



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

# **Étude des paramètres associés aux complications métaboliques chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2021  
à 16 h au pôle formation

**Par Louise Ribière**

---

JURY

Président :

Madame le Professeur Anne VAMBERGUE

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>AKT</b>	Protein Kinase B
<b>AMH</b>	Hormone Anti Mullérienne
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARN</b>	Acide Ribonucléique
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine
<b>ATPIII</b>	The Adult Treatment Panel guidelines
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>DCI</b>	D-Chiro-Inositol
<b>DHEA</b>	Déhydropiandrosténone
<b>DT2</b>	Diabète de Type Deux
<b>E2</b>	Estradiol
<b>ESHRE</b>	Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie
<b>FID</b>	Fédération Internationale du Diabète
<b>FNPO</b>	Follicul Number Per Ovary

<b>FSH</b>	Follicule Stimulating Hormone
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Releasing Hormone
<b>HA</b>	Hyperandrogénie
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HOMA</b>	Homeostatic Model Assessment
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>IDM</b>	Infarctus Du Myocarde
<b>IGF1</b>	Insulin Growth Factor de type 1
<b>IGFBP1</b>	Insulin Growth Factor Binding Protein
<b>IL6</b>	Interleukine 6
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IR</b>	Insulino-Résistance
<b>IRM</b>	Imagerie de Résonance Magnétique
<b>IRS-1</b>	Insulin Receptor Substrate
<b>LH</b>	Hormone Lutéinisante
<b>NCPE</b>	National Cholesterol Education Program
<b>NHANES III</b>	National Health and Nutrition Examination Survey

<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	Odd Ratio
<b>PI3K</b>	Phosphatidylinositol-3 Kinase
<b>PKB</b>	Protéine Kinase B
<b>POMC</b>	Pro-opimélanocortine
<b>QUICKI</b>	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
<b>SAOS</b>	Syndrome d'Apnée du Sommeil
<b>SHBG</b>	Sex Hormon Binding Globulin
<b>SM</b>	Syndrome Métabolique
<b>SOPK</b>	Syndrome des Ovaires Polykystiques
<b>SRB1</b>	Scavenger Receptor Class B type 1
<b>TG</b>	Triglycérides
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Facteur de Nécrose Tumorale
<b>VLDL</b>	Very Low Density Lipoprotein
<b>17OHP</b>	17 hydroxyprogestérone

# Sommaire

Avertissement .....	2
Remerciements.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Sigles.....	3
Sommaire .....	6
Introduction.....	10
1 Généralités .....	10
2 Le syndrome des ovaires polykystiques .....	11
2.1 Définition .....	11
2.2 Épidémiologie .....	12
2.3 Critères de Rotterdam.....	12
2.4 Description des 4 phénotypes de SOPK.....	14
2.5 Physiopathologie .....	15
3 Comorbidités associées au SOPK.....	20
3.1 Épidémiologie des différentes comorbidités associées au SOPK .....	20
3.1.1 Obésité et augmentation du tour de taille .....	20
3.1.2 Dyslipidémies .....	21
3.1.3 Hypertension artérielle.....	23
3.1.4 Troubles de la tolérance glucidique .....	24

3.1.5	Autres.....	25
3.2	Le syndrome métabolique .....	26
3.2.1	Définition et critères diagnostiques .....	26
3.2.2	Épidémiologie et facteurs de risque dans la population générale .....	28
3.2.3	Épidémiologie et facteurs de risque dans la population SOPK .....	28
3.3	Insulino-résistance.....	29
3.3.1	Définition insulino-résistance et HOMA .....	29
3.3.2	Épidémiologie et facteurs de risque d'insulino-résistance chez les patientes SOPK	31
3.3.3	Physiopathologie de l'IR chez les patientes SOPK .....	32
4	Physiopathologie des comorbidités associées au SOPK.....	34
4.1	Rôle du poids et du tissu adipeux viscéral .....	34
4.2	Rôle des androgènes.....	35
4.2.1	Généralités .....	35
4.2.2	Androgènes et insulino-résistance .....	37
4.2.3	Androgènes et syndrome métabolique.....	38
4.3	Phénotype du SOPK et syndrome métabolique .....	39
4.3.1	Phénotype et syndrome métabolique .....	39
4.3.2	Phénotype et insulino-résistance.....	39
4.4	SHBG et insulino-résistance .....	40
4.5	AMH et insulino-résistance.....	41

Matériel et méthodes.....	44
1 Objectif de l'étude.....	44
2 Population de l'étude .....	44
3 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	46
4 Calcul de l'insulino-résistance.....	46
5 Analyses statistiques .....	47
Résultats.....	50
1 Descriptif global de la population.....	50
2 Descriptif des complications métaboliques chez les femmes minces.....	54
3 Étude des paramètres associés au SM.....	54
3.1 Analyse univariée.....	54
3.2 Analyse multivariée.....	57
4 Étude des paramètres associés au HOMA .....	58
4.1 Analyse univariée.....	58
4.2 Analyse multivariée.....	59
Discussion.....	61
1 Les résultats sont-ils concordants avec la littérature ?.....	61
2 Points forts et faibles de l'études .....	63
2.1 Points forts.....	63
2.2 Points faibles .....	64

3	Conduite à tenir chez les patientes SOPK.....	64
3.1	Dépistage systématique du SM .....	64
3.2	Place des insulino-sensibilisateurs .....	65
	Conclusion .....	66
	Liste des tableaux.....	67
	Liste des figures .....	68
	Références.....	69

# Introduction

## 1 Généralités

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie fréquente, elle concerne de 4 à 20 % des femmes en âge de procréer dans le monde (1,2) . Ce syndrome est défini selon les critères de Rotterdam (2). Le SOPK touche les femmes atteintes de diverses manières, les motifs de consultation sont par ordre de fréquence décroissante :

- une hyperandrogénie (HA) chez 60 % des patientes (3,4) caractérisée par un hirsutisme, une acné ou une alopécie;
- un trouble du cycle, allant de la spanioménorrhée à l'aménorrhée totale;
- une infertilité

Cependant, les problématiques médicales en lien avec le SOPK dépassent la sphère gynécologique et peuvent également être associées à de multiples comorbidités, principalement cardiovasculaires. A ce titre, plusieurs pathologies sont susceptibles d'apparaître : anomalies du bilan lipidique, intolérance aux hydrates de carbone, diabète de type deux et hypertension (4,5). La prévalence de patientes obèses parmi les patientes SOPK est plus élevée que dans la population générale (6,7). Enfin, le regroupement de ces pathologies entraîne une augmentation du risque de développer un syndrome métabolique (SM) (6,8,9).

Depuis les années 2000, la littérature s'intéressant au SM chez les patientes présentant un SOPK est croissante. Dans la grande majorité des cas, les patientes étudiées sont obèses ou en surpoids. Néanmoins, il a été soulevé l'hypothèse selon laquelle le SOPK en lui-même, indépendamment

d'une augmentation de l'indice de masse corporelle ( IMC) ou du tour de taille, serait un facteur de risque de développer des complications métaboliques (8,10–12).

Devant l'augmentation du risque cardiovasculaire, plusieurs facteurs ont été mis en cause comme le poids (13,14), le tour de taille (15,16), les androgènes (17–19), l'insuline (20,21) ou plus discuté, l' hormone anti-müllérienne (AMH) (22–24). La physiopathologie de ce syndrome reste complexe et encore mal connue sur certains aspects.

Cette étude tente d'identifier les facteurs hormonaux, métaboliques, cliniques ou échographiques pouvant être associés au développement des anomalies métaboliques chez les patientes porteuses du SOPK.

La première partie de ce travail étudie le rôle des facteurs cités ci-dessus dans leur contribution au développement du SM

Dans la seconde partie, nous avons trouvé pertinent de nous intéresser à l'insulino-résistance (IR) qui apparait comme un précurseur des atteintes métaboliques (14). En effet l'insuline, considérée comme étant un acteur clé de cette pathologie, tant par son action directe sur l'ovaire que par son rôle sur l'HA, interviendrait également dans le développement des complications cardio-vasculaires.

## **2 Le syndrome des ovaires polykystiques**

### **2.1 Définition**

Le SOPK a été décrit pour la première fois par Stein et Leventhal en 1935 (25). Ce syndrome a été étudié chez un ensemble de femmes présentant une oligo-aménorrhée et des ovaires multifolliculaires. Cela s'accompagnait de manière variable d'hirsutisme, d'acné et/ou

d'obésité. (26). Depuis, il a été établi des critères diagnostiques précis que sont les critères de Rotterdam, mis à jour au début des années 2000. Compte tenu de la diversité des symptômes, ces femmes ont été réparties en 4 phénotypes.

## 2.2 Épidémiologie

Il s'agit de la première cause d'infertilité féminine en France (environ 40 % des cas) et on estime entre 2,8 et 7,2 millions de femmes infertiles dans le Monde en lien avec un SOPK (20). La prévalence de ce syndrome est approximativement de 10 % de la population des femmes en âge de procréer dans le Monde (1,2,4)

Le phénotype dit « classique », appelé phénotype A, est le plus répandu et représente 60 à 70 % des femmes atteintes (27,28). Le phénotype B est présent chez 2 à 16 % des patientes (27,29). La prévalence du phénotype C est de 8 à 18% (28,29) et enfin, le phénotype D est retrouvé chez 6 et 9% des femmes avec SOPK (28,29).

