

Consensus de la Société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine

Recommandations pour l'exploration des hyperandrogénies

Recommendations for investigation of hyperandrogenism

M. Pugeat^{a,*}, H. Déchaud^b, V. Raverot^b, A. Denuzière^b, R. Cohen^c, P. Boudou^d

^a Inserm U323, fédération d'endocrinologie, groupement hospitalier Est, hospices civils de Lyon, université Lyon-1, bâtiment aile A1, 59, boulevard Pinel, 69677 Lyon cedex, France

^b Inserm U323, laboratoire de radioanalyse, groupement hospitalier Est, hospices civils de Lyon, université Lyon-1, 69677 Lyon cedex, France

^c Laboratoire de biologie endocrinienne, oncologie et du métabolisme osseux, hôpital Edouard-Herriot, hospices civils de Lyon, université Lyon-1, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

^d Unité de transfert en oncologie moléculaire et hormonologie, Saint-Louis, Paris-1, avenue Vellefaux, 75010 Paris cedex, France

Disponible sur Internet le 22 janvier 2010

Résumé

1. Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention.
 2. La méthode de dosage radioimmunologique après traitement préalable de l'échantillon (extraction ou extraction + chromatographie) est la méthode recommandée dans l'attente d'une plus large expérience de l'utilisation de la spectrométrie de masse.
 3. Lorsque la testostérone est deux fois plus élevée que la valeur supérieure de la normale, il est recommandé de prescrire un dosage de DHEAS, qui est principalement d'origine corticosurrénale chez la femme. Ainsi, une DHEAS supérieure à 600 mg/dl permet de retenir le diagnostic de corticosurrénalome sécrétant des androgènes. Si la DHEAS est normale, le diagnostic peut hésiter entre une hyperthécose ovarienne, habituellement associée à un contexte d'insulinorésistance, et une tumeur ovarienne sécrétant des androgènes.
 4. L'élévation de la testostérone est plus rarement associée à une forte élévation de la SHBG qui peut être la conséquence de la prise de médicaments à effet estrogénique (tamoxifène, raloxifène, Op'DDD), ou d'une hyperthyroïdie voire d'une pathologie hépatique.
 5. Un taux de testostérone normal en cas de symptômes évident d'hyperandrogénie clinique évidente (hirsutisme, acné séborrhéique) doit être interprété avec prudence. SHBG est habituellement diminuée en cas de surpoids, de syndrome métabolique ou dans un contexte familial de diabète. Elle permet de corriger l'interprétation de la testostérone totale et permet le calcul de la testostérone libre.
- © 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Dosage de testostérone ; Androgène ; Exploration des hyperandrogénies

1. Question 1 : Quel androgène pour l'exploration des hyperandrogénies de la femme ?

Recommandation 1: Le dosage de la testostérone totale est recommandé en première intention.

Commentaires

- La testostérone est le principal androgène actif circulant. Bien qu'il soit recommandé de mesurer la testostérone en phase folliculaire précoce, les variations de sa concentration sont peu significatives au cours du cycle menstruel de la femme. Il a été montré que le taux de testostérone est en assez bonne corrélation avec la sévérité de l'hirsutisme.
- Le dosage de la testostérone est essentiel au diagnostic des tumeurs androgénosécrétantes.

Des évaluations externes de la qualité des immunodosages avec marqueur sont organisées en France depuis 1977 par une association de biologistes lyonnais (Probioqual). Les laboratoires participants reçoivent six fois par an des sérums de

DOI de l'article original : 10.1016/j.ando.2009.12.007.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.pugeat@chu-lyon.fr (M. Pugeat).

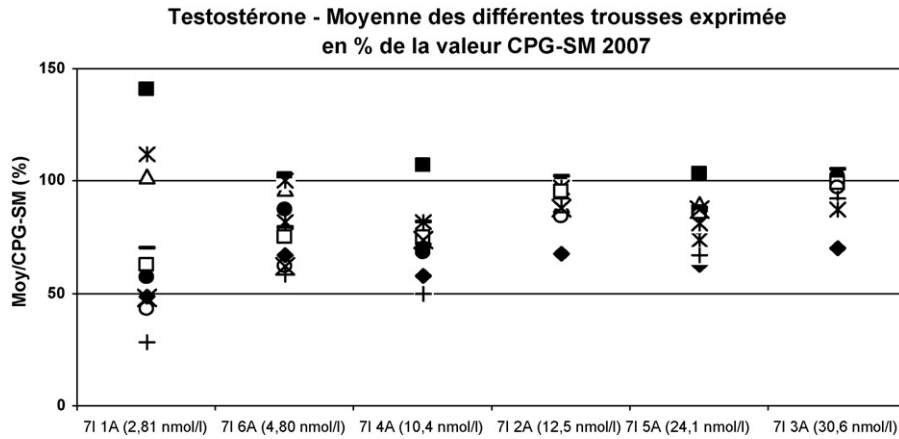


Fig. 1. Récapitulatif des résultats des opérations d'évaluation externe de la qualité au cours de l'année 2007 pour le dosage de testostérone totale ; les moyennes de chaque technique, représentées par différents symboles, sont exprimées en pourcentage de la valeur obtenue par la méthode de référence (CPG-SM) pour les six sérums de concentration croissante (2,81 à 30,6 nmol/l) distribués au cours de l'année.

Summary of results of external evaluation of the quality of total testosterone assay during 2007; the mean values for each method, represented by different symbols, are given as percentages of the value obtained throughout the year using the reference method (GC-MS) for six sera with rising concentrations (2.81 to 30.6 nmol/l).

contrôle sous forme lyophilisée pour doser de nombreux analytes parmi lesquels plusieurs androgènes dont la testostérone.

Un point important à noter est que l'identité de la matrice des échantillons de contrôle avec celle des sérums de patients ne peut être garantie de manière absolue, ne serait-ce qu'en raison de l'opération de lyophilisation. Compte tenu de la restriction précédente, l'analyse des résultats obtenus au cours du temps permet de faire plusieurs constatations.

Une grande majorité (plus de 95 %) des laboratoires qui effectuent le dosage de testostérone totale (plus de 300 laboratoires) utilisent des méthodes directes sans extraction préalable au dosage immunologique.

La dispersion de l'ensemble des valeurs est très importante pour les sérums de contrôle présentant une concentration proche de celle mesurée chez la femme (Fig. 1) ; cette variabilité est expliquée par les écarts entre trouses et par le manque de préci-

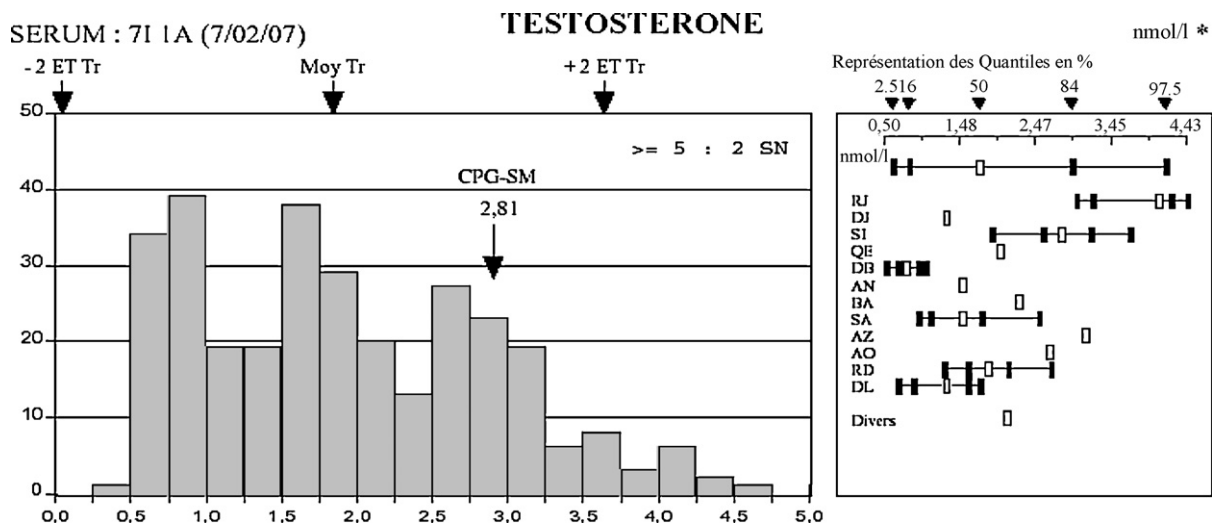


Fig. 2. Exploitation des résultats du dosage de testostérone totale réalisé par 309 laboratoires au cours d'une opération d'évaluation externe de la qualité pour un échantillon de concentration basse (valeur moyenne de 1,85 nmol/l) ; l'histogramme sur la partie gauche de la figure représente la distribution de l'ensemble des valeurs quelle que soit la méthode de dosage utilisée ; la valeur obtenue à l'aide de la méthode de référence (CPG-SM) est indiquée par une flèche ; la partie droite de la figure représente les quantiles 2,5 %, 16 %, 50 % (médiane), 84 % et 97,5 % pour l'ensemble des valeurs (première ligne sous l'échelle de concentration) ainsi que pour chacune des 12 techniques utilisées (lignes suivantes) qui sont repérées par un code à deux lettres ; cette représentation permet d'apprécier les écarts entre techniques ainsi que l'étendue des valeurs fournies par les techniques dont le nombre d'utilisateurs est suffisant (Taieb J, Mathian B, Boudou P, et al. Évaluation analytique de dix trouses de dosage direct de la testostérone : comparaison à la CPG/SM. *Immunoanal Biol Spec* 2001; 16:338–44).

Analysis of the results of total testosterone assay performed by 309 laboratories during external quality evaluation for a sample containing low concentrations (mean value: 1.85 nmol/l); the histogram on the left shows the distribution of all values irrespective of assay method used; the value obtained using the reference method (GC-MS) is shown by an arrow; the right-hand part of the figure gives the quantiles (2.5 %, 16 %, 50 % (median), 84 % and 97.5 %) for all values (first line under the concentration scale) and for each of the 12 methods used (subsequent lines), which are indicated by a two-letter code; this diagram illustrates the deviations between techniques and a range of values provided by techniques for which there were sufficient users. (Taieb J, Mathian B, Boudou P, et al. Évaluation analytique de dix trouses de dosage direct de la testostérone : comparaison à la CPG/SM [*Analytical evaluation of 10 direct testosterone assay kits: comparison with GC/MS*]. *Immunoanal Biol Spec* 2001;16: 338–44).

sion de la plupart des trousse à ce niveau de concentration. La dispersion des valeurs diminue avec l'augmentation de concentration des échantillons de contrôle et devient acceptable pour ceux dont la concentration est proche de celle observée chez l'homme (Fig. 2).

La plupart des immunodosages fournissent des valeurs plus basses que la CPG-SM (Fig. 2) mais la concordance entre les deux types de méthodologie dépend également de la concentration et présente une moindre hétérogénéité pour les concentrations mesurées chez l'homme.

En bref, les observations récentes de l'évaluation externe de la qualité du dosage de testostérone totale confirment les conclusions d'une étude effectuée en 2001 par la Société française de biologie clinique (voir légende Fig. 2); celle-ci portait sur l'évaluation des performances analytiques de dix immunodosages directs (huit automates et deux techniques RIA) et aboutissait à :

- conseiller l'utilisation des trousse de dosage direct pour l'exploration biologique des hommes non traités ;
- déconseiller de les utiliser dans des situations pathologiques particulières, telles que l'exploration des troubles pubertaires, l'hyperandrogénie chez la femme ou la surveillance des traitements hormonaux substitutifs, en raison des différences d'exactitude observées.

2. Question 2 : Quelle méthode de dosage de la testostérone ?

Recommandation 2 : La méthode de dosage radio-immunologique après traitement préalable de l'échantillon (extraction ou extraction + chromatographie) est la méthode recommandée dans l'attente d'une plus large expérience de l'utilisation de la spectrométrie de masse (MS).

- L'immunodosage utilisé devra présenter les meilleurs critères de qualité possibles (précision, limite de détection basse, bonne corrélation avec les méthodes de références au niveau des faibles concentrations, mise en place d'un contrôle de qualité efficace).
- Le dosage de testostérone doit être effectué à l'aide d'un immunodosage précédé d'une purification préalable (extraction ou extraction suivie d'une chromatographie).
- Si ce type de méthode ne peut être appliqué, l'immunodosage direct utilisé devra présenter les meilleurs critères de qualité possibles (précision, limite de détection basse, bonne corrélation avec les méthodes de références au niveau des faibles concentrations, mise en place d'un contrôle de qualité efficace. . .).
- L'interprétation des résultats nécessite la connaissance des concentrations normales et des écarts observés dans une

population de femmes normales sans problème ovarien ou métabolique.

Commentaires

2.1. Immunodosages

Les androgènes sont des stéroïdes de masse molaire faible (voisine de 300 g/mol) que l'on peut doser par des méthodes dites « par compétition ». Le principe est de mettre en compétition le stéroïde à doser en quantité variable et le stéroïde marqué en quantité définie, vis-à-vis d'un nombre limité de sites anticorps présent en quantité définie. À l'équilibre, la séparation du stéroïde libre (fraction F) du stéroïde lié à l'anticorps (fraction B) puis la mesure du signal délivré par la fraction B permettent de quantifier la réaction (stéroïde-anticorps) [1]. Dans ce type de méthode, plus le stéroïde à doser est en quantité importante, moins il y a de stéroïde marqué lié à l'anticorps. Les courbes d'étalonnage, qui représentent le signal délivré par la fraction de stéroïde lié à l'anticorps en fonction de la concentration de stéroïde à doser sont donc décroissantes. Les principaux marqueurs utilisés sont :

- les marqueurs radioactifs (iode 125 et tritium) ;
- les marqueurs enzymatiques (HRP et PAL) ;
- les marqueurs fluorescents (ombelliférone, chélates d'europlum) ;
- les marqueurs chimiluminescents (luminol, esters d'acridinium, dioxétanes).

2.1.1. Immunodosages de testostérone (T) et de 4-androstènedione ($\Delta 4$)

Il y a deux approches différentes pour les immunodosages de T et de $\Delta 4$: les immunodosages « directs » et les immunodosages avec traitement préalable de l'échantillon biologique.

2.1.1.1. Les immunodosages « directs ». L'immunodosage est effectué directement sur le plasma ou le sérum du patient, le plus souvent sur un automate d'immuno-analyse (avec marqueurs non radioactifs) ou à l'aide de kits (avec marqueurs radioactifs).

2.1.1.1.1. Avantages des immunodosages « directs ». Les avantages des immunodosages « directs » sont leur praticabilité (facilité de mise en œuvre, volume d'échantillon nécessaire faible, durée du dosage courte, risque d'erreur humaine faible. . .) et leur précision (bonne reproductibilité intra- et inter-séries).

2.1.1.1.2. Inconvénients des immunodosages « directs ». Leurs inconvénients sont liés à l'absence de traitement préalable de l'échantillon biologique, donc à la présence possible d'interférences et effets de matrice, et ce malgré la bonne spécificité des anticorps utilisés.

Ces effets qui sont à l'origine d'erreurs par excès, voire par défaut, sont surtout observés lorsque les concentrations de stéroïdes à doser sont faibles, ce qui est le cas pour le dosage de testostérone chez la femme [2–6].

2.1.1.2. Les immunodosages avec traitement préalable de l'échantillon biologique. Avant l'immunodosage, une extraction du stéroïde par un solvant organique permet d'éliminer une grande partie de la matrice et tout particulièrement les protéines de transport (albumine et SHBG).

Après l'extraction, une purification de l'extrait par chromatographie (célite, HPLC, Séphadex LH20) permet d'éliminer les stéroïdes susceptibles d'interférer dans la réaction immunologique en raison de leur analogie de structure avec le stéroïde à doser et d'une spécificité de l'anticorps insuffisante (ex : la 5 α -DHT, la Δ 4 et le Δ 5-androstènediol pour le dosage de testostérone) [3,7,8].

2.1.1.2.1. Avantages des immunodosages avec traitement préalable. Les avantages des immunodosages avec traitement préalable de l'échantillon biologique sont donc leur grande spécificité. Les valeurs trouvées sont donc très proches des valeurs « vraies », comme en témoignent les bonnes corrélations entre ces valeurs et celles obtenues par MS.

2.1.1.2.2. Inconvénients des immunodosages avec traitement préalable. Les inconvénients de ces méthodes sont leur manque de praticabilité (méthodes manuelles, de durée longue, réalisées dans des laboratoires spécialisés le plus souvent des laboratoires de radioéléments).

