPIDEMIES

- L'hyperinsulinisme semble être impliqué dans les perturbations lipidiques:
  - LDL ↑
  - HDL ↓
  - Triglycérides ↑

# RISQUES A LONG TERME DU SOPMK

## RISQUES METABOLIQUES

### *PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES*

- On observe dès 30 ans, une augmentation de l'épaisseur de l'intima carotidien
- Augmentation du risque d'HTA
- Risque X par 7 d'atteinte coronarienne et IDM

Alexander CJ, Rev Cardiovasc Med 2009;10(2):83-90 (abstract)

# RISQUES A LONG TERME DU SOPMK

## CANCERS GYNECOLOGIQUES

### CANCER DE L'ENDOMETRE

- Risque multiplié par 2,6 - 3
- Augmentation du risque adénocarcinome endométrial due à l'hyperoestrogénie relative secondaire à l'anovulation, Hypersécrétion LH et hyperinsulinémie
- La prévention de ce risque recommande un traitement séquentiel de progestatif pour régulariser les saignements

# RISQUES A LONG TERME DU SOPMK

## CANCERS GYNECOLOGIQUES

### CANCER DE L'OVAIRE

- Augmentation du risque RR = 2,5

### CANCER DU SEIN

- Pas d'augmentation significative



# TRAITEMENT

## QUELS SONT LES OBJECTIFS THERAPEUTIQUES ?

*Supprimer l'hyperandrogénie,  
l'hyperinsulinémie et  
corriger les troubles du cycle*

# TRAITEMENT

## REGLES HYGIENODIETETIQUES

### *PERTE DE POIDS Essentielle*

- Réduit l'insulinorésistance, améliore le cycle menstruel et diminue le risque cardiovasculaire)
- Une perte de poids de > 5% chez SOPK =
  - ↓ BMI
  - ↓ rapport T/H
  - ↓ volume ovarien et nombre de follicules
  - Restaure un cycle ovulatoire (55%)
  - Régularité des cycles (66%)
  - Augmente le taux de grossesse spontanée

# TRAITEMENT HYPERANDROGENIE

## HYPERANDROGENIE MODEREE

- **Pilule EP seule avec des progestatifs peu androgéniques (désogestrel, gestodène, norgestimate) ou non androgéniques (acétate de cyprotérone, drospérinone et acétate de chlormadinone) mais peut aggraver le syndrome métabolique**
- **Pilule EP associée à anti-androgène**
- **effet tardif à 8 mois**

Richardson, American Family Physician 2003,68(4):697-704)

Diamanti-Kandarakis, Best practice&Research Clinical obst and gynaec 2009 : 1-11

# TRAITEMENT

## HYPERANDROGENIE

### HYPERANDROGENIE SEVERE

#### **Acétate de cyprotérone:**

progestatif antigonadotrope puissant

et anti-androgénique **Prise 20 à 21 jours /mois à la dose de 50 mg/jour , il est contraceptif dès le 1<sup>er</sup> cycle**

- **Associé à 17  $\beta$  oestradiol à la dose de 1 à 2 mg/jour sous forme de cp, patch ou gel pour éviter les métrorragies par atrophie endométriale**
- **Efficacité sur acné et séborrhée dès 3 mois et 6 mois pour hirsutisme**
  - **Ou association pilule EP avec 12,5 à 100 mg/jour d'androcur les 10 derniers jours de la pilule**
  - **Ou E naturels pendant 3 semaines et Androcur pendant les 10 derniers jours , non contraceptif**
- **Au bout d'1 an, le relais éventuellement par un EP de 3<sup>ème</sup> génération**

# TRAITEMENT HYPERANDROGENIE

## HYPERANDROGENIE SEVERE

### Spiroinolactone: action anti-androgène

- Dose de 100 à 200 mg/jour en continu
- Effet dès le 3<sup>ème</sup> mois
- Pas d'effet contraceptif
- A associer à un EP pour traiter les troubles du cycle ou progestatif
- Surveillance de la TA et potassium +++
- CI si IR ou hyperkaliémie