## 2.3 Critères de Rotterdam

La définition du SOPK a été revue en 2003, selon les critères de Rotterdam. Afin de diagnostiquer ce syndrome, il est nécessaire de remplir au moins 2 des 3 critères (2) parmi les éléments suivants :

- Un trouble de l'ovulation qui se traduit dans la grande majorité des cas par des troubles du cycle : cycle long (35 à 45 jours), spanioménorrhée (moins de 8 cycles par an ou des cycles de 45 à 90 jours) ou aménorrhée de plus de 3 mois sans grossesse (4)
- Une hyperandrogénie clinique et/ou biologique :

- biologique, définie par une élévation modérée mais significative de la testostéronémie (seuil variable selon les séries) (30–33)
- clinique comprenant :
  - un hirsutisme défini par un score modifié de Ferriman et Gallwey  $\geq 7$  témoignant d'une pilosité excessive développée au niveau des territoires masculins (visage, thorax, ligne blanche, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses) (34)
  - une acné inflammatoire sévère de topographie masculine sur au moins 2 sites différents ; le plus souvent associée à une séborrhée marquée (2).
  - une alopecie androgénique (de l'aspect clairsemé du vertex à l'alopecie complète) (35)
- Des ovaires polykystiques en échographie, définies par :
  - Un FNPO (*follicle number per ovary* = comptage du nombre total des follicules antraux (2-9 mm) divisé par deux)  $\geq 19$  micro follicules (30,36). Ce seuil est valable lors de l'utilisation de sondes endocavitaires dont la fréquence est  $> 8\text{MhZ}$  (36).
  - Et/ou un volume ovarien  $\geq 10$  ml, ( $\text{cm}^3$ ) (36)
  - Et/ou une surface ovarienne  $\geq 5,5$   $\text{cm}^2$ . (36)

La présence d'ovaires polykystiques est l'élément le plus fréquemment retrouvé, chez 70 à 100 % des femmes avec SOPK (4,37) .

En 2011, Dewailly et *al.* ont proposé une révision des critères de Rotterdam en incluant l'AMH comme critère substituable au critère échographique (38). L'échographie étant un examen opérateur dépendant et soumis à de nombreuses contraintes notamment l'échogénicité de la

patiente, cela permet de limiter les faux négatifs. Le seuil d'AMH a longtemps été débattu. Au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, les seuils d'AMH de 35 pmol/l jusqu'au 31/12/2015 (30) et de 30 pmol/l à partir du 01/01/2016 ont été retenus comme pouvant remplacer le critère échographique (39).

Les diagnostics différentiels tels que : les blocs en 21-hydroxylase à révélation tardive (également appelés formes non classiques d'hyperplasie congénitale des surrénales), les tumeurs ovariennes ou surrénaliennes sécrétant des androgènes, l'hyperprolactinémie, ainsi que toutes les autres causes d'hyperandrogénie et/ou de dysovulation/anovulation doivent au préalable avoir été écartés par la réalisation de différents bilans biologiques (37). En fonction de la clinique, il convient également d'éliminer des syndromes plus rares tels que le syndrome de Cushing ou l'acromégalie.

## **2.4 Description des 4 phénotypes de SOPK**

La population de femmes présentant un SOPK est très hétérogène. Il a donc été proposé, par un groupe d'experts, de classer ces femmes en 4 phénotypes, répertoriés par ordre de gravité clinique décroissante selon la présence ou non des différents critères diagnostiques retenus lors de la conférence de consensus internationale de Rotterdam (Tableau 1) (26).

Le phénotype A correspond aux femmes SOPK remplissant tous les critères: dysovulation/anovulation, HA clinique et/ou biologique et critère échographique.(29)

Le phénotype B correspond aux femmes SOPK souffrant d'un trouble de l'ovulation et d'une HA mais sans le critère échographique. (29)

Compte tenu des critères de Rotterdam revisités par Dewailly et *al.* (29,35,40), ce phénotype comprendrait théoriquement les femmes dont l'AMH ne serait pas élevée.

Le phénotype C correspond aux femmes SOPK avec HA clinique et/ou biologique, le critère échographique mais sans trouble ovulatoire (29).

Le phénotype D correspond quant à lui aux femmes SOPK présentant une dysovulation/anovulation avec le critère échographique mais sans HA clinique et/ou biologique. (29)

*Tableau 1 : phénotypes*

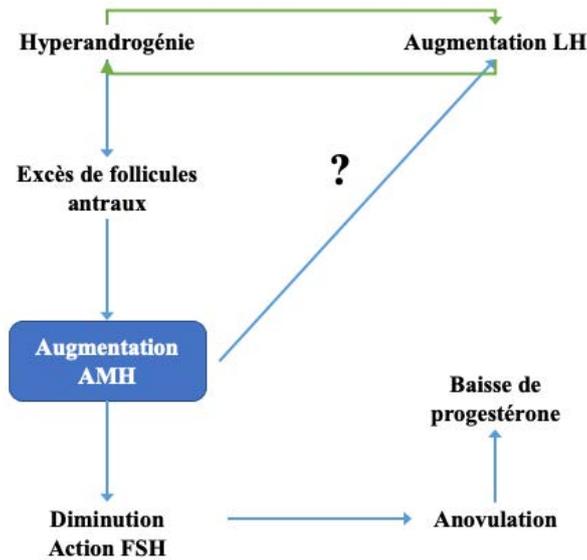
<b>Phénotypes</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
Trouble du cycle	X	X		X
Critère échographique ou AMH élevée	X		X	X
Hyperandrogénie clinique ou biologie	X	X	X	

## 2.5 Physiopathologie

La physiopathologie du SOPK est assez complexe et encore non complètement élucidée. Nous allons détailler les différents mécanismes qui s'entremêlent.

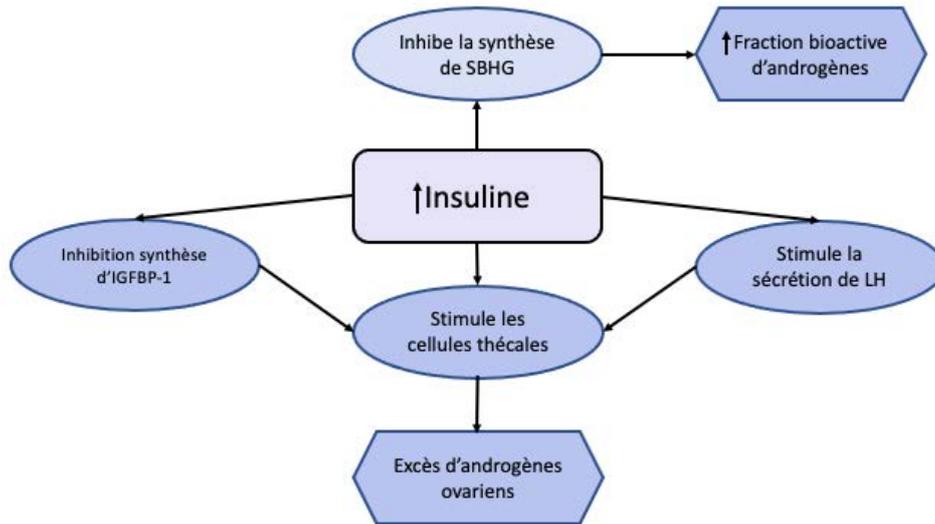
L'augmentation de la synthèse et de la sécrétion des androgènes par les ovaires est une caractéristique essentielle du SOPK (4,30,41,42). Elle est le reflet d'un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes. Ce dernier pourrait s'expliquer en partie par une hypertonie de l'hormone lutéinisante (LH). En effet, cette gonadotrophine stimule directement la sécrétion des androgènes ovariens par les cellules thécales. Ainsi, pendant longtemps, son élévation a été considérée comme un phénomène primitif du SOPK. En réalité, l'hypertonie de la sécrétion de la LH résulterait plutôt d'une altération du rétrocontrôle négatif, probablement secondaire à l'action des androgènes en excès sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (43). D'autres données expérimentales plus récentes suggèrent que l'excès d'AMH sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et des petits follicules antraux pourrait être également un

des facteurs impliqués dans la stimulation de la sécrétion de la LH dans le SOPK. Concernant l'AMH, il existe en effet une élévation importante de son taux plasmatique chez les patientes ayant un SOPK (38). Il a été mis en évidence une étroite corrélation entre les taux plasmatiques d'AMH et l'excès de follicules antraux de 2 à 5 mm en échographie (44). Or, les récepteurs à l'AMH de type 2 sont exprimés par les neurones hypothalamiques à GnRH chez la souris adulte, mais également au niveau des cellules endothéliales et des tanocytes à proximité des neurones à GnRH. Cimino et *al.* (45), dans cette même étude ont démontré que l'AMH était capable d'activer les neurones à GnRH et donc de stimuler significativement la sécrétion de la LH anté-hypophysaire. La même équipe a démontré que les neurones à GnRH des fœtus humains expriment également le récepteur à l'AMH de type 2. Les auteurs émettent ainsi l'hypothèse que l'AMH synthétisée en excès serait capable d'agir directement sur les neurones à GnRH et d'accélérer la pulsativité de la GnRH et donc la synthèse et la sécrétion de LH hypophysaire, aggravant ainsi l'hyperandrogénie ovarienne (45). Une récente étude sur une population de femmes SOPK et témoins (normo-ovulantes, non hyperandrogéniques) a confirmé la présence d'une corrélation positive plus forte entre la LH et l'AMH dans le sous-groupe de femmes SOPK ayant les taux d'AMH les plus élevés en comparaison au groupe de femmes SOPK ayant les taux d'AMH les plus faibles (46). En revanche, il n'existait aucune corrélation entre ces deux hormones chez les femmes témoins. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour valider le bien-fondé de cette hypothèse physiopathologique particulièrement séduisante. La physiopathologie du rôle de l'AMH chez les patientes SOPK est présentée dans la Figure 1.



