LE SOPK

Dr Laure VILLARET
Endocrinologue
HCE AMP- CHUGA
Pour Gynnove
29/01/2025

QUELQUES CHIFFRES…

- Problème de santé publique touchant 10-15 % des femmes en âge de procréer, avec des conséquences reproductives, métaboliques et psychologiques.
- Autant de dimensions à prendre en compte…
- 1ère cause d'anovulation normogonadotrophique: type IIb classification OMS
- 1ère cause d'hyperandrogénie également.
- Dans 50% : insulinorésistance associée pouvant majorer le syndrome
- Pourtant sous diagnostiqué (70% seraient méconnus) ou délai au diagnostic
- Prise en charge variable selon les lieux
- ESHRE publie en 2018 les 1ères recommandations INTERNATIONALES, basées sur des preuves, remises à jour en 2023, que nous présenterons.

DÉFINITION

Première description en 1935: Stein et Leventhal: association de symptômes + ovaires d'aspect polykystique en chirurgie.

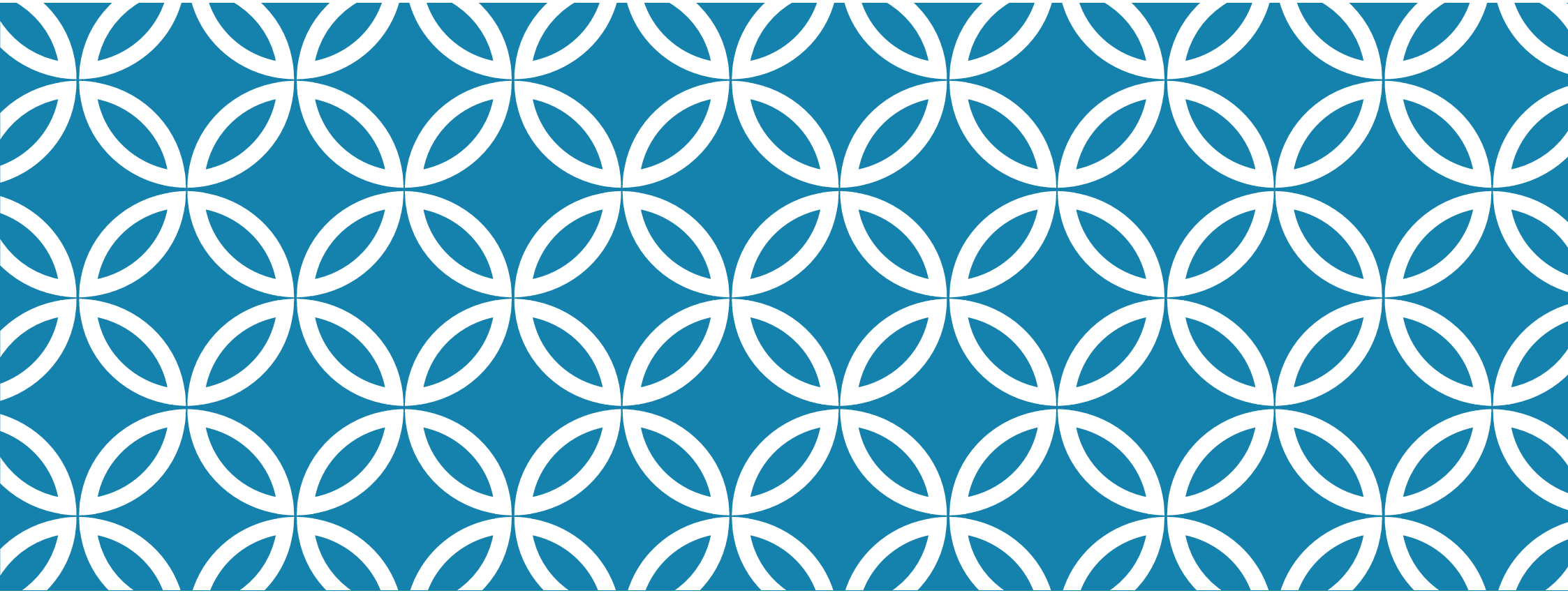
Existe **depuis la préhistoire**: preuves de femmes avec SOPK: avantage évolutionnaire à l'époque: - de règles (anémie), - fertiles (- de décès liés à l'accouchement), réserves de graisse…

Critères de Rotterdam (2003 actualisés 2023 ESHRE): 2 parmi les 3 critères suivants:

- Oligo-anovulation: troubles du cycle
- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- Echographie (endovaginale si possible)

- AMH : « peut-être utilisée pour le diagnostic de SOPK » à la place de l'écho, non obligatoire… mais PAS de seuil, ne pas utiliser chez ado (influencé par IMC, COP, pb dosage labo…)

- Spectre clinique large…



DIAGNOSTIC

CLINIQUE
BIOLOGIQUE
ECHOGRAPHIQUE

MOTIF DE CONSULTATION (1)

- Troubles du cycle:
- Interrogatoire:

< 1 an post ménarche: irrégularité = norme

> 1 an post ménarche > 90 jours /cycle

1-3 ans post ménarche: < 21j ou > 45 jours

> 3 ans post ménarche: < 21j ou > 35j ou < 8 cycles/an

Aménorrhée primaire > 15 ans ou > 3 ans après thélarche

MOTIF DE CONSULTATION (2)

❖ Hyperandrogénie clinique

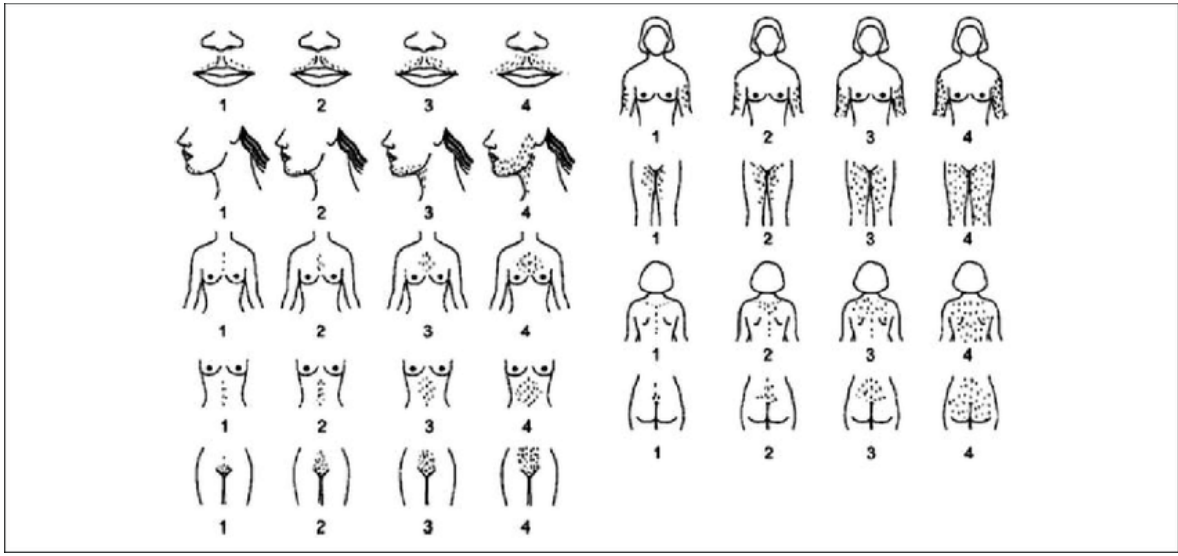
- Hirsutisme: pilosité dans des zones habituellement masculines: visage, torse, dos