# TRAITEMENT

## HYPERANDROGENIE

### HYPERANDROGENIE SEVERE

#### Flutamide

- **Anti-androgène non stéroïdien**
- **Pas AMM**
- **A la dose de 250 -500 mg/jour**
- **ES: hépatotoxique**

#### Finastéride

- **Inhibiteur de l'isoenzyme 2 de 5  $\alpha$  réductas qui bloque la conversion de la testostérone en DHT**
- **A la dose de 2,5-7,5 mg/jour**
- **A associé à une contraception car risque de féminisation si foetus masculin**

# TRAITEMENT HYPERANDROGENIE

## MESURES COSMETIQUES

### HIRSUTISME

- **Décoloration**
- **Épilation électrique ou laser**
- **Topique local comme Eflornithine sur le visage (Vaniqa®)**

### ACNE

- **Traitement local: peroxyde de benzoyle, ATB en gel, Cyclines, isorétinoïne**

# SURVEILLANCE SOUS TRAITEMENT CHEZ ADOLESCENTES

- Après la mise en route d'un traitement, un suivi est nécessaire tous les 3 mois pendant la première année chez les adolescentes puis après en fonction de la réponse / 6 mois
- La testostérone doit se normaliser dans les 6 mois
- La durée du traitement va dépendre de la réponse au traitement

# TRAITEMENT

## HYPERINSULINEMIE

### *Agents insulino sensibilisants*

#### Thiazolidinédione ou glitazones:

- **Amélioration hyperinsulinémie**, diminution des concentrations des androgènes, augmentation SHBG, diminution LH et estradiol et amélioration fertilité mais prise de poids)
- **Retiré du marché car effet hépatotoxique**
- Etude en cours sur **Rosiglitazone et pioglitazone**

#### • Metformine

- **Proposé SOPK pour réduire hyperinsulinémie**
- **Diminue significativement l'hyperinsulinémie mais seulement dans le groupe non obèse ( BMI < 30)**

*Harbone, The lancet 2003,361(9372):1894-1901*

*Tang, Cochrane Database Syst Rev 2009*



# TRAITEMENT TROUBLES DU CYCLE

- **Pilule EP**
- **Progestatif avec séquence de 12 à 14 jours par mois**

# TRAITEMENT INFERTILITE

- **Citrate de clomifène: 1ère intention**
- **Puis si échec ou Résistance:**
  - **Gonadotrophine si échec du CC**
  - **Drilling ovarien**
  - **Place de la metformine**
- **Puis si échec: AMP**

# CITRATE DE CLOMIFENE

- **Clomid, pergotime**
- **Economique ( 5 cp , 4 euros)**
- **Facile à manier**
- **utilisé depuis 1961**
- **Composé triphényléthylinique, dérivé du DiEthylStilbestrol (DES)**
- **SERM de 1 ère génération**
- **Se lie aux récepteurs de Estradiol et a des effets variables selon les organes**

# CITRATE DE CLOMIFENE

## Schéma thérapeutique

### DOSE

- **Adaptation de la dose au poids**
- **Dose 1/2 à 3 cp/j selon les indications**
- **Débuter le plus tôt possible dans le cycle: J2**
- **Durée de 5 jours ( à 8 j)**
- **En l'absence de réponse ovarienne ,  
augmenter la dose de 50 mg /j et par cycle**

# CITRATE DE CLOMIFENE

## TRAITEMENTS ADJUVANTS

- **Administration de progestérone comme traitement de soutien en phase lutéale et/ou d'estrogènes en phase pré-ovulatoire**  
*n'est pas démontré*
- **Déclenchement systématique de l'ovulation par les gonadotrophines chorioniques**  
*n'a pas fait la preuve de sa supériorité*  
( *Proposé en l'absence d'ovulation ou pour cibler la rencontre des gamètes* )