En résumé, les immunodosages directs de la T et de la Δ 4 (le plus souvent automatisés à l'heure actuelle) sont en général fiables. Cependant, il faut être vigilant lors de l'interprétation du résultat car les valeurs de références peuvent varier d'une méthode à une autre, donc d'un laboratoire à un autre. Des valeurs discordantes, voire erronées, peuvent parfois être observées en raison d'effets de matrice perturbateurs. Les immunodosages avec traitement préalable de l'échantillon sont très fiables et présentent une bonne exactitude car les effets de matrice sont absents.

2.1.2. Immunodosage du sulfate de déhydroépiandrosterone (DHAS)

La DHAS étant un androgène hydrosoluble présent en quantité importante dans le plasma humain (de l'ordre de 6 μ mol/L chez une patiente jeune), l'immunodosage est effectué directement sur le plasma avec ou sans dilution selon la méthode utilisée (radio-immunodosage, immunodosage avec marqueur non radioactif sur automate...). Avec des anticorps de bonne spécificité, les interférences avec d'autres stéroïdes sont très peu probables, vu le niveau de concentration de cet androgène [5].

2.2. Dosage des androgènes par spectrométrie de masse

Pour le dosage des androgènes, la méthode de référence a été pendant longtemps la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) [9,10]. Cette méthode de choix permet de quantifier plusieurs androgènes simultanément. Cependant, dans cette technique où les composés à analyser sont injectés en phase gazeuse, la plupart d'entre eux ne sont pas volatils. Une dérivation est donc nécessaire pour changer la structure chimique de ces composés et permettre leur passage en phase gazeuse. Les agents dérivatisant couramment utilisés sont le *trimethylsilyl* (TMS), le *tert-butyl dimethylsilyl ether* (BDMS),

l'*heptafluorobutyric ether* (HFB) ou l'hydroxylamine [11,12]. Cette méthode, qui permet d'obtenir des valeurs proches des valeurs « vraies » (non biaisées par des composés interférents), nécessite une longue préparation (extraction, dérivation) ainsi qu'un volume important d'échantillon à doser. Elle est donc assez lourde à utiliser en pratique courante.

Depuis quelques années, la chromatographie en phase liquide couplée à la MS en tandem (LC-MS/MS) a largement concurrencé la GC-MS. C'est l'apparition des sources d'ionisation à pression atmosphérique (APCI) et des sources d'ionisation par électrospray (ESI) qui a permis le couplage direct entre la chromatographie liquide et la MS (LC-APCI et LC-ESI respectivement) [6,13–16]. La LC-MS/MS présente un avantage considérable car la phase éluante étant liquide, la dérivation peut être évitée dans la plupart des cas. C'est le cas pour la testostérone qui possède des carbonyles α et β insaturés s'ionisant facilement sans étape de dérivation. En revanche, la 5 α -DHT étant un stéroïde neutre s'ionise difficilement avec les techniques classiques d'ionisation ESI ou APCI. Une dérivation est donc nécessaire pour obtenir une limite de détection suffisamment basse [17].

Récemment, il a été montré qu'en travaillant à très haute pression, beaucoup plus haute qu'en LC classique, les séparations obtenues atteignent des performances inégalées [18,19]. C'est sur cette approche que repose le développement de la technologie de l'ultra performance LC ou UPLC qui respecte les principes de la CLHP classique tout en améliorant la vitesse de l'analyse, ainsi que la sensibilité et la résolution.

En résumé, la MS est la méthode de référence « absolue » pour le dosage des stéroïdes et des androgènes en particulier. C'est une méthode précise, exacte, présentant des limites de détection suffisamment basses pour doser les androgènes présents en général en faible quantité dans les sérums de femmes (ou d'enfants).

Actuellement, la MS (GC-MS ou LC-MS) n'est pas utilisée en pratique courante en raison :

- du coût du matériel (trop élevé pour la plupart des laboratoires) ;
- d'une compétence particulière requise ;
- d'un manque de praticabilité (« lourdeur » des techniques, dosages en grande série impossible...).

Cependant, il semblerait que dans un proche avenir, la LC-MS/MS puisse être une méthode applicable en routine et une alternative de choix aux immunodosages dans la mesure où une automatisation est envisageable.

3. Question 3 : Quelle démarche diagnostique devant une élévation de la concentration de testostérone ?

Recommandation 3 : voir arbre décisionnel (Fig. 3).

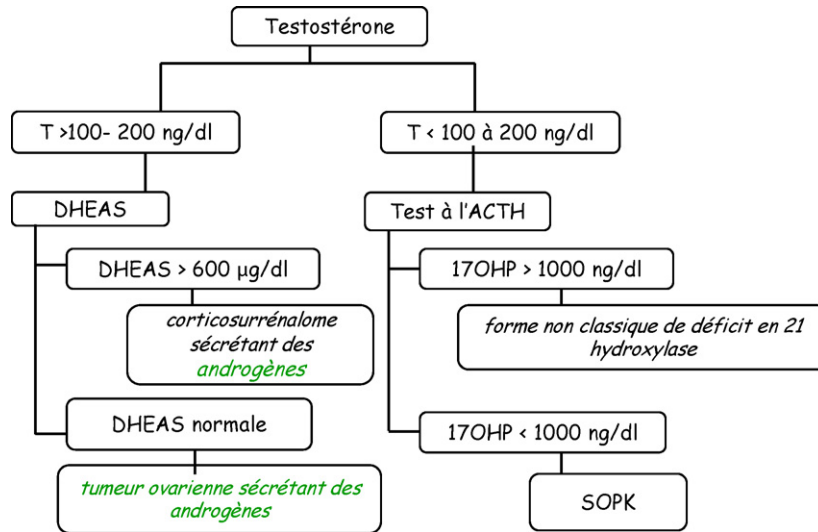


Fig. 3. Arbre décisionnel devant une élévation tumorale de testostérone totale : deux fois plus élevée que la valeur supérieure de la normale, ou > 100 (dosage avec extraction) ou 200 (dosage direct) ng/dl.
 Decision tree for total testosterone tumoral elevation: twice the upper limit of normal, or > 100 (assay with extraction) or 200 (direct assay) ng/dl.

Lorsque la testostérone est deux fois plus élevée que la valeur supérieure de la normale, il est recommandé de prescrire un dosage de DHEAS. La DHEAS est principalement d'origine corticosurrénalienne chez la femme. Ainsi, une DHEAS supérieure à 600 µg/dl permet de retenir le diagnostic de corticosurrénalome sécrétant des androgènes (souvent associé à un hypercorticisme) et de demander rapidement un scanner abdominal [20–22]. Si la DHEAS est normale, le diagnostic peut hésiter entre une hyperthécose ovarienne, habituellement associée à un contexte d'insulinorésistance et une tumeur ovarienne sécrétant des androgènes. Dans les deux cas, l'élévation de la testostérone est dépendante de LH et freine

sous agoniste de GnRH, estroprogestatif ou cyprotérone acétate [23].

L'élévation de la testostérone est plus rarement associée à une forte élévation de la SHBG qui peut être la conséquence de la prise de médicaments à effet estrogénique (tamoxifène, raloxifène, Op'DDD), ou d'une hyperthyroïdie voire d'une pathologie hépatique en particulier l'hypertension portale avec cirrhose primitive.

Si la testostérone est simplement au-dessus des valeurs normales, le diagnostic le plus probable est le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Mais, une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase doit être recherchée (dosage de la 17OHP)

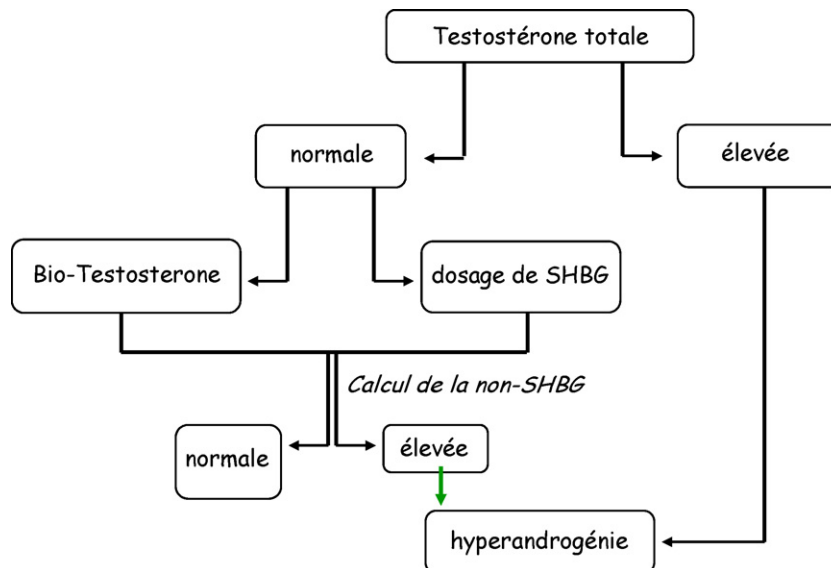


Fig. 4. Arbre décisionnel devant un taux de testostérone normal.
 Decision tree for normal testosterone levels.

et selon le contexte clinique une maladie de Cushing doit être éliminée.

4. Question 4 : Quelle démarche diagnostique devant une concentration normale de testostérone ?

Recommandation 4 : Un taux de testostérone normal en cas de symptômes évident d'hyperandrogénie clinique évidente (hirsutisme, acné séborrhéique) doit être interprété avec prudence.

Les conditions du dosage doivent être considérées, en vérifiant la période du cycle en fonction du retour des règles après la date du dosage, l'absence de prise d'hormones thyroïdiennes (ou analogues type Triacana®) ou de médicaments à effet estrogène qui peuvent augmenter la concentration de la protéine porteuse SHBG (anticomitaux de type Dépakine®) [24].

En cas de doute pour un SOPK (cycles irréguliers avec hirsutisme sévère), il est recommandé de refaire le dosage ou de choisir un dosage optionnel.

Dosages optionnels :

- SHBG est habituellement diminuée en cas de surpoids, de syndrome métabolique ou dans un contexte familial de diabète. Elle permet de corriger l'interprétation de la testostérone totale et permet le calcul de la testostérone libre et biodisponible (non lié à la SHBG) ;
- $\Delta 4$ -androstenedione n'a pas fait l'objet d'une étude comparative avec la testostérone, mais les dissociations existent, avec élévation isolée de la $\Delta 4$ -androstenedione sans élévation de la testostérone notamment en cas de baisse de la SHBG ;
- 17OHP pour ne pas méconnaître une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase (voir recommandations pour le diagnostic).

La Fig. 4 donne un arbre décisionnel recommandé devant une élévation tumorale de la testostérone totale.

Références

- [1] Barbier V. Les immunodosages – de la théorie à la pratique. ACOMEN, 1989.
- [2] Boots LR, Potter S, Potter D, Azziz R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. *Fertil Steril* 1998;69:286–92.
- [3] Rinaldi S, Dechaud H, Biessy C, Morin-Raverot V, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Reliability and validity of commercially available, direct radioimmunoassays for measurement of blood androgens and estrogens in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:757–65.
- [4] Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003;49:1381–95.
- [5] Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:177–91.
- [6] Moal V, Mathieu E, Reynier P, Malthiery Y, Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin Chim Acta* 2007;386:12–9.
- [7] Abraham GE. Radioimmunoassay of steroids in biological fluids. *Clin Biochem* 1974;7:193–201.
- [8] Dechaud H, Lejeune H, Garoscio-Cholet M, Mallein R, Pugeat M. Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex-steroid-binding protein in plasma. *Clin Chem* 1989;35:1609–14.
- [9] Hsing AW, Stanczyk FZ, Bélanger A, Schroeder P, Chang L, Falk RT, et al. Reproducibility of serum sex steroid assays in men by RIA and mass spectrometry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1004–8.
- [10] Thienpont LM, Van Uytendange K, Blincko S, Ramsay CS, Xie H, Doss RC, et al. State-of-the-art of serum testosterone measurement by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008;54:1290–7.
- [11] Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Pattison EG, Owen WE, Bunker AM, et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone. *Clin Chem* 2006;52:120–8.
- [12] Borrey D, Moerman, Cockx A, Engelrelst V, Langlois MR. Column-switching LC-MS/MS analysis for quantitative determination of testosterone in human serum. *Clin Chim Acta* 2007;382:134–7.
- [13] Starcevic B, DiStefano E, Wang C, Catlin DH. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for human serum testosterone and trideuterated testosterone. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;792:197–204.
- [14] Cawood ML, Field HP, Ford CG, Gillingwater S, Kicman A, Cowan D, et al. Testosterone measurement by isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry: validation of a method for routine clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:1472–9.
- [15] Rauh M, Gröschl M, Rauh M, Gröschl M. Automated, fast and sensitive quantification of 17[alpha]-hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction. *Steroids* 2006;71:450–8.
- [16] Vicente FB, Smith FA, Sierra R, Wang S. Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:70–5.
- [17] Wang C, Shiraiishi S, Leung A, Baravarian S, Hull L, Goh V, et al. Validation of a testosterone and dihydrotestosterone liquid chromatography tandem mass spectrometry assay: interference and comparison with established methods. *Steroids* 2008;73:1345–52.
- [18] Kalhorn TF, Page ST, Howald WN, Mostaghel EA, Nelson PS. Analysis of testosterone and dihydrotestosterone from biological fluids as the oxime derivatives using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:3200–6.
- [19] Licea-Perez H, Wang S, Szapacs ME, Yang E. Development of a highly sensitive and selective UPLC/MS/MS method for the simultaneous determination of testosterone and 5[alpha]-dihydrotestosterone in human serum to support testosterone replacement therapy for hypogonadism. *Steroids* 2008;73:601–10.
- [20] Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;331:968–73.
- [21] Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1317–24.
- [22] d'Alva CB, Abiven-Lepage G, Viallon V, Groussin L, Dugue MA, Bertagna X, et al. Sex steroids in androgen-secreting adrenocortical tumors: clinical and hormonal features in comparison with non-tumoral causes of androgen excess. *Eur J Endocrinol* 2008;159:641–7.
- [23] Pascale MM, Pugeat, Roberts M, Rousset H, Déchaud H, Dutrieux-Berger N, et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:571–6.
- [24] Nader N, Raverot V, et al. Formes circulantes des hormones stéroïdes : protéines porteuses. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Médecines-Science Flammarion; 2007. p. 50–6.

Consensus de la société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK)

Polycystic ovary syndrome (PCOS)

D. Dewailly^{a,*}, S. Hieronimus^b, P. Mirakian^c, J.-N. Hugues^d

^a Service de gynécologie endocrinienne et de médecine de la reproduction,
hôpital Jeanne-de-Flandre, 59037 Lille, France

^b Service d'endocrinologie-médecine de la reproduction, hôpital l'Archet,
CHU de Nice, BP 3079, 06202 Nice cedex 3, France

^c Clinique de Monplaisir, 8-10, avenue des Frères Lumière, 69372 Lyon, France

^d Unité de médecine de la reproduction, hôpital Jean-Verdier, AP-HP, université Paris XIII, 93140 Bondy, France

Disponible sur Internet le 18 janvier 2010

Résumé

1. La classification dite de Rotterdam doit être utilisée pour la définition du SOPMK: existence d'une anomalie du cycle menstruel: aménorrhée, oligospanioménorrhée ou cycles longs; existence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique; présence d'ovaires polykystiques (OPK) à l'échographie.

Deux critères sur trois suffisent, après exclusion des autres diagnostics.

2. La classification de Ferriman et Gallway ne doit pas être utilisée pour faire le diagnostic d'hirsutisme.

3. La définition échographique de l'OPK répond à des critères précis qui doivent figurer dans le compte-rendu: présence d'au moins 12 follicules mesurant 2–9 mm de diamètre dans chaque ovaire; et/ou volume ovarien augmenté > à 10 ml.

4. L'élévation de la LH plasmatique ne doit plus être recherchée. Le test à la GnRH est inutile.

5. La recherche d'anomalies métaboliques doit être systématique et repose sur les critères suivants: poids, taille, calcul de l'IMC, tour de taille, pression artérielle; biologie: glycémie, triglycérides, cholestérol HDL.

6. En cas d'obésité (IMC > 30 kg/m²), l'hyperglycémie par voie orale (HPGO) est recommandée si la glycémie à jeun est normale.