Examen clinique: Score de Ferriman et Gallwey modifié $\geq$ 4-6 (auto évaluation)

(4 si Caucase/noire; 6 si asiatique)

- Acnée/alopécie seules: faible VPP

- Variations ethniques: modéré chez Caucasiennes, plus intense chez méditerranéennes…



MOTIF DE CONSULTATION (3)

❖ Infertilité:

- Liée à dysovulation: si 3 cycles par an ou moins, peu « d'exposition » aux chances de grossesse (à raison de 25% de chances par cycle…)

Et impossible de « prévoir » la période d'ovulation…

- FCS: risque 20-40% > pop générale

Mécanisme? rôle des androgènes? Insulinorésistance? Implantation?

-Grossesses à risques: DG, HTA, PE, RCIU, prise de poids >, prématurité, césarienne

- Intérêt de conseils diét avant ou dès début de grossesse ++

- HGPO 75g recommandée pour TOUTES les femmes avec SOPK et désir de grossesse

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

❖ Biologiques :

bilan hormonal (hors pilule: arrêt ≥ 3 mois), matin, à jeun, début de cycle J2-J4: hyperandrogénie bio

- Testosterone totale (Dc 30%)

+/- calcul Testo biodisponible (Dc 60%);

testo libre peu précise

Si Testo totale normale, alors doser:

- Delta4androstenedione, sDHA (++ si hirsutisme très marqué)

- SHBG souvent abaissée: signe d'insulinorésistance

- AMH: peut remplacer le critère « échographique » mais pas de seuil défini par l'ESHRE 2023.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

❖ Echographie (endovaginale si possible):

- Seulement si ménarche > 8 ans +++++

- volume ovarien ≥ 10ml ou ≥ 20 F (2-9mm) sur au moins 1 ovaire si sonde > 8MHz (ou ≥10F par section si appareil + ancien)

- si voie abdo: calcul volume seul >10ml ou ou ≥10F par section /1 ovaire

>> **Non adapté aux ados:** pas de critères écho si < 8 ans post ménarche!! Seront toutes multifolliculaires!! >> Réévaluer++

- **Echo pas nécessaire** si déjà 2 critères: Tb cycles + hyperandrogénie.

- /!\ 15-20% femmes ont aspect OPK écho sans aucun autre critère: attention au sur-diagnostic!!

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

❖ Autres causes d'hyperandrogénie

- Bloc incomplet en 21 hydroxylase: dosage 17Oh progestérone (J3 à jeun)>2ng/ml
- Testostérone > 1,2ng/ml :

➢ éliminer Cushing (test Dectancyl* 1mg ou CLU/24h),

➢ rechercher tumeur surrénalienne ou ovarienne androgéno-sécrétante (imagerie TDM/IRM)

❖ Autres causes de troubles des cycles:

- pathologie thyroïdienne: TSH: hyper? Hypo?
- Prolactine
- FSH, LH, Estradiol: profil central?

PHYSIOPATHOLOGIE

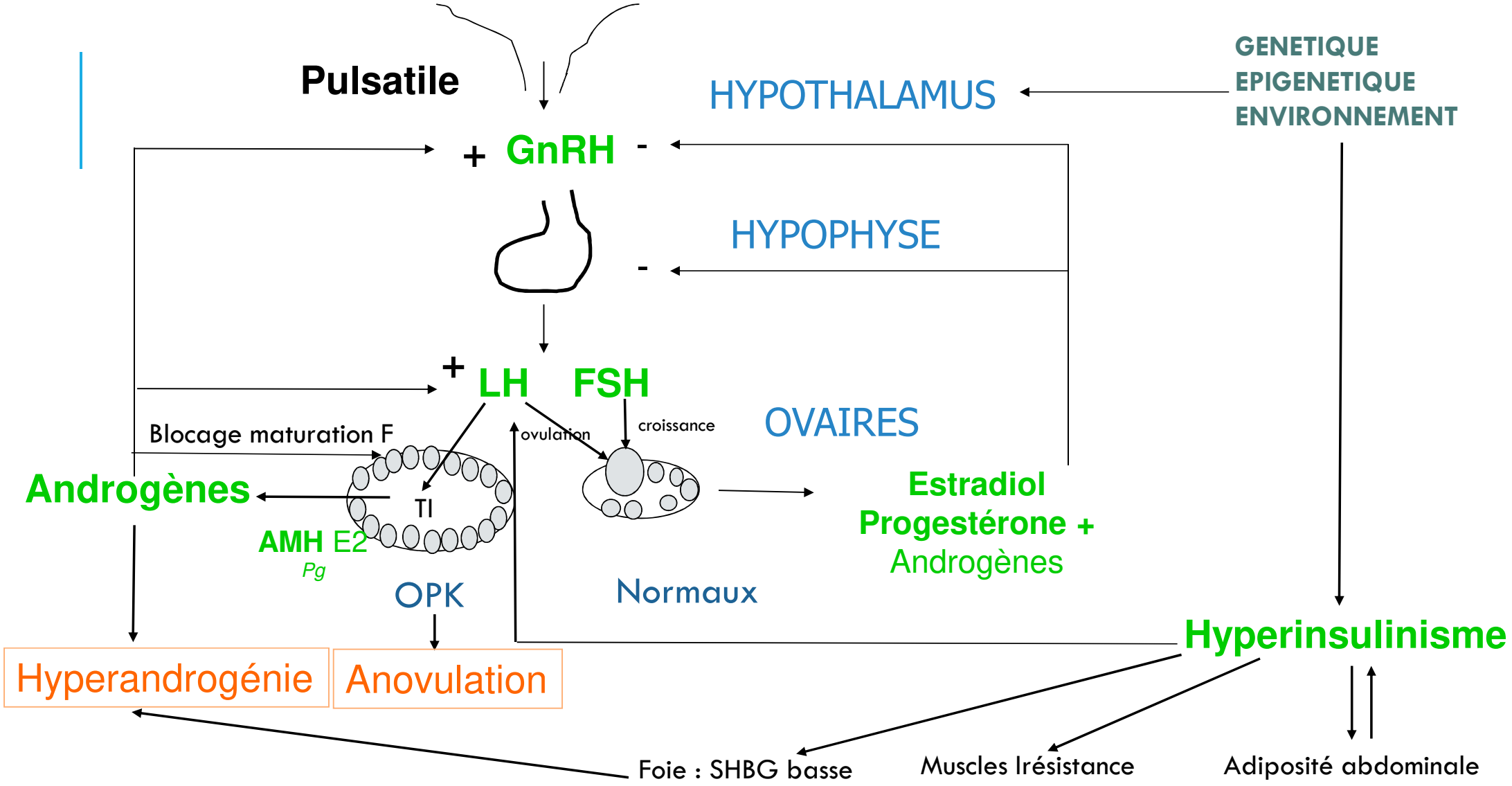
❖ Prédisposition génétique: panel de gènes à l'étude: poids de l'hérédité 70%:

gènes en lien avec Récepteurs androgènes, SHBG, Insulinorésistance, AMH

❖ Modifications épigénétiques: profil de méthylation ADN différent si hyper androgénie maternelle, AMH élevée (injection AMH souris gestantes: 3 générations de souris avec OPK), sous nutrition pendant grossesse.