# CITRATE DE CLOMIFENE

## NOMBRE DE CYCLES

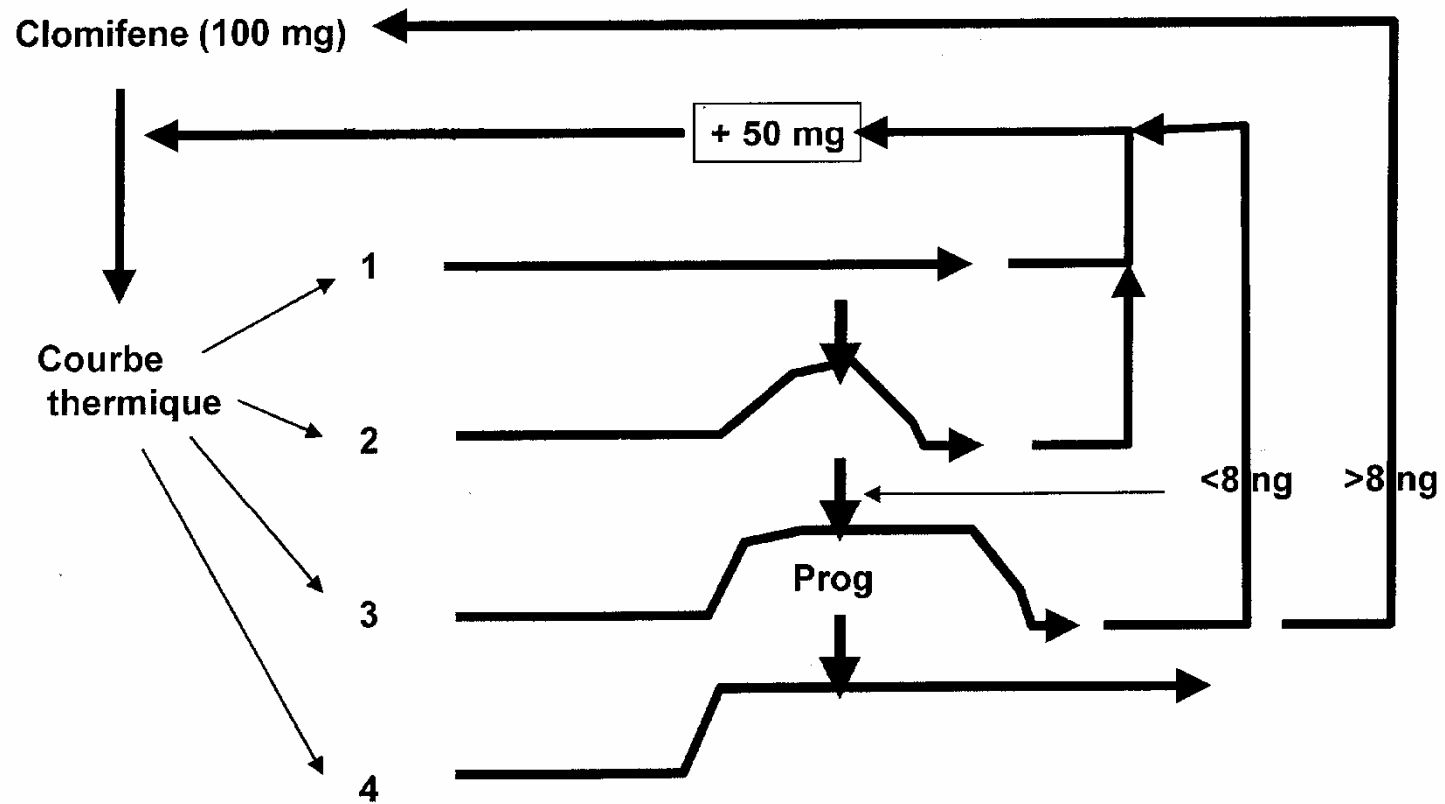
- **6 cycles avec ovulation et 9 sans grossesse**
- **A moduler en fonction de l'âge de la patiente**
- **La majorité des grossesses survient au cours des 4 premiers cycles traités**

# CITRATE DE CLOMIFENE

## SURVEILLANCE SOUS CC

- **Pas de consensus**
- **Courbe de température**
- **monitorage pour le premier cycle avec échographie folliculaire à J12 et dosage E2 et/ ou Progestérone à 6 j du plateau thermique**
- **Test post-coïtal**

