

Introduction

Rappels bibliographiques

Matériel
&
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion
&
perspectives

Références bibliographiques

Annexes

RESUME

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'étiologie la plus fréquente des endocrinopathie chez des femmes en âge de procréer. Il rend compte de la majorité des cas d'hyperandrogénie et de troubles ovulatoires et donc d'infertilité d'origine endocrine.

Afin d'évaluer la prévalence de l'hyperandrogénie dans une population de femmes atteintes de SOPK, nous avons réalisé une étude prospective, rétrospective et comparative. Nous avons aussi constitué un deuxième groupe de femmes indemnes de toute pathologie.

Dans notre étude prospective qui a porté sur 50 SOPK (20 <âge< 49) et 20 patientes ainsi (22< âge< 35). Nous avons trouvé une prévalence d'hyperandrogénie de 69% des cas, associée à une hyperinsulinémie dans 70% ainsi qu'un syndrome métabolique dans 10% des cas de SOPK étudiés. De plus ; nos résultats montre que la majorité des patientes SOPK se caractérisent par un IMC élevée (>25) ; 24% en surpoids et 30% obèse.

L'obésité de type androïde estimé par le rapport RTH retrouvé chez 34% des femmes obèses atteintes du SOPK. Nous avons marqué la présence d'une hyper androgénie comme facteur principale chez les SOPK ainsi que des troubles du cycle retrouvées chez 74% de femmes présentant une obésité androïde. De plus , le syndrome métabolique , selon les critère NCEP-ATPIII, est présent au sein de la cohorte de nos patientes SOPK avec une prévalence de 10% .D'autre part, on remarqué que l'augmentation de l'IMC et l'obésité accentue l'hyperinsulinémie associée a l'insulinorésistance retrouvée chez 70% des patientes , ne semble pas être une répercussion métabolique liée au SOPK , mais plutôt au surpoids et a l'obésité patientes.

Mots clés : prévalence - hyperinsulinémie - insulinorésistance - hyperandrogénie - syndrome métabolique - obésité.

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common etiology of endocrine disorder in women of childbearing age. It reflects the majority of cases of hyperandrogenism and ovulatory disorders and thus endocrine origin of infertility.

To assess the prevalence of hyperandrogenism in a population of women with PCOS, we performed a prospective, retrospective and comparative. We also formed a second group of women free of any pathology.

In our prospective study of 50 PCOS part (20 <age <49) and groins 20 patients (22 <age <35). We found hyperandrogenism prevalence of 69% of the cases, with hyperinsulinemia in 70% and a metabolic syndrome in 10% of cases of PCOS studied. Furthermore ; our results show that the majority of PCOS patients are characterized by a high BMI (> 25); 24% overweight and 30% having an obese status.

Obesity android deviation estimated by WHR ratio found in 34% of obese women with PCOS. It was possible to highlight the presence of a hyper androgenicity as the main factor for PCOS as well as cycle disorders found in 74% of women with abdominal obesity. In addition, metabolic syndrome, according to NCEP-ATPIII criterion is present within the cohort of our PCOS patients with a prevalence of 10% .On the other hand, we noticed that the increase in BMI and obesity increases associated hyperinsulinemia has insulinorésistance found in 70% of patients do not seem to be a metabolic effect related to PCOS, but overweight and obesity in patients.

Keywords : *prevalence - hyperinsulinemia - insulin resistance - hyperandrogenism - metabolic syndrome - obesity .*

ملخص

متلازمة المبيض المتعدد الأكياس هي السبب الأكثر شيوعا لاضطراب الغدد الصماء لدى النساء في سن الإنجاب. وهو يعبر عن غالبية حالات فرط الأندروجينية واضطرابات التبويض وبالتالي أصل العقم من الغدد الصماء .

لتقييم مدى انتشار فرط الأندروجينية في عدد السكان من النساء مع متلازمة تكيس المبايض أجرينا دراسة احتمالية , استعدادية ومقارنة . قمنا أيضا بتشكيل مجموعة ثانية من النساء خالية من أي أمراض .

في دراستنا المستقبلية من 50 حالة (20 >العمر <49) فضلا عن 20 مريض (22 >العمر <35). لقد وجدنا انتشار فرط الأندروجينية من 69% من الحالات، مع فرط في 70% ومتلازمة التمثيل الغذائي في 10% من حالات متلازمة تكيس المبايض المدروسة. أكثر من ذلك؛ نتائجا تظهر أن غالبية مرضى متلازمة تكيس المبايض تتميز بارتفاع مؤشر كتلة الجسم (< 25)؛ 24% زيادة الوزن و 30% يعانون من السمنة المفرطة.

السمنة الاندروجينية حسب تقديرات مؤشر محيط خصر المرأة وجدت في 34% من النساء البدينات مع متلازمة تكيس المبايض. كان من الممكن تسليط الضوء على وجود فرط الاندروجينية باعتبارها العامل الرئيسي لمتلازمة تكيس المبايض، وكذلك الاضطرابات الدورية الشهرية وجدت في 74% من النساء يعانون من السمنة في منطقة البطن. وبالإضافة إلى ذلك، متلازمة الأيض، وفقا لمعيار NCEP-ATPIII موجودا ضمن فوج من المرضى متلازمة تكيس المبايض لدينا مع انتشار 10%. ومن ناحية أخرى، لاحظنا أن الزيادة في مؤشر كتلة الجسم و وقد وجدت فرط زيادة البدانة يرتبط بمقاومة الأنسولين في 70% من المرضى و ليس له تأثير على متلازمة تكيس المبايض ، ولكن زيادة الوزن والسمنة في المرضى.

الكلمات المفتاحية

انتشار - فرط - مقاومة الانسولين - فرط الأندروجينية - متلازمة التمثيل الغذائي - السمنة.

Abréviations

4-AAP : 4-amino anti pyrine.

4-CP : 4-chlorophénol.

AMH : hormone anti mùllérienne.

CE : Cholestérol estérase.

CHOD : Cholestérol oxydase.

CM : Chylomicrons.

CRP : C-Reactive protein.

CV : Cardiovasculaire.

EDTA : Ethylene-diamine-tetra-acétate.

GK : Glycérol Kinase.

GPO : Glycérol Phosphate Oxydase.

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène.

HDL : Lipoprotéine de haute densité.

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

IDL : Intermediate density lipoprotein.

IMC : Indice de masse corporelle.

Index HOMA-IR : Indice Homeostasis Model Assessment.

IR : insulín-résistance.

LDL : Low density lipoprotein.

LPL : Lipoprotein lipase.

NIH : National Institute of Health.

POD : Peroxydase.

RTH : Rapport taille/hanches.

SHGB : Sex Hormone Binding Globulin.

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques.

TG : Triglycerides.

TT : Tour de taille.

VLDL : Very low density lipoprotein.



Remerciements

A toute personne qui, en connaissant la valeur de la science, a connu la puissance et la grandeur de celui qui nous l'a apprise et à toute personne qui utilise la science pour le bien de l'humanité.

Nous tenons à remercier madame OULD KABILIAYA chef du service d'endocrinologie HCA qui nous a accueilli au sein de son laboratoire afin d'effectuer notre stage pratique.

Nous exprimons aussi notre gratitude et notre reconnaissance à notre promotrice madame MOUAS pour son aide et son orientation. Et surtout monsieur BESSAAD le responsable de notre spécialité.

Pour le membre jury,

Nous sommes infiniment reconnaissants d'avoir bien voulu accepter de participer au jury de soutenance de notre mémoire de fin d'étude.





Dédicaces

*Ce travail ne serait pas sans l'environnement dont j'ai
bénéficié, je remercie tous ceux qui m'ont soutenu,*

*Ma Mère que j'aime énormément et qui m'a appris la valeur
du savoir et de la science et qui m'a beaucoup soutenu,*

*Mon père qui m'a appris ce que c'est que la crainte de dieu,
et de tous faire pour le bon dieu et non pas pour les gens,
merci pour cette bonne éducation,*

Je vous aime mes chers parents,

*Mon frère, mon ami, mon trésor et mon bras droit
AbdelJalil je t'aime ma moitié,*

Mon grand frère Zakaria,

Ma chère Souhila, , pour l'amour et le soutien

Mouâad





Dédicaces

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie je dédie mon travail :

*A mes très chères respectueuse et magnifique parents
« mon père est mon idole ma mère ma flouer de vie »
Qui m'ont soutenu tout au long de ma vie.
Symbole de l'amour, mon cœur qui jamais oublier SAIDA*

A mes frères et mes sœurs

A ma Grand-Mère

A ma tante et son mari et sa petite famille

*Au quels je souhaite une vie pleine de bonheur et une
carrière pleine de gloire*

A KOBBI Housseyn mon intime

A MOUAAD mon binôme

zaki



Sommaire

Introduction.....	03
Rappels bibliographiques.....	04
I. L'appareil reproducteur femelle.....	04
I.1.1. Embryologie de l'appareil reproducteur.....	04
I.1.2. Structure de l'ovaire.....	05
I.1.2.1. Anatomie.....	05
I.1.2.2. Innervation-vascularisation.....	05
I.1.2.3. Morpho-histologie.....	05
I.2. Physiologie de la fonction ovarienne.....	05
I.2.1. Activité ovarienne.....	05
I.2.2. Folliculogenèse.....	06
I.2.2.1. Evolution folliculaire.....	06
I.2.2.2. Stades folliculaires.....	06
I.2.3. Stéroïdogenèse ovarienne.....	09
I.2.3.1. Biosynthèse des stéroïdes ovariens.....	09
I.2.3.1.1. Les androgènes.....	09
I.2.3.1.2. Biosynthèse des œstrogènes et de la progestérone.....	09
I.2.4. Régulation de la production des stéroïdes ovariens.....	10
I.2.4.1. La kisspeptine / GPR-54.....	10
I.2.4.2. La GnRH.....	10
I.2.4.3. Les gonadotrophines.....	11
I.2.4.4. Rétrocontrôle des hormones ovariennes sur l'axe gonadotrope.....	12
II. Physiopathologie de la fonction ovarienne.....	12
II.1. Le syndrome des ovaires polykystiques.....	13
II.1.1. Critères de diagnostic du SOPK.....	13
II.1.2. Aspect clinique.....	13
II.1.3. Aspect biologique.....	13
a- L'hyperandrogénie.....	13
b- Les troubles du cycle.....	15
c- Les troubles de la folliculogenèse.....	15
d- Les gonadotrophines.....	15
II.2. SOPK et métabolisme.....	16

II.2.1. L'obésité.....	16
II.2.2. Le niveau circulant d'insuline.....	17
II.2.2.1. L'insuline.....	17
II.2.2.2. L'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance.....	17
II.2.2.3. Le syndrome métabolique.....	18
II.2.2.4. Les adipokines.....	18
a- La leptine.....	18
b- La leptine et le SOPK.....	18
c- L'adiponectine et le SOPK.....	19
II.3. Prise en charge des patientes SOPK.....	21
Matériel et méthodes.....	22
I. Patientes.....	22
I.1. Critères de recrutement des patientes avec SOPK.....	22
I.1.1. Critères d'inclusion.....	22
I.1.2. Critères d'exclusion.....	23
I.1.3. Fiche de synthèse.....	23
I.2. Groupe de patientes saines.....	23
I.3. Données cliniques.....	23
I.3.1. Donnée anthropométriques.....	23
I.3.2. Le bilan biologique et hormonal.....	24
I.3.2.1. Bilan biochimique.....	24
I.3.2.2. Bilan hormonal.....	24
II. Méthodes.....	24
II.1. Données anthropométriques.....	24
II.2. Dosages biologiques.....	25
II.2.1. Prélèvement sanguin et conservation.....	25
II.2.2. Les lipides sanguins.....	25
II.2.2.1. Les triglycérides.....	25
II.2.2.2. Le cholestérol total.....	26
II.2.2.3. HDL-C.....	26
II.2.2.4. LDL-C.....	26
II.2.3. Le glucose sanguin.....	26
II.2.4. HGPO.....	27
II.2.5. La SHBG.....	27

II.2.6. La CRP.....	27
II.2.7. Index HOMA-IR.....	27
II.3. Dosages hormonaux.....	27
II.3.1. Principe du dosage RIA.....	27
II.3.2. Mode opératoire.....	28
II.4. Analyse statistique.....	29
Résultats.....	30
I. Analyse descriptive de l'échantillon des SOPK.....	30
I.1. Motif de consultation.....	30
I.2. Eléments des critères de Rotterdam.....	30
I.3. Caractéristiques anthropométriques des patientes	30
I.3.1. L'âge.....	30
I.3.2. L'IMC.....	30
I.3.3. Tour de taille.....	31
I.3.4. Rapport taille/hanches.....	31
I.3.5. Hirsutisme.....	31
I.3.6. Acné.....	31
I.3.7. Acanthosis nigricans.....	31
II. Bilan hormonal.....	32
II.1. Androgènes.....	32
II.1.1. Variation des taux de la testostérone totale.....	32
II.1.2. Variation des taux de la $\Delta 4$ androstenedione.....	32
II.1.3. Variation des taux de la SDHEA.....	33
II.2. Variation des taux d'insuline à jeun ($t=0$).....	34
II.3. Index HOMA.....	35
II.4. Variation des taux de gonadotrophines.....	35
II.4.1. Variation des taux de FSH.....	35
II.4.2. Variation des taux de LH.....	36
II.4.3. Variation du rapport LH/FSH.....	36
II.5. Variation des taux de la progestérone.....	37
II.6. Variation des taux d'œstradiol.....	37
II.7. Variation des taux de la 17-OHP.....	38
III. Bilan biologique.....	39
III.1. Variation du taux de la glycémie à jeun.....	39



III.2. Variation du taux de la glycémie à t=120.....	39
III.3. Variation de la SHBG.....	40
III.4. Lipidémie.....	41
III.5. Variation des taux de la CRP.....	42
IV. Syndrome métabolique.....	42
Discussion.....	45
Conclusion et perspectives.....	56
Références bibliographiques.....	58
Annexe.....	63



Liste des Figures

- Figure 1:** L'appareil reproducteur féminin en coupe frontale.....04
- Figure 2:** Schéma de la folliculogenèse.....08
- Figure 3:** Rôle de l'insuline, axe-hypothalamo-hypophysaire et ovarien.....12
- Figure 4:** Schéma du principe de dosage RIA.....28
- Figure 5:** répartitions des IMC du groupe SOPK.....31
- Figure 6:** Comparaison de la testostérone totale (nmol/l) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leur IMC.....32
- Figure 7:** Comparaison de la $\Delta 4$ androstenedione (ng/ml) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes des patientes atteintes de SOPK réparties selon leur IMC.....33
- Figure 8:** Comparaison de la SDHEA ($\mu\text{mol/l}$) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....34
- Figure 9:** Comparaison de l'insulinémie ($\mu\text{U/ml}$) ($t=0$) entre le groupe témoin (non atteint du SOPK) et le groupe de SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leur IMC.....34
- Figure 10:** Comparaison de la FSH (mU/ml)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....35
- Figure 11:** Comparaison de la LH (mU/ml)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....36
- Figure 12:** Comparaison de la Progestérone (ng/ml)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....37
- Figure 13:** Comparaison des oestrogènes (ng/ml)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....38
- Figure 14:** Comparaison de la 17-OHP (nmol/l)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....38