*Figure 1 : physiopathologie dans le SOPK et rôle de l'AMH d'après Homburg et Crawford (47)*

Enfin, en cas d'insulino-résistance associée au SOPK, il est constaté un hyperinsulinisme compensatoire. Or, l'insuline – outre le fait qu'elle stimule directement la production d'androgènes par les cellules thécales en stimulant la synthèse et/ou l'activité catalytique d'enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse ovarienne (48) – serait également capable d'agir directement au niveau des cellules gonadotropes antéhypophysaires en stimulant la sécrétion de LH (49). Les mécanismes d'action de l'insuline chez les patientes SOPK sont présentés dans la Figure 2.



*Figure 2: mécanisme d'action de l'insuline dans le SOPK*

Cette élévation de la LH – probablement multifactorielle dans le SOPK - ne semble pas être impliquée directement dans le phénomène primitif responsable de la production excessive d'androgènes ovariens dans le SOPK. Ce dernier processus résulterait en réalité d'une dysrégulation intrinsèque des cellules stéroïdogènes de la thèque interne (50–53) En effet, il a été montré que cette production excessive d'androgènes ovariens persiste in vitro, même en l'absence de stimulation par l'insuline ou la LH (50) . Ainsi, il semble probable que cette hyperandrogénie intra-ovarienne, élément fondateur du SOPK, résulterait avant tout d'une dysrégulation des cellules thécales et pourrait secondairement être majorée par des facteurs extra-ovariens tels que la LH (53).

Le trouble de la folliculogénèse peut être expliqué par deux phénomènes distincts qui sont d'une part, l'excès de follicules en croissance et d'autre part, l'absence de sélection du follicule dominant ou « *follicular arrest* » qui correspond à une inhibition du processus de recrutement folliculaire cyclique (35,42).

Les patientes SOPK présentent un excès de follicules pré-antraux et antraux. Ce nombre serait 2 à 3 fois supérieur à la normale alors que le nombre de follicules primordial n'est pas augmenté (42). Cela peut être expliqué en partie par un défaut d'entrée en apoptose des cellules folliculaires. L'excès de sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque serait un des principaux facteurs responsables de cet excès de follicules en croissance (35).

Par ailleurs, il existe un échec de sélection du follicule dominant appelé « *follicular arrest* ». Dans le cas du SOPK, un défaut d'action de la FSH empêchant la mise en place de la fenêtre de FSH, explique probablement ce phénomène. Cela se produit sous l'action inhibitrice de l'AMH (54).

La Figure 3 expose les différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie du SOPK.

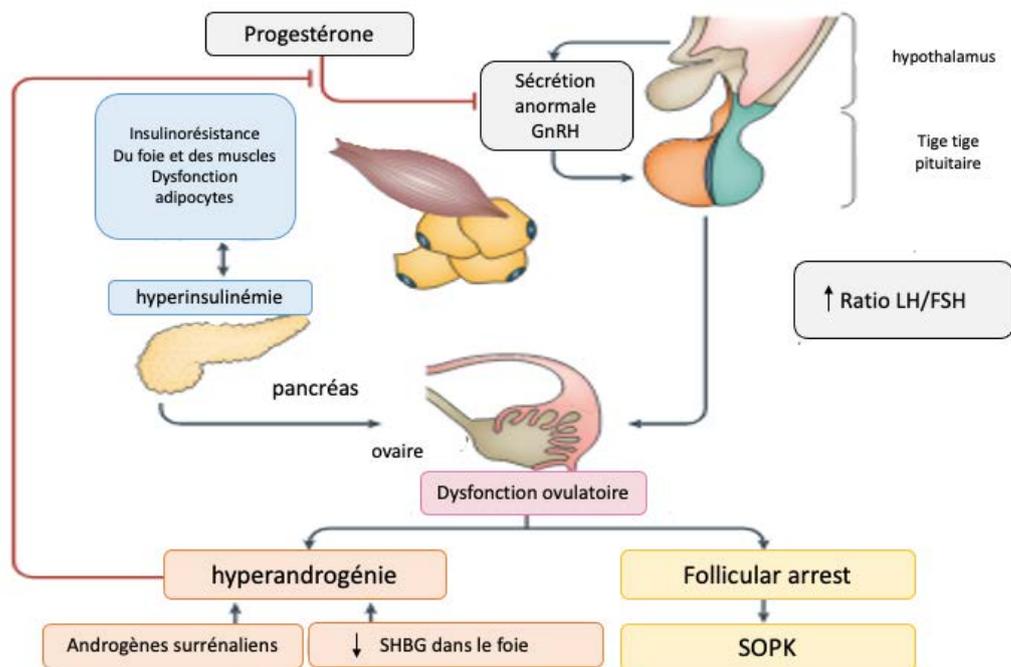


Figure 3 : récapitulatif de la physiopathologie du SOPK d'après Azziz, R. et al. (54)

### 3 Comorbidités associées au SOPK

#### 3.1 Épidémiologie des différentes comorbidités associées au SOPK

Depuis longtemps, il a été démontré qu'en plus de présenter un dysfonctionnement de l'ovaire, ces femmes sont également plus à risque de développer d'autres complications, notamment métaboliques (4,29,55). Les différents mécanismes entrant en jeu dans ces complications seront détaillés dans cette partie (Figure 4).

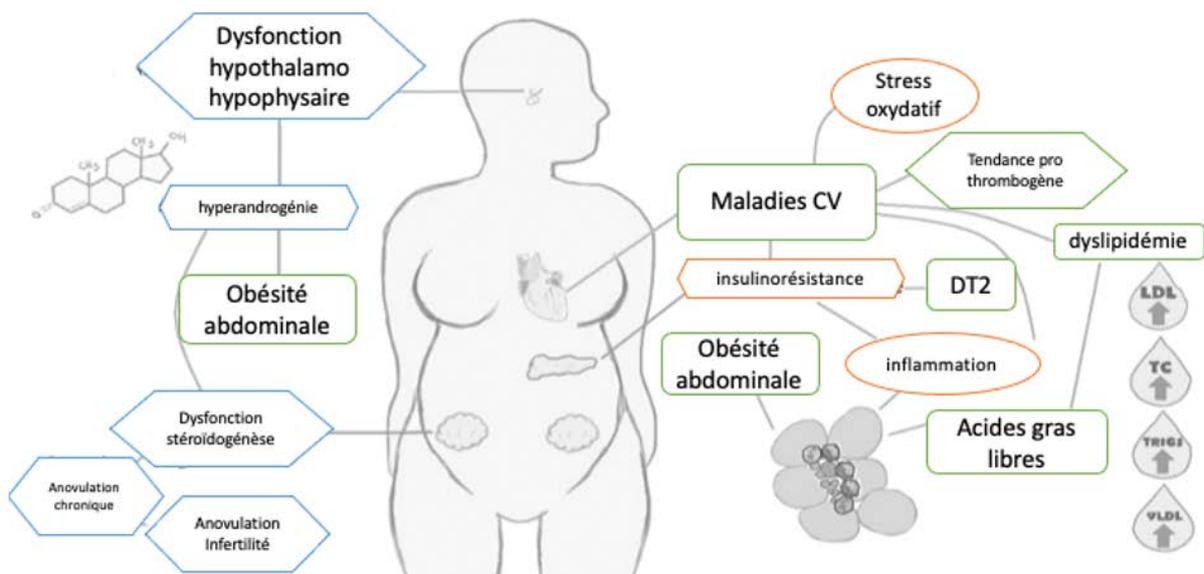


Figure 4 : complications secondaires au SOPK d'après Carvalho et al. (56)

##### 3.1.1 Obésité et augmentation du tour de taille

Une des premières complications qui ressort dans la littérature est la plus grande proportion de patiente en surpoids ou obèses par rapport à la population générale (4). On estime, en fonction des pays, des ethnies et de l'âge, que la prévalence de l'obésité varie entre 30 et 75 % (8,9,20) avec une moyenne de 50 % (57,58). Le surpoids est observé chez environ 25 % des femmes

atteintes de SOPK (4,59). D'après ces chiffres, le statut de SOPK confère un risque 4 fois supérieur de développer une obésité ou un surpoids (5).

