

Quel est l'effet des interventions pour la perte de poids sur les symptômes et les marqueurs biologiques du syndrome de l'ovaire polykystique ?

Référence

Scragg J, Hobson A, Willis L, et al. Effect of weight loss interventions on the symptomatic burden and biomarkers of polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2024;177:1664-74. DOI: 10.7326/M23-3179

Analyse de

Beatriz Rodríguez-Viña Polanco, médecin généraliste. Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les adultes présentant un syndrome de l'ovaire polykystique (SOPK), quel impact ont les interventions orientées sur la perte de poids (changements dans le comportement alimentaire ou l'activité physique, pharmacothérapie, chirurgie bariatrique ou une combinaison d'elles), comparées avec absence d'intervention (placebo), interventions habituelles dans le SOPK (metformine, contraception orale, recommandations standard) ou interventions de basse intensité (recommandations standard sans soutien additionnel), sur les marqueurs métaboliques, hormonaux et gynécologiques du SOPK ?

Contexte

Le syndrome de l'ovaire polykystique (SOPK) touche 10% à 13% de femmes (1) et au moins 50% d'entre elles présentent un surpoids ou une obésité. Ces dernières présentent de moins bons résultats métaboliques, hormonaux et reproductifs (2). Les symptômes les plus liés au SOPK sont les cycles anovulatoires, les cycles menstruels irréguliers et l'hyperandrogénisme (1-3). Le BMI, la qualité de vie, et la satisfaction avec le traitement sont considérés comme marqueurs importants dans le suivi du SOPK par les groupes internationaux d'intervenants qui émettent des recommandations (2). Ces recommandations s'appuient sur des revues systématiques d'études cas-témoins ou de cohorte, mais pas sur des essais cliniques (4). Bien que la perte de poids soit une recommandation habituelle dans les guides de pratique clinique pour cette pathologie, aucune revue n'a considéré tous les types d'interventions pour réduction du poids ni analysé un large éventail de symptômes et marqueurs cliniquement significatifs (2).

Sans se référer spécifiquement aux adultes diagnostiqués de SOPK, Minerva a déjà analysé des interventions visant à la perte de poids chez les adultes non diabétiques : dans une analyse de 2023, Minerva conclut que chez les adultes avec BMI > 25, les interventions intensives relatives au mode de vie qui sont proposées dans la pratique de première ligne peuvent conduire à une perte de poids à un an, limitée mais statistiquement significative. En 2022, une analyse de Minerva d'une étude clinique randomisée en double-aveugle de bonne qualité méthodologique a montré que le sémaglutide, un agoniste du GLP-1, permet d'obtenir, en association avec des mesures diététiques et de l'exercice, une réduction significative du poids après 68 semaines de traitement chez les adultes en surpoids avec comorbidités liées au poids ou obèses et sans diabète sucré (5-8).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique de RCTs et méta-analyse avec implication du public dans le projet.

Sources consultées

- MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, Cochrane, Web of Science, enregistrés jusqu'en juin 2024.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion :
 - RCTs d'interventions visant à réduire le poids des adultes diagnostiquées de SOPK
 - interventions sur les habitudes de vie = régime ou activité physique, traitement pharmacologique, chirurgie bariatrique
 - comparés à "soins habituels" = metformine, contraceptifs hormonaux, conseils standard, ou conseils sans soutien supplémentaire)
 - dans lesquels il y avait des données permettant de calculer le changement de poids et qui rapportaient au moins un symptôme ou marqueur biologique de SOPK
 - RCTs comparant également des interventions visant à réduire le poids de haute et basse intensité
- critères d'exclusion :
 - RCTs qui comparaient des interventions visant à réduire le poids de la même intensité (par exemple régimes qui comparaient le type de macronutriments avec même taux calorique)
- au total, 39 études (48 comparaisons) ont été incluses dans cette revue, dont 26 études (29 comparaisons) ont été incluses dans l'analyse principale ; les interventions évaluées comprenaient principalement des approches comportementales (12 comparaisons), des agonistes du récepteur du GLP-1 (9 comparaisons ; incluant les liraglutide, exénatide et beinaglutide), ainsi que d'autres traitements médicamenteux destinés à la perte de poids (8 comparaisons avec orlistat, sibutramine et rimonabant).