❖ Facteurs environnementaux qui vont révéler ou non le syndrome

- Obésité pendant l'enfance
- Insulino-résistance (programmée in utero ou acquise: obésité)
- Puberté


Pulsatile
HYPOTHALAMUS
GENETIQUE
EPIGENETIQUE
ENVIRONNEMENT
+ GnRH -
HYPOPHYSE
-
+ LH FSH
Blocage maturation F
ovulation
croissance
OVAIRES
Androgènes
TI
AMH E2
Pg
Estradiol
Progestérone +
Androgènes
OPK
Normaux
Hyperinsulinisme
Hyperandrogénie
Anovulation
Foie : SHBG basse
Muscles Irésistance
Adiposité abdominale

BILANS COMPLÉMENTAIRES: RECAPITULATIF:

❖ **Bilan biologique:** dosage entre J2 et J4 (après 10 jours de Duphaston si nécessaire) ou à n'importe quel moment si test Duphaston négatif:

- FSH, LH, Estradiol: Nx (rapport LH/FSH >1 fréquent mais non obligatoire pour faire le diagnostic) oriente diagnostic : central ou périphérique

- Testostérone (si normale, doser sDHA, D4Androstenedione)

- Prolactine (éliminer hyperprolactinémie), TSH

- 17OhProgestérone (éliminer un bloc en 21 hydroxylase)

- SHBG: bon marqueur d'insulinorésistance

- HGPO 75g pour toutes (ados/adultes), puis glycémie à jeun, HbA1c (tous les 1-3ans):

« indépendamment de l'âge et IMC : risque augmenté d'intolérance Glc, DT2 »

- Dosage de l'insuline et test HOMA: non recommandé car dosages variables (HOMA >2,4: insulinorésistance)

- Profil lipidique

❖ **Echo pelvienne** (cf critères)

RISQUES

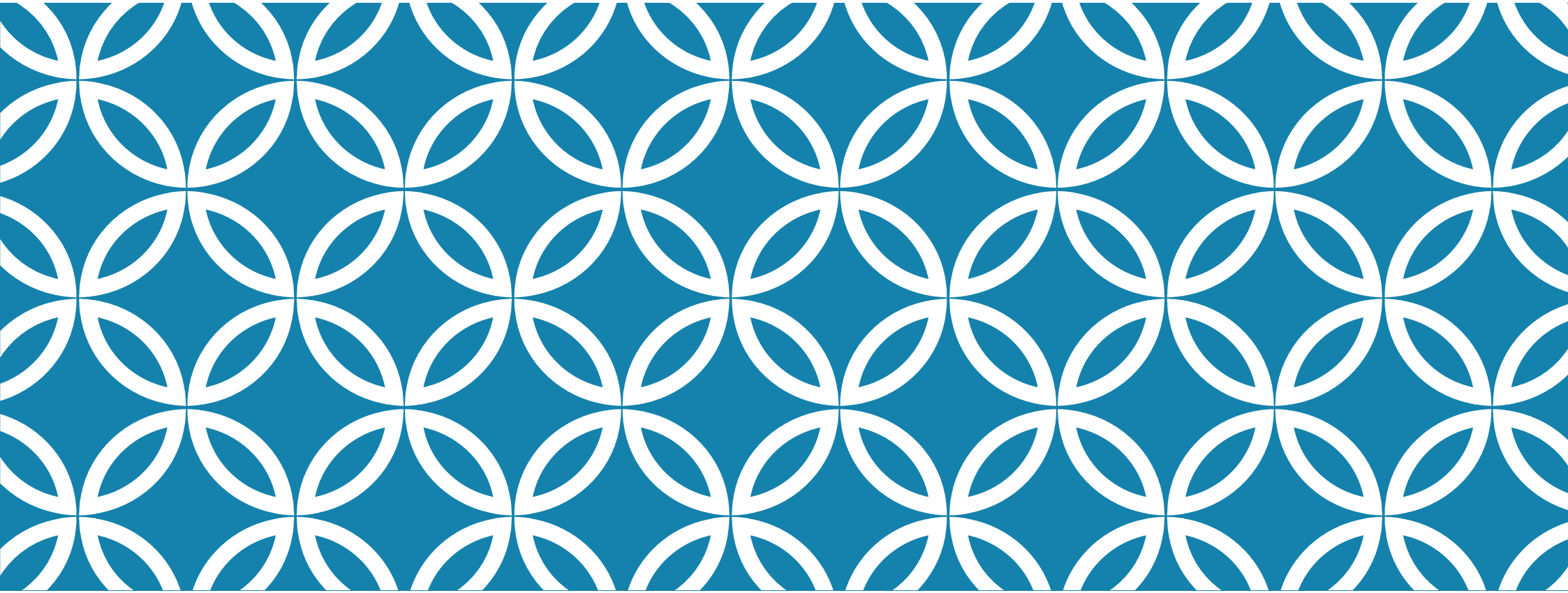
- Grossesse: FCS +30%, DG x3 (indépendamment de l'IMC); HTAx3; PE x2; prématurité x2; néonat x2
- Métabolique: Hyperglycémie à jeun, intolérance au glucose, DT2
- Cardio vasculaire: risque augmenté: contrôle FDR: BL, HTA, tabac, SOPK = FDR CV… SOPK post ménopause!
- SAS: risque significativement > indépendamment de l'IMC: questionnaire de Berlin
- Cancer de l'endomètre: E2 non compensé par Pg → hypertrophie endomètre

= OR cancer 3 ++ si autres FDR: obésité, hyperinsulinisme, IGf1, hyperandrogénie…

Pas de recos /surveillance endomètre systématique mais écho « facile » dans ce contexte ou si aménorrhée prolongée, méno-metrorragie, ou obésité.