Indépendamment du surpoids, il existe une répartition androïde des graisses avec un surplus d'adiposité viscérale (4,7,9). Cette répartition abdominale des graisses se traduit par une augmentation du tour de taille, premier critère définissant le SM (60). L'accumulation de graisse viscérale, pourvoyeur d'IR, est un élément capital dans la physiopathologie expliquant l'augmentation des complications cardiovasculaires chez ces femmes SOPK (8,12).

### **3.1.2 Dyslipidémies**

La prévalence des dyslipidémies, augmentée chez les patientes SOPK, touche environ 70 % d'entre elles, selon le *National Cholesterol Education Program* (NCPE) (5,16,56,61). Cela est bien supérieur au risque de la population générale, qui est évalué à 30% (61). Parmi les facteurs de risque figurent la présence d'une IR, les antécédents familiaux de dyslipidémie et l'origine ethnique (16). Le rôle de l'IR est primordial dans le développement des anomalies lipidiques. Il a été démontré que 81 % des patientes insulino-résistantes avaient une dyslipidémie, ce qui n'était le cas que pour 65% des patientes avec insulino-sensibilité normale (62). L'HA (13,16) le surpoids et l'augmentation du tour de taille (5,61) sont les principaux facteurs expliquant la forte prévalence des dyslipidémies chez les patientes SOPK.

#### **3.1.2.1 HDL-cholestérol abaissé**

Dans la majorité des cas, une diminution du HDL cholestérol se retrouve chez 50 à 91 % des patientes, avec une moyenne de 70 % (5,9,16,61,63). La baisse du HDL est l'anomalie la plus fréquente chez les patientes présentant un SM (9). La diminution du HDL affecte 25 % des patientes minces ayant un SOPK, ce qui est supérieur à la population générale (9,16,61). Malgré

le fait que l'obésité augmente le risque par 3 d'avoir une baisse du HDL cholestérol, (61) il est admis que ce sur-risque persiste en dépit de l'absence de surpoids.

Le HDL étant potentiellement cardioprotecteur, sa diminution entraîne une augmentation du risque cardiovasculaire (16,64).

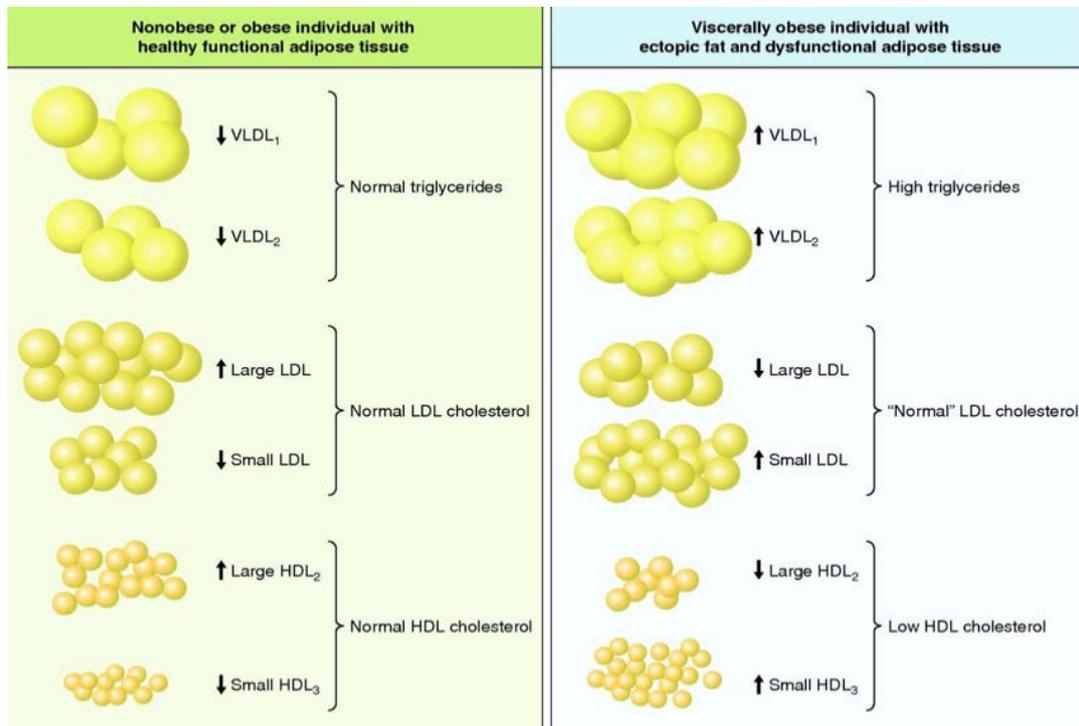
Comme évoqué précédemment, le rôle de l'IR est majeur dans le développement des anomalies lipidiques (16,62). L'IR couplée à l'effet des androgènes provoquerait une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, entraînant la baisse des HDL (16). Le rôle des androgènes est primordial et sera détaillé dans la partie « 4.2 rôle des androgènes ».

### ***3.1.2.2 Hypertriglycémie***

Chez les patientes présentant un SOPK, la prévalence de l'hypertriglycémie est élevée, comprise entre 32 et 35 % (5,9,13,56,62). Pareillement à la diminution du HDL : l'augmentation du poids semble corrélée positivement à celle des triglycérides (TG) (5,61). On estime que 25 % des femmes SOPK en surpoids et 48 % des obèses ont un taux de triglycéride élevé (61). En comparaison, cela est présent chez 18% des patientes SOPK minces (61), ce qui reste supérieur à la population générale (65).

L'accumulation de graisse viscérale, traduite par l'élargissement du tour de taille, est un facteur prédictif de développer une hypertriglycémie (5,66). Le tissu adipeux viscéral étant doté de propriétés hyperlipolytiques, les patientes possédant une obésité abdominale accrue sont exposées à un flux d'acide gras qui contribue à une synthèse augmentée de triglycérides (67). L'hyperinsulinisme a également un rôle clé dans l'augmentation des TG, indépendamment du poids, de la graisse viscérale et du taux d'androgènes (66). En effet 56 % des patientes présentant un SM ont une hypertriglycémie (16). L'IR modifie le métabolisme de l'Apo lipoprotéine B avec pour conséquence, une amplification de la production hépatique de VLDL,

source majeure de la fabrication des triglycérides (5,16,66). Il est également rapporté une augmentation de la lipolyse via la voie des catécholamines, sous l'action de l'IR et de l'HA (16). Tout comme pour la baisse des HDL, le rôle des androgènes dans l'augmentation des TG sera détaillé dans la partie « 4.2 rôle des androgènes ». Le rôle du tissu adipeux viscéral dans le développement des dyslipidémies est présenté dans la Figure 5.



*Figure 5 : rôle du tissu adipeux viscéral dans les dyslipidémies issue de Diamanti-Kandarakis et al.*

(16)

### 3.1.3 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire dans la population générale (68). La prévalence de l'HTA est comprise entre 9 à 45 % chez les patientes SOPK (9,20,62). Cela représente une majoration du risque de 9 à 62 % par rapport aux femmes témoins (5,69,70). Un des facteurs de risque d'HTA est la présence d'une HA, en raison de la corrélation entre taux de testostérone et la probabilité de développer une HTA (69–

71). De plus, l'association entre obésité et HTA est bien connue (72,73) et peut être expliquée par la résistance à l'insuline, l'inflammation chronique, l'hyperactivité adrénergique et la sécrétion de plusieurs adipokines (14,68). Les mécanismes entre HTA et IR sont complexes. Il a été rapporté chez les femmes souffrant de SOPK une altération des mécanismes de vasodilatation en lien avec un défaut de l'endothélium vasculaire, provoquant une hypertrophie de la paroi musculaire vasculaire et une diminution de la compliance vasculaire (14,68,70).

L'IR entraîne une augmentation de la sécrétion de cytokines inflammatoires pouvant induire une activation du système nerveux sympathique. Cette activation induit une vasoconstriction et une rétention de sodium via le système rénine-angiotensine-aldostérone, responsable d'une l'hypertension artérielle systémique (73).

L'âge est un autre facteur de risque important pour la manifestation de l'HTA. Dans une étude récente, le risque de survenue de l'hypertension était 2,88 fois plus élevé ( 95 %IC 2,65-3,13) chez les patients âgés de plus de 30 ans que chez ceux de moins 30 ans (68).