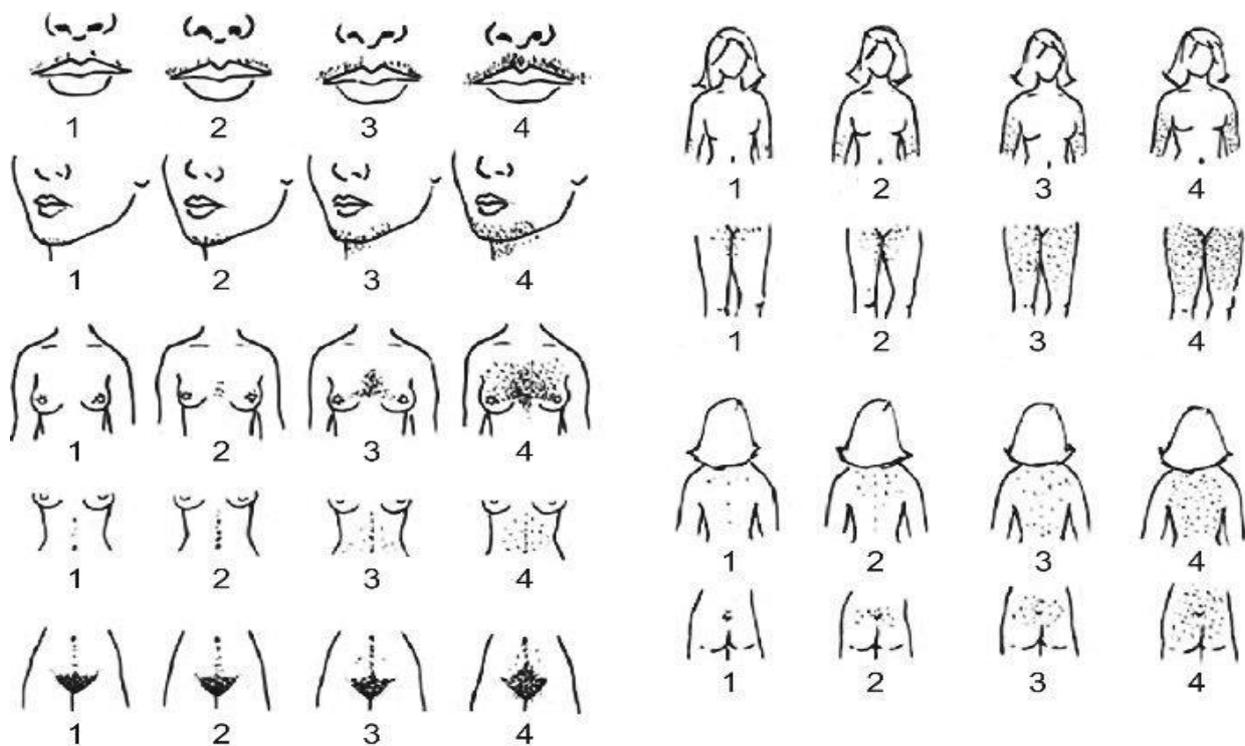
Figure 15: Comparaison de la glycémie à jeun (mmol/l)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....	39
Figure 16: Comparaison de l'HGPO à (t=120) (mmol/l)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....	40
Figure 17: Comparaison de la SHBG (nmol/l)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....	40
Figure 18: Comparaison de la CRP (mg/l)) chez le groupe témoin et le groupe SOPK ainsi qu'entre le groupe témoin et les groupes de patientes atteintes de SOPK répartis selon leurs IMC.....	42
Figure 19: répartition des patientes selon leur appartenance aux différentes organisations...	42
Figure 20: répartition des sujets atteints ou non du S.M.....	42

Liste des tableaux

Tableau I : Nombre de cellules germinales dans les ovaires avant, au moment et après la naissance chez la femme.....	07
Tableau II: Classes définissant la corpulence de l'individu.....	25
Tableau III: Récapitulatif du protocole opérationnel des dosages RIA des 9 hormones...29	
Tableau IV: Répartition des patientes en fonction des classes d'âge.....	30
Tableau V: Tableau représentant la répartition des effectifs des témoins (non atteint de SOPK) et des patientes SOPK réparties selon l'IMC.....	30
Tableau VI: Concentrations sériques moyennes de la testostérone.....	32
Tableau VII: concentrations sériques moyennes de la Δ 4 androstenedione.....	33
Tableau VIII : Concentrations sériques moyennes de la SDHEA.....	33
Tableau IX: concentration sériques moyennes de l'insulinémie à jeun (t=0).....	34
Tableau X: Valeurs moyenne du test d'insulino-résistance (index HOMA).....	35
Tableau XI: Concentrations sériques moyennes de la FSH.....	35
Tableau XII: Concentration sériques moyennes de la LH à t=0.....	36
Tableau XIII: Valeurs moyennes du rapport LH/FSH.....	36
Tableau XIV: Concentrations sériques moyennes de la progestérone.....	37
Tableau XV: Concentrations sériques moyennes des œstrogènes.....	37
Tableau XVI: Concentrations sériques moyennes de la 17-OHP.....	38
Tableau XVII: Valeurs moyennes de la glycémie à jeun.....	39
Tableau XVIII: Valeurs moyennes de la glycémie (t=120).....	39
Tableau XIX: Concentrations sériques moyennes de la SHBG.....	40
Tableau XX: moyennes et comparaison du profil lipidique et de l'acide urique chez les patientes témoins et SOPK : Test U de Mann-Whitney entre les témoins et les 3 classes d'IMC.....	41
Tableau XXI: Concentrations sériques moyennes de la CRP.....	42
Tableau XXII: Comparaison entre les différents paramètres analysés entre le groupe témoin et les patientes SOPK ainsi qu'entre les patientes SOPK : Test U de Mann-Whitney.....	43



Annexe n°1 : Hirsutisme chez une jeune femme au niveau du visage.



Annexe n°2 : score de l'hirsutisme selon Ferriman et Gallwey (CAPERA E., 2013)

Un score supérieur à 8 est pathologique

- De 8 – 16 : hirsutisme léger
- De 17 – 25 : hirsutisme modéré
- Plus de 25 : hirsutisme sévère



Annexe n°3 : Acanthosis nigricans au niveau de la nuque.

Annexe n°4 : Fiche de synthèse

Nom _____ Prénom _____ Age _____
Situation familiale _____ Origine _____ Niveau socio-économique _____
Poids de naissance _____ **Ménarche début** _____
Cycles réguliers Irréguliers Depuis _____ max _____ min _____
Abondance _____ Oligoménorrhée Polyménorrhée Dysménorrhée
Célibataire Mariée
Stérilité Grossesse Avortement
Diabète gestationnel HTA grossesse HTA Dyslipidémie

Antécédents familiaux :

SOPK Calvitie Hyperpilosité (frère, père)
Stérilité Diabète HTA
Dyslipidémie Obésité Maladies cardio-vasculaires
Poids _____ Taille _____ IMC _____ TT _____ TH _____ T/H _____
Acné _____ Séborrhée _____ Score hirsutisme _____
Galactorrhée _____ Acanthosis nigricans _____
Alopécie _____

Echographie ovarienne :

Mensuration des ovaires _____ Ovaire droit Ovaire gauche
Kyste : taille Nombre Volume
Stroma épais hypochogène Capsule épaisseur

Bilan hormonal :

FSH _____ LH _____ SHBG _____
TESTOSTERONE _____ Δ 4 androstenedione _____ SDHEA _____
OESTRADIOL _____ 17 OHP _____ PROGESTERONE _____

Cholestérol total _____ HDL _____ LDL _____ TG _____
CRP _____
Insulinémie _____ T0 _____
HGPO _____ T0 _____ T120 _____

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) représente l'un des désordres endocriniens le plus commun de la femme jeune. Depuis la première description par Stein et Leventhal en 1935, ce syndrome a, au fil des années, été défini de différentes façons. En 1990, la *National Institute of Health* (NIH) a établi des critères de diagnostic de ce trouble, fondé sur la présence d'hyperandrogénie et oligoanovulation chronique. (PASQUALI et GAMBINERI, 2006)

Depuis 2003, le consensus de Rotterdam a établi des critères additifs à ceux de NIH, comprenant, les oligoménorrhées, les aménorrhées, l'hyperandrogénie (clinique et/ ou biochimique) et la présence à l'échographie d'ovaires polykystiques. Selon les critères proposés par les deux institutions, et la latitude géographique de la population étudiée, la littérature rapporte une prévalence du SOPK chez les femmes en âge de procréer entre 6% et 8%, selon les critères du NIH, qui peut atteindre 20% selon les critères Rotterdam. Dans ces critères, il a été pris en compte de l'exclusion des autres causes d'hyperandrogénie, tel que l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hyperprolactinémie, et les tumeurs androgéno-sécrétoires. (SORENSEN, WISSING *et al.*, 2014)

En termes statistiques, nous ne disposons pas de chiffres concernant la prévalence de l'infertilité chez la femme Algérienne liée au SOPK, à l'exception de l'étude réalisée par Ould Kablia sur un effectif de 181 femmes basée sur les répercussions cardiovasculaires du SOPK. L'étiologie du SPOK est encore incertaine, mais des facteurs environnementaux et génétiques peuvent contribuer à la pathogenèse du SOPK. Il peut être expliqué par l'existence d'un cercle vicieux des perpétuels effets pathologiques, où un excès d'androgène favorise l'accumulation de graisse abdominale viscérale, cette disposition facilite une sécrétion accrue d'androgènes par les ovaires et/ou les glandes surrénales. En plus d'être associé à l'infertilité et l'obésité, le SOPK est également associé à un risque accru de développer un diabète de type 2, de résistance à l'insuline,

d'hypertension, de stress oxydatif, de dyslipidémie, ainsi que des maladies cardio-vasculaires (CV). (TORRE, FERNANDEZ *et al.*, 2007)

La résistance à l'insuline associée à l'hyperinsulinémie figurent parmi les caractéristiques communes du SOPK, cependant, elles ne constituent pas un critère de diagnostic de celui-ci, la résistance à l'insuline conduit à une hyperinsulinémie compensatrice avec divers effets sur le tissu adipeux et la production d'androgènes. La prévalence de la résistance à l'insuline chez les femmes atteintes de SOPK est importante jusqu'à atteindre les 70% (SORENSEN, WISSIN *et al.*, 2014). La problématique du SOPK dépasse le simple cadre de la gynécologie et constitue en fait un défi pour la médecine au sens large du terme :

- Quel est le lien entre le SOPK et l'hyperinsulinisme ?
- L'obésité a-t-elle un impact sur le syndrome des ovaires polykystiques ?

De ce fait, l'objectif de notre travail est une étude prospective, rétrospective et comparative consistant à déterminer entre le SOPK et divers paramètres anthropométriques, métaboliques et endocriniens comprenant les hormones de l'axe hypophyso-ovarien et la prévalence de l'hyperinsulinémie.

I. L'appareil de reproduction femelle

I.1. L'appareil reproducteur

Le système reproducteur de la femme (figure 1) est composé de deux ovaires, deux trompes utérines, d'un utérus, d'un vagin et d'une vulve.

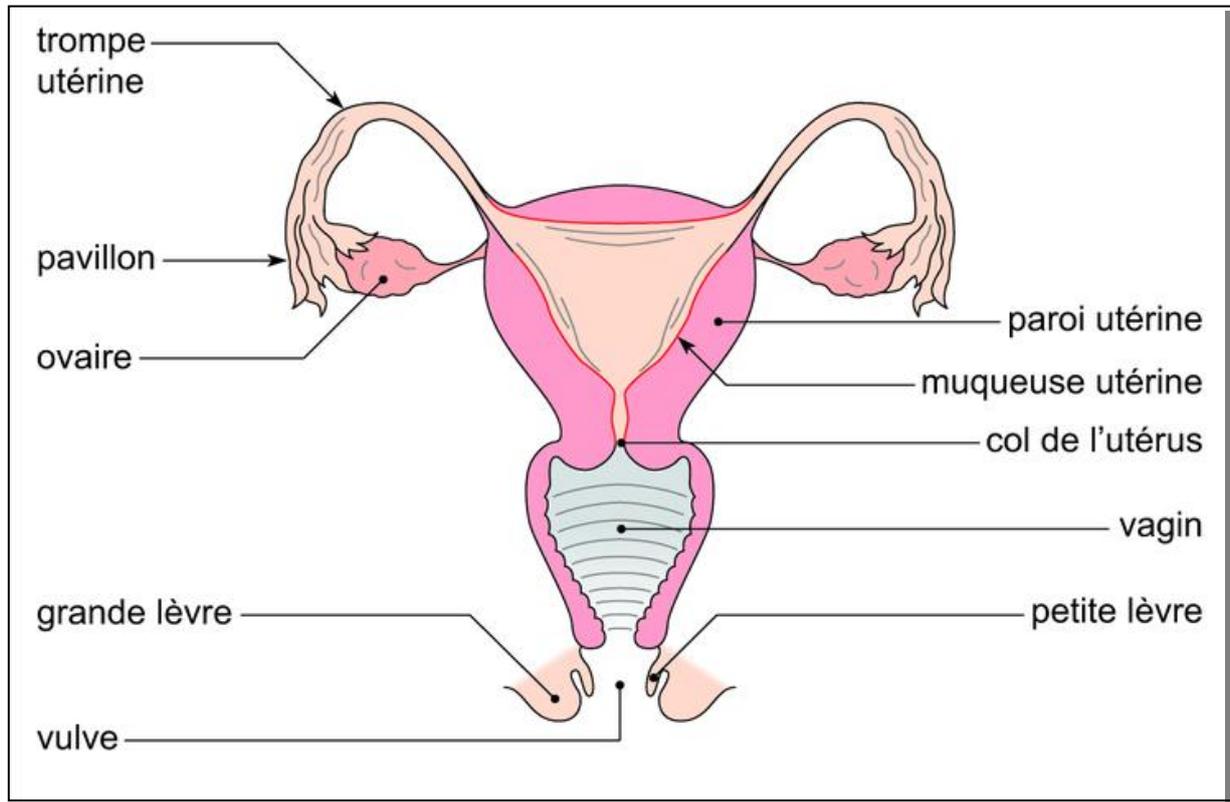


Figure 1 : L'appareil reproducteur féminin en coupe frontale(Web).

I.1.1. Embryologie de l'appareil reproducteur

Jusqu'à la 7^e semaine de la grossesse, les voies génitales, dérivées du mésoderme, sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe : les canaux de Wolff et les canaux de Müller.

Au cours de la 7^e semaine, en absence d'androgènes et d'AMH, les canaux de Wolff régressent et les conduits paramésonephrotiques sont stabilisés et donnent naissance aux futures trompes utérines, à l'utérus et à la partie supérieure du vagin. (CHAKROUN, 2012)

I.1.2. Structure de l'ovaire

I.1.2.1. Anatomie

Les organes reproducteurs féminins primaires, ou gonades, sont les deux ovaires. Chaque ovaire a une structure ovoïde dont la taille et la forme est semblable à celle d'une amande d'environ 3,5 cm de longueur, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Les ovaires sont situés dans des dépressions peu profondes, appelées fosses de l'ovaire, un de chaque côté de l'utérus, dans les parois latérales de la cavité pelvienne. Ils sont maintenus en place des ligaments péritonéaux. (ICD-O-3, 2000)

I.1.2.2. Innervation – vascularisation

L'innervation de l'ovaire est assurée par des fibres nerveuses sympathiques destinées aux vaisseaux sanguins mais se terminent également au niveau des cellules musculaires lisses du stroma périfolliculaire. (WEATHER, YOUNG *et al.*, 2001)

La vascularisation de l'ovaire est assurée par *l'artère utéro-ovarienne* et *l'artère utérine* qui se rejoignent au ligament large jusqu'au hile de l'ovaire où elles s'anastomosent. (EL OMRANI, 2001)

I.1.2.3. Morpho-histologie

Les ovaires sont recouverts à l'extérieur par une couche d'épithélium cubique simple appelé épithélium germinale qui constitue le péritoine viscéral enveloppant les ovaires. Sous cette couche, il existe une capsule de tissu conjonctif dense, *l'albuginée*. L'ovaire est divisé en un *cortex externe* et une *médulla interne*. Le corps de l'ovaire est formé de cellules fusiformes et de fines fibres de collagène dont l'ensemble constitue le *stroma ovarien*. Le cortex apparaît plus dense et granuleux en raison de la présence de nombreux follicules ovariens à divers stades de développement. (WEATHER, YOUNG *et al.*, 2001)

I.2. Physiologie de la fonction ovarienne

I.2.1. Activité ovarienne

L'ovaire exerce une double fonction :

- **Une fonction exocrine**, comprenant les différentes étapes de la folliculogénèse qui contribuent à la maturation des cellules germinales et

l'émission de l'ovocyte au cours du cycle œstral sous contrôle de la FSH. L'activité ovarienne au cours du cycle comporte quatre phases : la phase menstruelle qui marque le début de chaque cycle, la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale.