# Utilisation du Clomifene



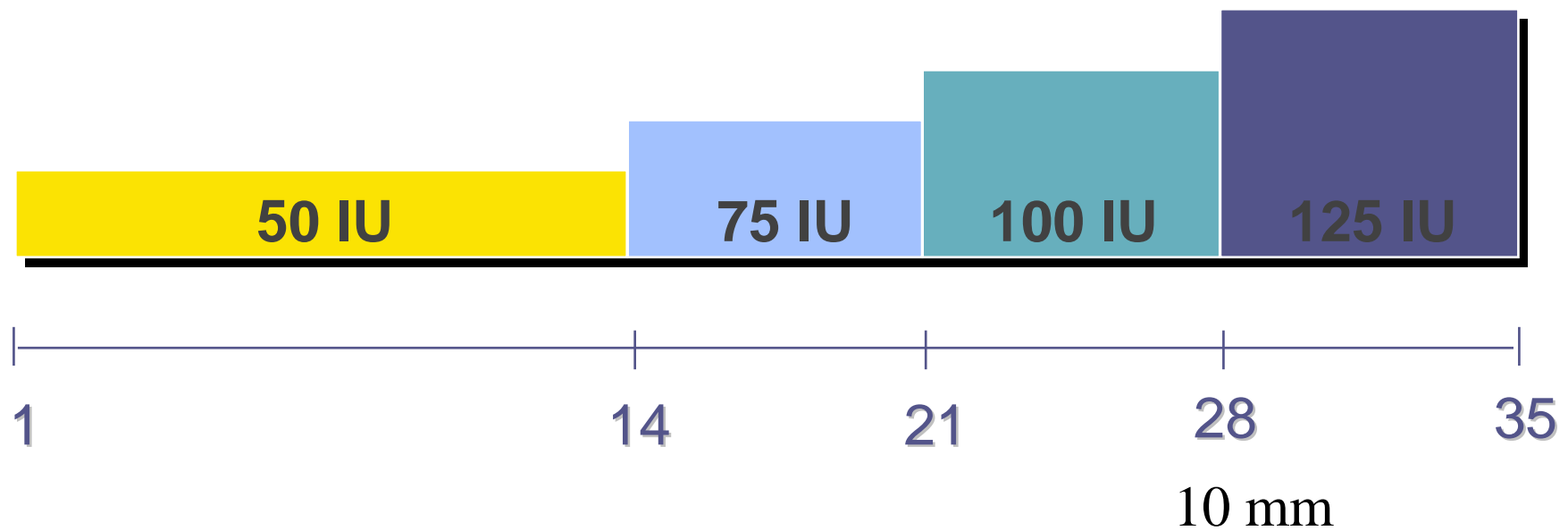
## RESULTATS CLOMIFENE

- **Il augmente le taux de grossesse vs placebo (OR = 5,8)**
- **Citrate de clomifène + dexaméthasone plus efficace que CC seul (OR = 9,46)**
- **Pas de différence entre CC et tamoxifène**
- **Pas de différence si CC + hCG vs CC seul**
- **Pas de conclusion pour le CC et augmentation de FCS**

## RESULTATS DU CLOMIFENE

- **Taux d'ovulation : 60 - 85 % sur 6 mois**
- **10 à 20 % de Grossesse / cycle**
- **Taux de grossesse de 50 % après 3 cycles et 80 % après 6 cycles**
- **Taux de grossesse multiple: 2-17 %**
- **Taux de FCS : 16 % ( 10-30 %)**
- **Augmente le risque de GEU**

# GONADOTROPHINES



*Protocole de référence dans les OPK*

**Protocole Chronic Low Dose**

# Protocole Chronic Low Dose

- **Dose initiale de 50 ui voire 37,5 UI par jour**
- **A J14, 3 éventualités se présentent, selon les données du monitoring échographique et hormonal:**
  - **il est apparu un nombre  $\leq 3$  follicules dominants ( $\geq 10$  mm) et l'estradiolémie est  $\geq 100$  pg/ml: la même dose est maintenue jusqu'au déclenchement**
  - **il est apparu un nombre  $> 3$  follicules dominants, le traitement doit être interrompu**
  - **aucun follicule dominant n'est apparu et/ou l'estradiolémie est  $< 100$  pg/ml, la dose est augmentée de 25 à 37,5 UI pour les 7 jours suivants**
- **La durée du traitement ne doit pas dépasser 6 cycles avec un résultat en terme de grossesse dans 50 % des patientes résistantes au CC**