### **3.1.4 Troubles de la tolérance glucidique**

L'hyperglycémie, définie dans le SM par une glycémie à jeun  $\geq 1$  g/l, est un signe à dépister au plus vite afin d'éviter le développement du diabète. La population des femmes SOPK dans son ensemble, n'est pas épargnée par un sur-risque d'altération du métabolisme glucidique, aussi bien pour l'hyperglycémie que pour le diabète (55,71). La prévalence de l'intolérance aux hydrates de carbone est comprise entre 30 et 40 % (4,7,74), avec une moyenne de 35 % (9,20). Cela est nettement supérieur à la prévalence des femmes de la population générale qui est comprise entre 5,3 % selon le *National Diabetes Data Group* et 10,3 % selon l'OMS. Parmi les femmes SOPK, celles de poids normal, sont affectées de manière moindre. Le risque d'intolérance aux hydrates de carbone est limité entre 10 et 15 % (7,56), ce qui reste supérieur

à la population générale. Il apparaît donc, comme pour le reste des comorbidités déjà évoquées, que le poids joue un rôle important mais non nécessaire au développement de ces complications (28).

Concernant le diabète de type 2 (DT2), des constatations superposables sont rapportées dans la littérature. Les patientes SOPK présentent un risque 4 à 8 fois plus important de développer cette pathologie (14,19). La prévalence du DT2 dans cette population est comprise entre 4 et 10 % (4,7,9,20), ce qui est plus élevé que la population témoin dont la prévalence est estimée à 2,3 % (19). Le poids intervient là encore comme facteur prédisposant, puisque le pourcentage de femmes minces SOPK présentant un DT2 est bien inférieur, compris entre 1 et 2 % (7,75). Les mécanismes physiopathologiques du développement des troubles de la tolérance glucidique seront détaillés dans la partie « 3.3 insulino-résistance » puisqu'elle constitue la première étape dans le développement du diabète.

### **3.1.5 Autres**

Le regroupement de ces complications entraîne, pour les patientes SOPK, un sur-risque de développer des maladies cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde (IDM) ( OR 1,44 ) (95% CI 1,13-1,8 ) (76) ou l'accident vasculaire cérébral (AVC) (OR 1,36) ( 95% CI 1,09-1,70) (5,14,15,77). Il est également rapporté un sur-risque de syndrome d'apnée du sommeil (SAOS) (OR 7,7) ( 95% CI 1,7- 45,7) (4,26,78) de stéatose hépatique ( OR 2,54) ( 95% CI 2,19 - 2,05) (4,5,79) et de diabète gestationnel (OR 2,94,) ( 95% CI 1,70- 5,08) (15,80,81).

## 3.2 Le syndrome métabolique

### 3.2.1 Définition et critères diagnostiques

Le syndrome métabolique (SM), initialement appelé syndrome X, a été décrit pour la première fois par Raeven et *al.* en 1988 (82). Il comprenait : IR, hyperglycémie, HTA, taux de HDL diminué et augmentation des triglycérides. L'obésité ne faisait alors pas partie des critères diagnostiques à l'époque (60). Le terme « syndrome métabolique » désigne un regroupement de facteurs de risque spécifiques de maladies cardiovasculaires, dont la physiopathologie est liée à la résistance à l'insuline et son hyperinsulinémie compensatrice. De nombreux autres facteurs non identifiés entrent probablement en compte (82,83).

Ce syndrome est un ensemble de différentes comorbidités cardiovasculaires qui, lorsqu'elles sont associées entre elles, multiplient le risque cardio vasculaire par 2 à 5 (7,82,84) . Il constitue un facteur de risque de développer un IDM, un AVC et un DT2 (OR 5)(5,60).

Le terme SM a connu de nombreuses définitions au cours des années, principalement par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Troisième rapport du *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel* (ATP III). La Fédération Internationale du diabète (FID) a finalement révisé les différents critères afin de disposer d'une définition universelle (60,82).

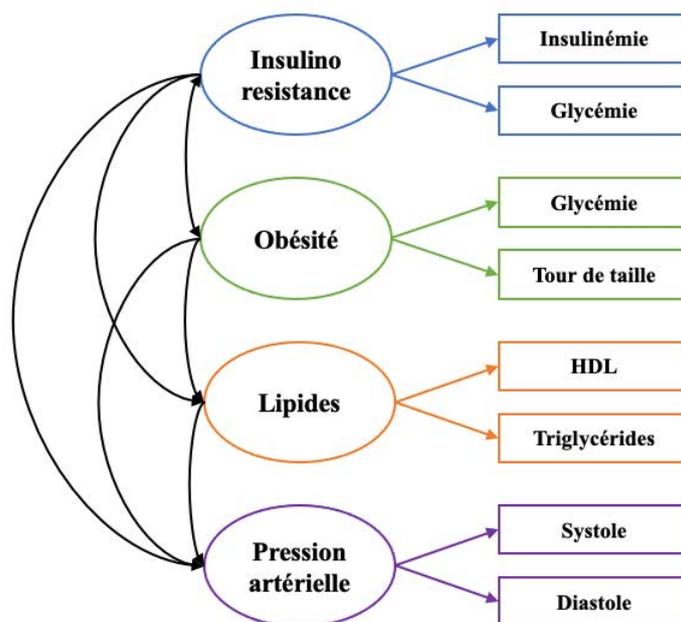
D'après ces critères, le SM chez une femme, se définit par un tour de taille augmenté (supérieur ou égal à 80 cm ; correspondant à une répartition androïde de la masse graisseuse) et par la présence de deux critères parmi les quatre suivants : HDL bas, triglycérides augmentés, HTA ou trouble de la tolérance glucidique (60,85). Les critères du syndrome métabolique sont détaillés dans le Tableau 2.

*Tableau 2 : critères du syndrome métabolique*

Tour de taille (critère obligatoire )	$\geq 80$ cm
HDL cholestérol à jeun	$< 0,50$ g/l
Triglycérides à jeun	$> 1,50$ g/l
Tension artérielle (un des deux critères suffit )	TA Systolique $\geq 130$ mmHg TA Diastolique $\geq 85$ mmHg
Trouble de la tolérance glucidique (un des trois critères suffit )	Glycémie à jeun $\geq 1,00$ g/l Diabète de type 2 diagnostiqué au préalable Glycémie $\geq 1,40$ g/l à 2h lors de l'Hyperglycémie provoquée par voie orale

Les différents mécanismes impliqués dans le développement du SM sont exposés dans la Figure

6.



*Figure 6 : mécanismes impliqués dans le développement du SM d'après Richard Kahn et al.d'après*

(82)

### **3.2.2 Épidémiologie et facteurs de risque dans la population générale**

Le SM est une pathologie qui tend à augmenter de manière exponentielle. Sa difficulté à le diagnostiquer empêche l'existence de données épidémiologiques mondiales fiables. Sa prévalence est toutefois estimée trois fois plus fréquente que celle du diabète (86). Les dernières données, sorties en 2015, évaluent la prévalence mondiale du diabète à 8,8% soit 415 millions de personnes dans le monde, selon la FID (87). La prévalence du SM peut toucher jusqu'à un quart de la population mondiale, soit plus d'un milliard de personnes dans le Monde (86).

La richesse de facteurs entrant en compte dans le développement d'un SM demande une comparaison des prévalences entre individus de même âge, sexe et pays. La troisième enquête nationale américaine sur la santé et la nutrition (NHANES III) a étudié la prévalence du SM chez les femmes jeunes. Elle est de 6,7% entre 20 et 30 ans et de 15% chez les femmes entre 30 et 40 ans (62).

Les différents facteurs de risque associés au SM sont, tout d'abord : l'âge, le patrimoine génétique et le mode de vie (84). Les antécédents familiaux de DT2, le surpoids ou obésité associée à une augmentation du tour de taille (8,84) interviennent également. Enfin, d'autres comorbidités ont été suggérées comme augmentant le risque de développer un SM : la stéatose hépatique et le SAOS (84).

### **3.2.3 Épidémiologie et facteurs de risque dans la population SOPK**

Les patientes avec un SOPK sont plus à risque de développer un SM (6,9,14). En effet, en fonction des études, de l'âge et des pays, la prévalence est estimée entre 25 (22,88) et 53 % (5,9,26). La majorité d'entre elles converge vers 40 % (13,16,63,88). Cela confère aux femmes SOPK un risque 2 à 5 fois supérieur de développer un SM en comparaison aux femmes témoins du même âge (6,8,9,14).

Parmi les facteurs associés au SM chez les patientes SOPK, se retrouvent les mêmes que ceux cités pour la population générale à savoir : l'obésité, le tour de taille et l'âge (13–15,17,88). Si la majorité des études et notamment la méta-analyse de S. S. Lim *et al.* (14) n'a pas démontré de risque de développer un SM chez les femmes minces SOPK (14,62,89,90), d'autres auteurs, particulièrement la méta-analyse de Zhu *et al.* (65) ont démontré, au contraire, que les femmes minces SOPK présentent également un sur risque de SM (OR 5,7) (95% CI 1,46 - 22,32). Chez les patientes SOPK, un des facteurs majeurs associés au SM serait le taux de testostérone augmenté (8,13,19), ce qui n'est pas décrit dans les études concernant la population générale. Cette donnée reste néanmoins débattue (14,62). En outre, les mécanismes physiopathologiques impliquant androgènes et insulino-résistance restent pour certains encore obscurs. (91)

### 3.3 Insulino-résistance

#### 3.3.1 Définition insulino-résistance et HOMA

Bien que ne faisant pas partie des critères diagnostiques du SM, l'IR apparait comme acteur clé de la physiopathologie de ce syndrome. Elle semble pourtant correspondre à une étape précoce et importante dans le développement des complications métaboliques comme le DT2, le SM ou les dyslipidémies (9,20,21,28).