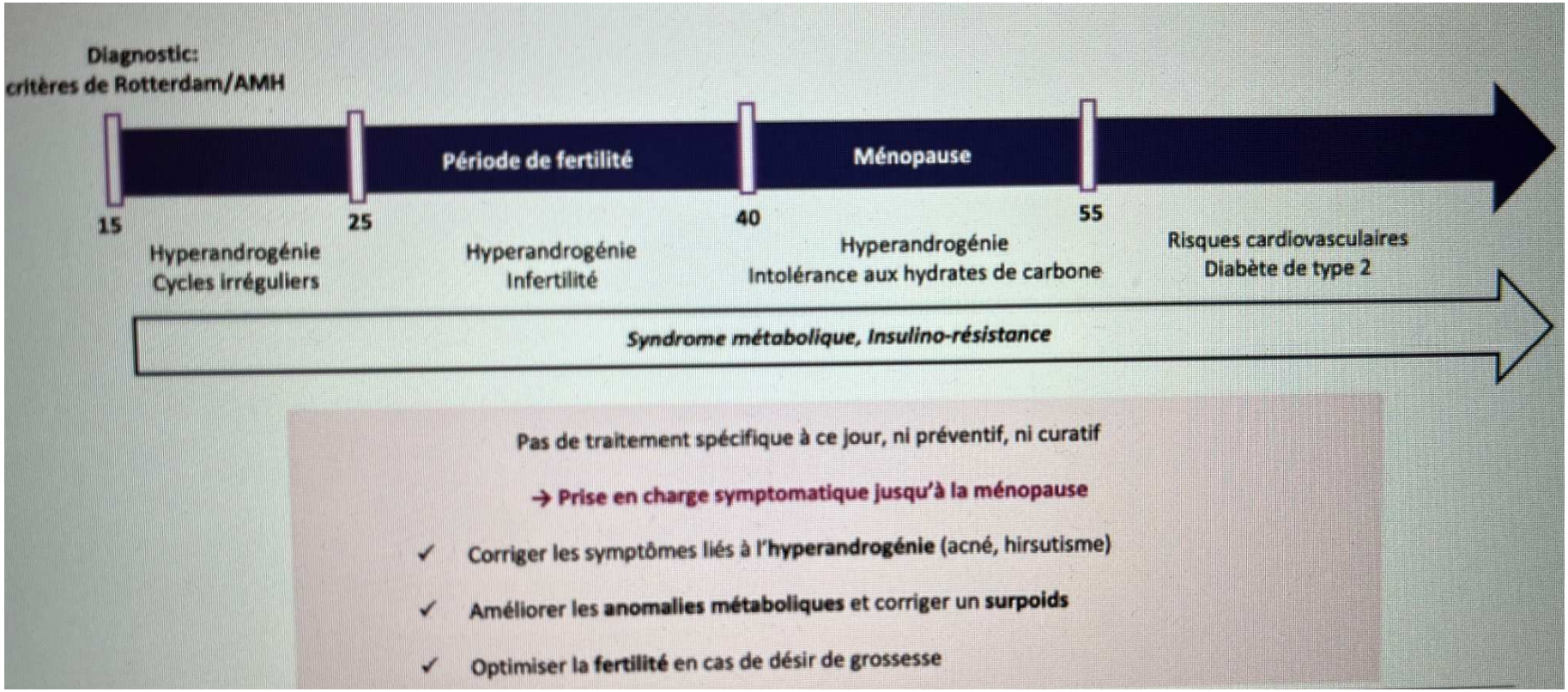
- faire cycler au moins 5-6 /an si cycles > 90 jours

- Thromboses, mais études avec biais (obésité)



PRISE EN CHARGE

LE SOPK AU COURS DE LA VIE



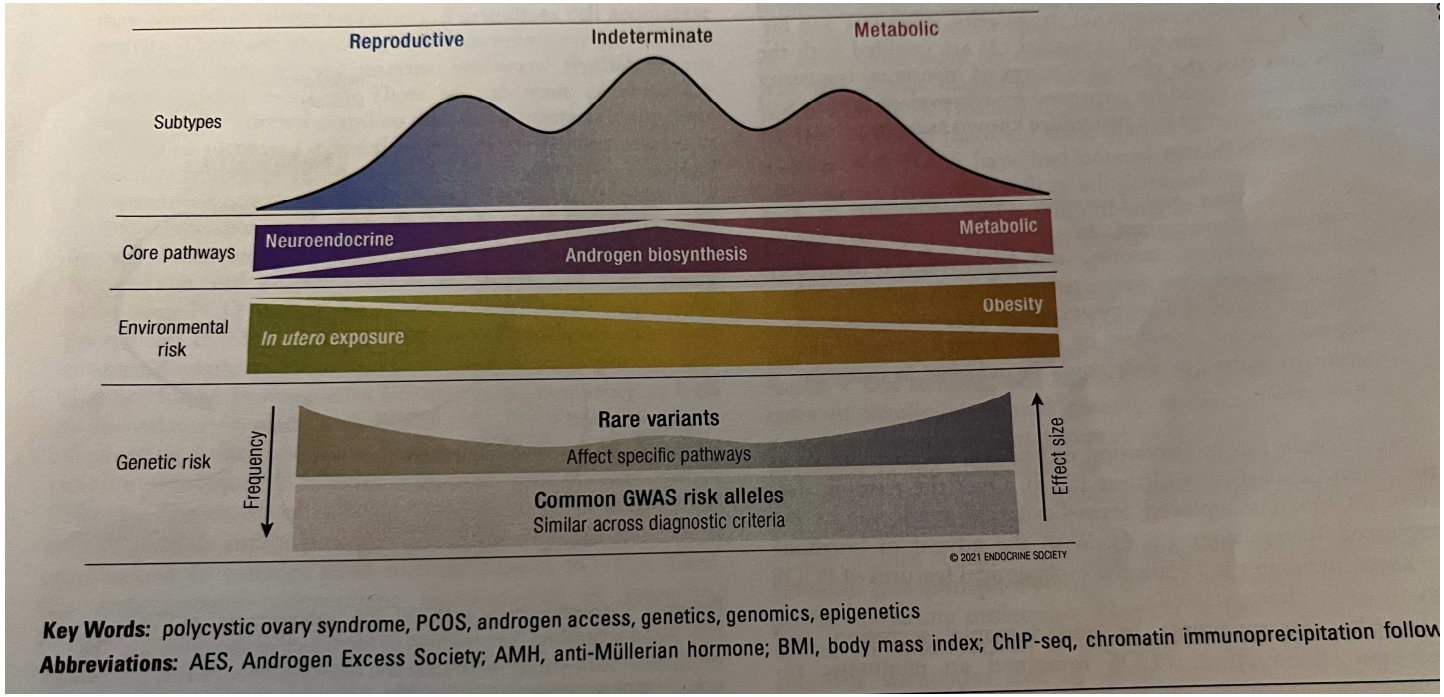
LE SOPK OU DES SOPK?

Tableaux cliniques variés:

- HA + DysO: + souvent obèses,
- HA + OPK echo
- DysO + OPK echo
- HA + DysO + OPK echo

Ou phénotype: (génotypage)

- reproductif
- métabolique
- indéterminé



Deconstructing a syndrome: genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification, A. Dunaif, Endocrine Review 2022

PRISE EN CHARGE : 100%

Contexte: désir grossesse ou non?