7. Le Citrate de Clomiphène (CC) demeure le traitement de première intention pour l'induction de l'ovulation. Si l'IMC est > 30, il doit être précédé d'une amélioration de l'état métabolique par des mesures hygiéno-diététiques.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome des ovaires micropolykystiques; Hyperandrogénie féminine; Consensus français

1. Recommandation n° 1

Commentaires :

Le SOPMK est un syndrome de dysfonction ovarienne. Ses traits cardinaux sont l'hyperandrogénie et l'aspect polykystique (OPK) à l'échographie [1]. Ses manifestations cliniques peuvent inclure: l'irrégularité menstruelle, les signes d'excès d'androgènes et l'obésité. Depuis la conférence de 1990 sous l'égide du NIH sur le SOPMK, il est apparu que le syndrome couvre un spectre plus large de signes et de symptômes de dysfonction ovarienne que ceux définis par les critères originaux

[2]. Il est maintenant accepté que les femmes avec cycles réguliers et hyperandrogénie et/ou OPK à l'échographie fasse partie du syndrome [3–5]. Il est également accepté maintenant par la plupart des auteurs que des femmes ayant le syndrome puisse avoir un aspect d'OPK à l'échographie sans aucun signe d'excès d'androgènes, mais avec en revanche des indices de dysfonction ovarienne [6]. Toutefois, certains continuent de contester ce phénotype [7].

Le SOPMK reste un syndrome et, en tant que tel, aucun critère diagnostique (tel que l'hyperandrogénie ou l'aspect d'OPK) n'est suffisant à lui seul pour le diagnostic clinique. De même, le SOPMK reste un diagnostic d'exclusion. Les affections dont le phénotype imitent celui du SOPMK doivent être exclues.

Exclusion des affections voisines: pour le diagnostic du SOPMK, il est important d'exclure les affections ayant une

DOI de l'article original : 10.1016/j.ando.2009.12.003.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : didier.dewailly@chru-lille.fr (D. Dewailly).

La classification dite de *Rotterdam* doit être utilisée pour la définition du SOPMK :

- existence d'une anomalie du cycle menstruel : aménorrhée, oligospanioménorrhée ou cycles longs ;
- existence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique ;
- présence d'ovaires polykystiques (OPK) à l'échographie.

Deux critères sur trois suffisent, après exclusion des autres diagnostics.

présentation clinique similaire, telle que l'hyperplasie congénitale des surrénales, le syndrome de Cushing ou les tumeurs virilisantes. La recherche systématique d'une dysfonction thyroïdienne chez les patientes hyperandrogéniques n'avait que peu d'intérêt, car l'incidence de ces troubles chez les patientes hyperandrogéniques n'est pas plus élevée que chez les femmes normales en âge de procréer. En contrepartie, la mesure systématique du taux de TSH chez les patientes hyperandrogéniques ne doit pas être découragée, connaissant l'intérêt du dépistage des troubles thyroïdiens chez les femmes en potentiel de reproduction.

Le bilan initial des femmes consultant pour oligo-anovulation doit inclure les dosages de la FSH et de l'estradiol (E2) plasmatiques, afin d'exclure un hypogonadisme hypogonadotrope (i.e., dysfonction ovarienne d'origine centrale) ou une insuffisance ovarienne précoce, caractérisée par un taux bas de E2 et un taux élevé de FSH, selon la classification de l'OMS [8,9]. Le SOPMK s'inscrit dans le cadre des anovulations normogonadotropes normo-estrogéniques (groupe 2 de l'OMS) [10,1]. Il convient de souligner, cependant, que les taux de LH sériques sont fréquemment augmentés chez ces patientes, comme cela sera discuté plus bas.

La mesure systématique de la prolactine dans le bilan d'une hyperandrogénie doit être maintenue, avec la réserve toutefois que beaucoup de patientes hyperandrogéniques ont des taux de prolactine à la limite supérieure de la normale ou légèrement augmentés.

Enfin, les syndromes d'insulinorésistance sévères (HAIR-AN syndrome) [11], le syndrome de Cushing [12], les tumeurs androgénosécrétantes [12,13] ou la prise d'androgènes à fortes doses [14] doivent être éliminés, s'ils sont suspectés cliniquement.

2. Recommandation n° 2

La classification de Ferriman et Gallway ne doit pas être utilisée pour faire le diagnostic d'hirsutisme.

Commentaires :

Le principal indicateur clinique d'excès d'androgènes est la présence d'un hirsutisme [15]. Cependant, les points suivants doivent être soulignés :

- des normes établies sur de grandes populations font encore défaut ;
- l'évaluation de l'hirsutisme est relativement subjective [16]. En effet, des scores très bas (inférieurs à 5) de la classification de Ferriman et Gallway peuvent être associés à une plainte d'hirsutisme conduisant à un diagnostic d'hyperandrogénie biologique dans 50 % des cas [17] ;
- peu de praticiens utilisent réellement des scores standardisés ;
- l'hirsutisme est souvent traité bien avant que la patiente soit évaluée d'un point de vue endocrinologique ;
- l'hirsutisme peut être significativement moins fréquent chez les femmes hyperandrogéniques originaires d'Extrême-Orient [5], ou à l'adolescence [18]. En revanche, la prévalence de l'hirsutisme est identique chez les femmes de race noire ou blanche [19].

La présence de l'acné à elle seule est un marqueur potentiel d'hyperandrogénie, bien que la prévalence exacte de l'excès d'androgènes chez les patientes acnéiques soit encore conflictuelle dans la littérature [20]. L'alopécie androgénique isolée n'est bien validée en tant qu'indicateur d'hyperandrogénie. Toutefois, elle semble être un marqueur relativement faible d'un excès d'androgènes, sauf chez les patientes oligoménorrhéiques [21].

3. Recommandation n° 3

La définition échographique de l'OPK répond à des critères précis qui doivent figurer dans le compte-rendu :

- présence d'au moins 12 follicules mesurant 2–9 mm de diamètre dans chaque ovaire ;
- et/ou volume ovarien augmenté à plus de 10 ml.

Commentaires :

Sur la base des données disponibles dans la littérature [14,10,22], les critères remplissant une spécificité et une sensibilité suffisantes pour définir l'OPK sont les suivants :

- « présence d'au moins 12 follicules dans chaque ovaire mesurant 2–9 mm de diamètre, et/ou volume ovarien augmenté à plus de 10 ml » (pour revue voir [23]). L'aspect subjectif d'OPK ne doit pas être substitué à cette définition. Il faut omettre la distribution des follicules de même que l'augmentation de l'échogénicité du stroma ou l'augmentation de son volume. Bien qu'une augmentation du volume du stroma soit une caractéristique de l'OPK [24], il

a été démontré que la mesure du volume ovarien est un bon substitut à la quantification du volume du stroma en pratique clinique [25]. Cette définition ne s'applique pas aux femmes prenant une contraception orale puisque celle-ci modifie la morphologie ovarienne chez les femmes normales et, possiblement, chez les femmes avec OPK [26]. Un seul ovaire répondant à la définition est suffisant pour retenir l'OPK. En présence d'un follicule dominant (> à 10 mm ou d'un corps jaune), l'examen doit être renouvelé le cycle suivant. La présence d'un kyste ou d'une asymétrie ovarienne (pouvant suggérer une formation pleine) nécessite des investigations complémentaires ;

- en l'absence d'un trouble de l'ovulation ou d'une hyperandrogénie, une femme ayant un OPK (OPK « asymptotique ») ne doit pas être considérée comme ayant un SOPMK, dans l'attente de précisions supplémentaires sur cet état clinique ;
- outre son rôle pour la définition du SOPMK, l'échographie est utile pour prédire la fertilité sous citrate de clomiphène [27] et le risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) [23]. Il est reconnu que l'aspect d'OPK peut être rencontré chez des femmes avant mise en œuvre d'une stimulation ovarienne pour FIV, en l'absence de signe patent de SOPMK. Lorsqu'ils sont stimulés, de tels ovaires se comportent comme les ovaires de femme avec SOPMK et sont à risque d'HSO [28] ;
- enfin, l'échographie donne l'occasion de rechercher une hyperplasie endométriale chez ces patientes à risque.

Les recommandations techniques suivantes doivent être mises en exergue :

- l'équipement requis doit être actualisé et utilisé par un personnel ayant suivi une formation adaptée ;
- la voie transvaginale doit être utilisée chaque fois que possible, en particulier chez les patientes obèses ;
- les femmes ayant des cycles réguliers doivent être explorées en début de phase folliculaire (jours trois à cinq du cycle). Les femmes en oligo-aménorrhée doivent être explorées soit indifféremment, soit entre trois et cinq jours après une hémorragie de privation induite par un progestatif ;
- le calcul du volume ovarien est effectué en utilisant la formule simplifiée pour un ovoïde ($0,5 \times \text{longueur} \times \text{largeur} \times \text{épaisseur}$) [29] ;
- le nombre de follicules doit être estimé sur deux plans, longitudinal et antéropostérieur. La taille des follicules inférieure à 10 mm doit être exprimée comme étant la moyenne des diamètres mesurés sur les deux plans.

4. Recommandation n° 4

L'élévation de la LH plasmatique ne doit plus être recherchée.
Le test à la GnRH est inutile.

Commentaires :

Le taux absolu de LH circulante, ainsi que le rapport LH/FSH sont élevés de façon significative chez les femmes avec SOPMK, comparées à des femmes normales [30,31]. Cela est dû à l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de LH [32]. Des taux élevés de LH (au-dessus du 95^e percentile des femmes normales) sont observés chez environ 60 % des femmes avec SOPMK [10,1], tandis que le rapport LH/FSH est élevé dans une proportion allant jusqu'à 95 % des sujets [31], si l'on exclut les femmes qui ont récemment ovulé. Les taux de LH peuvent être influencés par la plus ou moins forte proximité d'une ovulation (qui normalise transitoirement la LH), par l'IMC (le taux étant plus élevé chez les femmes minces avec SOPMK) [33], par l'hyper-insulinisme et par le système de dosage utilisé [34].

Sur la base de ces données, la mesure des taux de LH plasmatique ne doit pas être considérée comme nécessaire pour le diagnostic clinique du SOPMK. Le taux de LH pourrait être utile en deuxième intention, en particulier chez les femmes minces en aménorrhée, ou pour la recherche.

5. Recommandation n° 5

La recherche d'anomalies métaboliques doit être systématique et repose sur les critères suivants :

- poids, taille, calcul de l'IMC ;
- tour de taille ;
- pression artérielle
- biologie :
 - glycémie,
 - triglycérides,
 - cholestérol HDL.

Commentaires :

L'insulinorésistance, définie comme une moindre utilisation du glucose induite par l'insuline, est une observation banale dans la population générale (10–25 %) lorsqu'on la recherche par des tests sophistiqués évaluant l'action de l'insuline [35]. Cependant, les critères pour placer le seuil de positivité varient. L'insulinorésistance chez les femmes avec SOPMK se révèle être encore plus fréquente (jusqu'à 50 %), et touche les obèses et les non-obèses [36]. La prévalence de l'insulinorésistance chez les femmes avec SOPMK varie selon la sensibilité et la spécificité des tests utilisés dans les différentes publications, et selon l'hétérogénéité du SOPMK.

Il n'y a actuellement aucun test validé pour la détection de l'insulinorésistance dans la population générale. Le principal indicateur clinique d'une diminution de la sensibilité à l'insuline est l'excès de poids et en particulier l'adiposité intra-abdominale comme l'ont montré diverses études menées avec la tomodynamométrie. Longtemps utilisé, le rapport tour de taille/tour de hanche a été abandonné au profit du péri-

mètre abdominal, meilleur reflet de la graisse viscérale et mieux corrélé à l'insulinorésistance. Il est établi que le risque d'insulinorésistance est très accru pour un tour de taille supérieure à 88 cm chez la femme.

La technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique est la méthode de référence pour évaluer l'insulinorésistance. Elle est inutilisable en pratique et réservée à la recherche. Divers indices mathématiques tenant compte de la glycémie et de l'insulinémie à jeun (HOMA, QUICKI et autres...) sont plus ou moins bien corrélés avec les résultats du clamp suivant les populations étudiées. Ils ont été évalués dans le SOPMK et sont d'un intérêt contesté dans cette population [37].

La prévalence du syndrome métabolique (critères NECTP ATP-III) est élevée chez les femmes SOPMK avec surpoids (30 à 50 %), elle augmente avec l'âge [38]. Si l'on considère que le syndrome métabolique constitue l'expression de l'insulinorésistance, il convient d'en rechercher les manifestations cliniques et biologiques tels que l'obésité centrale, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie à jeun et la dyslipidémie [39]. Le tour de taille, le niveau de pression artérielle, le taux de triglycérides et/ou de HDL cholestérol, la glycémie à jeun sont donc à prendre en compte. Chez des femmes avec SOPMK explorées par la technique de référence du clamp, le paramètre tour de taille est fortement prédictif d'une insulinorésistance, de même que le taux de triglycérides [40].

6. Recommandation n° 6

En cas d'obésité (IMC > 30 kg/m²), l'hyperglycémie par voie orale (HPGO) est recommandée si la glycémie à jeun est normale.

Commentaires :

La majorité des femmes avec SOPMK qui présentent une intolérance aux hydrates de carbone (IHC) ou un diabète ont une glycémie à jeun normale [41]. Étant donné la forte prévalence de l'IHC (30 à 35 %) et du diabète de type 2 (7,5 à 10 %) diagnostiqué par l'HGPO chez les femmes obèses avec SOPMK, il est recommandé de tester les femmes obèses (IMC > 30 kg/m²) avec SOPMK au moyen d'une HGPO [42,41]. L'IHC est définie par les critères de l'OMS sur une valeur de glycémie comprise entre 1,40 et 1,99 g/l, 2 h après une charge glucosée orale de 75 g [43,44]. L'IHC est considérée comme étant un facteur de risque majeur pour le diabète [2]. Le taux annuel de conversion d'intolérance au glucose en diabète est évalué à 2 % par an dans une étude nord-américaine [45]. Le rythme auquel il est souhaitable de refaire une HGPO (statut initial de tolérance au glucose normal ou IHC) reste néanmoins à déterminer. Si l'HGPO est normale, la glycémie à jeun doit être suivie annuellement.

Des études récentes ont montré que la progression vers le diabète chez les individus avec IHC peut être retardée par des mesures hygiéno-diététiques et pharmacologiques [46,47]. En outre, l'IHC identifie les individus à sur-risque de mortalité, en particulier les femmes [48,49].

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'utilité d'une HPGO chez les femmes non obèses. Elle est à considérer en cas de présence des facteurs de risque ajouté, tels que les antécédents familiaux de diabète de type 2, quel que soit le poids.

7. Recommandation n° 7

Le citrate de clomiphène (CC) demeure le traitement de première intention pour l'induction de l'ovulation. Si l'IMC est supérieur à 30, il doit être précédé d'une amélioration de l'état métabolique par des mesures hygiéno-diététiques.

Commentaires :

Les mesures hygiéno-diététiques :

- l'obésité réduit les chances de conception (anovulation, fausses couches précoces et tardives) et l'efficacité des traitements inducteurs de l'ovulation ;
- la réduction pondérale, grâce à une restriction calorique, un exercice régulier, est un préalable à tout traitement. Ces mesures permettent une amélioration de l'ovulation spontanée et une plus grande efficacité des traitements inducteurs ;
- les mesures hygiéno-diététiques doivent impérativement précéder le traitement de l'anovulation mais doivent être révisées en cas de grossesse car leurs conséquences sur son déroulement ne sont pas connues ;
- une réduction de 5 % du poids initial permet d'améliorer les chances de grossesses spontanée ou induite.

Le traitement par le CC :

- le CC demeure le traitement de première intention pour l'induction d'ovulation chez la plupart des femmes dont l'anovulation est en rapport avec un SOPK. La sélection des patientes doit tenir compte du poids, de l'âge de la femme et d'éventuels facteurs d'infertilité associés ;
- la dose initiale recommandée est de 50 mg/j pendant cinq jours et la dose maximale quotidienne de 150 mg ;
- le monitoring échographique et la mesure de progestérone plasmatique en phase lutéale sont optionnels. La vérification échographique du nombre de follicules dominants à j10–12 est recommandée pour prévenir le risque de grossesse multiple ;
- les données issues d'essais cliniques impliquant un grand nombre de sujets indiquent un taux de grossesse satisfaisant évalué à 22 % par cycle chez les femmes dont l'ovulation est obtenue après CC ;
- des études complémentaires sont nécessaires pour démontrer l'efficacité et l'innocuité des traitements par inhibiteurs de l'aromatase ;
- il n'est pas démontré que l'addition de metformine au CC est efficace chez toutes les femmes présentant un SOPK.

8. Version anglaise

Une version anglaise de cet article est disponible en ligne à l'adresse suivante : doi: 10.1016/j.ando.2009.12.003.