- **Une fonction endocrine**, qui permet par la voie de la stéroïdogenèse de synthétiser les hormones œstrogènes et progestérone, indispensables à la folliculogenèse, sous le contrôle respectif de la FSH et de la LH. (BEAUDEUX et DURAND, 2001)

I.2.2. Folliculogenèse

Chez les mammifères, la femelle naît avec un nombre fini de follicules, constituant la réserve folliculaire. Cette réserve est réglée à la naissance et représente le potentiel reproductif ainsi que la durée de vie reproductive d'une femelle. Ces follicules sont d'abord formés pendant les derniers stades de la vie fœtale chez l'homme. (HANNON et FLAWS, 2015)

Chacun des follicules contient un ovocyte ainsi qu'une cellule germinale femelle. De plus, on peut y observer des follicules post-ovulatoires de différents types appelés *corps jaunes*, *corpus albicans* et follicules *atrétiques*. (HANNON et FLAWS, 2015)

I.2.2.1. Evolution folliculaire

La phase folliculaire, qui dure de 12 à 16 jours, est marquée par le recrutement d'un follicule primordial dont la maturation conduit à devenir un follicule ovulatoire. Ce processus de recrutement, contrôlé entre autres par l'AMH, se déroule sur plusieurs mois en passant du follicule primordial au stade follicule secondaire. Le follicule continue sa croissance jusqu'à l'ovulation ou involue par atresie. (EL ORANI, 2011)

I.2.2.2. Stades folliculaires

a. Follicule primordial : centré par l'ovocyte I, est entouré de quelques cellules folliculaires endothéliformes. Habituellement localisé en périphérie de l'ovaire, il représente le stade folliculaire quiescent. L'ovocyte I, se trouve bloqué au stade diplotène de la prophase de sa première division méiotique par un polypeptide : l'OMI. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

Stock folliculaire	Nombre
Ovaire fœtal	2 millions
A la naissance	1 million
A la puberté	0,4 million
Follicules ovulatoires	400

Tableau I : Nombre de cellules germinales dans les ovaires avant, au moment et après la naissance chez la femme. (ALBERT, ANAHORY et al., 2015)

b. Follicule primaire : se caractérise par l'augmentation du volume de l'ovocyte et par l'agencement à la surface d'une couche régulière de cellules cubiques. C'est durant cette période que l'ovocyte synthétise et sécrète les glycoprotéines qui donneront naissance à la zone pellucide. Sur le plan physiologique, le follicule primaire est le témoin de la reprise d'activité de l'ovaire à la puberté. L'ovocyte I est toujours en prophase 1 et le noyau est à 2n chromosomes. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

c. Follicule secondaire : Il provient de l'évolution du follicule primaire sous l'effet de la FSH. Il montre une activité de divisions mitotiques intensives qui se manifeste par plusieurs couches de cellules de granulosa cubiques qui entourent, avec la zone pellucide, l'ovocyte I plus volumineux à 1n chromosome. Autour de la granulosa, les cellules de la thèque font leur apparition et possèdent alors des récepteurs à la LH et sont sécrétrices d'œstrogène. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

d. Follicule tertiaire ou cavitaire : Une cavité folliculaire ou antrum se forme, elle contient le liquide folliculaire qui repousse les cellules de la granulosa à la périphérie. L'ovocyte I se trouve suspendu dans la cavité par les cellules de la corona radiata. Le liquide folliculaire contient les œstrogènes sécrétés par les cellules de la granulosa et de la thèque interne. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

e. Follicule de De Graff : Il permettra l'expulsion de l'ovocyte à l'ovulation. Sur le plan physiologique, l'ovocyte subit une maturation de son noyau quelques

heures avant l'ovulation par une reprise de la méiose et devient un ovocyte II à n chromosomes, libéré vers les trompes et l'utérus. La méiose est de nouveau arrêtée en métaphase II. Elle ne se poursuivra qu'au moment d'une éventuelle fécondation. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

f. Corps jaune : C'est une glande endocrine éphémère qui résulte de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque interne, phénomène initié quelques heures avant la rupture folliculaire. Les cellules de la granulosa, qui jusqu'alors sécrétaient surtout le 17β œstradiol, subissent une hypertrophie cellulaire aboutissant à des cellules lutéales et à la sécrétion de progestérone. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

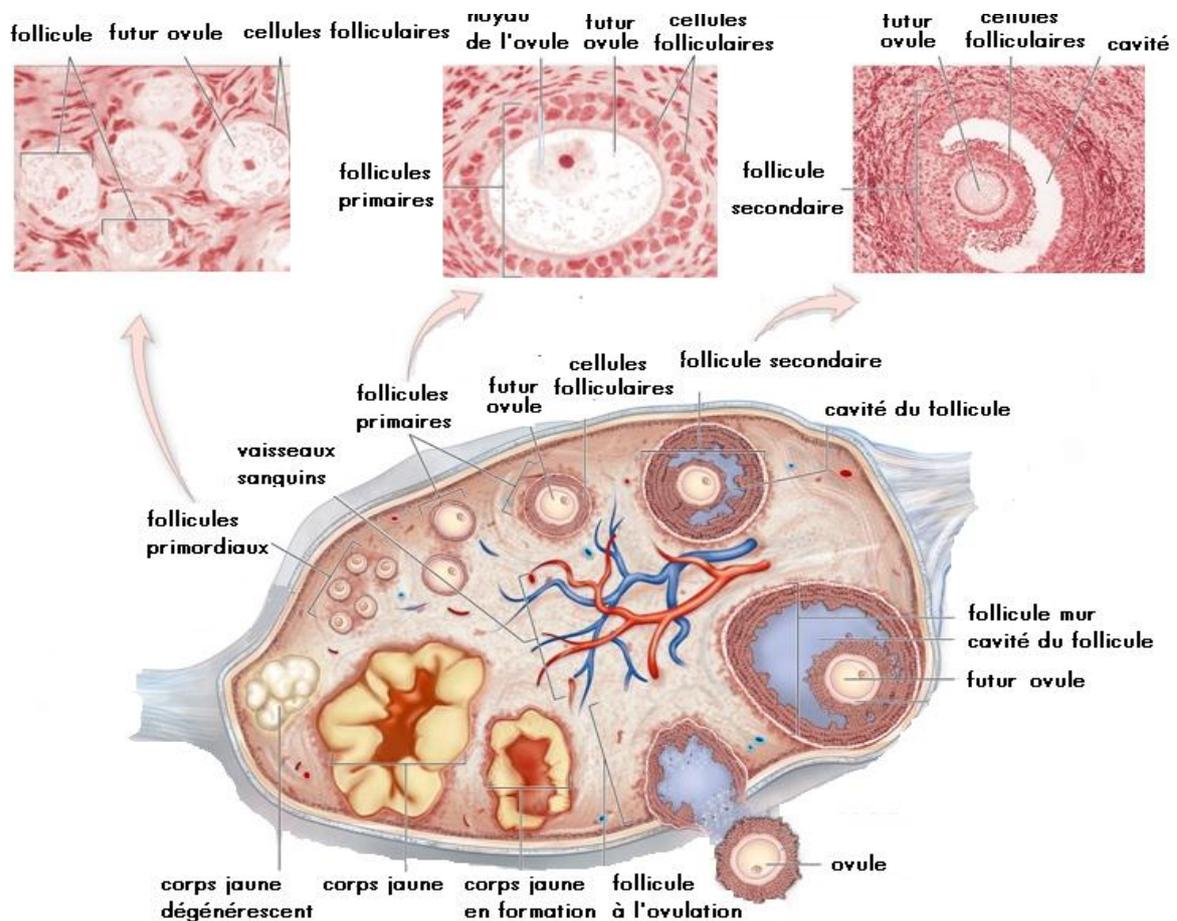


Figure 2 : Schéma de la folliculogénèse(Web).

I.2.3. Stéroïdogénèse ovarienne

Les différents glandes endocrines (ovaires, cortico-surrénales, testicules) possèdent l'équipement enzymatique qui leur permet de synthétiser les

hormones stéroïdiennes qui constituent une famille de molécules apolaires dérivées du cholestérol, le précurseur principal

de leur synthèse à partir de l'acétate (2C). Les cellules stéroïdogènes sont capables de synthétiser le cholestérol à partir de l'acétyl-coenzymeA (CoA) et le stocker dans les globules lipidiques (liposomes) sous forme estérifiée par l'ACAT (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

I.2.3.1. Biosynthèse des stéroïdes ovariens

Le follicule ovarien contient 2 types de cellules stéroïdogènes : les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa qui diffèrent par leur équipement enzymatique. Les cellules de la thèque peuvent assurer la conversion du cholestérol en progestérone et en androgène, principalement l'androstenedione et la testostérone. Les cellules de la granulosa qui sont dépourvues de cytochrome P-450-17 α importent les androgènes thécaux pour synthétiser les œstrogènes, l'œstrone (E1) et l'œstradiol (E2). (THIBAUT et LEVASSEUR, 2001)

I.2.3.1.1. Les androgènes

Selon les espèces et les conditions physiologiques, la prégnénolone va subir une succession de réactions enzymatiques en empruntant soit la voie des stéroïdes Δ 5 par l'action de 17 α -hydroxylase (P450 17 α) ou la voie Δ 4 par l'enzyme 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) pour aboutir après plusieurs étapes à la synthèse des androgènes : déshydroépiandrostérone (DHEA), androstènediol, androstènedione et testostérone. (EL OMRANI, 2011)

I.2.3.1.2. Biosynthèse des œstrogènes et de la progestérone

Les cellules de la granulosa qui sont dépourvues de cytochrome P-450-17 α , importent les androgènes thécaux par le réseau capillaire très dense, diffusant dans la couche la plus profonde de la granulosa pour y subir l'étape d'aromatation. Cette étape catalysée par l'action de l'enzyme P450 aromatase transforme l'androstenedione et la testostérone respectivement en œstrogènes E1 et E2 à 18 carbones (C18). L'activité aromatase est 700 fois plus importante dans la granulosa que dans la thèque interne. La production des œstrogènes au cours de la phase folliculaire du cycle œstral est stimulée par la FSH. Les œstrogènes sont responsables du développement des organes sexuels à la

puberté et des caractères sexuels secondaires chez la femelle. (EL OMRANI, 2011)

La progestérone est un stéroïde de 21 carbones sécrétée par le corps jaune, le placenta et par le follicule. Cette production a lieu pendant la phase lutéale du cycle œstral et durant la gestation. Les principaux organes cibles de la progestérone sont l'utérus, le sein et le cerveau. (GAYRARD, 2007)

Les œstrogènes et la progestérone agissent par un rétrocontrôle positif ou négatif sur l'hypothalamus et sur l'hypophyse en stimulant ou freinant la production et la sécrétion des gonadolibérines et les gonadotrophines. A forte dose, la progestérone inhibe la sécrétion de LH et potentialise l'effet inhibiteur des œstrogènes, prévenant ainsi l'ovulation. (GANONG et JOBIN, 2005)

I.2.4. Régulation de la production des stéroïdes ovariens

I.2.4.1. La kisspeptine/GPR-54

La kisspeptine, ou métastine est un neuropeptide codé par le gène *KISS1* qui de lie aux récepteurs couplés aux protéines *GGPR-54*, ces derniers étant exprimés au niveau du placenta, l'hypophyse, le pancréas et la moelle épinière. (SMITH, POPA *et al.*, 2004)

Cette protéine jouerait un rôle dans le déclenchement de la puberté. Chez la femme, elle stimule la décharge de LH en phase pré-ovulatoire comme elle induit la sécrétion des gonadotrophines et la stimulation des neurones à GnRH qui expriment le GPR54. (SMITH, POPA *et al.*, 2004)

I.2.4.2. La GnRH

La GnRH appelée aussi LH-RH, est l'auteur principal de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. C'est un décapeptide hypothalamique qui joue un rôle incontestable dans le contrôle de la fonction de reproduction chez tous les mammifères. La sécrétion de GnRH est modulée par différents facteurs tels que la GnRH elle-même, les stéroïdes sexuels et d'autres facteurs hormonaux et environnementaux. (KOTTLER et RICHARD, 2008)

La sécrétion pulsatile de GnRH est due à quelques neurones spécialisés qui se développent à partir de l'épithélium olfactif, localisé dans l'hypothalamus. (KOTLER et RICHARD, 2008) Ces neurones projettent leurs axones neurosécréteurs dans une région précise de l'hypothalamus, appelée éminence

médiane, où ils libèrent la GnRH dans les vaisseaux portes qui relient l'hypothalamus à l'hypophyse. Une fois que la GnRH atteint l'adénohypophyse, elle se lie à des récepteurs spécifiques couplés aux protéines G exprimés par les cellules gonadotropes pour y stimuler la synthèse et la libération de LH et FSH. (SISK et FOSTER, 2004)

I.2.4.3. Les gonadotrophines

La **FSH** est une hormone de la famille des gonadotrophines. Elle est sécrétée de manière pulsatile par l'anté-hypophyse sous le contrôle de la GnRH et des concentrations sanguines d'œstradiol et d'inhibine. Elle est composée d'une sous-unité FSH β spécifique responsable de son activité biologique et d'une sous-unité FSH α . Sa demi-vie plasmatique est de 120mn. Elle régule la transcription du gène aromatase (CYP19A1) dans les cellules de la granulosa, stimule la maturation des follicules cavitaires et la production d'œstrogènes. (TOSTAIN, ROSSI *et al.*, 2004)

La **LH** est une hormone produite par les cellules gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. C'est une glycoprotéine comprenant deux sous-unités (α et β). Sa demi-vie plasmatique est de 60mn. Elle agit principalement sur la prolifération des cellules de la thèque, déclenche l'ovulation ainsi que la transformation du follicule rompu en corps jaune. La LH intervient donc dans la régulation de la stéroïdogénèse à deux niveaux :

- Transfert du cholestérol de la membrane externe vers la membrane interne de la mitochondrie faisant intervenir StAR dans un processus de régulation à court terme.
- Activité des systèmes enzymatiques du réticulum endoplasmique assurant la transformation de la prégnénone pour une régulation à long terme. (TOSTAIN, ROSSI *et al.*, 2004)

I.2.4.4. Rétrocontrôle des hormones ovariennes sur l'axe gonadotrope

Les œstrogènes, à taux faible (< 200 pg/ml) mais constant, inhibent l'hypothalamus et l'antéhypophyse. Il en résulte une diminution de la fréquence

des pulses de GnRH ainsi qu'une diminution de la sécrétion de FSH et LH. Ce qu'on appelle le rétrocontrôle négatif. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

Vers le 13^e jour du cycle, lorsque le taux d'œstrogène atteint une valeur suffisante dite valeur seuil (>200 pg/ml), le rétrocontrôle devient positif, c'est-à-dire que la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire aux hormones sexuelles s'inverse. La sécrétion de FSH et surtout de LH augmente considérablement et un pic de LH, provoque l'ovulation. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

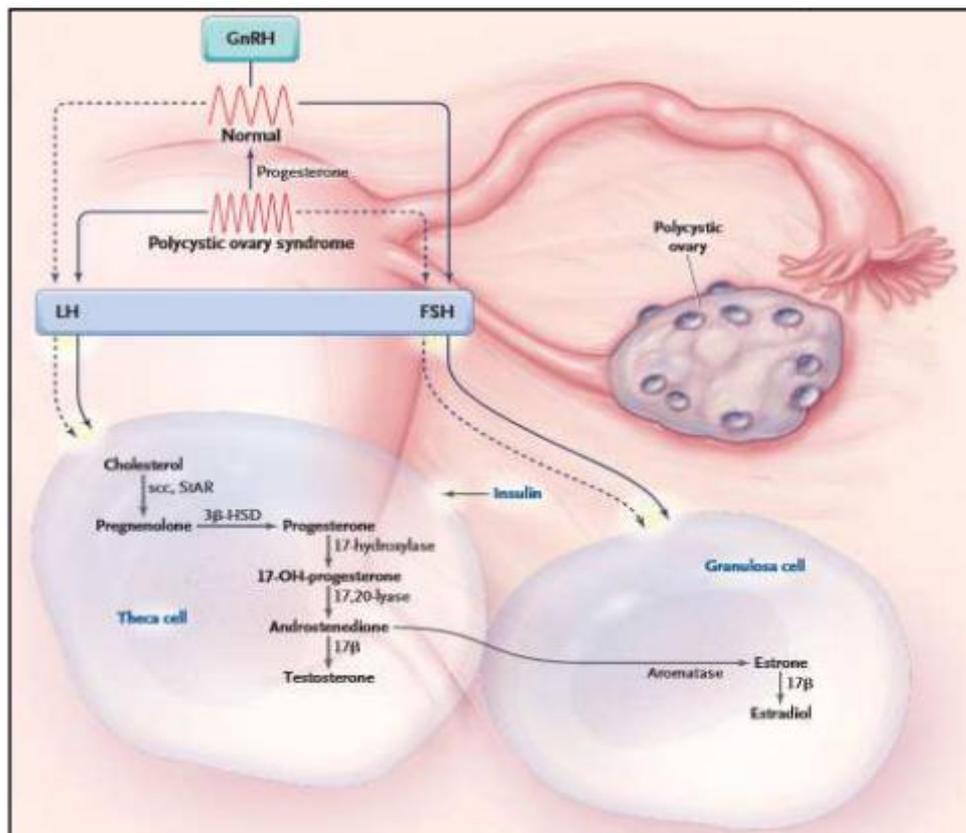


Figure 3: Rôle de l'insuline, axe-hypothalamo-hypophysaire et ovarien (CROSS M, 2012).