Partir des Besoins: prise en charge troubles du cycle? hyperandrogénie?

1ère ligne:

- RHD: ré-équilibrage alimentaire si nécessaire, alimentation saine, éviter IG élevés, AG saturés, écouter sensations de faim et de satiété++: prévention prise de poids ou perte de poids
- Activité physique: 150 mn/semaine d'AP modérée ou 75mn/sem AP intense

Objectif à fixer avec la patiente si perte de poids souhaitée: - 5-10% poids

« Coaching »: objectif SMART: Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely

Prendre en compte aspect psychologique (anxiété, dépression, estime de soi)

- Améliore paramètres métaboliques, hyperandrogénie, ovulation

TROUBLES CYCLES
(PAS DE DESIR DE GROSSESSE)

Conseils alimentaires toujours et AP si surpoids/obésité ++

1/ Pilule EP (20-30 µg E2: pas de pilule > autre)

2/ Duphaston 10-20mg/j 10 jours par mois

3/ Metformine seule ou en association avec pilule si insulino-résistance, risque métabolique élevé, dose à viser 2g/j

→Choix en association avec la patiente

→ Régulariser saignements, éviter méno/métrorragie

→ Protéger cancer endomètre (++ si cycles > 90 jours)

HYPERANDROGÉNIE

1/ Pilule EP: 2ème génération, pas de préférence

L'apport d'E fait augmenter la SHBG et donc réduit l'hyperandrogénie

2/ Si inefficacité ou CI pilule:

- Spironolactone 100mg/j (réduit hirsutisme et acné) +/- associée à pilule pour efficacité > sinon contra efficace+++

- Acétate de Cyprotérone (Androcur*) 50-100mg/j: à réserver aux hirsutismes sévères (après réalisation IRM cerébrale et signature notice d'information)

3/ Traitement cosmétique/dermato toujours associé à pilule ou anti androgènes: laser, lumière pulsée

OVULATION

1/ RHD 6 mois si surpoids/obésité → - 5 à 10% poids : intérêt/ovulation et réduction risque HTA gravidique, PE, DG

+ acide folique 0,4mg ou 56mg si obèses

Chir bariatrique: 3 fois plus d'ovulation obtenues vs RHD… *Lancet 2024, Suhaniya et al*

+/- Metformine ou myo-inositol

2/ Citrate de clomiphène 6 cycles max : 1cp par jour de J2 à J6:

- sous surveillance au minimum échographique J10: risque ovulation multiple ++ (2-13%) !

- Ovulation 70%, grossesse 20%, non réponse à dose max (3cp)=15%

3/ Citrate de clomiphène + Metformine

4/ Gonadotrophines: protocoles step-up low dose: 25 ou 37,5UI, augmentation par paliers, surveillance écho (5% grossesse multiples), 70% ovulation, 20% grossesses

5/ Drilling: si aménorrhée, résistante clomid et nécessitant une chirurgie (tubaire, autre): 40-75% ovulation, 20-64% grossesse… impact/RO??

6/ FIV: stimulation complexe; risque HSO+++(x6,8): faible doses, protocoles spécifiques, congélation totale des embryons: AMH bon marqueur prédictif du risque HSO, intérêt Metformine: réduit risque HSO

MÉTABOLIQUE

Evaluation du risque métabolique et cardio vasculaire:

- ATCD familiaux MCV, DT2,
- ATCD DG, pré éclampsie
- Ex clinique: poids, TA à chaque consult
- Ex complémentaires: B. lipidique, glycémie à jeun / 1-3 ans ++ si :

IMC > 25kg/m2,

âge> 40 ans,

ATCD familiaux,

Sédentarité

Tabac

HTA

Prise de poids récente

- Recherche stéatose hépatique si obésité, et SAS.
- Metformine si IMC> 25 kg/m²

Syndrome métabolique: TT > 80 cm + au – 2 critères

Morphotype androïde	TT > 80 cm
Pression artérielle	> 13/8,5 cm Hg
Triglycérides	> 1,5 g/L
HDL cholestérol	< 0,5 g/L
Intolérance aux hydrates de carbone voire diabète de type 2	• Glycémie à jeun > 1 g/L • HPO à 75g de glucose : - *Glycémie à 2h entre 1,4 et 1,9 g/L : IHC* - *Glycémie à 2 h > 2 g/L : diabète type 2*

PSYCHOLOGIQUE

- ❖ Annonce: prendre le temps: choc, n'entend que 20% des infos, explications en plusieurs fois, déculpabiliser
- ❖ Ecoute active, sans juger, sans préjugé, reformulation
- ❖ Dire qu'il sera possible d'avoir des enfants
- ❖ PCOS QoL: questionnaires spécifiques:

- Anxiété, dépression (x3-5)
- Dysfonction psychosexuelle
- Image du corps
- TCA

>> Accompagnement, prise en compte de cette dimension

HDJ OPK GRENOBLE

Début en 2023: pour patientes SOPK suivies en AMP au CHU de Grenoble uniquement.

Environ 20 patientes / an soit 40 HDJ:

- HDJ n°1: bilan (hormonal et métabolique), Cs diet, Cs endoc, Echo

- HDJ n°2 (à 4 mois) : bilan (hormonal et métabolique), Cs diet, Cs endoc

+ score HAD: orientation si besoin psy, sophro, cohérence cardiaque…

CONCLUSION

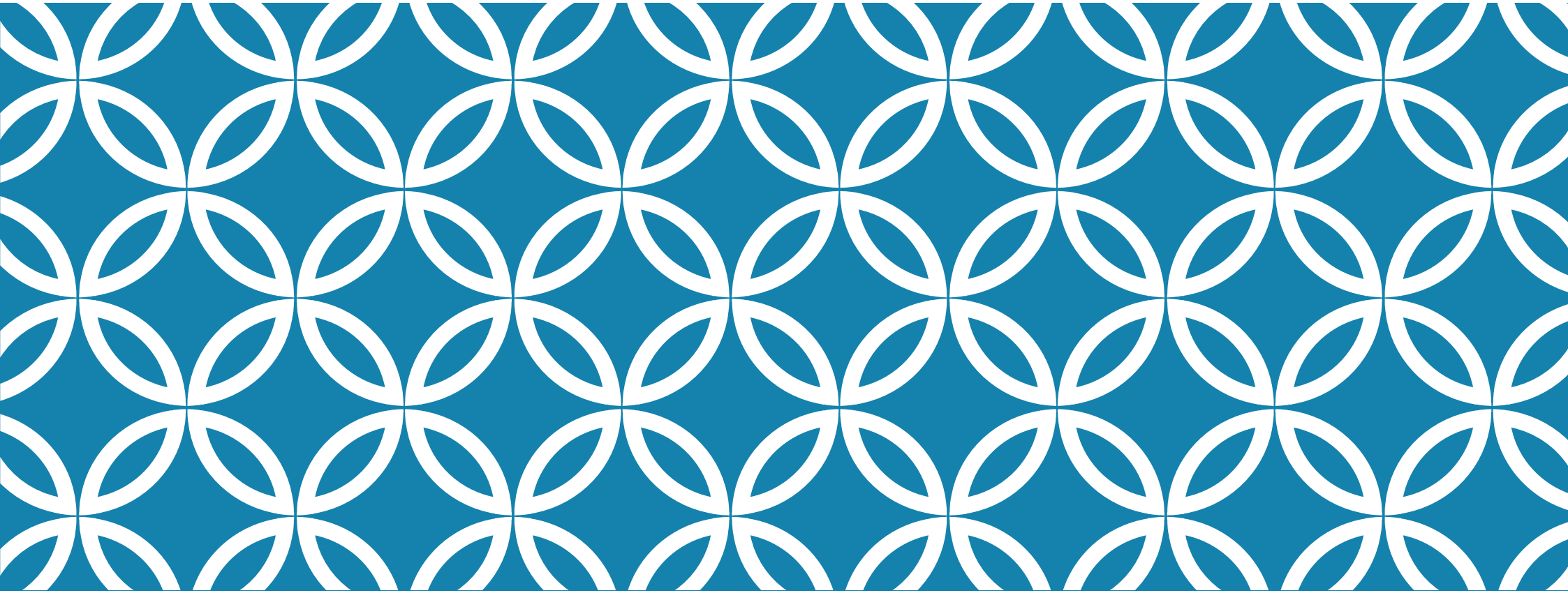
SOPK présente des défis multiples tout au long de la vie des femmes:

- Dépistage

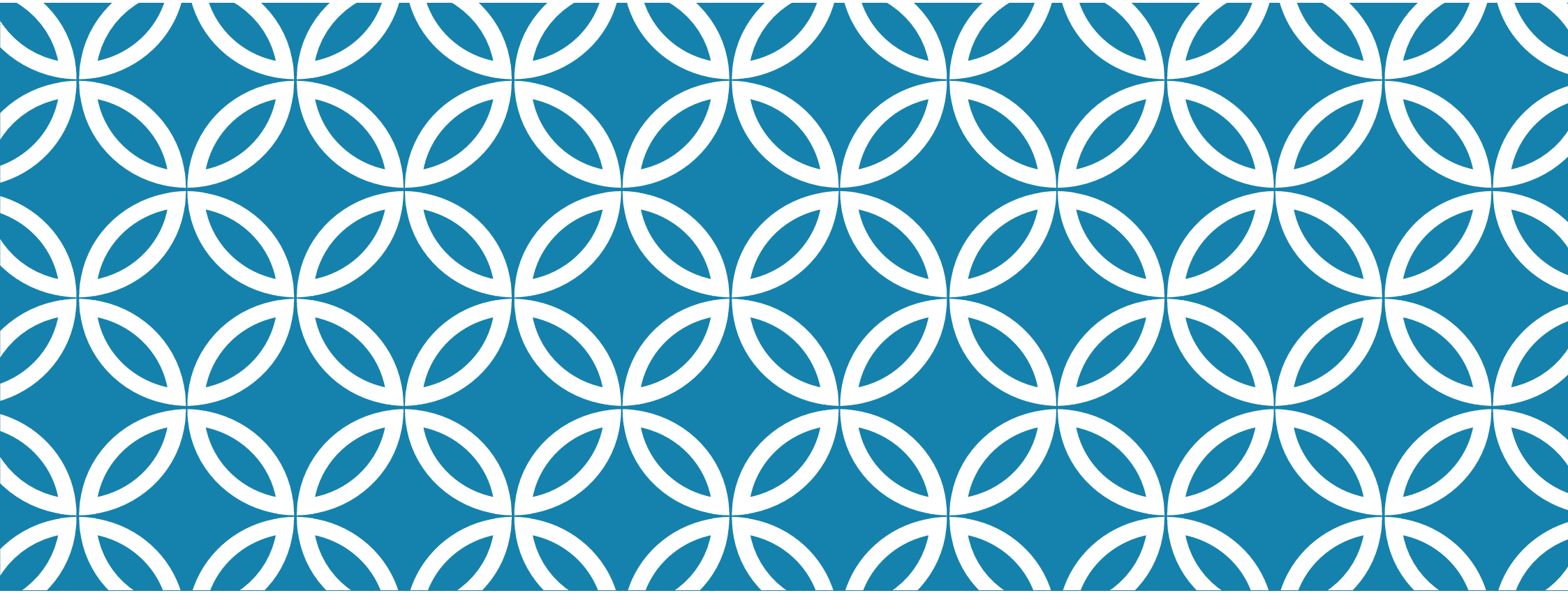
- Annonce

- Prise en charge: troubles du cycle, hyperandrogénie, surpoids, infertilité, prévention syndrome métabolique et risque cardio vasculaire, sans oublier le versant psychologique.

Prise en charge, globale, pluridisciplinaire, somatique et psychologique tout au long de la vie…



CAS CLINIQUES



CAS 1

Mme T 32 ans et Mr T 43 ans consultent pour infertilité primaire de couple de 7 ans (secondaire Mr): adressés pour FIV

INTERROGATOIRE

- ATCD: drilling en 2021

- HTA sous Loxen 50mg depuis 2019 (EECG, ETT normales)

- Pas de tabac

- DPR 15 ans (cycles 90 jours), 2 cycles /an à 25 ans, puis aménorrhée depuis 2019, test duphaston +

- Acné et alopécie améliorés post drilling

- Prise de poids + 10kg depuis 2019 (alimentation déséquilibrée: grignotages, coca, pas de vrai repas en journée…); poids= 76kg 1,65m: IMC 27,9kg/m2, TT= 85cm

- Activité physique =0

Traitements antérieurs:

- 1 cycle clomid: 1 cp: échec

- 3 stim FSH 75 puis 112,5: anovulation ou multifolliculaire → drilling

> QUELS EXAMENS COMPLEMENTAIRES?

EX.COMPLÉMENTAIRES

- Bilan hormonal:

FSH 2,6 LH 5,1 E2 64pg/ml

Testo: 5,5nmol/l

PRL: 10,2ng/ml TSH 2,21mu/l 17OhPg: 1,07pg/ml

- Bilan métabolique:

Glycémie à jeun : 1,18g/l HbA1c 6,2%

Complétée par HGPO 75g: 1.19/2.45/1.45g/l = intolérance au glucose

CT: 2g/l Tg: 1,57g/l HDL 0,4g/l LDL 1,16g/l

(Insulinémie: 12,5mui/l → HOMA 3,67)

- Echo: 50 follicules/ovaire

- Bilan d'infertilité déjà fait: SPG et HSG normaux.

QUEL DIAGNOSTIC?
QUE PROPOSEZ VOUS?