Références

- [1] Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755–67.
- [2] Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;9:1995–8.
- [3] Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355–9.
- [4] Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective (review). *Clin Endocrinol* 1989;31:87–120.
- [5] Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism in insulin resistance in the polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 1807–1182.
- [6] Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3922–7.
- [7] Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:781–5.
- [8] Capri workshop ESHRE group. An ovulatory infertility. *Hum Reprod* 1995;10:1549–53.
- [9] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. Female partner. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press; 2000, p 40–67.
- [10] Van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropin infertility: Polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of PCOS. *Fertil Steril* 1997;67:452–8.
- [11] Moller DE, Cohen O, Yamaguchi Y, Azziz R, Grigorescu F, Eberle A, et al. Prevalence of mutations in the insulin receptor gene in subjects with features of the type A syndrome of insulin resistance. *Diabetes* 1994;43:247–55.
- [12] Kreisberg RA. Clinical problem-solving. Half a loaf. *N Engl J Med* 1994;330:1295–9.
- [13] Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels a predictors of androgen-secreting neoplasms: A populational study. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:394–400.
- [14] Pache TD, Hop WC, Wladimiroff JW, Schipper J, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries. *Radiol* 1992;17:589–93.
- [15] Diamanti-Kandarakis E, Koulie CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek Island of Lesbos: A hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006–11.
- [16] Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W, Ferriman Galloway self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4112–4.
- [17] Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1914–20.
- [18] Ruutiainen K, Erkkola R, Gronroos MA, Irjala K. Influence of body mass index and age on the grade of hair growth in hirsute women of reproductive ages. *Fertil Steril* 1998;50:260–5.
- [19] De Ugartte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: Toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1345–50.
- [20] Slayden SM, Moran C, Sams Jr WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001;75: 889–92.
- [21] Futterweit W, Dunaif A, Yeh C, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J M Acad Dermatol* 1998;19:831–6.
- [22] Jonard S, Robert Y, Cortet C, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: Is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003;18:598–603.
- [23] Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Human Reprod Upd* 2003.
- [24] Bucket WM, Bouzayen R, Watkin KL, Tulandi T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Human Reprod* 2003;18:598–603.
- [25] Dewailly D, Robert Y, Helin I, Ardaens Y, Thomas P, Lemaitre L, et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol* 1994;41:557–62.
- [26] Christensen JT, Boldsoen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using contraception or using IUD. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:784–9.
- [27] Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC, et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:676–82.
- [28] McDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. IVF and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod* 1992;5:597–600.
- [29] Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;9: 219–22.
- [30] Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:811–7.
- [31] Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 2248–56.
- [32] Waldstreicher J, Santoro NF, Hall HJE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: Indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165–72.
- [33] Srouji SS, Pagán YL, D'Amato F, Dabela A, Jimenez Y, Supko JG, et al. Pharmacokinetic factors contribute to the inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1347–52.
- [34] Birken S, McChesney R, Yershova OO, Gaughan J, Pettersson K, Rechenberg G, et al. Patterns of LHbetacaf among women in health and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2007;260-262:172–82.
- [35] Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997;30: 1166–73.
- [36] Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165–74.
- [37] Diamanti-Kandarakis E, Koulie CR, Alexandraki K, Spina GG. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1273–6.
- [38] Apridonidze T, Essah P, Iurno M, Nestler J. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929–35.
- [39] Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *J Am Med Assoc*, 2001;285:2486–2497.
- [40] Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2000;15:2098–102.

- [41] Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9.
- [42] Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141–6.
- [43] Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:1297–303.
- [44] Bloomgarden ZT. American association of clinical endocrinologists consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:933–9.
- [45] Legro RS, Gnatuk C, Kunesman A, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3236–42.
- [46] Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796–803.
- [47] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
- [48] Anonymous. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American diabetes association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999, 354: 617–621.
- [49] Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata diabetes study. *Diabetes Care* 1999;22:920–4.

Consensus de la Société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine

Dépistage et prise en charge du déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive chez les femmes avec hyperandrogénie

Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism

J. Young^{a,*}, V. Tardy^b, A. Brac de la Perrière^c, A. Bachelot^d, Y. Morel^{b,**}

^a Service d'endocrinologie et maladies de la reproduction, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Service d'endocrinologie moléculaire et maladies rares, centre de biologie et pathologie Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

^c Fédération d'endocrinologie du pôle Est, hôpital neurocardiologique, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

^d Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Disponible sur Internet le 21 janvier 2010

Résumé

Les déficits modérés en 21-hydroxylase dits non classiques ou à révélation tardive (D21OH-NC) sont une cause importante d'hyperandrogénie chez la femme [1–5]. L'objectif de ce travail collectif de synthèse était d'apporter aux collègues prenant en charge ces femmes des éléments consensuels permettant de dépister le maximum de patientes avec une efficacité médico-économique acceptable et de définir les grandes lignes de ce que peut être une prise en charge optimale, compte tenu des données actuellement disponibles sur le sujet dans la littérature médicale.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Bloc en 21 hydroxylase à révélation tardive ; Hyperandrogénie ; Hirsutisme ; Acétate de cyprotérone ; Test au Synacthène

1. Fréquence du D21OH-NC chez les femmes consultant pour hyperandrogénie ou hirsutisme

Les D21OH-NC sont une des maladies génétiques les plus fréquentes. Sa fréquence est estimée à près de 1/1000 mais d'importantes variations existent en fonction des groupes ethniques et des pays, raison pour laquelle ce chiffre est seulement indicatif [1].

Chez les femmes avec hirsutisme ou hyperandrogénie, la fréquence des D21OH-NC a été estimée de façon variable essentiellement par des équipes spécialisées faisant partie de structures hospitalières. Il est donc fort possible que les fréquences estimées soient supérieures à celle de la population

générale des femmes hirsutes en fonction des différents biais de recrutement. Ainsi, dans une étude française publiée en 1985 [2], cette fréquence était estimée à 6 % (femmes avec D21OH-NC dépistées au sein d'une population de 400 femmes ayant consulté pour hirsutisme). Dans une étude américaine plus récente [3] ayant évalué 823 patientes consultant pour hirsutisme, un D21OH-NC n'a été découvert que dans 1,6 % des cas ce qui est assez proche de la fréquence de 2,2 % retrouvée dans une étude publiée en 2008 et ayant évalué 280 patientes espagnoles non sélectionnées [4]. Enfin, dans une étude rétrospective italienne, sur les dossiers de 950 patientes ayant consulté entre 1980 et 2004 pour hyperandrogénie clinique, 4,3 % des patientes ont été considérées comme atteintes d'un D21OH-NC [5]. Comme on le voit, la fréquence de la maladie dans la population des femmes consultant pour hirsutisme et/ou hyperandrogénie est variable et se situe probablement en dessous de 5 %. Cette variabilité s'explique comme nous l'avons évoqué plus haut par des biais de recrutement différents et en partie par les méthodes variables de dépistage utilisées (valeur du

DOI de l'article original : [10.1016/j.ando.2009.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ando.2009.12.009).

* Auteur correspondant.

** Co-auteur correspondant.

Adresses e-mail : jacques.young@bct.aphp.fr (J. Young),
yves.morel@chu-lyon.fr (Y. Morel).

dosage de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) plasmatique à l'état basal ou valeur du pic de ce stéroïde après stimulation par le Synacthène®).

2. Comment dépister un D21OH-NC chez des femmes consultant pour hyperandrogénie ?

Il est admis par l'ensemble de la communauté des endocrinologues que le diagnostic du D21OH-NC repose sur le dosage de 17OHP le matin et au mieux en première partie de cycle. Le prélèvement doit être effectué en l'absence ou à distance d'un traitement par les glucocorticoïdes car un traitement même « substitutif » et a fortiori pharmacologique introduit un risque de méconnaître le diagnostic (faux négatif) par l'inhibition de l'axe corticotrope qu'il entraîne. Le prélèvement pour le dosage de 17OHP doit aussi être fait le matin, car s'il est fait l'après midi, la concentration de 17OHP peut se retrouver dans l'intervalle de normalité chez une patiente avec D21OH-NC du simple fait des fluctuations nyctémérales de la fonction corticosurrénalienne.

Là où des divergences peuvent apparaître entre spécialistes, c'est sur la valeur seuil de 17OHP à utiliser pour poser le diagnostic et pour indiquer si le dosage du stéroïde à l'état basal est suffisant pour le dépistage ou si au contraire une stimulation par le Synacthène® ordinaire (250 µg) est obligatoire.

Les études disponibles pour trancher entre ces possibilités sont assez limitées, sur un nombre parfois réduit de patientes et méthodologiquement imparfaites ce qui doit conduire à la prudence. Cependant, quelques travaux ont tenté de répondre directement ou indirectement à cette question et donc d'établir quelques points de repère utiles. Parmi les plus significatifs, signalons le travail multicentrique de Moran et al. [6] qui a mesuré la 17OHP de base chez 218 patientes non génotypées mais dont la maladie était définie par une valeur de 17OHP supérieure à 10 ng/ml, ce qui rendait le D21OH-NC très probable (voir plus loin). Le principal avantage de cette étude est son caractère multicentrique international où différentes méthodes de dosage de la 17OHP ont été utilisées ce qui la rend plus représentative de la pratique quotidienne de l'ensemble de médecins. Dans ce travail, 18 patientes avec D21OH-NC sur 218 (près de 8 %) avaient une concentration matinale de 17OHP inférieure à 2 ng/ml (valeur seuil diagnostique proposée par certains) [6]. Six patientes (2,7 %) avaient même des taux inférieurs à 1 ng/ml. Une autre étude a été effectuée sur un nombre de patientes plus limité mais méthodologiquement très propre : toutes les patientes bénéficiaient d'une analyse génétique, de dosages effectués le matin en phase folliculaire, explicitement en l'absence de traitement par les glucocorticoïdes. En utilisant ce même seuil de 2 ng/ml, cette étude retrouve le chiffre de 8 % de faux négatifs, c'est-à-dire de patientes avec D21OH-NC prouvé génétiquement mais ayant des valeurs de 17OHP inférieures à ce seuil de 2 ng/ml [7]. De même, dans un travail français plus récent portant sur 161 patientes dont la majorité génotypées, 13 (8 %) avaient des taux de base de 17OHP inférieurs à 2 ng/ml [8]. Ainsi, globalement de ces études se dégage la notion que le dosage de 17OHP de base ne permet pas de dépister toutes les patientes avec D21OH-NC mais seulement

un peu plus de 90 % d'entre elles. Comme on le voit, ce dosage est quand même intéressant, du moment où il est fait, répétons le, dans les bonnes conditions (le matin et à distance de toute prise de glucocorticoïdes) car il dépiste la grande majorité (90 % ou plus) des patientes.

De ces données, on peut conclure que si l'objectif poursuivi par le praticien est d'écarter formellement le diagnostic de D21OH-NC, le dosage de 17OHP ne suffit pas.

On peut par conséquent recommander le dosage de 17OHP de base pour dépister le diagnostic de D21OH-NC mais ce dosage ne permet pas d'éliminer formellement ce diagnostic.

3. Valeur diagnostique du pic de 17OHP sous stimulation par le Synacthène®

Pour améliorer l'efficacité du dépistage, une mesure de la 17OHP après stimulation de la surrenale par l'ACTH (Synacthène® ordinaire, 250 µg) a été proposée depuis plus de deux décennies [9]. Ce test dynamique, qui n'est pas effectué habituellement dans un laboratoire d'analyses médicales non spécialisé ou par des spécialistes non endocrinologues, nécessite souvent de s'adresser à des laboratoires spécialisés ou bien à des services hospitaliers ou d'explorations fonctionnelles endocriniennes. À côté du génotypage considéré comme l'étalon, la valeur pic de 17OHP permet avec une grande sécurité d'affirmer ou d'écarter le diagnostic. Ainsi sur plus de 550 patientes ayant été évaluées pour hyperandrogénie en France et ayant eu une analyse moléculaire, Yves Morel et Véronique Tardy [10] ont montré que près de 100 % de ces femmes, avec D21OH-NC affirmé par la génétique, avaient une concentration de 17OHP après stimulation par le Synacthène® supérieure à 10 ng/ml et cela quel que soit le type de mutation porté par les patientes. Avec ce seuil, la sensibilité de cette méthode de dépistage est donc excellente, proche de 100 % ce qui explique son utilisation par de nombreuses équipes à travers le monde [1–5]. Seuls, quelques sujets sains porteurs de mutations hétérozygotes, en majorité sévères, arrivent à avoir des valeurs supérieures à ce seuil diagnostique ce qui atténue un peu la spécificité de cette procédure diagnostique [8,10]. Ce défaut mineur de spécificité sera corrigé par le séquençage du gène *CYP21A2*. Ainsi, si l'objectif du clinicien est d'éliminer ou d'affirmer le diagnostic de D21OH-NC, le dosage de 17OHP après stimulation par le Synacthène® (250 µg) doit être utilisé.

4. Faut-il dépister obligatoirement le D21OH-NC chez toute patiente consultant pour une hyperandrogénie ?

Répondre strictement oui à cette question, vu ce qui a été discuté précédemment, implique de réaliser un test au Synacthène® à toutes les patientes consultant pour ce motif. Il n'y a pas actuellement de consensus pour recommander ce test parmi les différents spécialistes en l'absence de preuves d'une efficacité médico-économique certaine dans la population visée. Les écueils soulevés par les opposants à cette procédure concernent outre sa complexité relative, sa non-disponibilité dans tous les laboratoires d'analyses médicales et le coût potentiel ainsi que les effets délétères potentiels d'un surdiagnostic sur la qualité de

vie, ou sur la santé d'un traitement inadapté, non nécessairement compensés par un bénéfice médical démontré. Un compromis acceptable par tous a été de proposer le dépistage systématique du D21OH-NC par le dosage de la 17OHP de base (le matin, à distance d'une prise de glucocorticoïdes, en phase folliculaire). Cette méthode permettant de dépister, comme nous l'avons vu, plus de 90 % des patientes avec une procédure légère et réalisable en routine par tous.

5. D21OH-NC et risque d'insuffisance surrénale : faut-il traiter toutes les malades par les glucocorticoïdes au long cours ?

Ce point est assez mal documenté par la littérature et devrait faire l'objet de recherches appropriées avec des études conçues pour répondre à cette question. Seul quelques travaux sur des petits effectifs existent. Deux études, comprenant près de 30 malades au total, ont utilisé une évaluation de la fonction surrénale par le test à la corticotropin releasing hormone (CRH) ou à la synacthène (ACTH) [11,12]. Elles indiquent qu'en moyenne la fonction cortisolique de la corticosurrénale semble préservée mais que quelques patientes pourraient avoir une réponse du cortisol légèrement insuffisante à ce test. Au contraire, une publication française, ayant rapporté la réponse du cortisol au Synacthène® chez 17 patientes, indique une réponse parfois très insuffisante à la stimulation [13]. Dans cette publication cependant, il n'y a pas d'indication sur le traitement préalable par les glucocorticoïdes ce qui empêche de tirer des conclusions claires. Par ailleurs, aucune étude n'indique de façon univoque l'existence d'un sur-risque d'insuffisance surrénale aiguë chez ces patientes. Il n'y a pas de données montrant un bénéfice thérapeutique sur la qualité de vie, sur des morbidités éventuelles ou sur la mortalité, ni permettant d'évaluer les éventuels effets secondaires. On ne peut donc pas à ce jour établir une balance bénéfique/risque. En attendant des données permettant d'éclaircir ces points, on ne peut actuellement recommander un traitement systématique substitutif par les glucocorticoïdes, par l'hydrocortisone en particulier, chez les patientes atteintes de D21OH-NC. La seule exception admise par l'ensemble des experts concerne les patientes ayant reçu préalablement à tort ou à raison des doses supra-physiologiques de glucocorticoïdes susceptibles d'entraîner un déficit corticotrope c'est-à-dire une insuffisance surrénale secondaire par déficit en ACTH.

D'autres points ne faisant pas encore l'objet d'un consensus, pour les mêmes raisons, concernent le port systématique d'une carte d'insuffisance surrénale ou bien l'indication de l'administration systématique de glucocorticoïdes en cas d'intervention chirurgicale ou de stress physique sévère.