Population étudiée

- femmes diagnostiquées de SOPK comme défini dans chaque étude
- au total, 1624 participantes ont été randomisées pour les analyses primaires, dont 1529 ont été incluses dans les résultats ; pour les analyses secondaires, 2 696 participantes ont été randomisées, avec une contribution effective de 2 308 personnes.

Mesures de résultats

- critères de jugement primaires :
 - marqueurs biologiques et symptômes du SOPK :
 - résistance à l'insuline mesurée via HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance ; proinsuline à jeun $\times$ glycémie plasmatique à jeun) / 22,5) (9)
 - insuline à jeun
 - glycémie à jeun
 - testostérone totale
 - index d'androgènes libres (FAI) (testostérone totale/SHBG) $\times$ 100)
 - SHBG (sex hormone binding globulin)
 - LH
 - FSH
 - fréquence des menstruations
 - ovulation
 - acné
 - hirsutisme
 - qualité de vie
- les plus importants d'après les cliniciens et les patients consultés étant : la résistance à l'insuline (HOMA-IR), l'index d'androgènes libres (FAI) et la fréquence des menstruations
- critères de jugement secondaires :
 - effets indésirables
- extraction de la différence moyenne dans l'évolution des résultats entre les groupes et l'écart type qui l'accompagne
- méthodes statistiques : modèles à effets aléatoires, **ajustement Knapp-Hartung**, méta-régressions, analyses de sensibilité.

Résultats

- la différence moyenne (DM) de perte de poids en faveur des interventions est de -3,78 kg
- critères de jugement primaires :
 - HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) : les interventions pour la perte de poids sont associées à une plus grande réduction de la résistance à l'insuline (DM de -0,45 avec IC à 95% de -0,75 à -0,15 ; $I^2 = 24\%$)
 - indice des androgènes libres (FAI) : les interventions pour la perte de poids sont associées à une plus grande réduction de androgènes libres (DM de -2,03 avec IC à 95% de -3,0 à -1,07 ; $I^2 = 48\%$)
 - fréquence menstruelle : les interventions pour la perte de poids sont associées à une augmentation de la fréquence menstruelle de 2,64 avec IC à 95% de 0,65 à 4,63 ; $I^2 = 43\%$
 - insuline à jeun : les interventions pour la perte de poids sont associées à une plus grande réduction de -1,28 mIU/l (de -2,24 à -0,31)
 - testostérone libre : les interventions pour la perte de poids sont associées à une plus grande réduction de -0,16 nmol/l (de -0,26 à -0,05)
 - SHBG de 7,46 nmol/L (de 2,26 à 12,67)
 - pas d'évidence pour des changements significatifs sur la glycémie à jeun , les autres hormones sexuelles : FSH, LH, LH : FSH, l'hirsutisme et la qualité de vie liée au SOPK
 - pas de données suffisantes sur l'ovulation et l'acné
- critères de jugement secondaires :
 - pas de données disponibles ; les auteurs établissent que les effets indésirables étaient plus fréquents dans les groupes d'intervention qui incluent des médicaments (principalement symptômes gastro-intestinaux : nausées, diarrhée ou vomissements).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que « les interventions qui visent la perte de poids sont associées à des améliorations de certaines caractéristiques importantes du syndrome de l'ovaire polykystique et devraient être considérées comme une option de traitement de routine chez les patientes atteintes du SOPK ».

Financement de l'étude

National Institute for Health and Care Research (NIHR), School of Primary Care Health Sciences.

Conflit d'intérêts des auteurs

Pas de données trouvées.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

La revue systématique montre une méthodologie solide dans sa conduite, avec des efforts pour minimiser les biais à toutes les étapes. Le protocole de recherche a suivi les guides PRISMA pour les révisions systématiques. La stratégie de recherche a été exhaustive. La stratégie de recherche a été développée par un bibliothécaire expérimenté, et toutes les langues et pays étaient inclus. Des recherches manuelles ont été effectuées dans les bases de données pour identifier d'autres études pertinentes. La sélection des études et l'extraction des données ont été réalisées indépendamment par deux examinateurs, avec résolution des désaccords par discussion ou intervention d'un troisième réviseur. L'utilisation de **Covidence** pour ce processus renforce également la systématique. Une évaluation du risque de biais a été réalisée en utilisant l'outil RoB 2. Parmi les comparaisons incluses, 13 présentaient un risque de biais élevé, 12 un risque modéré, et 4 un risque faible. Les détails sur les domaines spécifiques du risque de biais (par exemple, attrition ou randomisation) ne sont pas accessibles dans le texte principal de l'article, mais sont disponibles dans les suppléments, auxquels l'accès était limité. Des méta-analyses ont été réalisées pour les résultats qui étaient disponibles au moins dans deux RCTs. Une méta analyse primaire (comparant des interventions de plus grande intensité avec celles de moindre intensité dans des groupes qui utilisaient les mêmes traitements standard pharmacologiques) et secondaire (avec des différences dans le traitement standard pharmacologique) ont été réalisées. Des analyses de sensibilité ont été conduites, excluant des analyses avec un risque de biais élevé. L'hétérogénéité statistique a été évaluée via le test I^2 et des modèles à effets aléatoires