II. Physiopathologie de la fonction ovarienne

Le SOPK est découvert fortuitement dans 1% des cas, à l'occasion d'une consultation indépendante. Le motif de consultation est variable. Il s'agit habituellement soit de l'infertilité (31%), soit de l'hyperandrogénie avec l'acné de l'hirsutisme (36%) qui en résultent, soit des troubles des règles (29%). Il est rare que les femmes consultent pour une obésité (environ 2% seulement). (BOUCHARD, 2003)

II.1. Le Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou syndrome décrit par Stein et Leventhal (1935), cité par SHELLY en 2003, est la cause majeure de l'infertilité anovulatoire qui affecte 5-10% des femmes en âge de procréer. (SHELLY, 2003)

II.1.1. Critères de diagnostic du SOPK

Même si la définition du SOPK reste complexe, son diagnostic chez l'adolescente est cependant défini par les 3 critères de Rotterdam (2003) établis par un consensus entre la société européenne ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryologie*) et la société américaine ASRM (*Americian Society for Reproductive Medicine*). (TARLATZIS, REBAR *et al.*, 2012)

Ces 3 critères sont :

- Une oligo-ménorrhée et/ou anovulation présente au moins pendant 2 ans après la ménarche ;
- Des signes cliniques et biologiques d'hyperandrogénie ;
- Un volume des ovaires supérieur à 10 cm³. (TARLATZIS, REBAR *et al.*, 2012)

II.1.2. Aspect clinique

Le SOPK associe plusieurs caractéristiques clinique : hyperandrogénie, hirsutisme, niveau élevé de LH plasmatique, aménorrhée secondaire, présence de deux gros ovaires blancs nacrés ou multikystiques (à la laparotomie exploratrice), infécondité par anovulation, obésité associée à l'insulino-résistance. (ABBARA, 2015)

II.1.3. Aspect biologique

a. L'hyperandrogénie

Dans les conditions physiologiques, 98% de la testostérone est sous forme liée à la TeBG ou à la SHBG et seulement 2% circule sous forme libre. Dans le SOPK, l'hyperandrogénie se réfère à l'augmentation des niveaux d'androgènes dans le sang qui est expliqué par un taux bas de SHBG produite par le foie, consécutif au taux circulant élevé d'insuline. Comme la testostérone se lie à cette protéine, le taux de testostérone libre devient alors plus élevé. Les niveaux plasmatiques élevés de Δ 4-androstenedione et de S-DHEA sont aussi constatés. L'augmentation des androgènes est associée à un niveau d'œstradiol normal et de progestérone légèrement élevé. A la conférence de Rotterdam, il a été considéré que l'hyperandrogénie peut être estimée par le calcul de l'index d'androgène libre ou FAI (Free Androgen Index). (TOSTAIN, ROSSI *et al.*, 2004)

$$\text{FAI} = [\text{testostérone}] / [\text{SHBG}]$$

La caractéristique phénotypique principale de l'hyperandrogénie est l'hirsutisme.

1) L'hirsutisme, correspond à l'apparition d'un excès de la pilosité brune dans les zones androgéno-dépendantes : visage, tronc de la ligne ombilico-pubienne, dont l'intensité est estimée par le score de Ferriman et Gallwey qui varie entre 1 et 4, mais un score supérieur à 8 est en faveur d'hirsutisme. (Annexe 1 et 2) (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

L'acné est considérée comme un symptôme d'hyperandrogénie mineure, controversé dans la littérature. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

Le diagnostic d'hyperandrogénie biologique pose un problème méthodologique car le rythme nyctéméral et la pulsativité de sécrétion de la testostérone ne permet pas de retrouver des valeurs stables. (ALBERT, ANAHORY *et al.*, 2015)

Les autres causes d'hyperandrogénie ou d'anovulation qui doivent être exclues sont :

- L'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme tardive décelée par le dosage de la 17 OH progestérone (17-OHP), les tumeurs androgénosécrétantes caractérisées par un niveau de testostérone > 150 ng/dL, le syndrome de Cushing et l'hyperprolactinémie. (LAVEN, MULDER *et al.*, 2004)

- Le taux élevé de l'AMH, dosé quel que soit le moment du cycle est aussi en faveur du diagnostic du SOPK. (LAVEN, MULDER *et al.*, 2004)

b. Les troubles du cycle

Dans le SOPK, ces troubles se résument en :

- Une oligoménorrhée persistante qui correspond à une diminution du volume et de la durée des règles. Comme la durée normale des règles varie entre 3 et 8 jours, elle devient persistante au-delà de 3 ans de règles. L'importance des pertes est en rapport avec l'épaisseur de la muqueuse utérine, elle-même liée au taux plasmatique d'œstrogènes. Lorsque ce taux est faible, les règles sont habituellement réduites à un saignement de très faible abondance, dit oligoménorrhéique. (TORRE et FERNANDEZ, 2007)
- Les femmes ayant un SOPK ont des cycles long, une raréfaction des règles dite spaniménorrhée, qui correspond à une absence d'écoulement menstruel pendant 3 mois. (TORRE et FERNANDEZ, 2007)
- Plus rarement est observée une aménorrhée primaire qui correspond à l'absence d'écoulement menstruel chez l'adolescente au-delà de 16 ans. (TORRE et FERNANDEZ, 2007)

c. Les troubles de la folliculogénèse

Ces troubles concernent notamment l'excès de croissance folliculaire précoce. Dans le SOPK, les ovaires sont constitués d'un pool anormalement riche en follicules de la classe 1 à 5. Le diagnostic du SOPK est établi par échographie pelvienne lorsque le volume de l'ovaire dépasse 10cm³ et associé à la présence de plus de 12 follicules. Les androgènes sont actuellement désignés comme les principaux responsables de ce phénomène. (WEBBER, STUBBS *et al.*, 2003)

d. Les gonadotrophines

Le signe typique du SOPK est l'augmentation du niveau de LH. Dans la forme typique SOPK de type I, le rapport LH/FSH est supérieur à 2, alors que la forme typique SOPK de type II présente les mêmes manifestations cliniques avec un rapport LH/FSH normal, mais avec une capsule ovarienne épaisse, la présence

de microkystes intra ovariens et l'absence de kystes sous corticaux. (HILLIER, 1994)

L'intervention des gonadotrophines à deux niveaux :

- L'acquisition prématurée du récepteur LH par les cellules de la granulosa chez les patientes ayant un SOPK. Il s'ensuivrait une différenciation lutéale prématurée de ces cellules provoquant un arrêt de leur multiplication aboutissant ainsi à l'anovulation. (HILLIER, 1994)
- Dans toutes les anovulations eugonadotropes, dont le SOPK fait partie, l'absence d'ovulation et donc de la phase lutéale va empêcher l'élévation intercyclique des taux de FSH. (ALMAHBOBI, ANDERIESZ *et al.*, 1996) En outre dans le SOPK, il a été émis l'hypothèse d'un excès local d'inhibiteurs de l'action de la FSH tels que l'AMH et l'Insulin-like growth factor-binding protein 4 (IGFBP-4). (COFFLER, PATEL *et al.*, 2003)

II.2. SOPK et métabolisme

II.2.1. L'obésité

Le morphotype de la fille pubère se définit à partir de l'adolescence. Une répartition adipeuse d'aspect gynoïde avec une diminution du tour de taille et l'augmentation du tour de hanche peut évoluer en type androïde correspondant à une adiposité abdominale. (COCHET, PIENKOWSKI *et al.*, 2013)

Il devient alors important d'évaluer l'indice de masse corporel (IMC) et le rapport taille sur hanche (RTH). Chez la femme adulte, l'obésité est définie pour un tour de taille > 88cm ou un IMC > 30, et chez l'adolescente, par un IMC > 97^o percentile des courbes. Une obésité ou une prise de poids sont des facteurs prédisposent à une dysovulation, à l'installation d'une résistance à l'insuline, à une dyslipémie et l'apparition d'un syndrome métabolique. Ces éléments réunis sont des comorbidités qui surexposent à long terme le sujet au risque cardiovasculaire. (COCHET, PIENKOWSKI *et al.*, 2013)

II.2.2. Le niveau circulant d'insuline

II.2.2.1. L'insuline

C'est un peptide de 51 acides aminés, disposés en 2 chaînes (a et b) unies par des ponts disulfures. Elle est synthétisée au niveau du pancréas par les cellules β des îlots de Langerhans sous forme de préproinsuline, pro-insuline (insuline + peptide C) puis insuline. Parmi les peptides sécrétés par le pancréas, tels que le glucagon, la somatostatine et le peptide PP, l'insuline est la seule hormone hypoglycémisante. (HAKIM et SAHNOUN, 2015)

II.2.2.2. L'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance

Le SOPK s'accompagne d'une hausse de l'insuline plasmatique qui peut dépasser 20 mUI/mL, voire un pic d'insuline supérieur à 50UI/mL décelé par le test d'HGPO. (BOUCHARD, 2003) L'hyperinsulinisme est souvent associé chez les patientes obèses à une intolérance au glucose caractérisée par une glycémie à jeun entre 1 et 1,26g/L ou supérieur à 1,4g/L 2 heures après le test HGPO (à t_{120}), et une insulino résistance décelée par l'index HOMA (Homeostasis Model Assessment) supérieur à 3,8. (BOUCHARD, 2003) Cliniquement, l'acanthosis nigricans est une constatation assez fréquente. Il s'agit d'une irruption cutanée noire, discrètement en relief située au niveau des plis du cou et du creux axillaire. Cet aspect est tout à fait caractéristique de l'insulino-résistance qui peut être diagnostiqué lorsque l'index HOMA d'insulinorésistance est supérieur à 3,8. (MATTHEWS, HOSKER *et al.*, 1985)

Celui-ci est calculé selon la formule :

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{insulinémie à jeun (mU/L)} \times \text{Glycémie à jeun (mmol/L)}) /$$

Le récepteur à l'insuline, un membre de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase, est activé par la liaison de son ligand. Cette activation stimule la phosphorylation de substrats intracellulaires qui initient la transaction du signal. Des études *in vitro* ont permis de démontrer la présence d'une variante du récepteur à l'insuline dont l'activité est diminuée chez certaines patientes présentant un SOPK. Cette variante semble spécifique du syndrome et n'est par retrouvée dans d'autres formes d'insulino-résistance telle que l'obésité ou le diabète de type 2. Il convient toutefois de noter que ce défaut n'est pas retrouvé chez toutes les patientes avec SOPK, et qu'il ne permet pas d'expliquer à lui seul la résistance à l'insuline dans ce syndrome. (PLUDER et PRALONG, 2009)

II.2.2.3. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (SM) est défini comme un ensemble de signes physiologiques comprenant un risque CV élevé, associé de façon variable à une obésité de type androïde, une hypertension artérielle et des anomalies du métabolisme glucidique et lipidique. Les critères de diagnostic du SM ont été suggérés par plusieurs organisations internationales, dont les plus récentes sont : The International Diabetes Federation (IDF en 2005) puis actualisé en 2009 par l'association : The International Diabetes Federation – The American Heart Association – The National Heart and Blood Institute (IDF-AHA-NHLBI) et l'organisation mondiale de la santé (OMS) puis ré-actualisé en 2011 par The United States National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-APIII). (MA, HUNG *et al.*, 2009)

II.2.2.4. Les adipokines

a. La leptine

La leptine est une protéine de 16 kDa formée de 167 acides aminés, codée par le gène Ob, qui a été isolé par le groupe de Friedman. (ZHANG et FRIEDMAN, 1994)

Elle est produite par le tissu adipeux blanc mais également par d'autres tissus dont le placenta, les os, les glandes mammaires, les follicules ovariens et l'estomac, ses récepteurs sont présents dans la majorité des tissus et circulent dans le sang à une concentration proportionnelle à la masse grasse. (MASUZAKI, OGAWA *et al.*, 1997)

Son taux circulant élevé permet de freiner la prise alimentaire en stimulant l'action de peptides hypothalamiques anorexigènes (POMC, α -MSH) et d'inhiber celle de peptides orexigènes (NPY, AgRP). Bien qu'elle présente plusieurs isoformes de récepteurs Ob-R, elle agit sur les tissus cibles par son récepteur long Ob-Rb. (MASUZAKI, OGAWA *et al.*, 1997)

b. La leptine et le SOPK

L'identification du récepteur Ob-R au niveau de l'ovaire, du testicule et de la surrénale a fait suggérer que la leptine exerce un rôle direct sur la stéroïdogénèse. Notamment :

- L'expression ovarienne de leptine et Ob-R est régulée par les gonadotrophines pendant le cycle, avec un pic au moment de l'ovulation, indiquant un rôle dans la maturation ovocytaire, la rupture du follicule et la formation du corps jaune.
- En inhibant la production d'œstradiol et de progestérone induite par l'insuline sur les cellules isolées de la granulosa bovine.
- En bloquant la production de progestérone et de l'androstenedione par les cellules isolées de la thèque bovine.
- En empêchant la décharge d'œstradiol par les cellules de la granulosa de rat en culture.
- En inhibant la sécrétion d'œstradiol stimulée par FSH et l'IGF1 par les cellules de la granulosa de femme fertile avec des concentrations élevées de leptine (10-100ng/ml). (BRUNEAU, VAISSE *et al.*, 1999)