L'IR est définie par un état métabolique, caractérisé par une capacité cellulaire réduite à l'utilisation du glucose par l'insuline (20). Cela conduit à une sensibilité diminuée du foie, des muscles squelettiques et du tissu adipeux, aux effets de l'insuline (26,92). De cet état, découle une réponse des cellules  $\beta$ -pancréatiques qui augmentent de façon compensatoire la sécrétion d'insuline afin de préserver une homéostasie glucidique et lipidique normale (20,21).

L'évaluation de l'IR est faite selon le *gold standard* du clamp euglycémique qui consiste à mesurer le taux d'élimination du glucose induit par de l'insuline *in vivo* à l'état d'équilibre (93).

Cette méthode est longue, fastidieuse et coûteuse et n'est donc pas faite en pratique courante (10). D'autres techniques, plus ou moins fiables ont été élaborées afin d'estimer l'IR. Parmi elles, figurent : la mesure du HOMA, le QUICKI, le ratio glucose/ insuline ou l'insulinémie basale (93). Actuellement, définir l'IR grâce à ces marqueurs, demeure encore très difficile par manque de consensus et de seuils clairement établis. En ce qui concerne le HOMA, plus de 25 seuils sont disponibles dans la littérature, s'échelonnant de 1,8 (OMS) à 5,56 (26,94). La moyenne s'établit généralement entre 2 et 3 (26,95–97). Les différents seuils de HOMA retrouvés ces dernières années dans la littérature, sont présentés sous forme de tableaux provenant de la méta analyse de 2020 d'Adriana Sanchez Garcia et *al.* (Tableau 3) (96) et de l'étude transversale EPIRCE (Tableau 4) (98).

*Tableau 3 : seuils de HOMA d'après Adriana Sanchez Garcia al. (96)*

Étude	Seuil de HOMA
Simental-Mendia	≥ 2,8
Du	3,5
Er,	2,43
Guerrero-Romero	≥ 2,9
Lee	2,52
Mazidi	≥ 2,5
Dorota-Lojko	≥ 2,0
Salazar	≥ 2,0

*Tableau 4: seuils de HOMA décrits dans l'étude transversale EPIRCE (98)*

Étude	Caractéristiques de la population de l'étude	Seuils
Hedblad, 2000	N= 4816 Suède	≥ 2,0
Summer,2008	N= 2804, USA, critères NHANES, âge ≥ 20 ans, IMC normal glycémie normale	≥ 2,73
Geloneze, 2006	N= 1317 Brésil, âge 40 ± 12ans, IMC 34 ± 10 kg/m <sup>2</sup>	≥ 2,77
	N= 1276 Iran	≥ 1,80
	Age 38 ± 12 ans, non diabétiques, normotendus	≥ 1,95
	IDF-MetS	≥ 1,6
	ATPIII-MetS	≥ 1,8
Esteghamati, 2009		≥ 2,3
Marques-Vidal, 2002	N= 1153, France, âge : 35-64 ans,	≥ 3,8
Do, 2010	N= 738 Thaïlande, âge ≥ 35 ans, IMC normal et glycémie normale	1,55
Miccoli, 2005	N= 225 Italie, âge 40-79 ans, sujets en bonne santé	≥ 2,77
Nakai, 2002	N= 161 Japon, âge 41,6 ± 0,4 ans, sujets en bonne santé	≥ 1,7
Ascaso, 2001	N= 140 Espagne, âge 7-16 ans	3

Nous avons vu précédemment que l'IR entraînait un hyperinsulinisme compensatoire. De même que pour l'HOMA, les seuils d'insulinémie basale traduisant un hyperinsulinisme sont variables. Ce seuil peut fluctuer de 12,2 à 20 mUi/l (21,93,97) selon la population étudiée.

### **3.3.2 Épidémiologie et facteurs de risque d'insulino-résistance chez les patientes SOPK**

Les patientes présentant un SOPK sont plus à risque de développer une IR (19). On estime la prévalence comprise entre 50 % et 90% (14,71,93,97). Par rapport aux autres comorbidités,

l'IR impacte les femmes minces en plus grande proportion (11,55,74). Les études rapportent entre 40 et 75 % des femmes minces affectées par une IR (14,17,19).

Parmi les autres facteurs de risque associés à l'IR, se retrouvent l'adiposité viscérale (63,99,100), l'âge (75), le phénotype A (23) et l'hyperandrogénie (11,63,101).

### **3.3.3 Physiopathologie de l'IR chez les patientes SOPK**

Bien que la physiopathologie de l'IR chez les patientes SOPK ne soit pas claire, il semble qu'elle résulte d'une combinaison de plusieurs mécanismes (12,20). La première piste peut correspondre à un défaut post liaison dans la signalisation de la voie de l'insuline. La phosphorylation du IRS-1 (substrat de l'insuline) et de son récepteur entraîne une moindre activation de la voie PI3-K par l'insuline. Cette anomalie est responsable d'une difficulté dans le transport du glucose et d'une résistance à l'insuline (5,26,102).

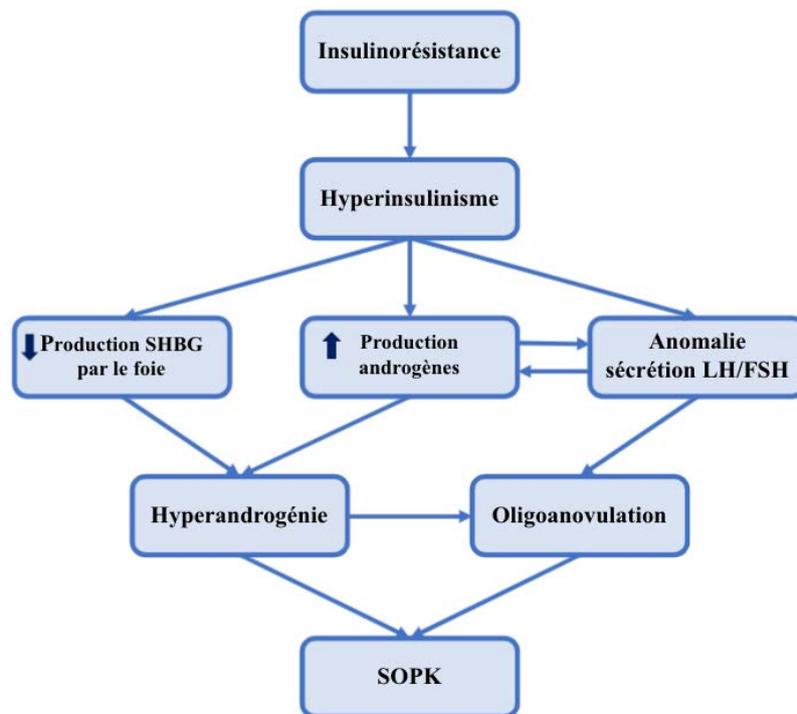
Une hypothèse alternative peut être liée à la diminution du transporteur du glucose GLUT 4 dans les adipocytes des patientes SOPK, ce qui favorise l'IR (26,75,102). L'IR pourrait aussi être en lien avec une activité de la lipase hépatique accrue chez les patientes SOPK (16,20). Nous pouvons également citer la théorie épigénétique d'Abbott et *al.* (103) selon laquelle l'environnement endocrinien ( plus particulièrement l'exposition aux androgènes) durant la vie prénatale aurait un effet prédisposant à une distribution des graisses androïde, facteur favorisant de l'IR.

Chez les patientes SOPK il a été décrit un rapport myo-inositol/ D-chiro-inositol (DCI) anormal. Il a été rapporté une augmentation du D-chiro-inositol et une diminution du myo-inositol, conduisant à une perturbation du ratio 40 :1 considéré comme physiologique (104,105). Les inositols jouant un rôle dans la signalisation de l'insuline, cela peut constituer une piste d'explication à l'IR marquée chez les patientes SOPK (106). Le myo-inositol permet

l'absorption du glucose, favorise la lipogenèse et diminue la lipolyse (107). Le DCI serait délétère sur le plan métabolique principalement en contribuant à l'hyperandrogénie (106).

Enfin, les rôles du poids et des androgènes sont primordiaux et seront détaillés dans les parties « 4.1 rôle du poids » et « 4.2 rôle des androgènes ».

Les conséquences de l'IR sont multiples chez les patientes SOPK (Figure 7) et aggravent sa symptomatologie.



*Figure 7 : conséquences de l'IR chez les patientes SOPK issue de Kamenov, Z. et al. (12)*

Comme évoqué dans le paragraphe « 2.5 physiopathologie », l'insuline est en relation étroite avec la production d'androgènes. Ainsi un état d'IR entraîne une hyperandrogénie par différents mécanismes que sont : l'augmentation de la LH responsable d'une activation de la stéroïdogénèse thécale ; une action directe sur les cellules thécales et une inhibition de la synthèse de SHBG responsable d'une augmentation de la fraction libre des androgènes (Figure 8) (56).