ont été utilisés lorsqu'une hétérogénéité substantielle entre les études a été constatée. De plus, des analyses de sous-groupes avec méta-régressions ont été réalisées en cas d'hétérogénéité importante. Les résultats ont été priorisés en fonction des conversations avec patients et conseillers. Ce projet a été réalisé en collaboration avec des conseillers spécialisés dans la participation des patientes et du public. Trente-six femmes atteintes du SOPK ont été consultées tout au long du processus. Leurs témoignages ont permis de définir les priorités de la revue, notamment les symptômes liés aux menstruations, à l'hirsutisme, à la qualité de vie et au bien-être. Elles ont également souligné le manque d'informations sur l'impact de la perte de poids sur ces aspects. Enfin, elles ont insisté sur l'importance d'un langage centré sur les femmes, ce qui a été pris en compte dans la présentation des résultats et dans la description des participantes aux essais, où un langage genré a été utilisé conformément aux critères d'inclusion. Le HOMA-IR, l'insuline à jeun et le FAI ont été jugés comme présentant un niveau de preuve élevé ; la glycémie à jeun, la testostérone, la SHBG, la LH, la FSH et la fréquence menstruelle ont été jugées comme présentant un niveau de preuve modéré ; le rapport LH:FSH, l'hirsutisme et la qualité de vie ont été jugés comme présentant un niveau de preuve très faible. Le système GRADE a été utilisé pour définir les niveaux de preuves. Des graphiques en entonnoir ont été réalisés avec recherche d'asymétrie pour détecter des biais de publication potentiels.

Evaluation des résultats

La question de recherche est clairement définie et est pertinente pour la médecine générale. La revue visait à clarifier une incertitude dans la littérature existante. Elle élargit des revues précédentes en incluant des RCTs qui analysent tout type de d'intervention sur le poids et leur impact sur des marqueurs cliniques et biologiques chez les patientes avec SOPK.

La revue regroupe diverses stratégies de perte de poids, mais pas toujours utiles pour le clinicien :

- analogues du GLP1 (liraglutide, exénatide et beaglutide) sont disponibles et peuvent être prescrites en médecine générale, mais souvent en collaboration avec un spécialiste ou en respectant des critères de remboursement spécifiques en Belgique. Le sémaglutide et le tirzépatide ne sont pas repris dans cette synthèse méthodique.
- l'orlistat est disponible mais non remboursé.
- la spécialité à base de sibutramine (Reductil®) a été retirée du marché belge le 25 janvier 2010, sur base d'une recommandation de l'Agence européenne des médicaments (EMA).
- la spécialité à base de rimonabant a également été rapidement retirée du marché en raison d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques.

Les comparateurs (soins habituels) sont extrapolables.