Ces données ont suggéré une possible implication de la leptine dans le SOPK, puisque les femmes atteintes présentent un hyperinsulinisme et une résistance à l'insuline, qui est en faveur d'une stimulation de la synthèse de leptine observée *in vitro* sur les adipocytes, mais aussi montrée chez les patientes avec SOPK, comparées aux témoins. Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés après correction par l'IMC. Cependant la présence de taux bas de leptine dans le liquide folliculaire chez les patientes en reproduction assistée accroît le succès de l'opération. Ceci corrobore que les concentrations intra ovariennes excessives de leptine interfèrent dans la production des œstrogènes et dans la maturation folliculaire et ovocytaire, contribuant à la pathogenèse de l'infertilité chez la femme obèse. (CAPIRO, FABBRINI *et al.*, 2001)

C. L'adiponectine et le SOPK

L'adiponectine, appelée chez l'homme : gelatin binding protein 28 (GBP28), est une protéine de 244 acides aminés produite essentiellement par le tissu adipeux blanc, aussi présente dans l'os et le muscle. Son ARNm est plus exprimé dans le tissu adipeux sous-cutané que viscéral chez les sujets minces ou obèses. Chez l'homme sain, l'adiponectinémie est de l'ordre de 5 à 30 mg/L. elle diminue dans les cas d'insulinorésistance et du diabète de type 2 (DT2). Au niveau de l'ovaire de femme, elle est identifiée dans le liquide folliculaire, et exprimée chez les animaux dans l'ovocyte, le corps jaune, les cellules de la

thèque interne, mais faiblement exprimée dans les cellules de la granulosa. Ses récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 ont été identifiés dans différents types cellulaires du follicule (ovocyte, cumulus oophorus, cellules de la granulosa et de la thèque et dans le corps jaune chez différents espèces). (DEWITTE-SQUEDIN, 2014)

Sur le plan métabolique, l'adiponectine est impliquée dans le métabolisme lipidique et glucidique et semble jouer un rôle primordial dans la physiopathologie de l'obésité, du DT2 et de la maladie coronarienne. Elle peut être considérée comme un agent antidiabétique qui augmente la sensibilité à l'insuline en activant la 5'AMP-activated protein kinase (AMPK). Dans le foie, l'adiponectine augmente la phosphorylation du récepteur à l'insuline, l'oxydation des acides gras, et diminue la néoglucogenèse. (DEWITTE-SQUEDIN, 2014)

Chez la femme, l'adiponectine augmente la sécrétion de la progestérone et celle de l'oestradiol en réponse à l'IGF-1, due à une régulation de récepteur IGF-1 et de l'expression de l'aromatase. Dans la lignée de granulosa humaine KGN, l'inactivation spécifique d'AdipoR1 et d'AdipoR2 montre qu'AdipoR1 est impliqué dans la survie cellulaire, alors qu'AdipoR2 est préférentiellement impliqué dans la stéroïdogénèse. (DEWITTE-SQUEDIN, 2014)

Dans le SOPK, la concentration de l'adiponectine est diminuée indépendamment de l'indice de masse corporelle, mais est associée à l'obésité abdominale et à l'hyperandrogénie. L'adiponectinémie est également diminuée chez le modèle murin de SOPK. De plus, dans ce syndrome, un traitement par la metformine, antidiabétique de la famille des biguanides, qui améliore la sensibilité à l'insuline et active l'AMPK, augmente dans le taux d'ovulation, et aussi l'adiponectinémie. Quelques travaux ont également aussi relié les taux plasmatiques de la résistine, autre adipokine incriminée dans l'insulinorésistance, avec le SOPK. Ainsi, l'adiponectine et la résistine, comme d'autres adipocytokines, pourraient être un lien physiopathologique entre les anomalies métaboliques (insulinorésistance et obésité) et les troubles de la fertilité constatés chez les patientes souffrant d'un SOPK. (DEWITTE-SQUEDIN, 2014)

II.3 prise en charge des patientes SOPK

Les patientes présentant un SOPK sont souvent diagnostiquées à la fin de l'adolescence ou à l'âge de jeune adulte. Cette caractéristique constitue peut-être

une opportunité à saisir pour les sensibiliser très tôt aux aspects métaboliques de leur maladie.

Les recommandations retenues pour la prise en charge précoce des complications métaboliques associées au SOPK sont basées sur des adaptations corrigées avec un aspect strict des règles d'hygiène diététique : contrôle pondéral, changement dans les habitudes alimentaires et promotion de l'activité physique. (BUI et CHRISTIN-MAITRE, 2012)

Sur le plan clinique, un antidiabétique oral doit être introduit, la métformine qui devrait être privilégiée. De la plupart des études publiées confirment que ce médicament améliore la sensibilité à l'insuline et diminue l'hyperinsulinémie dans le SOPK de manière similaire à ce qui est connu pour les patients diabétiques de type 2. De plus, la réduction de l'insulinémie s'accompagne de changements hormonaux : augmentation de la SHBG, diminution des taux circulants de LH et de l'hyperandrogénisme, avec souvent une amélioration de l'ovulation. (PUDER et PRALONG, 2009)

Enfin, les différents autres facteurs de risques cardiovasculaires doivent également être pris en charge de manière spécifique. (PUDER et PRALONG, 2009)

*Le recrutement des témoins et des patientes ayant un SOPK a eu lieu au sein du service **d'endocrinologie de l'hôpital central de l'armée (HCA) de ain naadja (alger)**. Notre étude s'est étalée du 3 février au 3 mai 2016.*

I. Patientes

Afin d'évaluer la prévalence de l'hyperandrogénie dans une population de femmes atteintes de SOPK, nous avons réalisé une étude prospective, rétrospective et comparative. Nous avons aussi constitué un deuxième groupe de femmes indemnes de toute pathologie.

Ainsi notre échantillon était composé de :

- 50 femmes ayant le syndrome des ovaires polykystiques comme groupe d'étude
- 20 femmes indemnes de toute pathologie comme groupe témoin de référence

I.1. Critères de recrutement des patientes avec SOPK

A partir des dossiers des patientes mis à notre disposition lors de consultation **d'endocrinologie qui avait lieu chaque dimanche** , nous avons procédé à la sélection des cas de patientes éligibles à notre étude, en adoptant les critères suivant :

I.1.1. Critères d'inclusion

- Les patientes âgées de 20 à 49 ans toujours en activité génitale (non ménopausées) ;
- Les adolescentes présentant des cycles menstruels d'au moins deux années ;
- Les patientes présentant un SOPK défini par les critères de Rotterdam (2003) pour lesquels toute une série de paramètres métaboliques, androgéniques et folliculaires ont été relevées (TARLATZIS, REBAR *et al.*, 2012). Le diagnostic SOPK est positif si les femmes présentent les critères suivants :
- Une oligo-anovulation ou anovulation (en pratique oligo-ménorrhée ou aménorrhée).
- Des taux élevés d'androgènes circulants (hyper-androgénie biologique) et/ou des manifestations cliniques d'excès d'androgènes avec une augmentation de

leurs taux (testostérone, androstènedione et SDHEA) et un rapport LH/FSH supérieur à 2 ne font pas partie de la définition, cependant ils sont présents dans 60 à 80% des cas. (ABBARA, 2015)

- Ovaires polykystiques à l'échographie (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm) sur au moins un des deux ovaires et une augmentation de la taille du follicule ovarien au-dessus de 10 cm³.

I.1.2. Critères d'exclusion

Les femmes présentant d'autres causes d'hyperandrogénie doivent être exclues, tels que l'acromégalie, le syndrome de CUSHING, le déficit partiel en 21-hydroxylase, l'hyper-prolactinémie, l'hyper et l'hypothyroïdie, les tumeurs virilisantes ovariennes ou surrénaliennes, l'état de grossesse et la prise de médicaments tels que la pilule, les antiandrogènes, les corticoïdes, les antidiabétiques, les antiépileptiques, la cyclosporine depuis moins de trois mois.

I.1.3. Fiche de synthèse

Au cours de la consultation, nous avons procédé au recueil d'informations par le biais d'une fiche de synthèse afin d'explorer l'historique des patientes, dans ce dernier figurent des renseignements utiles pouvant aider à suspecter un SOPK (Annexe 4)

Cette fiche inclut les renseignements du questionnaire ainsi que le bilan clinique (biologique et hormonal) des patientes.

I.2. Groupe de patientes saines

Ce sont des femmes indemnes de toute pathologie endocrinienne ou d'autres qui n'ont aucun lien de parenté avec les sujets avec SOPK et recrutées dans l'entourage professionnel ou familial.

I.3. Données cliniques

I.3.1. Données anthropométriques

Elles concernent la prise du poids mesuré à l'aide d'un pèse personne, de la taille et du tour de taille (TT) mesurés à l'aide d'un mètre ruban gradué en centimètre ainsi que le rapport RTH=tour de taille/ tour de hanches. L'indice de masse corporel (IMC) ou body mass index (BMI) est calculé selon la formule :

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{poids (en kg)} / \text{taille}^2 \text{(m}^2\text{)}$$

I.3.2. Le bilan biologique et hormonal

I.3.2.1. Bilan biologique

Il comprend la lipidémie (CT, TG, HDL-C et LDL-C) et la glycémie estimée avant et après le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), ainsi que la SHBG, l'acide urique et la CRP. Un prélèvement est effectué sur tube à héparine pour le dosage de la glycémie à jeun, de la lipidémie, de l'acide urique ainsi que la SHBG. Un autre prélèvement sur tube secs est réalisé pour le dosage de la CRP. Puis un test à l'HGPO est pratiqué après ingestion orale de 75g de glucose soit 250ml de sérum glucosé à 30% à boire en 5mn. Durant les 2 heures d'attente, la patiente ne doit ni fumer, ni boire, ni manger, ni trop bouger.

I.3.2.2. Bilan hormonal

Un prélèvement a été effectué sur tube sec pour le dosage de la FSH, LH, œstradiol, testostérone totale, SDHEA, 17-OHP, l'insulinémie et progestérone (entre J21 et J23 des règles).

II. Méthodes

II.1. Données anthropométriques

- La pesée (en tenue légère) est réalisée à l'aide d'une balance manuelle de type PECA.
- La mesure de la taille (sans chaussures) est effectuée à l'aide d'une toise en cm.
- Le tour de taille (en cm) est relevé sur la patiente, debout dévêtue, après repérage des crêtes iliaques antéro supérieures et dernières côtes, en plaçant le mètre ruban à l'horizontal à mi-distance entre ces deux repères.
- Le tour de hanches (en cm) est mesuré à l'aide d'un mètre ruban placé sur le diamètre des hanches le plus grand.

Remarque :

Selon l'OMS, la patiente est considérée obèse pour un TT supérieur à 88cm et un RTH supérieur à 0,85, les classes sont :

Tableau II: Classes définissant la corpulence de l'individu (OMS, 2007)

IMC (kg/m²)	< 18,5	18,5 – 24,9	25,0 – 29,9	30,0 – 34,9	35,0 – 39,9	≥ 40
Classification	Maigreur	Normal	Surpoids	Obésité modérée classe I	Obésité sévère classe II	Obésité morbide classe III

II.2. Dosages biologiques

II.2.1. Prélèvement sanguin et conservation

Il est effectué en prenant la précaution d'utiliser des gants à usage unique afin d'éviter le contact direct avec le sang. Toutes les patientes ont été prélevées en phase folliculaire (entre le 3^e et le 5^e jour du cycle) entre 8h et 9h du matin, après 12h de jeun. Trois jours avant le prélèvement, le régime alimentaire doit être libre, comprenant un apport en glucides d'au moins 300 gr/jour et la patiente doit avoir une activité physique normale.

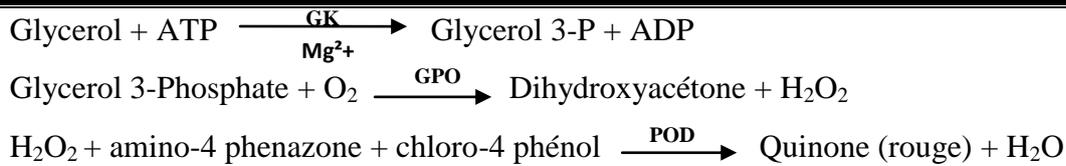
Les prélèvements effectués dans une durée de plus de 24h avant le dosage, ont été divisés en aliquotes et ont été conservés et congelés à -20°C et seront décongelés juste avant l'utilisation. Pour certaines patientes chez qui le dosage a été effectué dans les 24h qui suivent le prélèvement, les échantillons ont été conservés à 2-8°C.

II.2.2. Les lipides sanguins

II.2.2.1. Les triglycérides

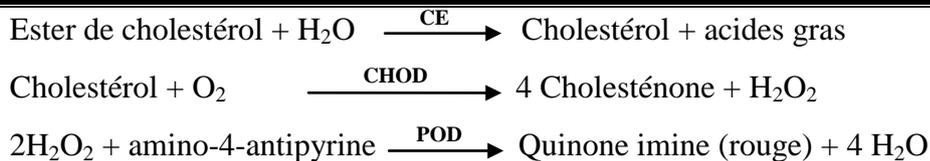
Le principe repose sur l'hydrolyse des TG par la lipoprotéine lipase (LPL), qui libère les acides gras et le glycérol, dont la phosphorylation en glycérol-3-P par la glycérol kinase (GK) puis les oxydations successives par la glycérol phosphate oxydase (GPO) par la peroxydase (POD) en présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et du 4-aminoanti pyrine (4-AAP) ainsi que du 4-chlorophénol (4-CP), aboutit à la formation d'une quinone de coloration rouge dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de TG. La détermination quantitative des triglycérides, dont les normes sont de 0,5 – 2,01 nmol/L se fait selon les réactions suivantes :





II.2.2.2. Le cholestérol total

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol estérase (CE) et le cholestérol libre produit, subit deux oxydations successives par le cholestérol oxydase (CHOD) et la peroxydase (POD). L'intensité de la quinone rouge formée, proportionnelle à la quantité de cholestérol sanguin est mesurée à 500nm. Les normes sont de 3,23 – 5,43 mmol/l. (MEHAOUDI et OUSSEKHRI, 2012)



II.2.2.3. HDL-C

Il s'agit de séparer les lipoprotéines de haute densité (HDL-C) des autres lipoprotéines sériques (CM, VLDL, IDL et LDL) et de doser le cholestérol lié à ces fractions lipoprotéïniques. Le principe de cette technique est basé sur la précipitation sélective des chylomicrons, des VLDL et des LDL par addition de l'acide phosphotungstique et des ions magnésium. Les HDL-C restent en solution dans le surnageant. Dans un deuxième temps, le cholestérol lié aux HDL est dosé par méthode enzymatique selon le principe du dosage du CT détaillé précédemment. Les normes sont de 0,50 – 1,56 mmol/l. (MEHAOUDI et OUSSEKHRI, 2012)

II.2.2.4. LDL-C

Le LDL-C est évalué par une méthode colorimétrique en phase homogène. Le taux des LDL-C sanguin est déduit par le calcul à partir de la formule de Friedwald. Les normes sont de 1- 4 mmol/l. (MEHAOUDI et OUSSEKHRI, 2012)

$$\text{LDL-C (g/l)} = \text{Cholesterol total} - ((\text{TG}/5) + \text{HDL-C})$$

II.2.3. Le glucose sanguin

La glycémie est évaluée sur sang veineux recueilli sur tube hépariné et analysé dans les minutes qui suivent afin d'empêcher la glycolyse. La glycémie est dosée par technique enzymatique à l'hexokinase. Les normes sont de 3,85 – 6,05 mmol/l.

II.2.4. HGPO

Après un prélèvement à jeun, la patiente doit absorber 75g de glucose dans 250ml d'eau en moins de 5 minutes. Un second prélèvement est effectué, sur tube hépariné, 120 minutes après l'ingestion du glucose. La glycémie à T₁₂₀ est dosée par la technique enzymatique à l'hexokinase. La norme doit être inférieure à 7,77 mmol/l.

II.2.5. LA SHBG

La protéine liante Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) a été évaluée dans le plasma sanguin par un dosage immuno-enzymatique. Les valeurs normales se situent entre 18 et 83nmol/l.