- SOPK avec intolérance au glucose, syndrome métabolique

- 1/ RHD+++: repas réguliers et équilibrés, stop grignotages et boissons sucrées: rencontre diet

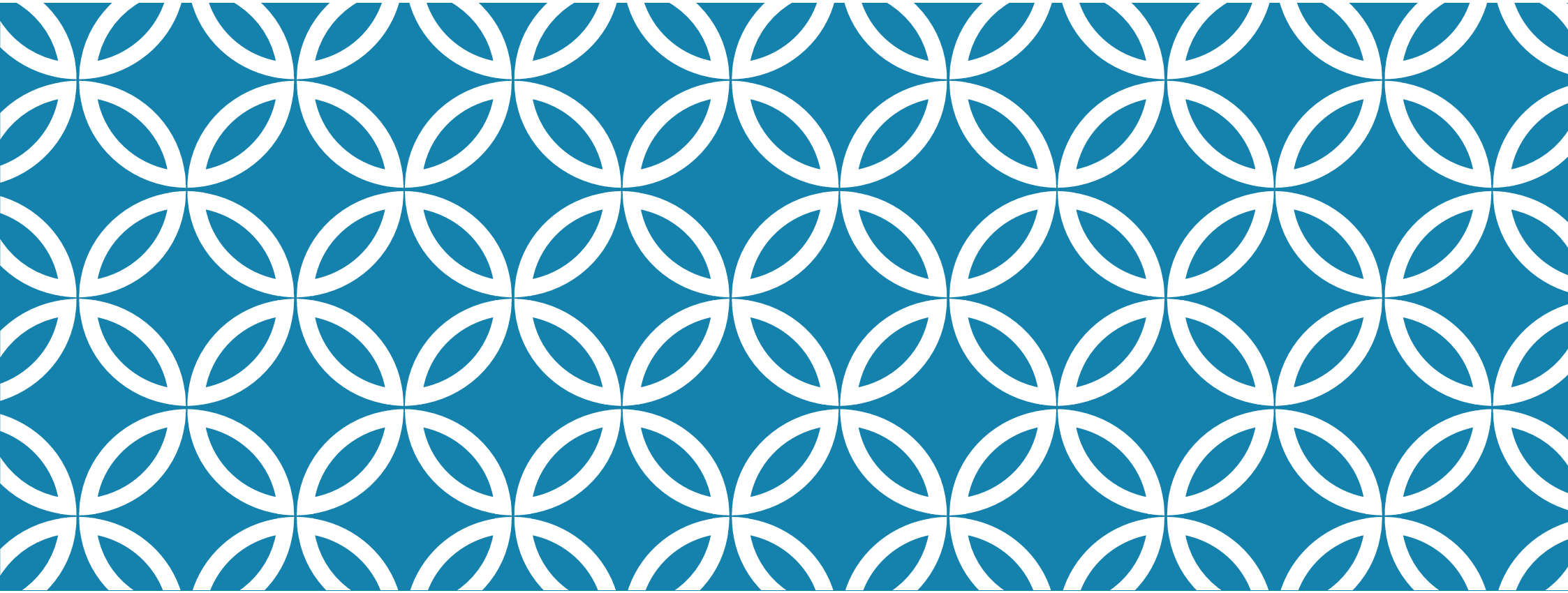
- AP+++: marche ou autre AP 30mn/j 5 jours/7

- Metformine 500mg 1.0.1, à augmenter progressivement à 1000mgx2/j

Revoir dans 3 mois:

- perte de 8kg: qq restrictions (IMC 24,9kg/m2): à revoir/diet ; marche 30-60mn/j ; metformine tolérée le soir seulement, glycémie à jeun améliorée.

- OK pour reprendre stimulations simple ovulation/ FSH: bonne réponse à la stimulation FSH 1 follicule dominant à J20



Mlle R 25 ans
consulte pour prise en charge SOPK

CAS 2

INTERROGATOIRE

DPR: 13 ans, cycles très irréguliers (15 jours à 6 mois), pilule Jasmine de 19-21ans

Acné + pilosité: récidivant à l'arrêt pilule 2020: reprise 9 mois, puis stop

Cycles réguliers depuis 6 mois: 28-35 jours …

Depuis 6-8 mois: perte de poids, sport + intense 4 h/semaine

EXAMEN CLINIQUE

Poids 74kg pour 1. 74m

IMC: 24,4 kg/m2

Pilosité: menton, ligne blanche, aréoles, (score FG 9) + acné face et dos

Galactorrhée provoquée à droite: 1 goutte

TA et thyroide normale

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

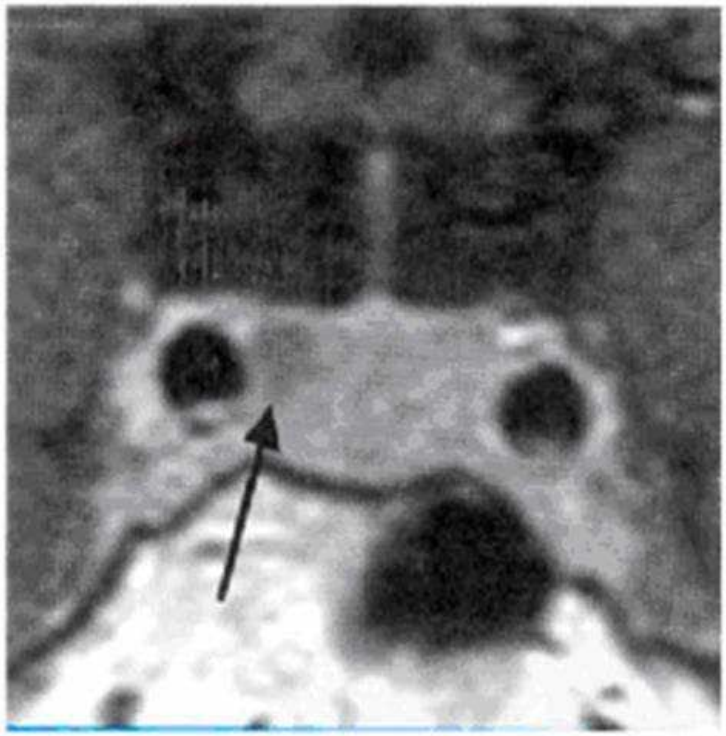
BH:

- Estradiol 55pg/ml , FSH 2,8mui/ml, LH 2 mui/ml
- TSH, T4L normales
- Testo 2 nmol/l: N
- 170hPg: 0,65pg/ml Nle
- Prolactinémie 75 ng/ml (N<25ng/ml)
- Glycémie à jeun 0,79g/l

Echo: volume OD 10cc OG 9cc: aspect multifolliculaire

Autres examens complémentaires?