## **DRILLING OVARIEN**

- **1ère résection cunéiforme des ovaires en 1935**
- **Mécanisme d'action reste inconnu**
- **Nombreuses techniques chirurgicales décrites**
  - **Multiperforation ovarienne par laser ou par énergie électrique (1997)**
  - **Réalisée sous coelioscopie ou fertioscopie**
- **Taux de grossesse de 50 % à 6 mois**

# DRILLING OVARIEN

## Modifications hormonales induites

- **Diminution LH (3 à 5 j post chirurgie)**
- **Diminution transitoire Inhibine B**
- **Augmentation transitoire ou stabilité FSH**
- **Chute constante des androgènes avec chute de Testostérone plus prononcée dans le groupe avec ovulation après drilling**
- **Normalisation du rapport LH/FSH**
- **Taux d'Estradiol non modifié**

Fernandez, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2003,31(3):207-313

- **Aucune technique n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres :**

### *Méta-analyse de Campo 1998*

	Patientes	Taux de cycles ovulatoires	Taux de grossesse spontanée	Taux cumulé de grossesse
Laparotomie Résec. cunéiforme	679	81,6 (53-94)	50 (0-5)	55,3 (12-85)
Coelioscopie Electrochirurgie	720	79,7 (30-100)	51,5 (20-88)	63,6 (20-88)
Coelioscopie Laser	322	71,5 (61-100)	43,7 (0-75)	53,1 (0-75)
Coelioscopie Biopsies ou résec.	82	82,6 (73-94)	48,7 (42-57)	55 (50-58)
Total patientes	1803	1007	891	1055
Taux globaux		78,1	49,4	58,5

Campo, Obstétrique Gynecol Surv 1998,53:297-308

## RESULTATS DU DRILLING

= *Comparables aux gonadotrophines :*

taux d'ovulation 80-90% et taux de grossesse 45-65%

**Table 1** Results of treatments for polycystic ovarian syndrome in terms of spontaneous ovulation and pregnancy

<i>Authors</i>	<i>Year</i>	<i>Technique</i>	<i>Spontaneous ovulation (%)</i>	<i>Pregnancies (%)</i>
Cohen <i>et al.</i> <sup>9</sup>	1972	biopsy	–	41
Gjoannaess <sup>12</sup>	1984	cauterization	92.0	84
Greenblatt and Casper <sup>5</sup>	1987	cauterization	71.0	56.0
Cohen <i>et al.</i> <sup>7</sup>	1988	cauterization	–	31.8
Huber <i>et al.</i> <sup>19</sup>	1988	laser	41.7	–
Daniell <sup>20</sup>	1989	laser	83.8	66.7
Sumioki <i>et al.</i> <sup>13</sup>	1988	biopsy	93.8	50.0
Abdel Gadir and Mowafi <sup>17</sup>	1990	cauterization	26.5	43.8
Pellicer and Remohi <sup>6</sup>	1992	cauterization laser	67.1	52.6
Ostrzenski <sup>22</sup>	1992	laser	92	92
Armar and Lachelin <sup>14</sup>	1993	cauterization	86	66
Campo <i>et al.</i> <sup>15</sup>	1993	resection	56	56

Cohen, Human Reproduction Update 2, 1996 : 337-344

- **Peu d'études randomisées comparent la chirurgie ovarienne et l'induction de l'ovulation par des gonadotrophines:**

### **Etude de Gadir (1990)**

	<b>Groupe</b>	<b>Taux Ovulation %</b>	<b>Taux de Grossesse %</b>	<b>Taux de FCS</b>	<b>Taux de G multiples</b>
<b>Electro- coagulation</b>	<b>88</b>	<b>71</b>	<b>52</b>	<b>21</b>	<b>0</b>
<b>HMG</b>	<b>88</b>	<b>71</b>	<b>55</b>	<b>53</b>	<b>20</b>
<b>FSHr</b>	<b>88</b>	<b>67</b>	<b>38</b>	<b>40</b>	<b>20</b>