II.2.6. La CRP

La CRP est dosée par technique néphélométrique, les valeurs normales se situent entre 2,66 et 5 mg/l.

II.2.7. Index HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance)

Ce modèle mathématique, développé par MATTEWS (1985), permet d'estimer les anomalies de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance (IR) à partir de la glycémie et de l'insulinémie à jeun. L'IR est avéré si HOMA-IR est $\geq 3,8$. Il est calculé selon l'équation suivante (TARA, WALLACE *et al.*, 2004)

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulinémie à jeun (mU/L)} \times \text{Glycémie à jeun (mmol/L)}) / 22,5$$

II.3. Dosages hormonaux

L'estimation des niveaux plasmatiques des différentes hormones est réalisé par des dosages radio immunologiques (RIA) des trousse kit immunotech et CIS utilisant ces hormones marquées à l'isotope ¹²⁵I comme traceur.

II.3.1. Principe du dosage RIA

La technique RIA est basée sur une réaction de compétition entre l'hormone (H) présente dans l'échantillon plasmatique ou de la gamme étalon (hormone froide non marquée) avec l'hormone marquée ^{125}I (H*) pour se fixer sur l'anticorps (Ac) absorbé à la paroi du tube de dosage. Au cours de l'incubation, plus la fraction de radioactivité fixée à l'Ac est importante, plus faible sera la concentration de l'hormone froide ou de l'échantillon présente dans le tube. Le rapport entre la radioactivité liée à l'Ac / radioactivité totale induite (B/Bo) en fonction des concentrations connues de la gamme étalon, permet d'établir la courbe correspondante et d'extrapoler les concentrations de l'hormone dans l'échantillon biologique. La radioactivité est lue en coups par minute (cpm) sur un compteur γ de type WALLAC 1470 WIZARD. (MEHAOUDI et OUSSEKHRI, 2012)

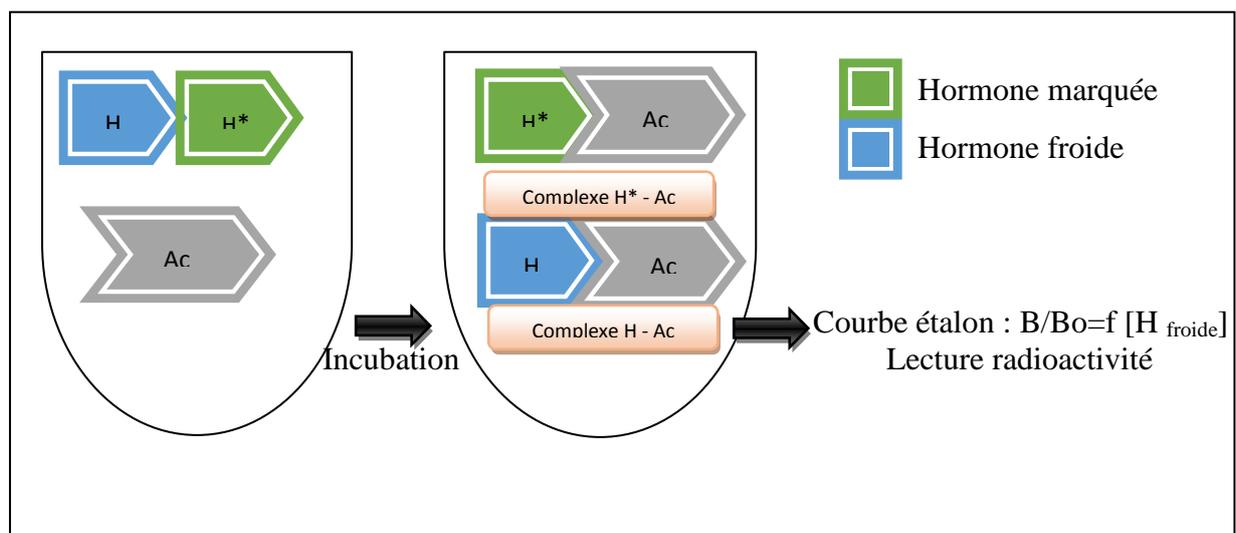


Figure 4: Schéma du principe de dosage RIA

II.3.2. Mode opératoire

Les volumes adéquats des échantillons plasmatiques ou de la gamme étalon sont répartis dans les tubes de dosage. L'hormone traceur marquée à ^{125}I est additionnée. La réaction radio immunologique est favorisée par une agitation horizontale tout le long de l'incubation.

Tableau III: Récapitulatif du protocole opérationnel des dosages RIA des 9 hormones.

	Volume échantillon (µL)	Volume traceur (µL)	Temps et température d'incubation	Normes
Testostérone totale	50	500	1h au bain marie à 37°C	0,3-3 nmol/l
Δ4 androstenedione	50	500	30-40min au bain marie à 37°C	0,21-3,08ng/ml
SDHEA	25	500	30min au bain marie à 37°C	0,47- 11,6 µmol/l
Insuline	100	900	18h à 18-25°C	4,3-19,9µU/ml
FSH	0,1ml	0,3ml	45min à 37°C	3-8 mU/ml
LH	100	300	45min à 37°C	1-7 mU/ml
Progestérone	50	500	2h à 18-25°C	2,5-29 ng/ml
Œstradiol	100	500	3h à 18-25°C	105-217 nmol/l
17-OHP	25	25	2h30 à 37°C	0,30-2,42 nmol/l

Dans chaque série de dosage, deux tubes supplémentaires sont introduits et servent à évaluer la radioactivité totale (tubes totaux) en cpm.

II.4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes accompagnées de leur écart-type. Les résultats individuels ont été enregistrés puis groupés sur une base de données Excel puis traités.

Les moyennes sont comparées à l'aide du test « *t* » de student, la différence entre 2 moyennes est :

Non significative si $p > 0,05$
 Peu significative si $p < 0,05$ *
 Significative si $p < 0,01$ **
 Très significative si $p < 0,001$ ***
 Très hautement significative si $p < 0,0001$ ****

Tableau XXII: Comparaison entre les différents paramètres analysés entre le groupe témoin et les patientes SOPK ainsi qu'entre les patientes SOPK : Test U de Mann-Whitney.

P						
Classes Paramètres	Témoins-SOPK Mince	Témoins-SOPK Surpoids	Témoins-SOPK Obèses	SOPK Mince- SOPK Surpoids	SOPK Mince- SOPK Obèses	SOPK Surpoids- SOPK Obèses
Insulinémie (t=0)	0,000005 ***	0,000026 ***	0,000001 ***	0,01499 *	0,01759 *	0,3798
Insulinémie (t=120)	0,000000 ***	0,000003 ***	0,000001 ***	0,15420	0,00269 **	0,4945
HGPO (t=0)	0,066009	0,106228	0,628859	0,67666	0,01022 *	0,0637
HGPO (t=120)	0,487712	0,067330	0,000015 ***	0,33923	0,00119 **	0,0168 *
Index HOMA	0,000048 ***	0,000084 ***	0,000001 ***	0,02857 *	0,00897 **	0,8836
Index QUICKI	0,000048 ***	0,000084 ***	0,000001 ***	0,02857 *	0,00897 **	0,8836
FSH	0,542703	0,155387	0,515693	0,41411	0,79962	0,6606
LH	0,443081	0,937948	0,000145 ***	0,48703	0,00221 **	0,0015 **
LH/FSH	0,071571	1,000000	0,000189 ***	0,36623	0,00688 **	0,0073 **
SHBG	0,071571	0,179302	0,205275	0,00672 **	0,86953	0,0359 *
Δ 4 androstenedione	0,670027	0,800259	0,017950 *	0,74129	0,00688 **	0,1367
Testostérone totale	0,218834	0,004772 **	0,000002 ***	0,11785	0,00199 **	0,0790
SDHEA	0,922411	0,275759	0,193602	0,09529	0,02925 *	0,8453
17-OHP	0,007398 **	0,013446 *	0,002419 **	0,60217	0,74253	0,9029
Progestérone	0,000069 ***	0,000003 ***	0,000001 ***	0,00070 ***	0,00056 ***	0,3539
Œstradiol	0,000002 ***	0,000253 ***	0,000967 ***	0,06607	0,29290	0,4945
CT (mmol/l)	0,643626	0,128997	0,404657	0,20463	0,28907	0,0971
HDL-C (mmol/l)	0,017595 *	0,585789	0,333711	0,40425	0,12774	0,8644
LDL-C (mmol/l)	0,116294	0,599245	0,008050 **	0,82129	0,05224	0,0790
TG (mmol/l)	0,005507 **	0,017577 *	0,640739	0,72820	0,02510 *	0,0570
CRP (mg/l)	0,000120 ***	0,000186 ***	0,000002 ***	0,230545	0,000027 ***	0,0058 **

I. Répartition et aspect général de la population

L'analyse descriptive de la cohorte de femmes présentant un SOPK montre que la majorité (75%) des patientes consulte pour des troubles du cycle et de l'hirsutisme (69%), mais moins fréquemment pour l'obésité (30%).

I.1. SOPK et âge

Les patientes sont relativement jeunes, avec une tranche d'âge allant de 20 à 30ans, et représentant la moitié des patientes (50%) avec une moyenne inférieure à 35 ans ($33,02 \pm 1,07$). Pour les âges extrêmes, la fréquence du SOPK est plus faible (0% pour les moins de 20ans et 24% de plus de 40ans) car le diagnostic de celui-ci est plus difficile à établir. (VILMANN *et al.*, 2012), retrouvant une prévalence de 26% d'adolescentes (ayant de 14 à 20 ans) atteintes de SOPK au Danemark. Chez l'adolescente, les changements normaux pendant la puberté peuvent biaiser l'interprétation des mesures biochimiques généralement utilisés pour le diagnostic du SOPK, et ainsi les troubles du cycle peuvent être considérés comme « physiologiques ». Selon les mêmes auteurs, les aspects biochimiques et physiologiques du développement pubertaire suggère que le diagnostic du SOPK chez les adolescentes doit être attribué selon des critères différents que ceux des femmes (VILMANN *et al.*, 2012). Selon Torre *et al.*, (2007), le SOPK est la plus fréquente des maladies endocriniennes de la femme jeune en âge de procréer (plus de 5%), et la fréquence des troubles du cycle tend à diminuer avec l'avancement de l'âge (TORRE *et al.*, 2007). L'étude de Duijkers et Klipping (2010) incluant 171 femmes volontaires hollandaises, montre que 84% des 25 femmes dans le groupe d'âge entre 18 et 22ans avaient des ovaires polykystiques, tandis que Kristensen *et al.* (2010) notent sur 154 jeunes femmes danoises, que 68% avaient un âge moyen de 20ans et présentaient des ovaires polykystiques selon les critères de Rotterdam. Il est probable que la différence d'âge entre la cohorte que nous avons étudié et celle des populations de l'Europe du nord soit due aux facteurs intrinsèques d'ordre génétique et environnementaux, incluant des facteurs climatiques et nutritionnels, mais aussi à l'effectif réduit de notre cohorte qui ne comprend pas la tranche 15 – 25 ans.

I.2. SOPK et facteurs sociaux

Nos patientes avaient pratiquement toutes un niveau social moyen, issus de conjoints militaires, parmi elles, 38% étaient célibataires ne présentant pas de

stérilité, 62% étaient mariées dont 68% d'entre elles avaient une durée de mariage de plus de 10ans, 18% entre 5 et 10ans et enfin 14% moins de 5ans. Parmi ces femmes mariées, 10% étaient stériles, le reste d'entre elles ont eu des grossesses (32%) avec 16% d'avortement.

I.3. SOPK et IMC

Dans notre étude nous avons noté que 24% des patientes SOPK étaient en surpoids et 30% présentaient une obésité et un IMC moyen de $28,42 \pm 1,07$ kg/m² avec un tour de taille et RTH moyens respectivement de $97,32 \pm 2,52$ cm et $0,895 \pm 0,01$. Parmi nos patientes, 71% semblent présenter une obésité de type androïde. Seules 8% d'entre elles avaient un tour de taille normal (<80cm), et 10% avaient un RTH normal (<0,80). Les témoins, quant à elles, étaient minces avec un IMC moyen de $21,15 \pm 0,36$ kg/m², un tour de taille moyen de $81,6 \pm 1,34$ cm et un RTH moyen de $0,87 \pm 0,009$. Selon Azziz et al. (2009), l'obésité accompagne fréquemment le SOPK avec une prévalence de 50%. On peut faire valoir que le degré de l'obésité dans le SOPK est une caractéristique typiquement américaine, et peut être directement liée à la plus grande épidémie d'obésité aux États-Unis. Par exemple, les femmes atteintes de SOPK d'autres pays comme l'Angleterre, l'Allemagne, la Finlande et l'Italie ont tendance à être plus minces. De même, les données provenant d'études dans la population générale suggèrent que l'obésité est plus fréquente chez les femmes atteintes de SOPK diagnostiquées aux États-Unis. On observe d'ailleurs une variation inter ethnique aux États-Unis ou même au milieu d'une crise de l'obésité, 40% à 50% des patientes ayant un SOPK n'étaient pas obèses. (AZZIZ, CARMINA *et al.*, 2009)

Lors de notre étude, les troubles du cycle étaient retrouvés chez plus de deux tiers (74%) des patientes présentant une obésité androïde. La répartition des graisses au niveau abdominal est directement liée à la prévalence des troubles du cycle (SPIRA, PERSOZ *et al.*, 2012) puisque 24% de nos patientes présentaient un cycle régulier contre 76% avec un cycle irrégulier. Il faut noter que la prévalence des troubles menstruels dans le SOPK change avec l'âge et diminue à l'approche de la ménopause, en corrélation avec la diminution des niveaux d'androgènes produits également chez les femmes atteintes de SOPK au fur et à mesure qu'elles vieillissent. (AZZIZ, CARMINA *et al.*, 2009)

II. Impact du SOPK sur l'axe hypophyso-ovarien

II.1. L'hyperandrogénie

En comparant les SOPK selon leurs classes d'IMC, on retrouve une augmentation significative de la testostérone et la $\Delta 4$ androstenedione, chez les patientes en surpoids et obèses comparativement au groupe témoin. Nos résultats sont soutenus par Mahmoud *et al.*, (2015) ainsi que par Goodazi *et al.* (2015) qui notent une différence significative de ces taux entre les patientes SOPK obèses comparativement aux SOPK non obèses. Par contre la SDHEA et la SHBG ne présente aucune différence significative entre les patientes des différentes classes d'IMC et les témoins. Les concentrations intra-ovariennes d'androgènes représentent un élément important de la stéroïdogénèse, car ils sont indispensables à la biosynthèse de l'E2, consécutive à l'aromatisation de la testostérone. Leurs excès peuvent toutefois interférer avec la maturation folliculaire. (VILMANN *et al.*, 2012)

Au moyen et extrême Orient, il a été montré une augmentation hautement significative de la testostérone totale chez les femmes irakiennes (JAMIL, ALALAF *et al.*, 2015) et chinoises (LI, YU *et al.*, 2014). De même chez 833 femmes chinoises atteintes de SOPK, Li *et al.* (2014) trouvent une moyenne de $\Delta 4$ androstenedione significativement élevée chez le groupe SOPK (12,5 ng/ml), contre le groupe témoin (8,3 ng/ml). Selon Abbara (2015), la $\Delta 4$ androstenedione est proportionnellement plus élevée que la testostérone sans dépasser 5ng/ml, mais dans certains cas les taux de la $\Delta 4$ androstenedione et la testostérone peuvent être normaux ou élevés dans le cas de tumeur. Quant au SDHEA, nos résultats concordent avec ceux de Goodarzi *et al.* (2015), alors que d'après Abbara (2015) son taux est élevé dans 40 à 60% des cas. Par contre, nos résultats sont en désaccord avec Jamil *et al.* (2015), qui retrouvent une diminution significative de la SHBG chez le groupe SOPK. En effet les taux de SHBG sont réduits chez les femmes obèses atteintes de SOPK, surtout si elles présentent une obésité abdominale. La baisse des niveaux de SHBG augmente la biodisponibilité de la testostérone augmentant ainsi l'hyperandrogénie. De ce fait, la diminution de la SHBG plasmatique est un témoin potentiel de l'IR. (CHADLI-CHAIEB, ABID-SAFER *et al.*, 2014)