IRM HYPOPHYSAIRE



microadénome aileron droit 7 mm

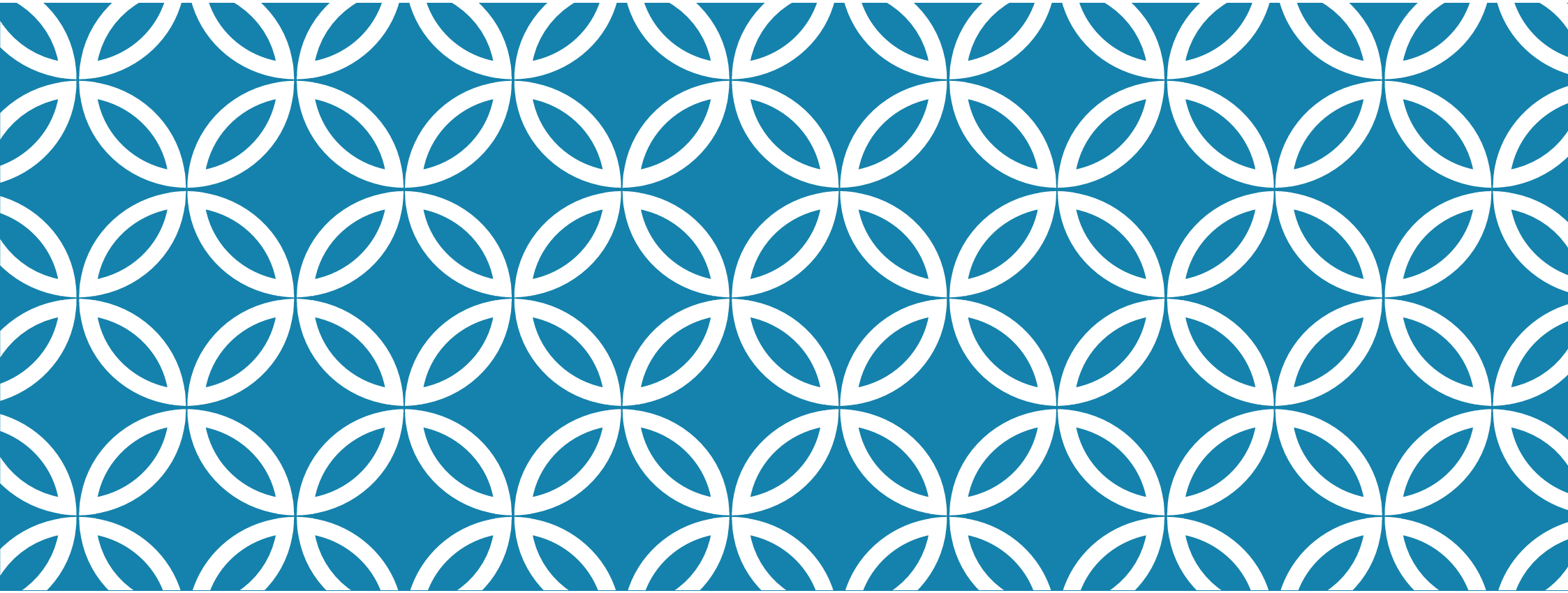
TRAITEMENT

Médicaments : Agonistes dopaminergiques:

- ✓ Correction chez 75% des patients en moins de 3 mois
- ✓ Parlodel® , Norprolac®, Dostinex®
- ✓ Réduction du volume de l'adénome dans 50% en quelques mois
- ✓ Effets secondaires fréquents mais habituellement bénins: nausées, vertiges

Chirurgie: alternative à proposer

Quid du SOPK??



Mme A 29 ans et Mr A. 30 ans consultent pour infertilité Ire de couple depuis 1 an

CAS 3

INTERROGATOIRE

Mme:

DPR: 14 ans: spanioménorrhée puis, aménorrhée depuis l'arrêt de pilule il y a 1 an

- Sport: 2h/j (course + vélo)
- Poids 50kg pour 1.58m IMC 20kg/m² stable depuis 1 an après perte de 6 kg
- Ex clin: discret hirsutisme ligne blanche et menton

Mr:

- Tabac : 1pq/j
- Pas d'antécédents

Couple: RS: 3/semaine

EX. COMPLÉMENTAIRES

Mme: **bHCG: -**

- FSH: 3,8 mui/ml
- LH: 2,5 mui/ml
- E2: 15 pg/ml
- TSH: 1.042 UI/l
- PRL: 15 pg/l
- Testo: 3,4 nmol/l (N< 3 nmol/l)
- AMH: 8 ng/ml

Mr: SPG normal

BILAN D'AMÉNORRHÉE IIRE (SUITE)

Test au duphaston: -

Recherche d'une anosmie –

Echo pelvienne: aspect micropolykystique: 25 F de chaque coté

IRM hypothalamo hypophysaire: normale, présence des bulbes olfactifs

HSG considérée normale

Votre hypothèse diagnostique?

DIAGNOSTIC

SOPK associé à une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, liée à l'excès de sport et à une alimentation pauvre en graisse, même si IMC reste normal: 20kg/m2

Réduire légèrement l'activité physique: Mme peu favorable

Equilibre alimentaire: enrichir en graisses car restrictive

Avis centre TCA car réticente à l'idée de prendre quelques kg: pas de TCA retenu

STIMULATION DE L'OVULATION

- Clomid: échec

-1ère Stimulation avec Menopur (FSH+LH) et déclenchement par HCG: réponse multifolliculaire: STOP

- 2ème essai: pas de réponse malgré 25 jours de protocole step up low dose

POSE D'UNE POMPE À GNRH

Débutée à dose faible 10µg/pulses/90min

Déclenchement HCG

Soutien phase lutéale: HCG +/- Progestérone

Grossesse

CAS 4

Mme C. 28 ans et Mr T. 30 ans: infertilité primaire de couple de 1,5 ans
Déjà bilantés: viennent pour AMP

CLINIQUE ET BILAN

Mme: pas d'ATCD notable

Dc SOPK posé sur:

DPR 16 ans, cycles irréguliers, pilule dès 19 ans pour acné, à l'arrêt: cycles 3-7 mois, récidive acné, pas d'hirsutisme

IMC 21, TA normale

Duphaston +

Bilan: 06/2020

Echo : 40 follicules

AMH 10 ng/ml

E2: 51pg/ml FSH 5,5mui/l LH 9,3 mui/l

PRL Nle, TSH Nle

Testo 3,2mmol/l

AUTRE?

AUTRE?

Dosage 17 Oh progestérone

Hysterosalpingographie

Spermogramme

AUTRE?

Dosage 17 Oh progestérone: 2,6 ng/ml

→ test synacthène: confirme bloc incomplet en 21 hydroxylase

→ génétique: homozygote pour mutation modérée, pas de risque de forme classique chez l'enfant.

Hystérosalpingographie: normale

Spermogramme : Asthénospermie modérée: indication Inséminations

TTT Hydrocortisone 10-20mg/j à visée freinatrice/androgènes jusqu'à 12 SA

TAKE HOME MESSAGE

SOPK fréquent:

→ ne pas le méconnaitre mais…

→ ne pas faire de diagnostic hâtif sur une simple écho, au risque de négliger les diagnostics différentiels de dysovulation ou d'hyperandrogénie

→ bilan systématique exhaustif

→ Annonce délicate, en plusieurs temps?

→ adresser pour avis si pas typique

→ suivi spécialisé stimulation ovulation

→ suivi métabolique et poids long terme… Prévention primaire+++

Merci!!