6. D21OH-NC : quel traitement pour l'hyperandrogénie ?

Théoriquement, pour lutter contre les signes d'hyperandrogénie, deux possibilités existent, freiner la production excessive d'androgènes par la surrénale par des glucocorticoïdes ou bien empêcher les effets de ces androgènes au niveau de leur récepteur par des antiandrogènes

[14]. Comme pour le problème thérapeutique précédent, les données publiées dans la littérature concernant l'évaluation du traitement de l'hirsutisme et de l'hyperandrogénie chez les femmes avec D21OH-NC sont très pauvres [14]. Deux études contrôlées randomisées sur des effectifs modestes ont évalué comparativement l'efficacité de l'acétate de cyprotérone (CPA), associé à un estrogène, versus un glucocorticoïde. Dans une de celles-ci, ayant inclus 30 patientes, le CPA associé à l'estradiol, a montré une efficacité supérieure (amélioration dans 54 % des cas) sur le score de Ferriman et Gallway par rapport à l'hydrocortisone (amélioration dans 24 % des cas) [15]. Dans la seconde étude randomisée ayant inclus 28 patientes, le CPA associé à l'éthinyl-estradiol (EE) à été comparé à la dexaméthasone [16]. Là encore, l'association EE-CPA était supérieure (amélioration dans 66 % des cas) sur l'hirsutisme par rapport à la dexaméthasone (31 % des cas) [16].

De ces quelques travaux, on ne peut donc recommander l'utilisation chronique des glucocorticoïdes pour le traitement de l'hirsutisme chez les patientes avec D21OH-NC. Le CPA semble être la meilleure solution en première intention, en l'absence de contre-indications. Vu leur efficacité comparable au CPA dans d'autres populations de femmes avec hyperandrogénie (voir section consacrée à ce sujet), il est probable que d'autres antiandrogènes, comme la spironolactone ou le flutamide, soient intéressants sur l'hyperandrogénie et l'hirsutisme des patientes avec D21OH-NC mais leur efficacité n'a pas été testée spécifiquement dans cette population.

7. D21OH-NC et fertilité

À côté des signes d'hyperandrogénie, les femmes avec D21OH-NC sont exposées à un risque d'infertilité [17]. Celle-ci semble multifactorielle avec l'existence chez certaines de ces patientes d'une anovulation liée à des progestatifs sécrétés en excès par la surrénale (progestérone et 17OHP) éventuellement accentuée par l'hyperandrogénie chronique. S'ajoutent des anomalies de l'endomètre (effet « micropilule » des progestatifs) [18] et un risque accru d'avortement précoce [17,19]. Cette infertilité est cependant relative puisque dans une étude rétrospective internationale portant sur 203 grossesses répertoriées, 138 (68 %) étaient survenues avant que le diagnostic de D21OH-NC ne soit posé et la patiente traitée [17]. De même, dans l'étude plus ancienne de Feldman et al., le nombre de grossesses spontanées avant le diagnostic était de 50 % [19]. Dans ces deux études une diminution du nombre des avortements spontanés est décrite après le diagnostic et la mise en route d'un traitement par hydrocortisone.

Il semble donc possible que ce traitement soit susceptible d'améliorer la fertilité de ces patientes ainsi que le pronostic de leurs grossesses.

On peut par conséquent recommander de traiter au préalable par l'hydrocortisone une patiente atteinte de D21OH-NC souhaitant une grossesse pour tenter d'améliorer la fertilité et éviter un sur-risque d'avortement spontané.

8. Indications de l'analyse moléculaire du gène de la 21-hydroxylase chez les patientes avec D21OH-NC et conseil génétique en cas de désir de procréation

Depuis longtemps l'importance de l'exploration moléculaire des D21OH-NC a été soulignée par une équipe française leader au niveau international dans le domaine [20–22]. Des études réalisées par celle-ci chez environ 800 patientes avec D21OH-NC ont révélé que près de 60 % d'entre elles portent une lésion sévère sur un allèle, avec donc un risque sur deux de la transmettre à un enfant à naître. Ce pourcentage très élevé a été retrouvé par une autre étude publiée en 2009 [8].

Pour une femme avec D21OH-NC avec une mutation sévère sur un des deux allèles, avant l'étude de son conjoint, le risque théorique d'avoir un enfant atteint de forme classique grave est de un sur 240 (0,4 %). En pratique, il semble même supérieur si on se base sur une étude multicentrique rétrospective où 203 grossesses ont été répertoriées. Dans cette enquête, quatre enfants avec une forme classique de 21OHD, issus de femmes avec 21OHDNC, sont nés, ce qui représente un pourcentage six fois supérieur à celui attendu (2,5 % vs 0,4 %) [9,20–22]. De plus, si une lésion sévère est identifiée chez le conjoint, le couple aura un risque majeur (un sur quatre soit 25 %) d'avoir un enfant atteint d'une forme classique grave [20–22].

De ces données découlent deux recommandations. Tout d'abord, toute femme chez qui on pose le diagnostic de D21OH-NC doit avoir une étude moléculaire du gène codant pour la 21-hydroxylase (*CYP21A2*). Dès le diagnostic posé, la femme doit être prévenue du risque d'avoir un enfant atteint d'une forme classique grave et de la nécessité de rechercher une mutation sévère chez un conjoint porteur asymptomatique. Cette analyse doit être complétée par celle de *CYP21A2* chez les parents de façon à assurer la fiabilité de l'analyse moléculaire de la propre patiente (voir ci-dessous).

L'étude de leur conjoint pour savoir s'il est hétérozygote pour une mutation grave (probabilité théorique de 1/50) doit être programmée à froid, au mieux dès que le diagnostic de D21OH-NC est posé chez sa conjointe. Il s'effectue en général en deux temps :

- dépistage biologique par dosage du 21-désoxycortisol (21DF) après stimulation par l'ACTH (Synacthène®) (temps 0', 60' et 90') [20–24], puis ;
- séquençage du gène *CYP21* si le pic est supérieur à 550 pg/ml [20–24]. En cas d'urgence (grossesse non programmée en cours) un séquençage direct de *CYP21A2* peut être effectué chez le conjoint.

9. Importance de l'étude génétique des apparentés d'une femme avec D21OH-NC

L'étude des parents d'une patiente avec D21OH-NC est incontournable et la garantie d'une étude génétique correcte de la patiente elle-même [24]. Elle est en effet nécessaire pour identifier l'origine parentale des mutations en vue d'un conseil génétique adéquat. Elle est d'autant plus importante si le patient

a un profil homozygote pour une mutation modérée : en effet, il n'est pas possible à partir de la seule étude de l'ADN de la patiente (hors techniques actuelles dites en *multiple ligation-dependent probe amplification* (MLPA) en cours d'évaluation), de trancher entre un état homozygote (mutation modérée sur les deux allèles) et un état hétérozygote pour la mutation modérée (mutation modérée sur un allèle et large lésion sur l'autre).

Ces études familiales permettent aussi de détecter des patients asymptomatiques dans ces familles qui présentent parfois les mêmes risques pour leur descendance que la patiente avec D21OH-NC, ayant consulté pour hyperandrogénie.

Sont concernés les frères et sœurs de la patiente atteinte de D21OH-NC, mais aussi les apparentés plus éloignés (cousins...). Dès qu'une mutation grave a été découverte dans une famille, l'information doit circuler afin d'éviter la situation d'urgence occasionnée par une grossesse.

10. Conclusions

L'hyperandrogénie est un motif de consultation banal en endocrinologie, gynécologie ou dermatologie. Chez un pourcentage de patientes non négligeable, une maladie génétique autosomique récessive, le D21OH-NC, en est responsable. La mesure de la 17OHP de base est un outil intéressant pour dépister la grande majorité de ces patientes, mais pour confirmer ou écarter formellement le diagnostic, la mesure de ce stéroïde après stimulation par le Synacthène® est nécessaire. Bien qu'il n'y ait pas actuellement de preuve de niveau très élevée, le traitement par les antiandrogènes semble supérieur à l'utilisation des glucocorticoïdes pour traiter les signes d'hyperandrogénie. La fertilité, parfois altérée de ces patientes, semble améliorée par des traitements ponctuels par les glucocorticoïdes. Le séquençage du gène codant pour la 21-hydroxylase doit être réalisé chez les femmes atteintes de cette maladie, étant donné les conséquences de cette analyse pour le conseil génétique de la malade et de sa famille. En cas de mutation sévère sur un des allèles chez une femme avec D21OH-NC, ce qui est une éventualité très fréquente, le conjoint et les proches doivent être évalués pour dépister d'autres patients dans la famille ou des porteurs asymptomatiques de la mutation sévère.

11. Version anglaise

Une version anglaise de cet article est disponible en ligne à l'adresse suivante : doi 10.1016/j.ando.2009.12.009.


Références

- [1] New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205–14. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:142.
- [2] Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekine C, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985;313:224–31.
- [3] Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745–9.

- [4] Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:527–33.
- [5] Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2–6.
- [6] Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468–74.
- [7] Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JA, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab* 2000;71:527–34.
- [8] Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1570–8.
- [9] Fiet J, Gueux B, Gourmelen M, Kuttann F, Vexiau P, Couillin P, et al. Comparison of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:659–67.
- [10] Tardy-Guidollet V. Le déficit en 21-hydroxylase: mise au point de l'exploration moléculaire de 1538 patients et 188 hétérozygotes. Doctorat d'université Lyon I, année 2002.
- [11] Moreira AC, Elias LL. Pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone in different degrees of adrenal 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:198–203.
- [12] Huerta R, Dewailly D, Decanter C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsivity to adrenocorticotropin hormone: a mechanism favoring the normal production of cortisol in 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2000;74:329–34.
- [13] Galand-Portier MB, Kuttann F. Hyperplasie congénitale des surrénales à révélation tardive par déficit partiel en 21-hydroxylase. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Endocrinologie-Nutrition*, 10-015-B-25, 2007.
- [14] Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105–20. Epub 2008 Feb 5.
- [15] Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:642–6.
- [16] Frank-Raue K, Junga G, Raue F, Vecsei P, Ziegler R. Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate. *Klin Wochenschr* 1990;68:597–601.
- [17] Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3451–6.
- [18] Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs HS. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:291–6.
- [19] Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kuttann F, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:635–9.
- [20] Morel Y, Tardy V. Molecular genetics of 21-hydroxylase deficient adrenal hyperplasia. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. *Androgen excess disorders in women*. Lippincott-Raven; 1997. p. 159–72.
- [21] Tardy V, Carel JC, Forest MG, et al. Nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency revisited by molecular biology (186 patients, French collaborative studies). *Horm Res* 1996;46(suppl 2):9.
- [22] Gourmelen M, Gueux B, Pham Huu Trung MT, et al. Detection of heterozygous carriers for 21-hydroxylase deficiency by plasma 21-deoxycortisol measurement. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;116:507–12.
- [23] Forest MG, Pugeat M, Monneret MP, et al. Normative data for the response of plasma 21-deoxycortisol to ACTH stimulation: efficient screening test for heterozygosity of 21-hydroxylase deficiency in the general population. *Hormone Res* 1994;41:110.
- [24] Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 21-Hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005;66(3):225–32 [Review].



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com

Annales
d'Endocrinologie
Annals of Endocrinology

Annales d'Endocrinologie 71 (2010) e20–e26

Consensus de la société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine

Les traitements anti-androgènes

Anti-androgen treatments

A. Bachelot^{a,*}, N. Chabbert-Buffet^b, S. Salenave^c, V. Kerlan^d, M.-B. Galand-Portier^e

^a Endocrinologie et médecine de la reproduction, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^b Service de gynécologie obstétrique, hôpital Tenon, Paris, France

^c Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^d Service d'endocrinologie, CHU Cavale Blanche, 2, avenue Foch, 29200 Brest, France

^e Service d'endocrinologie, hôpital de Cimiez, 4, avenue Reine-Victoria, BP 1179, 06003 Nice, France

Disponible sur Internet le 22 janvier 2010

Résumé

1) La contraception estroprogestative est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré et de l'acné de la femme non ménopausée (grade C).

2) L'acétate de cyprotérone à la dose de 50 mg/j, 20 jours sur 28, associé à un estrogène est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée (grade C).

3) La spironolactone, sous couvert d'une contraception efficace, peut être proposée en deuxième intention en cas d'effets secondaires ou de contre-indication du CPA dans l'hirsutisme modéré à sévère (grade C) chez la femme non ménopausée (hors AMM).

4) Le flutamide ou le finastéride, ne seront utilisés sous couvert d'une contraception efficace qu'en troisième intention dans les hirsutismes sévères en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de la COP, du CPA à 50 mg/j ou de la spironolactone (grade C) (hors AMM).

5) Il n'y a pas d'indication aux analogues de la GnRH comme traitement anti-androgénique chez la femme non ménopausée, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes (grade C).

6) Seuls les traitements permettant une épilation prolongée doivent être proposés (grade C) : électrolyse ou photoépilation.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Anti-androgènes ; Estroprogestatifs ; Spironolactone ; Finastéride ; Flutamide

1. Méthodologie générale

Ce travail s'appuie sur les publications internationales indexées dans PubMed, originales, revues et méta-analyses jusqu'à 2008. Dans certains cas, en l'absence d'éléments de preuve dans la littérature, nous avons proposé des attitudes consensuelles fondées sur l'expérience des membres du groupe, qui devront être complétées par des avis d'experts.

Concernant les études originales seules les études contrôlées ayant évalué les scores d'hirsutisme, d'une durée d'au moins six mois ont été retenues.

2. Stratégie documentaire

Elle a reposé sur la recherche dans la base de données PubMed, en utilisant les mots clés suivants, seuls ou en association : *hirsutism, acne, hyperandrogenism, polycystic ovarian syndrome, cyproterone acetate, drospirenone, oral contraceptives, GnRH analogs, antiandrogens, spironolactone, flutamide, finasteride, eflornithine, metformine, glitazone, placebo*.

3. Traitements anti-androgènes

Le contrôle de l'hyperandrogénie est important du fait du caractère souvent invalidant que représentent l'hyperséborrhée, l'acné et surtout l'hirsutisme. Ces recommandations ne concernent pas les hyperandrogénies d'origine tumorale ou enzymatique.

DOI de l'article original : 10.1016/j.ando.2009.12.001.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : anne.bachelot@psp.ap-hop-paris.fr (A. Bachelot).

Le traitement de l'hyperandrogénie repose sur l'utilisation de plusieurs types de médicaments visant, soit à bloquer la production des androgènes ovariens, soit à bloquer leurs actions périphériques, associés à des traitements locaux. Plusieurs problèmes doivent être soulevés dans l'évaluation des résultats des études publiées : il s'agit en effet le plus souvent d'études portant sur de petites séries de patientes, ayant un poids normal ou bien un surpoids ; elles ne sont pas toujours contrôlées, les diagnostics étiologiques peuvent être hétérogènes, ce d'autant que la définition du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a évolué jusqu'en 2003 et que les critères retenus ont longtemps été différents entre États-Unis et Europe [1].

Parmi les études importantes qui ont servi de base à ce travail, on retiendra 4 méta-analyses « Cochrane » publiées entre 2003 et 2008 [2–5] et 2 méta-analyses publiées récemment [6,7].

4. Recommandation n° 1

La contraception estroprogestative (OP) est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré et de l'acné de la femme non ménopausée (grade C).

Commentaires :

- pas de supériorité d'une contraception OP sur l'autre ;
- association éthynyl-estradiol 35 µg - acétate de cyprotérone (CPA) 2 mg (Diane®) la plus étudiée (pas d'autorisation de mise sur le marché [AMM] pour la contraception) ;
- attention aux effets métaboliques et au risque vasculaire de ces traitements.

Concernant le mode d'action, les OP contiennent de l'éthynyl-estradiol (EE) qui exerce un double blocage hypothalamique et hypophysaire des gonadotrophines et un progestatif qui assure également un effet antigonadotrope hypothalamique et possiblement hypophysaire [8]. Les taux de LH sont supprimés ce qui induit une diminution de la production thécale d'androgènes. Les taux de *sex hormone binding globulin* (SHBG) sont augmentés, ce qui réduit la fraction libre des androgènes circulants. Le progestatif a un degré d'activité progestatif, androgénique [9] ou antiandrogénique variable in vitro [10].

Dans le cadre de la prise en charge de l'hyperandrogénie, compte tenu de la forte prévalence du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et du risque métabolique qui y est associé, l'impact in vivo de cette activité androgénique de l'association d'estroprogestatifs (OP) revêt un intérêt particulier. En effet, les différences entre associations estroprogestatives ont été largement discutées en termes d'impact métabolique et vasculaire [11–13]. Les composés ayant l'activité androgénique la plus faible ou antiandrogénique la plus élevée ont un profil métabolique biologique plus favorable. Les données dans

la littérature sur les événements cliniques dans la population générale restent plus nuancées. Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'infarctus myocardique (IDM) est globalement augmenté par les OP quelle que soit la nature du progestatif norstéroïde [12,14]. Il n'y a pas de données dans la littérature sur la survenue d'événements cliniques vasculaires sous OP chez les femmes présentant un hirsutisme spécifiquement. Il n'y a pas non plus de données concernant la survenue de tels événements dans cette population lors de l'utilisation d'OP comprenant un progestatif à action antiandrogénique (CPA ou drospirénone). Enfin, la question de la survenue de thromboses veineuses sous OP a été largement débattue. Il semble établi que les OP de troisième génération induisent un sur-risque par rapport aux dérivés de deuxième génération [15].