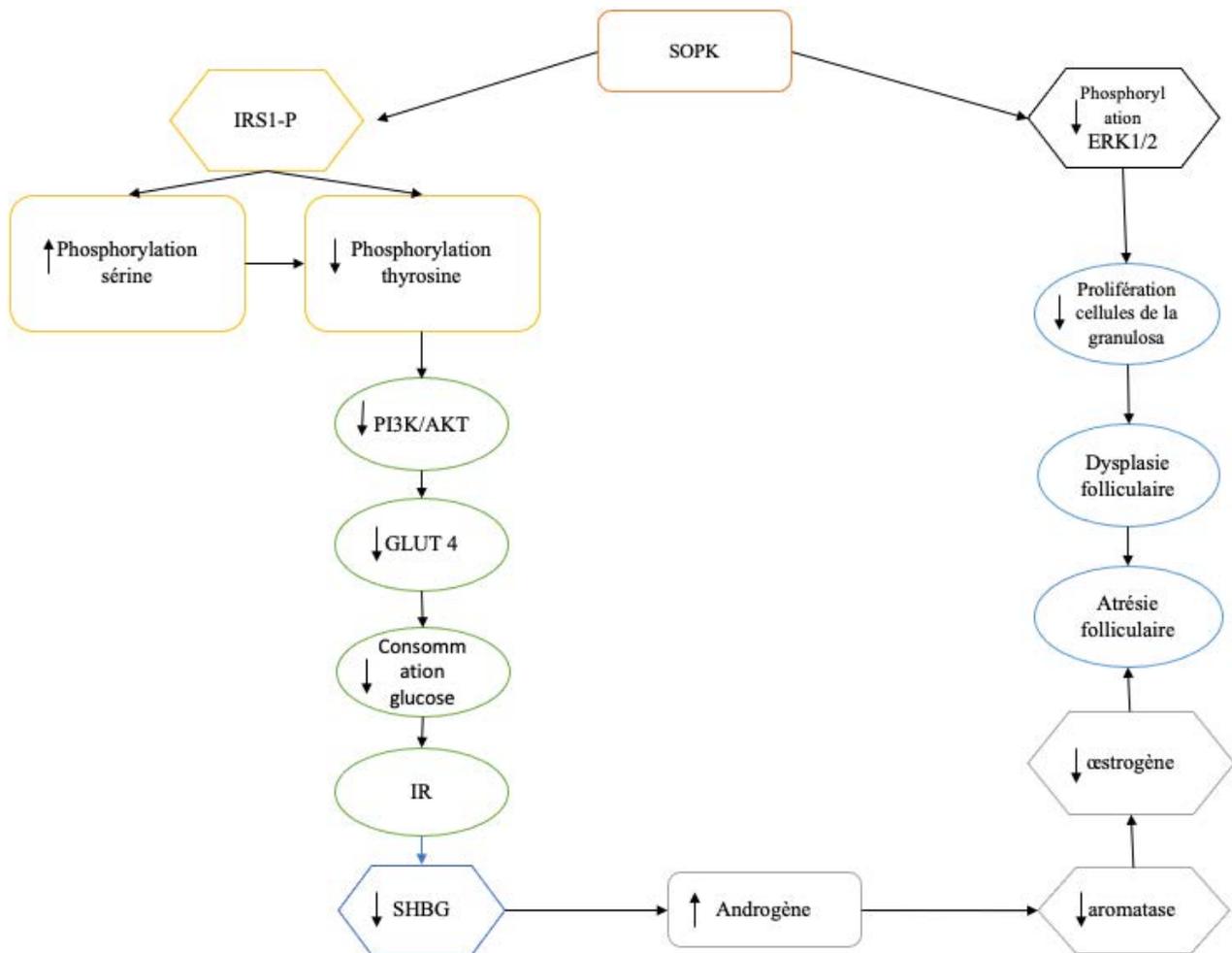


Figure 8 : altération de la voie de signalisation de l'insuline chez les patientes SOPK issue de Zeng, X. et al. (108).

## 4 Physiopathologie des comorbidités associées au SOPK

### 4.1 Rôle du poids et du tissu adipeux viscéral

Nous avons vu précédemment que l'obésité était fortement associée au SOPK (8,9,58).

Il s'agit d'un facteur de risque à part entière dans le développement des complications métaboliques puisque les femmes en surpoids ou obèses présentent systématiquement un risque supérieur aux femmes de poids normal (5,7,38,61).

Néanmoins, l'apparition de ces complications n'est pas nécessairement causée par l'augmentation du poids dans la mesure où les femmes minces SOPK ont un risque supérieur à la population générale de présenter une dyslipidémie (9), un SM (29), une intolérance aux hydrates de carbone (10) ou une IR (17,20,61,65) . Toutefois, le poids intensifie le risque déjà augmenté par le statut SOPK de développer ces complications.

Un des mécanismes clé du rôle du surpoids est l'augmentation de la graisse viscérale. Ce surplus de tissu adipeux abdominal est la cause première de l'apparition de l'IR par son rôle important dans la régulation de l'énergie *via* divers facteurs inflammatoires dont les adipokines (TNF alpha, IL6 et résistine) (62,84). Le TNF alpha, en stimulant la phosphorylation de l'IRS-1 contribue à l'IR (56,84).

Au contraire, les patientes obèses ont des taux d'adiponectine faibles, entraînant une réduction de l'oxydation des acides gras et une diminution de la sensibilité à l'insuline (109). D'autre part, dans la graisse abdominale, apparait une altération de la lipoprotéine lipase, responsable d'une augmentation du taux de triglycérides et d'une dégradation accrue des HDL, expliquant son rôle dans l'apparition de dyslipidémies (67).

## **4.2 Rôle des androgènes**

### **4.2.1 Généralités**

Chez la femme, la production d'androgènes, dont le principal est la testostérone, provient pour 50% de la sécrétion par les ovaires et les glandes surrénales et pour 50% de la conversion périphérique des précurseurs (androstènedione, DHEA et SDHEA) (26). Sa production dans le SOPK est augmentée dans la majorité des cas (4,25). Une des hypothèses pouvant expliquer la plus forte prévalence des anomalies métaboliques chez les patientes SOPK est le rôle crucial

de l'HA. Son association avec les troubles métaboliques a été décrite pour la première fois par Achard et Thiers en 1921 et a été confirmée par de nombreuses études depuis. (13,16,71,74).

La physiopathologie du rôle des androgènes dans l'apparition de ces complications n'est pas encore complètement élucidée (Figure 9). Le seul effet des androgènes ne suffit pas à expliquer l'apparition des pathologies métaboliques, mais il y contribue en partie. Effectivement, chez les patientes SOPK, de nombreuses études rapportent une corrélation positive entre les taux d'androgènes et l'apparition d'une IR, d'anomalies du bilan lipidique, de l'HTA ou plus généralement la présence d'un SM (8,13,16,71). Il a été comparé, parmi les patientes SOPK, les taux d'androgènes chez les femmes présentant des complications métaboliques *versus* les patientes indemnes de toute pathologie. La testostérone apparaissait plus élevée chez les patientes présentant ces anomalies (8,13,16,71). Un paradoxe du SOPK est de présenter d'une part, une insulino-sensibilité de l'ovaire induisant une hyperandrogénie et d'autre part, une IR des autres tissus et organes provoquée par cette hyperandrogénie (20,26,65) Cette relation « hyperandrogénie - hyperinsulinisme » semble être au centre de la pathologie du SOPK, dont l'origine serait ovarienne (41).

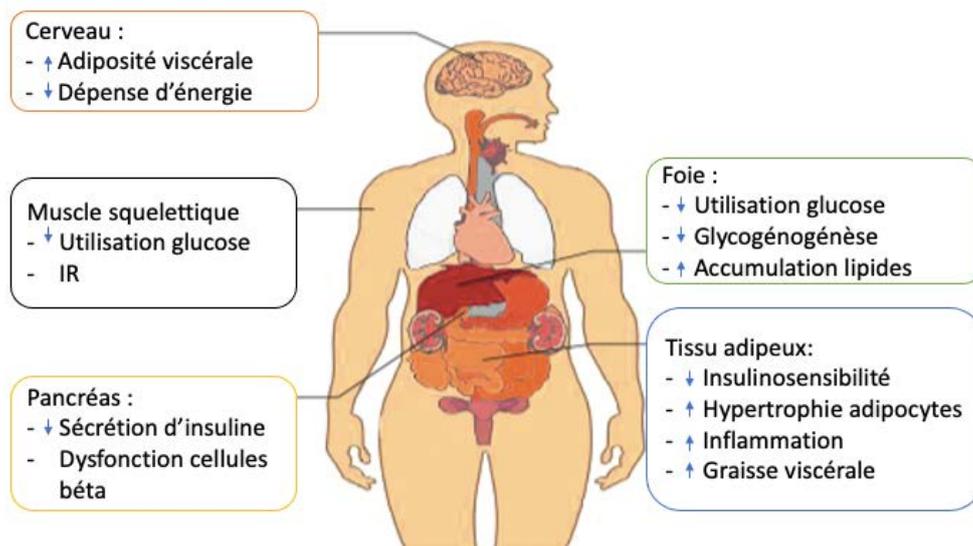


Figure 9: effet des androgènes sur la signalisation de l'insuline issue de Takeuchi et al. (110)

## 4.2.2 Androgènes et insulino-résistance

De nombreux articles démontrent que le statut hyperandrogénique est corrélé au développement de l'IR (26,71,101,110). Les taux de testostérone (5,8,11,17), de DHEA (17,29) et de delta 4 androstenedione (29,111,112) sont associés positivement à une augmentation de l'insulinémie et du HOMA.