Gadir, Clinical endocrin 1990,33:585

## Avantages du drilling

- **Diminue le risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple**
- **Effet à long terme**
- **Ne nécessite pas de surveillance après**
- **Augmente la sensibilité au citrate de clomifène et aux gonadotrophines**



**MAIS il s 'agit d 'un traitement chirurgical  
avec risques :**

- **Complications per-opératoires (*rare*s)**
- **Complications post-opératoires: stt adhérences péri-annexielles (19 à 43 %)**
- **Risque d 'insuffisance ovarienne, non décrite avec le drilling**
- **Echec du traitement**
- **Peu d 'études randomisées et aucune comparant le drilling/metformine et/ou Citrate de clomifène**

## Comment choisir ?

# Facteurs influençant les résultats du drilling

- ***Bon pronostic:***
  - Durée d'infertilité courte
  - Age < 35 ans et Tabac < 10/j
  - Taux élevé de LH
- ***Mauvais pronostic:***
  - BMI élevé
  - Tabac > 10/j

# En pratique comment choisir ?

= *Alternative aux gonadotrophines si*

- **Absence d'ovulation après 6 mois de Citrate de clomifène ± Metformine**
- **Absence de grossesse malgré l'obtention d'une ovulation sous traitement médical**
- **Si hyperstimulation lors des traitements**
- **Si exploration chirurgicale nécessaire dans le cadre de l'infertilité**

# PLACE DE LA MATURATION IN VITRO

## *Définition*

**Recueil par ponction de follicules antraux de  
2-10 mm à J10 - 13**

**Maturation in vitro des ovocytes immatures  
(au stade de vésicule germinale) sur 48 H**

**Micro-Injection de spermatozoïdes**

# PLACE DE LA MATURATION IN VITRO

- **1er succès en 1991 (Cha)**
- **1ère grossesse en 1994 (Trounson)**
- **1ère naissance en 1995 (Barnes)**
  
- **Taux de grossesse de 20 à 30%/cycle**

# PLACE DE LA MATURATION IN VITRO

## *Avantages*

- **Pas de risque d'hyperstimulation ovarienne**
- **Pas ou peu de stimulation ovarienne**
- **Confort de la patiente**
- **Diminution du coût**
- **Absence d'effets secondaires**
- **Elimine la controverse sur la stimulation ovarienne et le cancer de l'ovaire à long terme**



## **PLACE DES INHIBITEURS DE L'AROMATASE**

- LETROZOLE: induit une diminution des taux d'estrogènes plasmatiques par inhibition de l'activité de l'aromatase
- Efficacité identique au CC mais sans effet sur endomètre et glaire
- AMM seulement dans le cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée

# PLACE DE LA METFORMINE

## SCHEMA THERAPEUTIQUE

- Existe sous forme orale rapide à 500 mg, 850 et 1000mg ou retard (1000 ou 2000mg)
- Indiqué chez les enfants de plus de 10 ans sous forme rapide et de plus 17 ans pour les formes retards.
- Dose: 1500 à 2550 mg/jour
- Dose progressive avec augmentation sur des périodes de 4 à 6 semaines pour améliorer la tolérance digestive en fin de repas et en 2 prises et avec une forme retard

# PLACE DE LA METFORMINE

## SCHEMA THERAPEUTIQUE

- Une dose de 1500 – 1700 mg/jour est suffisant pour induire ovulation
- La durée du traitement n'est pas standardisé mais pourrait être modulé en fonction du BMI et IR

# PLACE DE LA METFORMINE

## EFFETS SECONDAIRES

- Taux d'arrêt du traitement est identique comparée au clomifène ou les 2
- Les plus fréquents: nausée, vomissement dans 30 %
- Acidose lactique , rare (5,1 cas / 100 000 /an)
- Carence en vitamine B12
- Ostéoporose à long terme
- Pas d'effet tératogène ni d'augmentation du risque de malformation majeure