En termes d'efficacité sur l'hirsutisme, les OP ont été évalués dans deux études randomisées l'une versus placebo [16], l'autre versus absence de traitement [17]. Ces études ont des limitations méthodologiques, mais ont montré que les OP réduisent l'hirsutisme. Elles n'apportent pas d'information sur la qualité de vie.

L'association EE-CPA commercialisée de longue date est utilisée depuis plus de 30 ans dans la prise en charge de l'hirsutisme. Seule une étude randomisée contre placebo a évalué le CPA mais à faible dose (Diane® 35) montrant une amélioration subjective de l'hirsutisme sans évaluation rigoureuse de celui-ci [16]. Néanmoins, ce traitement sert souvent de comparateur aux autres composés actuellement. La drospirénone est un nouveau progestatif, disponible depuis 1995, il s'agit d'un analogue de la spironolactone avec une activité anti-minéralocorticoïde faible et anti-androgénique. Les pilules avec la drospirénone contiennent 30 µg ou 20 µg d'EE et 3 mg de drospirénone. Ses profils pharmacologiques et biochimiques sont similaires à ceux de la progestérone. En ce qui concerne le traitement de l'hirsutisme, les données sont pauvres ; en effet, aucune étude randomisée contre placebo dans cette indication n'a été publiée, seules sont disponibles deux études prospectives montrant une réduction des scores d'hirsutisme [18,19]. L'utilisation préférentielle d'un OP par rapport à un autre a des bases théoriques. Ainsi les progestatifs dits de troisième génération comme le norgestimate, le désogestrel et le gestrodène ont une activité androgénique faible comparé aux progestatifs de deuxième génération levonorgestrel et norgestrel. Néanmoins, les études cliniques disponibles n'ont pas montré que les progestatifs à faible activité androgénique étaient plus efficaces dans le traitement de l'hirsutisme. Des études de faible valeur n'ont pas retrouvé de différence d'efficacité entre les OP contenant de CPA, du lévonorgestrel, du désogestrel ou de la drospirénone [17,19–22].

Le rôle des doses d'EE (20 vs 30–35 µg) n'a pas été évalué en ce qui concerne les effets sur l'hirsutisme mais les deux types de dosage sont efficaces sur l'acné [23].

En pratique, du fait de leur bonne tolérance, en l'absence de contre-indication, les OP sont le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée (Accord d'expert).

5. Recommandation n° 2

Le CPA à la dose de 50 mg/j, 20 jours sur 28, associé à un estrogène est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée (grade C).

Commentaires :

- peu d'études ;
- effets indésirables à connaître: survenue possible d'une aménorrhée secondaire, de *spotting*, de métrorragies, d'hématométrie, d'une dyspareunie, d'une baisse de la libido, d'une prise de poids ;
- l'effet du traitement sur la minéralisation osseuse est mal connu et reste à évaluer.

Le CPA [24] est un progestatif puissant qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de delta4-androstènedione par inhibition de la LH. Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. Sa demi-vie est longue, du fait d'une accumulation dans le tissu adipeux. Il est largement utilisé en France et en Europe dans le cadre d'une AMM pour le traitement de l'hirsutisme chez la femme. Le CPA n'est pas disponible aux États-Unis, ce qui explique le faible nombre d'études [4]. L'utilisation de CPA seul, sans estrogènes, ne modifie pas les paramètres métaboliques ni les facteurs de la coagulation mais néanmoins expose à des signes désagréables de carence estrogénique à court terme et à un risque osseux à long terme, qui justifie en l'absence de contre-indication l'association systématique de ce traitement à un estrogène. La dose utilisée en pratique courante est de 50 mg par jour durant 20 ou 21 jours sur 28, en association à des estrogènes. Le plus souvent, du fait de l'hyperinsulinisme associée, on préfère le 17 β -estradiol à l'EE, soit per os soit par voie percutanée, et celui-ci est aussi administré 20 ou 21 jours sur 28. De même, chez les patientes à risque thrombotique, l'administration d'estrogènes par voie transdermique doit être privilégiée. Une pilule estroprogestative faiblement dosée en CPA (supra) est également disponible.

Une étude avec une double randomisation a comparé Diane[®] 35 et l'association Diane[®] 35 (20j)/forte dose CPA (100 mg/10j) et n'a pas de trouvé de différence significative entre les deux doses mais cette étude est critiquable sur le plan méthodologique et les effectifs étaient faibles [25]. D'autres études randomisées, comparant différentes thérapeutiques dont le CPA (12,5 ou 25 mg pendant dix jours) ont montré une réduction significative de l'hirsutisme de 40 à 60 % [2].

En pratique, le CPA à 50 mg/j, 20 jours par mois, associé à un estrogène est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée (grade C).

Ce traitement est généralement bien toléré, toutefois, la survenue possible d'une aménorrhée secondaire doit être expliquée aux patientes. Par ailleurs, des saignements irréguliers et de

faible abondance (*spotting*), des métrorragies, une dyspareunie, une baisse de la libido peuvent être observés, généralement améliorés par la prescription conjointe (ou l'augmentation des doses) d'estradiol. Une prise de poids est fréquente, elle doit être systématiquement discutée avec la patiente, et une surveillance pondérale au minimum mensuelle doit être proposée. L'effet de ce traitement sur la minéralisation osseuse est mal connu. Enfin, le risque d'hématométrie doit être connu avec ce traitement.

6. Recommandation n° 3

- La Spironolactone, sous couvert d'une contraception efficace, peut être proposée en deuxième intention en cas d'effets secondaires ou de contre-indication du CPA dans l'hirsutisme modéré à sévère (Grade C) chez la femme non ménopausée.
- Hors AMM.

Commentaires :

- l'efficacité est dose-dépendante mais il n'existe pas d'étude rigoureuse de dose-réponse ;
- dose initiale : 100 mg/j mais chez les patientes obèses, la dose nécessaire peut être de 200 à 300 mg/j en deux prises ;
- Effets indésirables : polydipsie, polyurie, nausées, céphalées, asthénie, gastrite, *spotting*...

La spironolactone [24] est largement utilisée comme anti-hypertenseur du fait de ses propriétés anti-aldostérone. Cette molécule possède aussi des effets anti-androgéniques [5]. La première utilisation de la spironolactone dans le traitement de l'hirsutisme date de 1978. La spironolactone est beaucoup utilisée dans cette indication aux États-Unis, alors qu'en France, elle est beaucoup moins prescrite d'autant plus que ce traitement n'a pas d'AMM dans cette indication. Ses effets anti-androgéniques sont multiples : inhibition de la production ovarienne et surrénalienne des androgènes, blocage des récepteurs aux androgènes, élévation de la SHBG, élévation de la clairance de la testostérone et inhibition de l'activité 5 α -réductase.

Son efficacité sur l'hirsutisme à la dose de 100 mg par jour a été évaluée dans deux études randomisées contre placebo [26,27] mais seule la plus récente a évalué les scores d'hirsutisme chez 40 patientes et montré une diminution significative de l'hirsutisme (-39 % versus +5,4 % dans le groupe placebo, sur six mois). Dans la dernière méta-analyse publiée, la spironolactone ne semble pas avoir d'efficacité sur l'acné.

Son efficacité est connue pour être dose-dépendante mais aucune étude rigoureuse de dose-réponse n'a été réalisée [28]. La dose initiale habituellement utilisée est de 100 mg par jour mais chez les patientes obèses, la dose nécessaire peut être de 200 à 300 mg par jour en deux prises. À ces doses, les effets

secondaires ne sont pas rares : polydipsie, polyurie, nausées, céphalées, asthénie, gastrite, *spotting*... En revanche, les cas d'hyperkaliémie semblent rares dans cette tranche d'âge alors que des études récentes ont souligné leur fréquence chez des personnes âgées, diabétiques, chez des insuffisants rénaux ou en cas d'association à d'autres traitements hyperkaliémants [29].

Ce traitement, sous couvert d'une contraception, est donc efficace et peut être intéressant notamment chez les patientes hypertendues. Il pourra être proposé en deuxième intention en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de la contraception OP ou du CPA dans l'hirsutisme modéré à sévère (Accord d'expert).

7. Recommandation n° 4

- Le Flutamide ou le Finastéride, ne seront utilisés sous couvert d'une contraception efficace qu'en 3ème intention dans les hirsutismes sévères en cas d'effets secondaires ou de contre-indication de la contraception OP, du CPA à 50 mg/j ou de la spironolactone (grade C).
- Hors AMM.

Commentaires :

- Flutamide ;
 - il semble aussi efficace à dose faible (125 mg) qu'à 250 ou 375 mg/j, sans effets secondaires hépatiques rapportés,
 - bilan hépatique nécessaire avant traitement puis régulièrement sous traitement,
- Finastéride ;
 - efficace à la dose de 5 et 7,5 mg/jour.

Le flutamide [24] est un anti-androgène non stéroïdien dont le mécanisme d'action est multiple : blocage du récepteur aux androgènes, interférence avec la captation cellulaire de la testostérone et de la DHT, activation du métabolisme des androgènes en métabolites inactifs. Contrairement à la spironolactone, le flutamide bloque les récepteurs aux androgènes sans interagir avec les récepteurs aux estrogènes, aux glucocorticoïdes et à la progestérone. Le flutamide est largement utilisé pour ses propriétés anti-androgéniques dans le traitement du cancer de la prostate. Son coût et les risques d'hépatotoxicité ont réduit son utilisation dans le traitement de l'hirsutisme. Un bilan hépatique est nécessaire avant traitement puis régulièrement trois mois après le début du traitement puis régulièrement. Les autres effets secondaires rapportés sont une xérose cutanée et une stimulation de l'appétit.

L'efficacité du flutamide contre placebo dans l'hirsutisme a été montrée dans deux études randomisées à la dose de 250 et 500 mg/j [26,30]. Des études récentes, non randomisées, suggèrent une efficacité identique du flutamide utilisé à des doses

plus faibles (125 et 62,5 mg) qu'aux doses initialement utilisées chez l'homme (250 à 500 mg), sans effets secondaires hépatiques rapportés [31]. Une étude vient de démontrer que le flutamide à dose faible (125 mg) est aussi efficace qu'à 250 ou 375 mg/j associé à une contraception OP [32].

Le finastéride [24] est un inhibiteur de l'activité 5 α -réductase de type 2. Il ne se lie pas au récepteur aux androgènes. Il est utilisé depuis 1992 dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Le finastéride interférant avec la conversion de testostérone en dihydrotestostérone (DHT), les concentrations de testostérone plasmatique augmentent. Des effets secondaires à type de troubles digestifs, céphalées, sécheresse de la peau et baisse de la libido peuvent également s'observer. Les doses utilisées sont habituellement de 5 mg/j [33,34].

L'efficacité du finastéride contre placebo dans l'hirsutisme a été montrée dans trois études randomisées à la dose de 5 et 7,5 mg/j [26,35,36]. Il ne semble pas d'efficacité supérieure à l'association 2 mg CPA+35 μ g EE dans une étude contrôlée [37]. En revanche, son association à cette CO semble d'efficacité supérieure à cette CO seule [38,39].

Les différences d'efficacité entre ces traitements antiandrogéniques sont difficiles à établir à la vue du petit nombre d'études et au faible nombre de patientes incluses. Une méta-analyse Cochrane, publiée en 2003, conclut que la spironolactone (100 mg/j) semble plus efficace que l'CPA (12,5 mg/j) et que le finastéride (5 mg/j) [2]. Cependant, une méta-analyse récente [6] ne retrouvait pas de supériorité d'un anti-androgène particulier lorsque l'on prenait en compte les études contrôlées utilisant le flutamide, le finastéride ou la spironolactone. En ce qui concerne l'CPA, ni les doses utilisées ni la durée du traitement dans ces études ne sont celles utilisées en pratique courante en France (12,5 mg et 25 mg contre 50 mg habituellement et dix jours contre 20 jours par mois).

Enfin, la question de l'intérêt de l'association de plusieurs anti-androgènes est peu abordée dans la littérature. Deux études randomisées ont montré la supériorité de l'association spironolactone/finastéride versus l'un ou l'autre des traitements prescrit seul. Une méta-analyse récente (ne regroupant que cinq études) a montré qu'il existe un intérêt très faible de l'association OP (Diane[®] 35) avec la spironolactone ou le finastéride versus OP seule [6].

8. Recommandation n° 5

Il n'y a pas d'indication aux analogues de la GnRH comme traitement anti-androgénique chez la femme non ménopausée, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes (grade C).

Commentaires :

- une seule étude contrôlée disponible ;
- effets secondaires : carence estrogénique avec ses conséquences à court terme sur la qualité de vie et à long terme sur l'os ;

- indication exceptionnelle (non évaluée) : exemple : hyperthérose.

Les analogues de la GnRH induisent une baisse de la LH marquée et plus ou moins rapide en fonction du composé (les agonistes induisent un effet *flare up* initial alors que les antagonistes induisent une chute rapide en quelques heures), et une baisse moins marquée de la FSH. Une seule étude contrôlée est disponible concernant le traitement de l'hirsutisme par analogues de la GnRH [40]. Les analogues de la GnRH induisent une réduction des taux de LH et d'androgènes circulants et du score de Ferriman et Gallway dans des essais non contrôlés [41–44]. Les analogues de la GnRH comparés aux OP dans des essais contrôlés de faible effectif ont un effet identique sur l'hirsutisme [45–46]. L'association des analogues de la GnRH à une *add back*, thérapie par l'estradiol et la progestérone a montré une efficacité supérieure aux OP dans deux études [47,48].

Dans l'étude de Carmina [48] comparant les analogues de la GnRH avec *add back* thérapie, Diane® 35, et l'association CPA 50 mg/j – EE 50 µg/j du 5^e au 25^e jour du cycle le score de Ferriman a été moins diminué dans le groupe traité par Diane que dans les autres groupes à un an de traitement. La reprise de la pousse des poils dans l'année suivant l'arrêt du traitement a été moins rapide dans le groupe traité par analogues de la GnRH.

Le principal effet indésirable des analogues de la GnRH est la carence estrogénique avec ses conséquences à court terme sur la qualité de vie et à long terme sur l'os. L'impact osseux des analogues de la GnRH dans cette indication précise reste à étudier. Dans l'étude de Carr [45] une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium a été observée dans le groupe recevant les analogues de la GnRH seuls. L'adjonction d'une *add back* thérapie permet de contre-balancer les effets à court et long terme des analogues de la GnRH, elle est recommandée au-delà de trois à six mois de traitement dans d'autres indications telles que le traitement médical des fibromes utérins (Afssaps 2004).

9. Recommandation n° 6

Seuls les traitements permettant une épilation prolongée doivent être proposés (Grade C) : électrolyse ou photoépilation.

Commentaires :

- le rasage, l'épilation chimique et mécanique doivent être prescrits sur le visage ;
- la décoloration est possible si l'hirsutisme est peu important ;
- l'intérêt de l'eflornithine (Vaniqa®), non remboursée, comme traitement d'appoint reste discuté (Coût/Évaluation au long cours).

La croissance du poil est un phénomène cyclique lent, nécessitant d'évaluer l'efficacité des traitements sur plusieurs mois, et d'utiliser en parallèle des traitements symptomatiques. Les

études sont néanmoins limitées dans le temps et dans le choix des produits.

L'épilation électrique (électrolyse) consiste à insérer une aiguille dans le follicule pileux puis d'y déclencher une décharge électrique qui détruit le bulbe germinatif. Ce traitement est efficace mais fastidieux, douloureux, coûteux. Il est donc réservé habituellement au traitement de l'hirsutisme du visage. Depuis 1995, se développe le traitement par photothermolyse (laser alexandrite, neodymium : yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG), et lasers ruby ou d'autres sources type IPL) où l'énergie suit le poil pigmenté et détruit les cellules papillaires du derme. L'utilisation de ce type de laser est contre-indiquée sur les peaux noires du fait du risque de brûlures cutanées, et semble surtout efficace en cas de peau claire et de poils foncés. Des effets secondaires à type de rougeur, d'hyper- ou d'hypopigmentation peuvent s'observer dans 15–25 % des cas. Plusieurs séances sont habituellement nécessaires, habituellement de plus en plus espacées.