Il y a eu consultation de cliniciens et patientes pour déterminer la priorisation des critères de jugement choisis et leur présentation, ce qui augmente la pertinence des conclusions pour les cliniciens. Les auteurs mentionnent qu'il s'agit de la première revue à montrer une association entre les interventions pour la perte de poids et l'augmentation de la fréquence menstruelle, qui est étroitement liée à la fertilité, avec un grand impact sur la vie des femmes (2). Les autres résultats sont cohérents avec des études précédentes, sauf pour la glycémie à jeun qui n'est pas modifiée de façon statistiquement significative dans cette revue, peut-être parce que dans les comparateurs étaient inclus la metformine et des interventions de moindre intensité. L'étude ne fournit pas d'informations détaillées sur les effets indésirables ou les risques associés aux interventions de perte de poids étudiées. Les interventions comportementales sont généralement considérées comme ayant un profil de risque faible, tandis que la pharmacothérapie et surtout la chirurgie bariatrique comportent des risques plus élevés qui doivent être mis en balance avec les bénéfices attendus. Cependant, les résultats positifs sur plusieurs marqueurs du SOPK indiquent un bénéfice clinique significatif de ces interventions. Plusieurs difficultés sont à relever : compte tenu de la définition variable du SOPK, les auteurs ont utilisé les critères de diagnostic du SOPK présentés dans chaque étude. La principale limite rapportée par les auteurs est la grande hétérogénéité, qui n'a pas pu être éliminée en catégorisant les études en type d'intervention. Quand des analyses de sensibilité excluant les études à haut risque de biais ont été réalisées, les différences dans HOMA-IR, l'insuline à jeun et la fréquence menstruelle n'étaient plus statistiquement significatives. Cela indique une vulnérabilité. Bien que la revue ait tenté d'explorer l'hétérogénéité, certaines sources d'hétérogénéité demeurent inexpliquées, cela suggère que les effets de l'intervention varient considérablement, ce qui complique l'interprétation.

Le niveau de preuve est élevé uniquement pour la résistance à l'insuline, l'insuline à jeun et la mesure d'androgènes libres. Enfin, la majorité des études incluses dans la revue ont une durée inférieure à six mois. Cela restreint la capacité à évaluer les effets à long terme des interventions de perte de poids sur les symptômes du SOPK, et doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les interventions sur le poids sont un aspect essentiel de la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (1,3,10). Les femmes atteintes du SOPK ont un risque accru de maladies cardiovasculaires, et l'obésité est un facteur de risque bien documenté (11). Un accent est mis sur comment la surveillance du poids doit être effectuée de manière sensible et non stigmatisante (1). Les médecins doivent être particulièrement sensibles à la stigmatisation liée au poids, car les personnes atteintes de SOPK risquent de souffrir de dysmorphie corporelle ou de troubles alimentaires (1). Le soutien pour la perte de poids est inhabituel chez ces patientes et la perte de poids est difficile. Encourager à perdre du poids sans un soutien s'est montré inefficace (2). Les interventions sur le mode de vie, qu'il s'agisse d'exercice seul ou d'une combinaison de régime alimentaire, d'exercice et de stratégies comportementales, sont recommandées pour toutes les femmes atteintes du SOPK afin d'améliorer la santé métabolique, notamment l'adiposité centrale et le profil lipidique (1,3).

En présence d'embonpoint ou d'obésité, une perte de poids de 5% à 10% peut aider à atténuer la gravité des symptômes, y compris l'irrégularité des cycles menstruels, l'acné, l'hirsutisme et l'alopécie (1), la résistance à l'insuline et le taux de testostérone (2). Aucune recommandation n'a été formulée quant à un régime alimentaire ou un programme d'exercices spécifique pour le SOPK (1). Les médicaments anti-obésité, y compris le liraglutide, le sémaglutide et l'orlistat, peuvent être envisagés, en plus de l'intervention active sur le mode de vie, pour la gestion du poids plus élevé chez les adultes atteints du SOPK (1,3).

La chirurgie bariatrique/métabolique peut être envisagée pour améliorer la perte de poids, l'hypertension artérielle, le diabète (prévention et traitement), l'hirsutisme, les cycles menstruels irréguliers, l'ovulation et les taux de grossesse chez les femmes atteintes du SOPK. Le SOPK pourrait être considéré comme une indication à un seuil de BMI plus bas pour la chirurgie bariatrique/métabolique, de manière similaire à d'autres conditions métaboliques comme le diabète (1).

Conclusion de Minerva

Cette revue systématique avec méta-analyse montre que les interventions qui visent la perte de poids sont associées à des améliorations sur les symptômes et des marqueurs biologiques chez les femmes avec un SOPK, mais quand des analyses de sensibilité excluant les études à haut risque de biais ont été réalisées, les différences dans HOMA-IR, l'insuline à jeun et la fréquence menstruelle n'étaient plus statistiquement significatives. Les limites méthodologiques relevées telles qu'une proportion substantielle des études incluses présentant un risque de biais élevé ou incertain et certaines sources d'hétérogénéité demeurant inexpliquées suggèrent que les effets des interventions analysées varient considérablement. La majorité des études incluses dans la revue ont une durée inférieure à six mois ce qui restreint la capacité à évaluer les effets à long terme.

Références voir site web