# PLACE DE LA METFORMINE

## CRITERES DE REPONSE

- **BMI est un facteur majeur prédictif de la réponse: diminution de l'effet de la Metformine en cas d'obésité**
- **La présence d'IR est prédictif d'une meilleure réponse**
- **Sécrétion d'androgènes: hyperandrogénie importante diminue la réponse (taux androsténédione bas facteur indépendant de bonne réponse)**
- **Rapport T/H et âge: metformine a un effet positif chez les femmes de plus de 28 ans avec rapport T/H élevé et sans effet si T/H bas**
- **Facteurs génétiques**

*Diamanti-Kandarakis, European Journal of Endocrinology 2010, 162:193-212*

*Palomba, Endocrine Reviews, 2010, 30(1):1-50*

# PLACE DE LA METFORMINE

## CHEZ LES ADOLESCENTES

- ***Peut restaurer des cycles réguliers*** mais moins efficace que la contraception EP et ovulation après 4 à 6 mois de traitement avec une Diminution minime de l'hirsutisme
  - ***Pas d'effet sur le profil lipidique au contraire de la CEP***
  - ***Aider à la perte de poids*** chez les adolescentes par perte de l'appétit
- Mais les effets disparaissent à l'arrêt du traitement***
- **Chez les filles à haut risque de développer SOPMK** (prémature pubarche ou petit poids de naissance): administration précoce de metformine diminue la progression vers SOPMK mais bénéfices s'arrêtent à l'arrêt du traitement. Intérêt d'un traitement à long terme ?

Benjamins, J of Pediatric health Care, 2009 (23)5 :337-343

Tang, Cochrane Database Syst Rev 2009

Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50



# PLACE DE LA METFORMINE

## PERTE DE POIDS

**Effet marginal sur perte de poids  
mais améliore la perte de poids  
si associé à un régime**

*Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50*

# PLACE DE LA METFORMINE

## HYPERANDROGENIE

- **Pas de différence sur l'effet de la metformine vs pilule EP** sur l'hirsutisme et acné: Diminution minimale de l'hirsutisme
- **Moins efficace que les anti-androgènes**
- Son administration pourrait être associée aux anti-androgènes afin de diminuer les risques métaboliques et CV
- Biologiquement: Metformine diminue moins les androgènes que la pilule EP: diminue la testo mais la réduction est plus nette dans le groupe non obèse vs obèse et androsténédione et *Réduit l'hyperandrogénie biologique après 6 mois de ttt*

Tang, Cochrane Database Syst Rev 2009

*Diamanti-Kandarakis, European Journal of Endocrinology 2010, 162:193-212*

*Palomba, Endocrine Reviews, 2010, 30(1):1-50*

# PLACE DE LA METFORMINE

## REGULARISATION DES CYCLES

- **Améliore la régularité des cycles avec OR: 12,88 des cas dans les 3 mois du traitement et dans 79 % des cas cycles ovulatoires**
- **Moins efficace que la contraception EP pour régulariser les cycles**
- **Pourrait être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention pour régulariser les cycles si contre-indications à la COP**

Tang, Cochrane Database Syst Rev 2009  
*Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50*

# PLACE DE LA METFORMINE

## INFERTILITE

- Taux de grossesse et taux d'ovulation améliorés par Metformine vs placebo et associé au CC vs CC seule
- Pas d'évidence d'augmentation du taux de naissance si utilisation seule ou en association avec CC
- Pas de bénéfices supplémentaires si associé au CC vs metformine seul ou CC seul
- Cependant dans le groupe résistant au CC , l'association avec metformine augmente le taux de naissance avec une durée de pré-traitement avant CC non élucidée ( moins de 4 semaines)
- Dans le groupe résistant au CC: la metformine seul n'a aucun bénéfice vs placebo
- La durée pour obtenir une grossesse est plus longue avec Metformine