Il existe des évidences, surtout basées sur des études non contrôlées ou sur le moyen terme (six mois) de l'efficacité de ces traitements locaux sur l'hirsutisme. Dans une étude rétrospective portant sur 242 patientes hirsutes recevant un à six traitements par laser sur quatre ans, il a été noté une réduction significative de la pilosité sur une période moyenne de huit mois, associée à une bonne tolérance (irritation locale transitoire) [49]. Une revue systématique de la littérature en 2006 identifiait 11 études randomisées contrôlées portant sur la photoépilation et incluant un total de 444 patientes [3]. Même si la méthodologie de ces études était critiquable, il en ressortait que l'épilation au laser était d'efficacité supérieure au placebo sur le long terme (neuf mois). Enfin, la photothermolyse semble plus efficace, moins douloureuse mais plus coûteuse que l'électrolyse [6].

L'eflornithine (Vaniqa®) est disponible depuis 2001 et plus récemment en Europe et en France (non remboursé). Il s'agit d'un topique ralentissant la croissance du poil, inhibiteur irréversible de la L-ornithine décarboxylase, enzyme essentielle à la synthèse des polyamines et à la division cellulaire, modulée par les androgènes et nécessaire à la croissance du poil. La posologie est d'une application faciale deux fois par jour. L'effet sur réduction de la croissance du poil semble maximal en huit à 24 semaines. Deux études randomisées, multicentriques, en double insu contre placebo, chez 596 femmes ont montré une amélioration significative de l'hirsutisme chez 58 % des femmes dans le groupe traité contre 34 % dans le groupe placebo [50]. Ce traitement n'enlève pas les poils existants mais ralentit, prévient la repousse. L'effet est observable après deux mois d'utilisation mais est réversible à l'arrêt du traitement, au bout de deux mois en général. Les effets secondaires sont modérés (irritation, érythème...) et rares (10 % des cas). Il peut être utilisé comme traitement d'appoint entre les séances d'épilation électrique ou de laser [51,52]. Néanmoins, son intérêt, à la vue de son coût et de son efficacité réversible à l'arrêt, reste discuté.

10. Conclusion

L'hirsutisme est une pathologie fréquente, chronique et parfois invalidante dont la prise en charge s'est améliorée

avec l'utilisation conjointe de traitements médicamenteux et locaux.

Notre pratique repose souvent sur des études peu nombreuses et de faible niveau de preuve scientifique. De nouvelles études évaluant l'efficacité de ces traitements au long court, l'intérêt des associations de traitements, leur retentissement métabolique et leur conséquence éventuelle sur la morbidité cardiovasculaire chez des patientes les plus à risque (présentant un SOPK, une obésité, un hyper-insulinisme) semblent indispensables.

11. Version anglaise

Une version anglaise de cet article est disponible en ligne à l'adresse suivante : 10.1016/j.ando.2009.12.002.

Références

- [1] RotterdamESHRE/ASRM-Sponsored P.C.O.S. consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;(19):41–7.
- [2] Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000194.
- [3] Haedersdal M, Gotzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004684.
- [4] Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001125.
- [5] Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000194.
- [6] Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1153–60.
- [7] Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105–20.
- [8] Couzinat B, Le Strat N, Brailly Schaison G. Comparative effects of cyproterone acetate or a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1031–5.
- [9] Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007;39:85–95.
- [10] Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008;61:151–7.
- [11] Döring A, Fröhlich M, Löwel H, Koenig W. Third generation oral contraceptive use and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2004;172:281–6.
- [12] Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004;82:893–902.
- [13] Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006133.
- [14] Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:1202–8.
- [15] Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589–93.
- [16] Saeed R, Akram J, Changezi HU, Saeed M. Treatment of hirsutism in polycystic ovarian syndrome with Diane, 50 mcg ethinyl estradiol and 2 mg cyproterone acetate. *Specialist* 1993;9:109–12.
- [17] Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril* 1991;55:877–81.
- [18] Gregoriou O, Papadias K, Konidaris S, Bakalianou K, Salakos N, Vrachnis N, et al. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:220–3.
- [19] Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006;85:436–40.
- [20] Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception* 2003;67:349–53.
- [21] Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002;77:919–27.
- [22] Creatsas G, Koliopoulos CMastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Lipid profile. Ann N Y Acad Sci* 2000;900:245–52.
- [23] Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception* 2006;73:23–9.
- [24] Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:800–5.
- [25] Gökmen O, Senöz S, Güleklı B, İşık AZ. Comparison of four different treatment regimes in hirsutism related to polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:249–55.
- [26] Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89–94.
- [27] McLellan AR, Rentoul J, MacKie R, McInnes GT. Lack of effect of spironolactone on hair shaft diameter in hirsute females. *Postgrad Med J* 1989;65:459–62.
- [28] Serafini P, Lobo RA. The effects of spironolactone on adrenal steroidogenesis in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;44:595–9.
- [29] Epstein FH. Spironolactone and ACE inhibition in chronic renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:456–7.
- [30] Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:241–9.
- [31] Ibanez L, Jaramillo A, Ferrer Ade Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod* 2005;20:1833–6.
- [32] Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, et al. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3446–52.
- [33] Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995–1007.
- [34] Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:737–54.
- [35] Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta E, Sciuto A, et al. Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1995;64:299–306.
- [36] Lakryc EM, Motta EL, Soares Jr JM, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:57–63.
- [37] Sahin Y, Bayram F, Keleştimur F, Müderris I. Comparison of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1998;21:348–52.
- [38] Sahin Y, Dilber S, Keleştimur F. Comparison of Diane® 35 and Diane® 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:496–500.
- [39] Tartagni M, Schonauer LM, De Sallvia MA, Cicinelli E, De Pergola G, D'Addario V. Comparison of Diane® 35 and Diane® 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000;73:718–23.

- [40] Heiner JS, Greendale GA, Kawakami AK, Lapolt PS, Fisher M, Young D, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone agonist and a low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3412–8.
- [41] Rittmaster RS, Thompson DL. Effect of leuprolide and dexamethasone on hair growth and hormone levels in hirsute women: the relative importance of the ovary and the adrenal in the pathogenesis of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1096–102.
- [42] Andreyko JL, Monroe SE, Jaffe RB. Treatment of hirsutism with a gonadotropin-releasing hormone agonist (nafarelin). *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:854–9.
- [43] Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JK, Vale WW, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:897–903.
- [44] Steingold K, De Ziegler D, Cedars M, Meldrum DR, Lu JK, Judd HL, et al. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:773–8.
- [45] Carr BR, Breslau NA, Givens C, Byrd W, Barnett-Hamm C, Marshburn PB. Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1169–78.
- [46] Creatsas G, Hassan E, Deligeoroglou E, Tolis G, Aravantinos D. Treatment of polycystic ovarian disease during adolescence with ethinylestradiol/cyproterone acetate versus a D-Tr-6-LHRH analog. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;42:147–53.
- [47] Azziz R, Ochoa TM, Bradley Jr EL, Potter HD, Boots LR. Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive pills for the treatment of hirsutism: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3406–11.
- [48] Carmina E, Lobo RA. Gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism is as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission. *Hum Reprod* 1997;12:663–6.
- [49] Kopera D. Hair reduction: 48 months of experience with 800 nm diode laser. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:146–9.
- [50] Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:197–201.
- [51] Smith SR, Piacquadio DJ, Beger B, Littler C. Eflornithine cream combined with laser therapy in the management of unwanted facial hair growth in women: a randomized trial. *Dermatol Surg* 2006;32:1237–43.
- [52] Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:54–9.

Consensus de la Société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine
Rôle de la metformine dans le SOPK

Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome?

L. Duranteau^{a,*}, P. Lefevre^b, N. Jeandidier^c, T. Simon^d, S. Christin-Maitre^e

^a Service d'endocrinologie pédiatrique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

^b Service d'endocrinologie, hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier, France

^c Service d'endocrinologie, hospices civils, 67091 Strasbourg, France

^d Service de pharmacologie, URCEST, hôpital Saint-Antoine, 75571 Paris, France

^e Service d'endocrinologie, hôpital Saint-Antoine, 75571 Paris, France

Disponible sur Internet le 15 janvier 2010

Résumé

1. Il a été montré que la metformine est efficace pour améliorer les troubles du cycle à la dose de 1500 mg par jour.
 2. La metformine n'est pas suffisamment efficace pour traiter l'hyperandrogénie, quelle que soit la dose utilisée.
 3. La metformine ne doit pas être utilisée en première ligne dans le traitement de l'infertilité. Le citrate de clomiphène (cc) est le traitement de référence.
 4. Il n'est pas recommandé à l'heure actuelle d'utiliser la metformine en association avec le cc en seconde intention après le cc seul.
 5. La metformine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse chez les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), non diabétiques, pour prévenir le risque de diabète gestationnel.
 6. Il est recommandé d'arrêter la metformine dès le premier test de grossesse positif.
 7. Il est recommandé de prescrire de la metformine chez les femmes avec un SOPK, diabétiques, pour prévenir le risque cardiovasculaire, en seconde intention après les règles hygiénodietétiques.
 8. Il n'est pas recommandé d'utiliser la metformine chez les femmes avec SOPK et non diabétiques pour obtenir une perte de poids.
 9. Il n'est pas recommandé d'utiliser la metformine pour traiter les anomalies lipidiques chez les femmes avec SOPK.
 10. Une patiente avec un SOPK doit être testée à la recherche d'une hyperglycémie, quel que soit son poids, au moment du diagnostic et tous les deux à trois ans.
 11. Chez les femmes avec un SOPK non diabétiques mais avec des anomalies glucidiques (hyperglycémie à jeun non diabétique, intolérance aux hydrates de carbone), l'utilisation de la metformine apparaît justifiée si l'IMC est supérieur à 25.
- © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Metformine ; Syndrome des ovaires polykystiques

La metformine est une molécule extraite du lilas, qui fait partie de la famille des biguanides. Elle a été utilisée dès la fin des années 1970 dans le traitement du diabète de type 2. Elle a été secondairement reconnue aux États-Unis par la FDA, en 1994. Son autorisation de mise sur le marché (AMM) est à l'heure actuelle uniquement le traitement du diabète de type 2. Son principal mode d'action est d'améliorer l'insulinorésistance (IR). En effet, la metformine augmente la captation du glucose au niveau musculaire. De plus, au niveau hépatique, elle

active la voie des MAP kinases ce qui permet une diminution de la néoglucogénèse et une diminution de l'accumulation de lipides intra-hépatiques. Ainsi, elle permet d'améliorer la sensibilité hépatique à l'insuline. Sachant que dans le syndrome des ovaires micropolykystiques (SOPK), il existe une IR avec une hyperinsulinémie dans 50 à 70 % des cas, l'idée d'un traitement par metformine dans ce syndrome a été initialement émise en 1994 par Vélasquez et al. [1]. Les différentes indications de la metformine dans le cadre du SOPK sont potentiellement les troubles du cycle, l'hyperandrogénie, l'infertilité, le diabète gestationnel (DG) et la prévention du diabète de type 2 ainsi que du risque cardiovasculaire. Chacune de ces indications va être évaluée dans ce chapitre, en prenant en compte la méthodologie des différentes études.

DOI de l'article original : [10.1016/j.ando.2009.12.005](https://doi.org/10.1016/j.ando.2009.12.005).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lise.duranteau@cch.aphp.fr (L. Duranteau).

1. Troubles du cycle

Recommandation n° 1

Il a été montré que la metformine peut être efficace pour améliorer les troubles du cycle à la dose de 1500 mg par jour.

Commentaires : les troubles du cycles sont fréquents dans le SOPK puisque l'anovulation est un des critères du diagnostic de SOPK [2]. Plusieurs revues et méta-analyses ont rapporté l'impact de la metformine sur les troubles du cycle [3–5]. Le mécanisme permettant de régulariser les cycles passerait essentiellement par une amélioration de l'ovulation. Ces différents articles permettent de conclure que le niveau de preuve concernant l'impact de la metformine sur les troubles du cycle est faible. En effet, la majorité des études rapportées sont effectuées sur de faibles échantillons de patientes, en moyenne 20 adolescentes ou 20 femmes. De plus, les doses de metformine ont varié selon les études de 1000 à 2550 mg et les durées de traitement étaient courtes puisque les évaluations ont été réalisées suite à un traitement de quelques semaines, au maximum de 12 mois. Par ailleurs, beaucoup d'études ont été réalisées sans tirage au sort et sans comparaison à un traitement par placebo et les critères d'évaluation de la régularisation des cycles n'ont pas toujours été décrits précisément. En effet, dans plusieurs études, seule la notion d'amélioration de la fréquence des cycles sans intervalle entre les cycles a été retenue comme critère principal d'évaluation. Enfin, dans certaines études le nombre de patientes perdues de vue était important. L'étude réalisée par Tang et al. a inclus 143 femmes avec un SOPK et une obésité sévère [6]. Une amélioration a été constatée aussi bien chez les femmes traitées par metformine (52 %) que chez les femmes traitées par placebo, après six mois de suivi.

En résumé, une efficacité de la metformine a été rapportée dans environ 50 % des cas. Certaines études suggèrent que les femmes en surpoids pourraient plus bénéficier de la metformine que les femmes de poids normal pour régulariser les cycles. Cependant, cette donnée nécessite confirmation. Le point le plus important est qu'il n'existe pas d'étude comparative directe entre la metformine et les traitements par progestatifs qui restent, à l'heure actuelle, le traitement de référence pour régulariser les cycles. Par ailleurs, une méta-analyse a montré la moindre efficacité de la metformine par rapport à la pilule estroprogestative [7] dans cette indication. Au total, la prise de metformine ne peut être recommandée en première intention pour régulariser les cycles.

2. L'hyperandrogénie

Recommandation n° 2

Commentaires : L'hirsutisme est présent chez environ 75 % des patientes avec un SOPK. Il n'est pas corrélé directement au taux d'androgènes plasmatiques. En effet, son intensité varie, en particulier, en fonction de l'origine ethnique de la patiente. Les

La metformine n'est pas suffisamment efficace pour traiter l'hyperandrogénie, quelle que soit la dose utilisée.

autres signes d'hyperandrogénie comme l'alopécie, l'acné sont moins fréquents chez les patientes avec un SOPK, puisqu'ils sont présents chez environ 40 % d'entre elles.

En théorie, les effets favorables connus de la metformine sur l'hyperinsulinémie pourraient induire une diminution des taux circulants d'insuline et donc une diminution de la production d'androgènes par les cellules thécales ovariennes, cellules particulièrement sensibles à l'insuline. De plus, des études in vitro ont montré que la metformine pouvait induire une diminution de l'activité de l'enzyme CYP17, enzyme clé de la voie de synthèse des androgènes.

Cependant, ces données théoriques ou in vitro n'ont pas été confirmées par les études cliniques bien menées. En effet, Cosma et al. ont publié en 2008 une méta-analyse rapportant l'impact de la metformine dans l'hyperandrogénie [8]. Depuis, Palomba et al. ont actualisé ces données [5]. Le critère d'évaluation principal des différentes études était le score de Ferriman et Gallway. La synthèse de toutes les études ne montre globalement pas de différence statistiquement significative entre la metformine et la prise de placebo. Par ailleurs, plusieurs études comparant la metformine avec les traitements antiandrogéniques, de type flutamide, spironolactone ou acétate de cyprotérone ont montré une différence significative de l'hirsutisme en faveur des antiandrogènes [5]. De plus, la tolérance des traitements par metformine doit être prise en considération. Ce type de molécule induit fréquemment des troubles digestifs à type de diarrhée ou de nausées qui peuvent rendre la prise au long cours aléatoire.

En résumé, l'effet de la metformine sur l'hyperandrogénie est modeste. Il est nettement inférieur à celui des traitements estroprogestatifs et surtout des traitements par antiandrogènes. Au total, la metformine n'est pas indiquée dans le traitement de l'hyperandrogénie.

3. L'infertilité

Recommandation n° 3

La metformine ne doit pas être utilisée en première ligne dans le traitement de l'infertilité. Le citrate de clomiphène (CC) est le traitement de référence.

Recommandation n° 4

Commentaires : Le SOPK est la cause la plus fréquente d'infertilité par troubles du cycle. Jusque dans les années 1990, le traitement médical de première intention de l'anovulation, en dehors de la perte de poids, était le CC. En raison de la présence d'une IR chez de nombreuses patientes, l'utilisation de la metformine comme traitement d'infertilité a été ini-

Il n'est pas recommandé à l'heure actuelle d'utiliser la metformine en association avec le citrate de clomiphène en deuxième intention après le CC seul.

tiée. Les premières études ont généré beaucoup d'espoir. Ces données n'ont cependant pas été confirmées lors des études ultérieures.