L'obésité peut affecter le métabolisme périphérique des stéroïdes sexuels ou de leurs régulateurs. L'action des androgènes n'est pas uniquement liée aux

androgènes circulant et aux récepteurs locaux, mais également au métabolisme périphérique des androgènes et des protéines de liaison telles que la SHBG qui limitent la biodisponibilité périphérique en androgènes/ (LEGRO, 2012)

Cliniquement des niveaux élevés d'androgènes se traduisent par l'apparition excessive de poils terminaux chez la femme selon un motif typiquement masculin (hirsutisme), de l'acné et de l'alopecie (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus workshop Group, 2004) L'hirsutisme était présent chez 86% de nos patientes. C'est le critère le plus communément utilisé pour identifier l'hyperandrogénie puisqu'elle est observée dans 69% des cas (ABBARA, 2015). A l'inverse, 70-80% des femmes hirsutes sont hyperandrogéniques. Les androgènes sont connus comme pouvant prolonger la phase de croissance du poil. De cette façon, les poils primaires ou duvet deviennent des poils terminaux. (GERVAIS, 2014)

D'après Azziz *et al.* (2009), la prévalence de l'hirsutisme dans le SOPK varie en fonction de la race et de l'origine ethnique de la population étudiée. Ces mêmes auteurs démontrent que le degré de la croissance terminale des cheveux et la prévalence de l'hirsutisme ne sont pas significativement différents entre les femmes blanches et noires prises de manière aléatoire (AZZIZ, CARMINA *et al.*, 2009)

Conformément à la faible prévalence de l'hirsutisme observée chez les femmes asiatiques, une étude comparative des patientes souffrant de SOPK aux Etats-Unis, en Italie et au Japon, a noté que les japonais avaient un score de Ferriman et Gallwey significativement plus faible que leurs homologues non-asiatiques. Wijeyaratne *et al.*, (2013) ont observé que l'hirsutisme était plus fréquent et plus sévère chez les patientes SOPK de l'Asie du Sud tels que le Pakistan, le Bengali, Gujarati ou la Dravidienne indienne, que chez les caucasiens. (WIJEYARATNE, UDAYANGANI *et al.*, 2013) De même, en Nouvelle-Zélande, environ deux tiers des femmes d'origine indienne atteintes de SOPK ont présenté, avec des preuves cliniques de l'hirsutisme, des résultats semblables à ceux des femmes européennes. (AZZIZ, CARMINA *et al.*, 2009)

Lors du SOPK, l'acné est caractérisée par des lésions de type comédons ouvertes ou fermées la majorité du temps en présence de pustules et de plaques érythémateuses généralement au niveau du visage, du cou, du torse, des épaules et du dos. (GERVAIS, 2014) Parmi nos 50 patientes, 66% avaient présenté de

l'acné. Les androgènes pourraient être capables de stimuler la prolifération des cellules des glandes sébacées, menant ainsi à l'augmentation de la sécrétion du sébum. Cela augmente donc les chances de développer de l'acné (GERVAIS, 2014). Bien que la prévalence de cette anomalie dermatologique varie avec l'origine ethnique, elle est plus élevée chez les Indiens asiatiques et plus faible dans la population des îles Pacifiques. (AZZIZ, CARMINA *et al.*, 2009)

L'acanthosis nigricans était présent chez 46% de nos patientes. Chadli-chaieb *et al.* (2014) retrouvant une prévalence de 25% chez les patientes SOPK (CHADLI-CHAIEB, ABID-SAFER *et al.*, 2014). Bien que l'IR ne soit pas considéré comme un critère de diagnostic du SOPK. La présence d'un acanthosis nigricans accompagné de signes d'hyperandrogénie est très évocatrice de ce syndrome. (ROJAS, CHAVEZ *et al.*, 2014)

II.2. Autres hormones sexuelles

On note une hypoprogéstéronémie hautement significative entre le groupe de patientes SOPK qui est aussi rapportée par Fakhoury *et al.* (2012) sur une population d'Arabie Saoudite (FAKHOURY, TAMIM *et al.*, 2012). La diminution des taux de P4 engendre des niveaux élevés de LH, un excès d'androgènes et de multiples petits follicules. Ces données mettent en évidence le rôle de l'action appropriée de la gonadotrophine au sein de l'ovaire dans le rétablissement du développement folliculaire et l'ovulation chez les femmes SOPK, et fournit des preuves que l'ovaire est considéré comme principal déterminant de la sécrétion inappropriée des gonadotrophines dans le SOPK. (PASQUALI, STENER-VICTORIN *et al.*, 2011)

Le taux de la 17-OHP des patientes SOPK présente une diminution significative chez nos deux groupes d'étude. Nos résultats ne sont pas retrouvés chez Maas *et al.* (2015). La 17-OHP est parfois retrouvée élevée malgré son augmentation soit incluse dans les critères d'exclusion puisqu'elle est en faveur d'un bloc surrénalien en 21-hydroxylase (ABBARA, 2015). Des études *in vivo* ont démontré que la suppression de la sécrétion des endogènes des gonadotrophines par un agoniste de la GnRH n'a pas réussi à modifier l'amplitude de la 17-OHP et les réponses aux androgènes à la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) chez les femmes atteintes de SOPK ; tandis que chez les femmes saines, ces réponses étaient minimales (ABBARA, 2015). Il

faut noter ainsi que, malgré hyperandrogénie chez les femmes atteintes de SOPK, cette stimulation de la stéroïdogénèse a révélé des réponses de 17-OHP très variables entre les individus atteints de ce trouble, ce qui suggère une hétérogénéité de la production intra-ovarienne d'androgènes. (MAAS, CHUAN *et al.*, 2015)

D'autre part, une hausse hautement significative de l'E2 est notée chez le groupe SOPK comparée aux témoins, mais cette hyperoestrogénie n'a pas été révélée par Fakhoury *et al.* (2012) (FAKHOURY, TAMIM *et al.*, 2012). D'après ABBARA (2015), le niveau de l'E2 est souvent normal dans le SOPK, mais la conservation d'une grande partie de l'estrone et de la testostérone en œstradiol avec l'insuffisance lutéale associée, aboutissent à une imprégnation œstrogénique importante expliquant l'apparition des anomalies trophiques et dysplasiques de l'endomètre (hyperplasie endométriale simples ou compliquées...), même chez les jeunes femmes. (ABBARA, 2015)

II.3. Les gonadotrophines

Le taux de LH, ainsi que le rapport LH/FSH ont été retrouvé significativement élevés chez les obèses, alors qu'il n'existe pas de différence pour le taux de FSH. Mahmoud *et al.* (2015) montrent une diminution significative de FSH et une hausse significative de la LH, chez le groupe SOPK obèse comparé au groupe non obèse (MAHMOUD, HABEEB *et al.*, 2015). Le rapport LH/FSH n'est retrouvé élevé (>2) que chez 33% de nos patientes. Ce rapport n'a pas montré de différence significative entre les patientes SOPK et le groupe témoin. Ce résultat s'accorde parfaitement avec celui de Banaszewska *et al.* (2003). D'après Abbara (2015) le SOPK de type I, caractérisé par l'augmentation de ce rapport est retrouvé dans 50 à 68% des cas et le SOPK de type II, caractérisé par la normalité du rapport LH/FSH, est retrouvé chez 67% des patientes. (ABBARA, 2015)

Eilzadeh *et al.* (2014) n'ont trouvé aucune association significative entre les taux de LH, FSH et le rapport LH/FSH avec l'IMC des femmes SOPK. D'après Abbara (2015), une LH est normale ou faiblement diminuée est une caractéristique du SOPK de type III. La surexpression des récepteurs de LH dans les cellules de la granulosa SOPK mène à la différenciation terminale et l'arrêt prématuré de la croissance du follicule, appelé « follicle arrest » (PASQUALI, STENER-VICTORIN *et al.*, 2011). Selon Mahmoud *et al.* (2014),

la diminution de la sécrétion de la FSH dans le SOPK peut entraîner une défaillance de la fonction gonadique (hypogonadisme). Le traitement par le clomifène ou la FSH exogène restaure la croissance folliculaire, suggérant une inhibition endogène de l'action de la FSH dans le SOPK. (PASQUALI, STENER-VICTORIN *et al.*, 2011). Cela peut aussi résulter de niveaux élevés de prolactine qui tend à supprimer le cycle ovulatoire en inhibant la sécrétion de FSH. (MAHMOUD, HABEEB *et al.*, 2015)

III. SOPK, hyperinsulinisme et IR

Nos résultats montrent qu'il y a une hyperinsulinémie à jeun chez nos deux groupes d'étude. Nos résultats rejoignent ceux de Jamil *et al.* (2015) qui retrouvent un taux d'insuline dépassant 15,98 $\mu\text{U/ml}$ comparé au groupe témoin (10,75 $\mu\text{U/ml}$) (JAMIL, ALALAF *et al.*, 2015). La comparaison du taux d'insuline à jeun entre les patientes classées selon leurs IMC et le groupe témoin a montré une différence significative. Mahmoud *et al.* (2014) retrouvent également cette différence entre les patientes SOPK obèses comparés aux SOPK non obèses (MAHMOUD, HABEEB *et al.*, 2015). De même l'IR a été retrouvée avec une différence significative entre les patientes des différentes classes d'IMC en comparaison avec les témoins.

En 1980, Burghen montre pour la première fois que les femmes atteintes de SOPK présentent une hyperinsulinémie de base et après charge en glucose en comparaison avec les femmes saines de même poids. Cette IR présente chez 20 à 50% des patientes, est aggravée par l'existence d'un surpoids (BERNARD, CHRISTIN-MAÎTRE *et al.*, 1980). D'après Chadli-Chaieb *et al.* (2014) l'IR peut être présente en l'absence d'obésité. (CHADLI-CHAIEB, ABID-SAFER *et al.*, 2014)

L'obésité est associée à de multiples facteurs qui peuvent influencer la fonction hypothalamo-hypophysaire. L'IR et/ou hyperinsulinémie a été associée à des effets hypothalamiques directs qui peuvent favoriser une sécrétion désordonnée de gonadotrophines. Des souris obèses avec un knockout sélectif du récepteur hypophysaire de l'insuline ont une sécrétion normale de gonadotrophines et une amélioration de la fertilité, ce qui implique un rôle direct de l'insuline dans le SOPK. De telles expériences sont évidemment plus difficiles à réaliser chez les humains, mais il existe plusieurs autres mécanismes

par lesquels l'obésité pourrait affecter la fonction hypothalamo-hypophyso-ovarienne. (LEGRO, 2012)

L'hyperinsulinémie de base résulte d'une part d'insulinorésistance (IR) et d'autre part d'une augmentation de la sécrétion basale et post-charge d'insuline, associée ou non à un défaut de sécrétion des cellules β pancréatiques. L'IR est un facteur aggravant de SOPK et est indépendante de l'obésité. L'hyperinsulinémie intensifie l'hyperandrogénie par une action ovarienne (augmentation intra-folliculaire de l'IGF-1, des récepteurs de la LH sur les cellules thécales, augmentation de l'activité de CYP 17, système enzymatique de la stéroïdogénèse) et par un effet extra-ovarien (réduit la synthèse hépatique de SBP et IGFBP-1). (OLGA, 2012)

En plus de l'obésité et des antécédents familiaux de diabète, l'ethnicité affecte défavorablement la prévalence de l'IR, en général, les populations minoritaires atteintes de SOPK ont tendance à être plus résistantes à l'insuline que les Caucasiennes. (AZZIZ, CARMINA *et al.*, 2009)

Il est généralement présumé que toutes les femmes atteintes de SOPK sont résistantes à l'insuline (LEGRO, 2012). La fréquence de l'IR déterminée par l'index HOMA ($\geq 3,8$) a été retrouvée chez 70% de nos patientes. Li *et al.* (2014) trouvent une prévalence de 14,2% chez les SOPK et 9,3% chez les témoins, tandis que Conway *et al.* (1991), la retrouvent chez 30% de leurs patientes. On note cependant une différence significative entre nos deux groupes d'étude. Jamil *et al.* (2015) ainsi que Li *et al.* (2014) retrouvent également le même résultat. Dans une étude réalisée par Dunaif *et al.* (1989), la sensibilité à l'insuline, mesurée par le clamp euglycémique-hyperinsulinémique, a été retrouvée diminuée entre les femmes SOPK et comparativement aux femmes non SOPK et ce qu'elles soient obèses ou minces. Par ailleurs, dans une autre étude utilisant le même protocole, les femmes SOPK minces n'avaient pas une sensibilité à l'insuline diminuée, comparativement aux femmes saines. Cependant, les femmes SOPK obèses avaient une sensibilité à l'insuline diminuée en comparaison avec les femmes minces saines. (VRBIKOVA, GRIMMICHKOVA *et al.*, 2008) L'ensemble de ces données suggère que la résistance à l'insuline n'est pas un état nécessaire au développement de ce syndrome. Ainsi certaines femmes SOPK minces, n'ont pas nécessairement une

résistance à l'insuline menant au développement des symptômes de ce syndrome.

IV. SOPK, syndrome métabolique et inflammation

La prévalence du syndrome métabolique chez nos patientes SOPK est de 24% soit 12 patientes, parmi elles nous avons retrouvé 3 (25%) qui remplissent les critères de la NCEP/ATPIII (dont 1 mince, 1 en surpoids et 1 obèse). Les 9 patientes restantes (75%) remplissent les critères de l'OMS (dont 1 mince, 4 en surpoids et 4 obèses). Aucune patiente n'a rempli les critères des deux autres organisations (IDF 2005 et IDF/AHA/NHLBI). Notre choix des critères du SM est porté sur : le TT, l'hyperglycémie, les TG et HDL-C. pour Chadli-Chaieb *et al.* (2014), le SM a été identifié chez 10% des patientes. On reconnaît actuellement que le tissu adipeux viscéral est métaboliquement actif et sécrète de nombreuses cytokines. Par exemple on a démontré que des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'Interleukine 6, le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF α) sont produites par le tissu adipeux viscéral et qu'elles peuvent contribuer à l'état d'IR. De plus, l'adiponectine, une cytokine anti-inflammatoire exerce une régulation négative à partir du tissu adipeux viscéral chez les patientes atteintes du SM. L'impact combiné d'un taux accru d'aides gras libres circulants, d'une inflammation accrue et une hyperinsulinémie contribue probablement au développement de la dyslipidémie athérogène et de l'hypertension observée dans cette affection. (ALLARD et MOE, 2006)

a. Glycémie

Nous remarquons que les taux de glucose à jeun ne présentent pas de différence significative entre nos deux groupes d'étude. Ce résultat rejoint celui de Jamil *et al.* (2015) tandis que Mahmoud *et al.* (2014) trouvent une différence significative entre ces deux groupes. Par contre le taux de glucose à T₁₂₀ augmente de manière significative chez nos deux groupes d'étude. Nos résultats sont soutenus par Jamil *et al.* (2015)

Aucune différence significative n'a été retrouvée quant au taux de glucose en comparant les patientes classées selon leurs IMC et les témoins. Mahmoud *et al.* (2014) mettant en avant une différence significative de ce taux entre les patientes obèses et non obèses. Les femmes obèses atteintes de SOPK ont un risque plus élevé de développer une intolérance au glucose ou un diabète que les femmes atteintes de SOPK maigres. (LEGRO, 2012)

b. Lipidémie

Par ailleurs, nos résultats ne montrent aucune significativité dans le bilan lipidique et sont confortés par Li *et al.* (2014). Par contre Jamil *et al.* (2015), retrouvent une augmentation significative du CT, de l'LDL-C et des TG mais aucune différence dans l'HDL-C. Différentes études portant sur le SOPK confirment le fait que l'obésité est un facteur de risque de dyslipidémie. Pour notre part, nos résultats montrent une augmentation significative pour l'HDL-C chez les SOPK minces uniquement, et pour l'LDL-C chez les obèses ainsi qu'une diminution significative des TG chez les minces et les patientes en surpoids. Par contre, le CT ne montre aucune différence significative. Gervais (2014), retrouve la fréquence des hyperlipidémies significativement plus élevée chez les SOPK obèses que chez le groupe témoin.