Tang, Cochrane Database Syst Rev 2009

*Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50*

*Diamanti-Kandarakis, European Journal of Endocrinology 2010,162:193-212*

# PLACE DE LA METFORMINE

## INFERTILITE

- Taux de G multiple plus bas avec Metformine seul ou associé CC
- En alternative au drilling:
  - Taux d'ovulation et taux de G identique mais taux de naissance supérieur avec metformine vs drilling mais moins cher
  - Si résistance au CC: Metformine + CC est plus efficace que le drilling en terme taux ovulation mais identique Tx de G, taux de FC
  - Pas de bénéfices de metformine après le drilling
- **Association avec stimulation par gonadotrophines:**
  - Gonadotrophine seul vs gonado + metformine: diminue la durée de traitement, la dose de gonadotrophines et taux de grossesse plus élevé avec metformine et augmente le taux de cycle monofolliculaire mais pas de bénéfices prouvés sur le tx de naissance et diminue le taux de grossesse multiple
  - En FIV: Diminue le risque d'OHSS

*Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50*

# PLACE DE LA METFORMINE

## INFERTILITE

### AU TOTAL

- **Pourrait être instauré en première intention** si la patiente souhaite attendre pour la grossesse car action plus rapide du CC ou pour éviter une grossesse multiple
- **Pourrait être instauré en 2<sup>ème</sup> intention** si intolérance au CC, résistance au CC avant de proposer le drilling
- **Proposer en association avec des stimulations par gonadotrophine** pour obtenir des cycles monofolliculaires, diminuer la durée du traitement et la dose, éviter les cycles annulés
- **Proposer en FIV pour diminuer l'OHSS et augmenter le taux de grossesse en FIV**

Tang, Cochrane Database Syst Rev 2009

Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50

Diamanti-Kandarakis, European Journal of Endocrinology 2010,162:193-212

# PLACE DE LA METFORMINE PENDANT LA GROSSESSE

- **Sur le taux de fausse couche**
  - **En pré-conceptionnel: Pas de bénéfices : Taux de FC identique selon CC seul, metformine seul ou les 2**
  - **Pendant la grossesse: diminution mais à confirmer**
- **Sur le diabète gestationnel:**
  - ***Diminution significative du diabète gestationnel***
- **Sur HTA et pré-éclampsie: Pas de conclusion**
- **Sur l'effet tératogène:** Pas d'augmentation de l'incidence des malformations lors du 1<sup>er</sup> trimestre

***A l'heure actuelle: pas d'indication d'utiliser la metformine pendant la grossesse pour diminuer le risque de FCS, diabète gestationnel, HTA et pré-éclampsie***

*Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50*

*Diamanti-Kandarakis, European Journal of Endocrinology 2010,162:193-212*

# PLACE DE LA METFORMINE

## RISQUE METABOLIQUE

- **Pas d'effet négatif sur le profil lipidique : diminue le LDL et Tg et augmente HDL et ne modifie pas le CT: réduit l'incidence de dyslipidémie à la différence d'une CEP**
- **En diminuant l'insulinorésistance, il pourrait diminuer le risque de diabète de type 2 mais résultat non confirmé**
- **Intolérance au glucose: Utilisation de metformine pour traiter ou prévenir la progression de l'intolérance au glucose pourrait être considérée mais aucune étude**
- **Diminution de la graisse viscérale si associé à un régime vs régime seul**
- **Action sur HTA ? : Diminue la PA systolique Mais diminue la TA chez les patients diabétiques**

***Sur la prévention du diabète de type 2, pathologies CV  
non encore prouvé***

*Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50*

# PLACE DE LA METFORMINE

## PREVENTION K ENDOMETRE

- **Effet théorique pour diminuer le risque K endomètre, réduire le risque hyperplasie , décrit par très peu d'études**
- **Aucune étude a été faite pour voir si effet favorable de la C EP conduit à une diminution du risque K endomètre comparé à la metformine et/ou règles hygiénodiététiques**

***Pour la prévention des modifications endomètre même si les études montrent un bénéfices ,  
il n'y a pas de conclusion***

Costello, Cochrane Collaboration 2009

Palomba, Endocrine Reviews, 2010,30(1):1-50



# CONCLUSION

- La physiopathologie du SOPMK est encore à élucider et des recherches génétiques sont toujours en cours
- Le diagnostic se fait par le consensus de Rotterdam
- Les stratégies thérapeutiques sont bien codifiées
- Les conséquences à long terme doivent être prises en charge