Plusieurs études contre placebo, ont montré que la metformine seule augmente le taux d'ovulation chez les patientes avec un SOPK. Cependant, cette molécule permet d'obtenir un taux de grossesses inférieur à celui constaté suite à un traitement par le CC. Les deux études les plus importantes, comparant les deux molécules, sur un nombre élevé de patientes ont montré la faible efficacité de la metformine, en termes d'obtention de grossesses évolutives [9,10]. Une méta-analyse en 2008 a confirmé que la metformine seule permet une augmentation de l'ovulation avec un risque relatif (RR) de 2,94 mais n'augmente pas le taux de grossesses cliniques (RR 1,56) ni d'enfants vivants à la naissance (RR 0,44) [11].

Différentes études ont testé plusieurs associations de traitements avec de la metformine, comme traitement de l'infertilité. Les deux associations les plus couramment étudiées sont la metformine et le CC ou l'association de metformine avec les gonadotrophines. Les patientes recrutées pour participer à la majorité de ces études étaient des patientes dites résistantes au CC, c'est-à-dire n'ayant pas ovulé sous CC. Les différentes études bien menées ont montré une absence d'amélioration statistiquement significative du taux de grossesses sous traitement combiné par rapport au traitement par le CC seul [12]. Cependant, l'association de metformine et de CC a été suggérée lors des échecs de traitement par CC seul, en particulier aux États-Unis, en raison de son faible coût par rapport à un traitement par les gonadotrophines ou à la réalisation d'un *drilling*. De plus, le traitement par metformine induit un faible taux d'hyperstimulation et de grossesses multiples [11]. Ce type de traitement ne peut être qu'un traitement « d'attente » et ne peut être conseillé en cas de désir de grossesse rapide. De plus une étude versus placebo suggère que les modifications du style de vie pendant six mois chez les femmes obèses sont plus efficaces que la metformine sur la régularisation des cycles et donc sur la fertilité [6]. Une étude récente montre que les modifications du style de vie, à type de régime hypocalorique avec 500 calories de moins par rapport à l'apport habituel et 30 minutes d'exercice trois à cinq fois par semaine sont plus efficaces que les traitements médicaux inducteurs de l'ovulation, chez les femmes avec un SOPK vis-à-vis du taux de grossesse [13].

Différentes études ont essayé de déterminer le profil de patientes répondeuses à la metformine pour rétablir l'ovulation. En effet, selon les différentes études, le traitement est efficace soit chez les femmes avec une spanioménorrhée moins sévère et des taux élevés d'insuline [14], soit chez les femmes avec un e IR sévère [15], soit chez les femmes de plus de 28 ans

avec un rapport taille/hanche élevé [12]. Fleming et al. n'ont retrouvé aucun des critères précédents [16]. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de critère clinique ou biologique pour prédire une réponse positive à la metformine. Legro et al. ont suggéré qu'il existerait des critères génétiques de réponse au traitement. En effet, les femmes porteuses d'un polymorphisme du gène *STK11*, une enzyme de la famille des kinases répondraient mieux au traitement par la metformine [17]. Cette enzyme est impliquée dans l'action de la metformine, elle est exprimée dans le foie. Ces données génotypiques ont été établies sur un sous-groupe de patientes de l'étude américaine PPCOS pour *Pregnancy in PCOS* [9]. Elles nécessitent d'être confirmées dans d'autres populations de patientes.

Certains groupes ont évalué l'effet de la metformine avant et pendant les techniques de fécondation in vitro (FIV). Tso et al. ont publié en 2009 une revue Cochrane qui ne montre pas de bénéfice à administrer de la metformine avant et/ou pendant une FIV ou une ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) [18]. Cette molécule n'améliore pas le taux de succès de ces techniques de procréation médicalement assistée.

Certaines études ont suggéré une efficacité potentielle de la metformine dans les traitements d'infertilité en raison d'une diminution possible du taux de fausse-couche spontanées (FCS). En effet, il est connu que le risque de fausse couche spontanée (FCS) est plus élevé chez les patientes avec un SOPK que dans la population générale puisqu'il atteint environ un taux de 25–30 % par rapport à un taux de 15 % dans la population générale. Aucune étude animale n'a montré de tératogénicité ou d'effets secondaires toxiques sur le fœtus lorsque la molécule est administrée pendant la grossesse. Une méta-analyse n'a pas identifié d'effets potentiellement néfastes dans l'espèce humaine [19]. Cependant, Palomba et al. ont publié récemment une méta-analyse montrant l'absence d'efficacité de la metformine sur le taux de FCS lorsque la molécule est prescrite avant le début de la grossesse [20].

En l'absence de données supplémentaires, la metformine ne peut être conseillée en première ni en deuxième intention dans le traitement de l'infertilité de la femme avec un SOPK.

4. La prévention de la survenue et le traitement du diabète gestationnel chez la femme enceinte avec un SOPK

Recommandation n° 5

La metformine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse chez les femmes avec SOPK, non diabétiques, pour prévenir le risque de diabète gestationnel (DG).

Il est recommandé d'arrêter la metformine dès le premier test de grossesse positif.

Commentaires : durant la grossesse, l'IR tissulaire est augmentée par les hormones placentaires et l'augmentation de l'insulinosécrétion vient physiologiquement com-

penser cette IR. Chez les femmes avec un SOPK, cette IR s'ajoute à l'IR du syndrome et à celle de l'obésité fréquente pouvant conduire à l'hyperglycémie maternelle et à une augmentation du DG. La fréquence du DG est plus élevée chez les femmes avec un SOPK que chez les femmes de la population générale puisque le DG survient chez 20 à 40 % des femmes avec un SOPK, avec un *odd ratio* à 2,89 (IC 1,68–4,98) [21]. Deux questions se posent : peut-on prévenir ce risque de survenue du DG par la metformine et peut-on traiter le DG de ces femmes, lorsqu'il est déclaré, par de la metformine ? En fonction des réponses, il devrait être possible de répondre à la question : à quelle date faut-il arrêter la metformine chez une patiente avec un SOPK enceinte ?

Classiquement, les antidiabétiques oraux sont contre-indiqués durant la grossesse. Cependant, de nombreux travaux récents soulignent la sécurité d'emploi de la metformine et son efficacité potentielle dans la réduction du risque de DG [22]. Chez les femmes connues en prégravidique comme diabétiques, certains auteurs incluent même la metformine dans leurs recommandations de prise en charge des femmes enceintes [23]. Plusieurs essais randomisés ont été réalisés sur l'intérêt de la metformine sur le risque de DG mais peu ont été conduits uniquement chez les femmes avec SOPK. Les femmes prenant la metformine faisaient moins de complications sévères [24]. De plus, une étude récente randomisée ne montre pas de diminution de survenue du DG [25]. À l'heure actuelle, il existe peu d'études contre placebo, avec un tirage au sort pour recommander l'utilisation de la metformine pour diminuer la survenue du DG, chez les femmes avec un SOPK.

Quelques études ont été publiées ces dernières années, utilisant la metformine dans le traitement du DG. La plus grande étude conclut à une sécurité et une non-infériorité de l'utilisation de la metformine par rapport à l'insulinothérapie chez des femmes nécessitant classiquement le recours à l'insuline au cours du DG avec une meilleure acceptabilité de la metformine [26]. Dans cette étude, le traitement a été débuté entre 20 et 33 semaines de grossesse. La metformine traverse le placenta et peut en théorie affecter la physiologie fœtale. Il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve formelle vis-à-vis de l'inocuité de la metformine sur le déroulement de la grossesse. L'arrêt de la metformine au moment du diagnostic de grossesse semble raisonnable. Des études prospectives sont nécessaires avant de recommander la metformine pendant la grossesse.

5. Prévention du diabète de type 2 et du risque cardiovasculaire

Recommandation n° 6

Il est recommandé de prescrire de la metformine chez les femmes avec un SOPK, diabétiques, pour prévenir le risque cardiovasculaire, en deuxième intention après les règles hygiéno-diététiques.

Commentaires : l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes avec un SOPK a été discuté ces dernières années. En effet, ces patientes présentent souvent plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire : l'IR, voire le diabète de type 2, la dyslipidémie, le surpoids ou l'obésité et l'hypertension. De plus, une augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne et des plaques coronaires ainsi que des anomalies de la fonction endothéliale ont été identifiées dans différents groupes de patientes. Cependant, certaines études épidémiologiques ne confirmaient pas l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patientes avec un SOPK. Depuis, une analyse publiée en 2009 reprenant les dernières études a confirmé une augmentation de ce risque cardiovasculaire [27]. Les discordances sont probablement expliquées par le fait que selon le phénotype du SOPK, le risque cardiovasculaire des patientes est différent [28].

Pour la prévention du risque cardiovasculaire, les seules données disponibles sont basées sur l'extrapolation des données de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Dans cette étude, il a été montré que la metformine était capable de réduire le risque de macroangiopathie chez des patients diabétiques. Un suivi, dix ans après la fin de l'étude, a montré une persistance de l'effet bénéfique de la metformine [29]. Ainsi, chez des patientes avec un SOPK et déjà diabétiques, la prescription de la metformine est particulièrement indiquée.

Pour la prévention du diabète de type 2, il est montré que la metformine est capable de ralentir la survenue du diabète de type 2. Cette affirmation découle d'études qui ont inclus probablement des femmes avec un SOPK mais ces études n'ont pas donné les résultats spécifiques pour le sous-groupe des patientes avec un SOPK. La principale étude, le « Diabetes Prevention Trial » a inclus 3234 patients, hommes et femmes, qui étaient à risque de survenue d'un diabète de type 2. Après tirage au sort, les patients ont été répartis en trois groupes : metformine (1700 mg/j), modifications du style de vie ou prise en charge classique [30]. La durée moyenne de suivi était de 2,8 ans. Une diminution de 31 % de risque de survenue du diabète a été constatée dans le groupe traité par metformine par rapport à la prise en charge classique. Il est à noter que le bénéfice de l'activité physique et du régime alimentaire a été de 58 %. Le rapport coût/bénéfice de ces mesures a été évalué. Il est tout à fait favorable en faveur de la metformine. Suite à plusieurs études, les recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) en 2009 sont de prescrire de la metformine, en plus des mesures hygiéno-diététiques chez des adultes ayant un risque élevé de diabète, lorsqu'ils ont une obésité et un âge inférieur à 60 ans [31]. Pour le groupe des femmes avec un SOPK, une étude rétrospective sur une durée de 43 mois a été publiée en 2007 [32]. Elle suggère que la metformine pourrait effectivement diminuer la survenue d'une hyperglycémie, voire d'un diabète. Sachant que l'IR des femmes avec un SOPK est identique à celle des femmes diabétiques sans SOPK, le concept d'un traitement par metformine semble logique. Cependant, il n'existe pas d'étude prospective démontrant un bénéfice métabolique au long cours. Il est à noter que la metformine ne possède pas d'effet persistant à l'arrêt du traitement.

Recommandation n° 7

Il n'est pas recommandé d'utiliser la metformine chez les femmes avec SOPK et non diabétiques pour obtenir une perte de poids.

Il n'est pas recommandé d'utiliser la metformine pour traiter les anomalies lipidiques chez les femmes avec SOPK.

Commentaires : pour prévenir la survenue du diabète de type 2 et diminuer le risque cardiovasculaire, une perte de poids est souhaitable chez de nombreuses patientes avec un SOPK car elles présentent un surpoids, voire une obésité. Les résultats des études sont discordants. La méta-analyse de Lord a montré que l'impact de la metformine sur le poids était non significative [4]. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la prise de metformine ne modifiait pas le rapport taille sur hanche.

Sur le plan métabolique, la metformine améliore de manière très modérée le LDL cholestérol mais ne peut être considéré comme un hypolipémiant [5].

Recommandation n° 8

Une patiente avec un SOPK doit être testée à la recherche d'une hyperglycémie, quel que soit son poids, au moment du diagnostic et tous les deux à trois ans.

Chez les femmes avec un SOPK non diabétiques mais avec des anomalies glucidiques (hyperglycémie à jeun non diabétique, intolérance aux hydrates de carbone), l'utilisation de la metformine apparaît justifiée si l'IMC est supérieur à 25.

Commentaires : le risque d'hyperglycémie postprandiale et de diabète de type 2 est élevé chez les patientes avec un SOPK. Ainsi, la prise en charge de ces patientes nécessite une recherche d'anomalies glucidiques. La Société américaine « Androgen Excess and PCOS Society » recommande la réalisation d'une hyperglycémie provoquée orale au moment du diagnostic puis tous les deux ans, chez toutes les femmes avec un SOPK. Pour l'ADA, le dépistage à la recherche d'une intolérance au glucose ou d'un diabète doit se faire systématiquement chez tous les adultes avec un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ et qui possèdent au moins un facteur de risque supplémentaire de diabète [31]. Le SOPK fait partie de cette liste de facteurs de risque. Les principaux autres facteurs sont la sédentarité, un parent du premier degré avec un diabète, les femmes avec un antécédent de DG ou un enfant de poids de naissance supérieur à quatre kilogrammes, une hypertension artérielle. Un examen normal nécessite un contrôle trois ans plus tard [31].

Cependant, l'utilisation systématique de la metformine au long cours ne peut être recommandée à l'heure actuelle chez toutes les femmes avec un SOPK, vu l'absence de preuve formelle. En revanche, la metformine est recommandée en cas d'obésité et/ou d'anomalies glucidiques.

En conclusion, metformine ou pas metformine chez les patientes avec un SOPK ? Son effet « magique » évoqué au début des années 2000, est en train de se rétrécir, voire de disparaître, surtout dans les traitements d'infertilité. En effet, cette molécule ne permet pas d'obtenir une perte de poids, elle régularise les cycles mais moins bien que les progestatifs. Elle améliore l'hyperandrogénie mais de manière moins efficace que les contraceptifs estroprogestatifs ou les antiandrogènes. Dans les traitements d'infertilité, elle est moins efficace que le CC, lors d'un premier traitement. En deuxième intention, en association avec le CC, son efficacité reste faible. Le phénotype ou le génotype des patientes pouvant en bénéficier, reste à préciser. La metformine n'a pas de perspective lors des tentatives de FIV et ne diminue pas la survenue de fausse-couche. En revanche, son indication très probable est la prévention de la survenue d'un diabète de type 2 et son indication indiscutable est la présence de troubles glycémiques. En prévention cardiovasculaire, en particulier chez les sujets obèses elle présente probablement de nombreux avantages. Cependant, la plupart des résultats disponibles à l'heure actuelle sont extrapolés, et non obtenus sur des groupes de femmes avec un SOPK. Il manque encore des preuves !

6. Version anglaise

Une version anglaise de cet article est disponible en ligne à l'adresse suivante : 10.1016/j.ando.2009.12.005.

Références

- [1] Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647–56.
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.
- [3] De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633–67.
- [4] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003053.
- [5] Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2009;30: 1–50.
- [6] Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized placebo-controlled, double-blind multicenter study. *Hum Reprod* 2006;21:80–9.
- [7] Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitizing drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005552.
- [8] Cosma M, Swiglio BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1135–42.
- [9] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551–66.
- [10] Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus

- placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomized double blind clinical trial. *Br Med J* 2006;332:1461–2.
- [11] Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Uses of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:959–68.
- [12] Moll E, Korevaar JC, Bossuyt PMM, van der Veen F. Does adding metformin to clomiphene citrate lead to a higher pregnancy rate in a subset of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:1830–4.
- [13] Karimzadeh M, Javedani M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformine, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009 epub ahead of print.
- [14] Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6 month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139–46.
- [15] Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, et al. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:946–52.
- [16] Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:569–74.
- [17] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Reproductive Medicine network Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:792–800.
- [18] Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006105.
- [19] Koren G, Gilbert C, Valois M. Metformine use during the first trimester of pregnancy: is it safe? *Can Fam Physician* 2006;52:171–2.
- [20] Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Preconceptional effects of metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Fertil Steril* 2008 epub ahead of print.
- [21] Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papanikolaou I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril* 2009;92:667–77.
- [22] Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:625–34.
- [23] Guideline Development Group Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 714–717.
- [24] Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Faugner KJ, Ramundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004;19:1734–40.
- [25] Fougner KJ, Vanky E, Carlsen SM. Metformin has no major effects on glucose homeostasis in pregnant women with PCOS: results of a randomized double-blind study *Scand. J Clin Lab Invest* 2008;24:1–6.
- [26] Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MIG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.
- [27] Rizzo M, Berneis K, Spinis G, Rini GB, Carmina E. Long-term consequence of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk. *Fertil Steril* 2009;91:1563–7.
- [28] Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profile. *Fertil Steril* 2009 epub ahead of print.
- [29] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
- [30] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
- [31] American Diabetes Association Standards for medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32:13–61.
- [32] Sharma ST, Wickham III EP, Nestler JE. Changes in glucose tolerance with metformin treatment in polycystic ovary syndrome: a retrospective analysis. *Endocr Pract* 2007;13:373–9.