Les perturbations du métabolisme lipidique observées chez les SOPK obèses seraient associées à l'excès pondéral plutôt qu'au SOPK. L'association entre le SOPK et une anomalie du bilan lipidique est encore controversée ; en effet, différents intervenants comme l'âge, l'origine ethnique, l'existence d'une intolérance au glucose et les critères de diagnostic du SOPK adoptés, peuvent influencer cette association (GERVAIS, 2014). L'obésité est un facteur majeur exacerbant les symptômes et les signes de SOPK rendant les patientes plus susceptibles de développer un syndrome métabolique, un diabète de type 2, des complications cardiovasculaires, des troubles d'infertilité surtout s'il y a une distribution androïde de la graisse. (OLGA, 2012)

c. Protéine C réactive (CRP)

Le SOPK semble être intimement lié à l'inflammation, puisqu'on retrouve une différence hautement significative de la CRP dans nos groupes d'étude. Nos résultats sont soutenus par kaya *et al.* (2010) ainsi que par Kelly *et al.* (2001) la CRP peut être directement impliquée dans le processus athérogène par la promotion de la dysfonction endothéliale et l'activation du complément. (KAYA, AKGUL *et al.*, 2010). Chez nos patientes nous avons observé une augmentation significative des taux de CRP chez les patientes des 3 classes d'IMC, comparativement aux témoins. Kelly *et al.* (2000), rapportent que l'IMC a été fortement corrélé avec l'augmentation des concentrations de CRP entre les patientes SOPK et les témoins, et que l'adiposité viscérale est en corrélation avec des concentrations de CRP, indépendamment de l'adiposité totale.

L'accumulation du tissu adipeux viscéral peut être un facteur clé caractéristique du SM et de l'inflammation chronique de bas grade. Ces observations combinées seraient également expliquées par la corrélation de sensibilité à l'insuline au CRP, comme l'a noté par Festa et ses collègues (2000).

Dans notre étude prospective nous avons analysé le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien associé aux perturbations métaboliques lié au SOPK. Cette analyse a été réalisée sur une cohorte de 50 femmes, dont l'atteinte par le SOPK est diagnostiquée sur la base des 3 critères définis par le consensus de Rotterdam, comparées à 20 femmes saines. Les résultats de cette étude nous ont permis d'établir le lien entre le statut obèse des patientes SOPK, le niveau d'insuline circulante et les hormones de l'axe hypophyso-ovarien et de conclure :

- Que la majorité des patientes SOPK se caractérise par un IMC élevé (>25), 24% en surpoids et 30% ayant un statut obèse, comparé au statut mince des femmes vivant en Europe.
- L'obésité de type androïde, estimée par le rapport RTH, représente 34% des femmes obèses atteintes du SOPK.
- Présence d'une hyperandrogénie comme facteur principal chez les SOPK.
- Les troubles du cycle sont présents chez 74% de femmes présentant une obésité androïde.
- Que le syndrome métabolique, selon les critères NCEP-ATPIII, est présent au sein de la cohorte de femmes SOPK avec une prévalence de 10%.
- Que l'augmentation de l'IMC et de l'obésité accentue l'hyperinsulinémie chez les patientes SOPK.
- Que l'hyperinsulinémie associée à l'insulinorésistance, retrouvée chez 70% des patientes, ne semble pas être une répercussion métabolique liée au SOPK, mais plutôt au surpoids et à l'obésité des patientes.

Au terme de ce travail qui a été bénéfique pour nos connaissances théoriques et pratiques, les résultats obtenus constitueraient une assise de données pour envisager en perspective une étude prospective plus approfondie, notamment :

- En réalisant une investigation sur un effectif de population SOPK d'adolescentes et de jeunes filles et d'analyser la prévalence selon la corpulence mince-surpoids-obèse.

- En exploitant les résultats de l'échographie pelvienne au mieux dans le diagnostic du SOPK.
- Contribuer par des techniques d'investigation au diagnostic précoce du SOPK, afin de prévenir la survenue de pathologies graves telles que le cancer de l'ovaire.

- ABBARA A.** (2015). Syndrome des ovaires polykystiques : Dystrophie ovarienne (en ligne) disponible sur : http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/dystrophie_ovarienne_sopk.html
- ALBERT M, ANAHORY T et al.** (2011). Physiologie, physiopathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. *Springer-Verlag* ; **718p**, 978-2.
- ALLARD M et MOE G.** (2006). Le syndrome métabolique : un problème croissant. *Cardiologie Conférences Scientifiques* ; **6(10)** : 1-6.
- ALMAHBOBI G, ANDERIESZ E et al.** (1996). Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)*; **44**, 571-80.
- AZZIZ R, CARMINA E et al.** (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil and Steril*; **91(2)**, 465-88.
- BANASZEWSKA B, SPACZYNSKI R Z et al.** (2003). Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Bialymst*; **48**, 131-4.
- BEAUDEUX J L, DURAND G.** (2011). Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives. Deuxième édition. Paris : Médecine Science Publications/ Lavoisier ; 607p. ISBN : 9782257294721.
- BERNARD L, CHRISTIN-MAITRE S et al.** (2003). Insulinorésistance et syndrome des ovaires polykystiques. *Gynécol Obstét & Fertil* ; **31(2)**, 109-116.
- BOUCHARD P.** (2003). Physiopathologie et diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. *J de Gynécologie obstétrique : biologie de la reproduction* ; **32**, 2S5-2S10.
- BRUNEAU G, VAISSE C et al.** (1999). La leptine : une clé pour la reproduction. *Med/sciences* ; **15**, 191-6.
- BUI T, CHRISTIN-MAITRE S.** (2012). Conduite à tenir devant un syndrome des ovaires polykystiques chez une adolescente. *Gynécol obstét*, 149-151.
- BURGHEN G A, GIVENS J R et al.** (1980). Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol*; **50(1)**, 113-6.
- CAPRIO M, FABBRINI E, ISIDORI A et al.** (2001). Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol* ; **12**, 65-72.
- CHADLI-CHAIEB M, ABID-SAFER M et al.** (2014). Relation entre les paramètres cliniques, hormonaux et métaboliques et impact de l'insulinorésistance dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Diabète & métabolisme* ; **40(1)**, 66-67.
- CHAKROUN N.** (2012). Développement de l'appareil génital. *Faculté de médecine Sfax*, cours, 28p.

- CIBULA D, FANTA M et al.** (2002). Insuline sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. *Hum Reprod* ; **17(1)**, 76-82.
- COCHET T, PEINKOWSKI C et al.** (2003). Urogenital bleeding revealing urethral prolapse in a prepubertal girl. *Gynecol Obstet Fertil* ; **41(6)**, 404-6.
- COFFLER M S, PATEL K, DAHAN M H et al.** (2003). Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol* ; **88**, 1742-1747.
- CONWAY G S et DEWAILLY D.** (2014). European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome results of the ESE PCOS special interest group's questionnaire. *Europ J Endocrinol* ; **171(4)**, 1-29.
- CROS M.** (2012). Prévalence du Syndrome des Ovaires Polykystiques chez les patientes souffrant d'un diabète gestationnel: étude descriptive dans le service d'endocrinologie du Groupement Hospitalier Lyon Est, 70p.
- DEWITTE-SQUEDIN A.** (2014). Le rôle de la leptine et de l'adiponectine sur la prédisposition à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique chez les enfants obèses. Thèse de doctorat 3^e cycle : Médecine Lille, 104p.
- DUIJKERS I J et KLIPPING C.** (2010). Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria are found to be very common in young healthy women. *Gynecol Endocrinol*; **26(3)**, 152-60.
- EL OMRANI F.** (2011). Tératomes ovariens de la jeune fille : étude rétrospective à propos de 11 cas. Thèse de doctorat 3^e cycle : Médecine Rabat, 146p.
- ESMAEIL ZADEH S, ANDARIEH M G et al.** (2015). Body mass index and gonadotropin hormones (LH & FSH) associate with clinical symptoms among women with polycystic ovary syndrome. *Glob J of Health Sci* ; **7(2)**, 101-106.
- FAKHOURY H, TAMIM H et al.** (2012). Age and BMI adjusted comparison of reproductive hormones in PCOS. *J of Family Med and Primary Care* ; **1(2)**, 132-136.
- GANONG W et JOBIN M.** (2005). Physiologie médicale. Deuxième édition. Bruxelles : De Boeck supérieur, 849p. ISBN : 2804148912.
- GAYRARD V.** (2007). Physiologie de la reproduction des mammifères. Ecole nationale vétérinaire. Toulouse, 198p.
- GERVAIS A.** (2014). Implication de la lipotoxicité ovarienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. Thèse de doctorat 3^e cycle : Médecine. Québec. 102p.
- GOODARZI M O, CARMINA E et al.** (2015). DHEA, DHEAS and PCOS. *J of Steroid Biochemist & Molecul Biol* ; **145**, 213-225.
- HAKIM A, SAHNOUN Z.** (2015). L'insuline. Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine de Sfax.

- HANNON P R, FLAWS J A.** (2015). The effect of phtalates on the ovary. *Fromtiers in endocrinol* ; **6**, 8.
- HILLIER S O.** (1994). Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* ; **9**, 188-191.
- JAMIL A S, ALALAF S K et al.** (2015). A case control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Reprod Health.* **12(7)**, 1-9.
- KAYA C, AKGUL A E et al.** (2010). C-reactive protein and homocysteine levels are associated with abnormal heart rate recovery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil & Steril* ; **94(1)**, 230-235.
- KELLY C J, LYALI H et al.** (2001). Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *The J of Clin Endocrinol & Metabol* ; **86(6)**, 2453-2455.
- KOTTLER M L et RICHARD N.** (2008). La GnRH. *Médecine de la reproduction : gynécologie endocrinologie* ; **10(2)**, 105-113.
- KRISTENSEN S L, RAMLAU-HANSEN C H et al.** (2010). A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries : is a revision of the Rotterdam criteria needed?. *Hum Reprod* ; **25(12)**, 3117-3122.
- LAVEN J S, MULDER A G et al.** (2004). Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *Clin Endocrinol* ; **89**, 318-323.
- LEGRO R S.** (2012). Obesity and PCOS: implications of diagnosis and treatment. *Reprod Med* ; **30(6)**, 496-506.
- LI R, YU G et al.** (2014). Prevalence and predictors of metabolic abnormalities in Chinese women with PCOS : a cross sectional study. *BMC Endocrine Disorders*; **14(76)**, 1-8.
- MA W Y, HUNG C S et al.** (2009). Metabolic syndrome defined by IDF and AHA/NHLBI correlates better to carotid intima-media thickness than that defined by NCEP ATP III and WHO. *Diabetes Clinical Practice* ; **85(3)**, 335-41.
- MAAS K H, CHUAN S S et al.** (2015). Relationship between 17-Hydroxypregesterone responses to Human Chorionic Gonadotropin and markers of ovarian follicle morphology in women with polycystic ovary syndrome. *Clicical Endocrinol* ; **100(1)**, 293-300.
- MAHMOUD M I, HABEEB F et al.** (2015). Reproductive and biochemical changes in obese and non-obese polycystic ovary syndrome women. *Alexandria Journal of Medicine* ; **51**, 5-9.
- MASUZAKI H, OGAWA Y, SAGAWA N, HOSODA K et al.** (1997). Nonadipose tissue production of leptin : leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Médecine* ; **3**, 1029-1033.
- MATTHEWS D R, HOSKER J P, RUDENSKI A S et al.** (1985). Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* ; **8(7)**, 412-9.

- MEHAOUDI I et OUSSEKHRI H.** (2012). Profils sanguins de quelques hormones au cours du dépistage du diabète gestationnel. Thèse de master 2^e cycle : Biologie. Alger, 37p.
- PASQUALI R et GAMBINERI A.** (2006). Insulin sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* ; **154**, 763-775.
- PASQUALI R, STENER-VICTORIN et al.** (2011). PCOS forum : research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)* ; **74(4)**, 424-33.
- PLUDER J et PRALONG F.** (2009). Polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Rev Med Suisse* ; **5(198)**, 779-82.
- ROJAZ J, CHAVEZ M et al.** (2014). Polycystic ovary syndrome, insulin resistance and obesity : Navigating the pathophysiology labyrinth. *International J of Reprod Med* ; 17pages.
- ROSENFELD R L, BARNES R B et al.** (2015). Hyperandrogenism , hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Physiol Research* ; **133**, 2275-2296.
- ROTTERDAM ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** (2004). Reviser 2003 consensus on diagnostic criterion and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertile Steril* ; **81(1)**, 19-25.
- SHELLY B.** (2003). Le syndrome des ovaires polykystiques : compte rendu des conférences scientifique de la division d'endocrinologie et du métabolisme. Hôpital St Michel's. Toronto. 6p.
- SISK C L et FOSTER D.** (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nat neuroscience* ; **7**, 1040-1047.
- SMITH J, POPA S et al.** (2004). A role of kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinol* ; **145**, 4073-4077.
- SORENSEN A E, WISSING M L et al.** (2014). MicroRNAs related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Genes* ; **5**, 684-708.
- SPIRA A, PERSOZ C et al.** (2012). Les troubles de la fertilité, état des connaissances et pistes pour la recherche, Rapport à la demande du parlement. 12p.
- TARA M, WALLACE M D et al.** (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* ; **27**, 1487-1495.
- TARATZIS B C, REBAR R W, LOBO R et al.** (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) : The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. **97(1)**, 28-38.
- THIBAUT C et LEVASSEUR M C.** (2001). La reproduction chez les mammifères et l'homme. Deuxième édition. Paris ; ELLIPSES / INRA. 936p. ISBN : 9782729804176.
- TORRE A, FERNANDEZ H, MORIN SURROCA M et al.** (2008). Multiperforation de l'ovaire par cœlioscopie ou par culdoscopie. *Rapport d'évaluation technologique de la Haute Autorité de Santé (HAS)*.

- TORRE A et FERNANDEZ H.** (2007). Le syndrome des ovaires polykystiques. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ; **36(5)**, 423-446.
- TOSTAIN J, ROSSI D, MARTIN P M.** (2004). Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. Laboratoire de transfert en oncologie biologique, CHU Marseille. 26p.
- VILMANN L S, THISTED E et al.** (2012). Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr* ; **78**, 269-278.
- VRBIKOVA J, GRIMMICOVA T et al.** (2008). Family history of diabetes mellitus determines insulin sensitivity and b cell function in polycystic ovary syndrome. *Physiological Research* ; **57**, 547-553.
- WEATHER P R, YOUNG B, HEATH J W.** (2001). Histologie fonctionnelle. Quatrième édition. Paris : De Boeck Supérieur, 413p. ISBN : 2744501263.
- WEBBER L J, STUBBS S, STARK J et al.** (2003). Formation and early development of follicles in polycystic ovary. *Lancel* ; **362**, 1017-1021.
- WIJEYARATNE C N, UDAYANGANI S D et al.** (2013). Ethnic-specific polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab* ; **8(1)**, 71-79.
- ZHANG Y, FRIEDMAN J M et al.** (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* ; **372(6505)**, 425-32.