Les mécanismes d'action sont divers et s'entremêlent. Nous allons tenter de synthétiser la physiopathologie du rôle des androgènes dans la résistance à l'insuline.

Il est admis que l'HA provoque une accumulation de graisse viscérale par diminution de l'expression hypothalamique de ( pro-opio-mélanocortine) POMC responsable d'une baisse de leptine (56,110). L'activation des récepteurs aux androgènes au niveau du tissu adipeux par l'HA provoque une hypertrophie des adipocytes et l'accumulation de graisse viscérale (28,110). Ces récepteurs sont également présents au niveau des cellules  $\beta$ -pancréatiques. Une étude récente de Navarro *et al.* a démontré que chez la souris, l'HA stimule les cellules  $\beta$ -pancréatiques, responsable d'un hyperinsulinisme (28).

Les androgènes favorisent l'IR *via* les voies de signalisation de l'IRS-1 et de la PI3K. Chez les patientes SOPK il a été retrouvé une augmentation de la phosphorylation de la sérine de l'IRS-1 et une diminution de celle la tyrosine. En découle une inactivation de la voie de la PI3K, entraînant une moindre stimulation de la voie de l'Akt / PKB. Cela est responsable d'un défaut de l'absorption du glucose par l'insuline conduisant à l'IR (7,108,113).

Comme cité précédemment, une relation de « stimulation mutuelle » relie insuline et hyperandrogénie, puisqu'à son tour, l'insuline semble agir en synergie avec la LH pour augmenter l'AMPc. Cela active la protéine StAR ce qui potentialise la stéroïdogénèse thécale, aggravant l'hyperandrogénie (20,28,108).

### 4.2.3 Androgènes et syndrome métabolique

L'HA est également associée au SM (8,13,18) ou à la survenue des différents critères le constituant (8,13). La physiopathologie est semblable à celle citée ci-dessus ( 4.2.2 androgènes et insulino-résistance). Par ailleurs, l'excès d'androgènes agit également sur le métabolisme lipidique *via* la sur-expression de deux gènes que sont le SRB1 et la lipase hépatique (16,93) . Le SRB1 par son rôle dans l'absorption des HDL par les hépatocytes, une fois stimulé, provoque la diminution des HDL. La lipase hépatique permet la conversion des HDL2 en HDL3, plus petites et denses, représentant un meilleur substrat pour le foie donc une augmentation de leur clairance (16,108).

L'HA a également un rôle dans le développement d'une hypertriglycéridémie (Figure 10). L'altération de la lipolyse et la libération d'acide gras dans la circulation, entraînent un afflux d'acide gras libre vers le foie. Cela engendre une augmentation des VLDL, composant principal des TG (7,16,28).

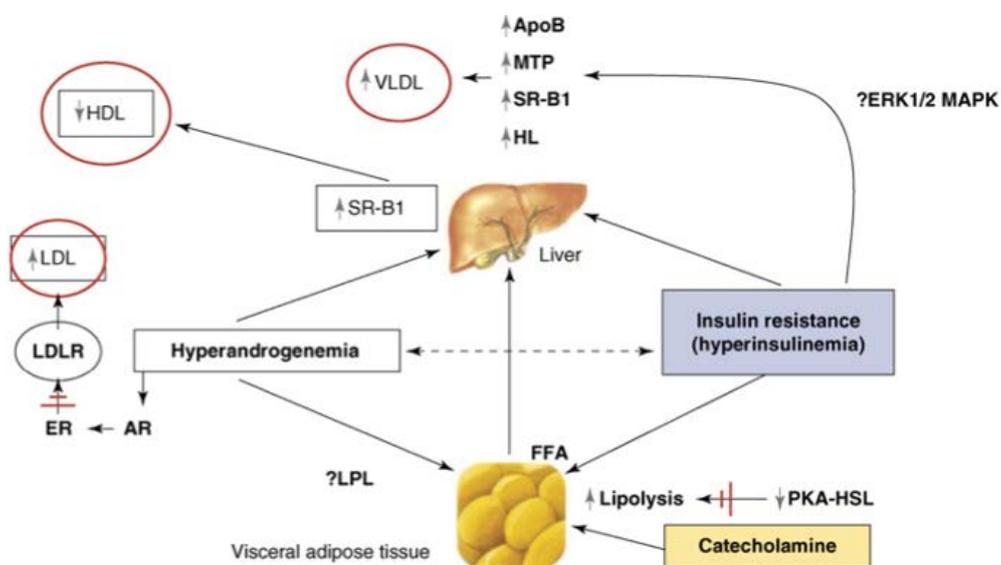


Figure 10 : rôle de l'HA dans le développement des dyslipidémies issue de Diamanti-Kandarakis et al. (16)

### **4.3 Phénotype du SOPK et syndrome métabolique**

La classification en phénotypes a été proposée devant la grande hétérogénéité des symptômes chez les femmes atteintes du SOPK. Cette classification a été pensée selon la « gravité » du SOPK, sous entendant que les patientes avec un phénotype A étaient plus à risque de développer toutes les complications et comorbidités métaboliques et cardio-vasculaires associées au SOPK, tandis que le phénotype D (sans hyperandrogénie clinique et/ou biologique), serait à l'inverse le moins à risque (58). De nombreuses études suggèrent que le statut androgénique présenterait finalement une contribution supérieure au phénotype lui-même.

#### **4.3.1 Phénotype et syndrome métabolique**

Les études sont assez discordantes ; plusieurs n'ont pas montré de différence significative concernant la prévalence du SM parmi les 4 classes de phénotypes (19,88). De même, le statut phénotypique ne semble pas jouer de rôle dans le développement des différentes comorbidités composant le SM (19,28,29). Comme mentionné précédemment, le statut androgénique serait davantage associé au SM que le phénotype. En effet, on rencontre une prévalence augmentée, jusqu'à 2 fois plus importante, pour les phénotypes dits « hyperandrogéniques » (A, B et C) en comparaison au phénotype D (6,22,113).

Le phénotype classique du SOPK (A), considéré comme le plus « grave », ressort dans certaines études comme le seul à occasionner un sur risque de SM, la prévalence allant de 36 à 56 % (22,88,113).

#### **4.3.2 Phénotype et insulino-résistance**

Concernant le rôle du phénotype dans la survenue d'une IR, nous sommes confrontés à la même problématique. De nombreuses études ne retrouvent pas de différences significatives entre les 4 phénotypes (19,23,27,112). Le statut hyperandrogénique est également mis en avant ; les

phénotypes A, B et C étant associés au développement de ce trouble (15,113,114). Enfin, dans certaines études le phénotype A ressort comme le seul augmentant le risque de résistance à l'insuline (5,28,58).

#### 4.4 SHBG et insulino-résistance

La *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) est une hormone produite par le foie qui se lie avec une grande affinité aux stéroïdes sexuels (115). Elle permet de réguler la concentration des hormones sexuelles bioactives en jouant sur leur biodisponibilité (55,116). De fait, sa diminution mène à un taux testostérone bio-disponible plus élevé, responsable, en partie, de l'hyperandrogénie retrouvée chez les patientes SOPK.

Plusieurs facteurs entrent en relation avec le métabolisme de la SHBG. Elle apparaît comme intimement liée à l'insuline. Un état d'hyperinsulinémie inhibe la synthèse hépatique de la SHBG (115). Nous avons vu précédemment que l'estimation de l'insulino-résistance par les mesures dérivées du clamp euglycémique (HOMA, insulinémie, QUICKI, *etc.*) restait encore assez compliquée et peu précise (3.3.1 Définition insulino-résistance et HOMA). Plusieurs études ont démontré l'existence d'une relation étroite entre la SHBG, l'insulinémie et le HOMA (24,29,93). L'utilisation de la SHBG comme marqueur de l'IR serait plus fiable que les autres méthodes citées ci-dessus (100,111,116). Une association négative significative entre la présence d'une IR et le taux de SHBG a été constatée (9,116). Chez les patientes SOPK, cette relation a également été confirmée avec la présence d'un SM (8,55,62). L'explication tient aux modifications des voies de signalisation de P13K/ Akt provoquées par l'IR, entraînant une diminution de la SHBG (108,115) (Figure 11).

Une relation inverse entre le poids et la SBHG a également été observée (8,55,56). Une piste d'explication est liée au fait que l'obésité entraîne une diminution du métabolisme de HNF4

alpha qui est le principal facteur de transcription qui active l'expression de la SHBG dans le foie (115).

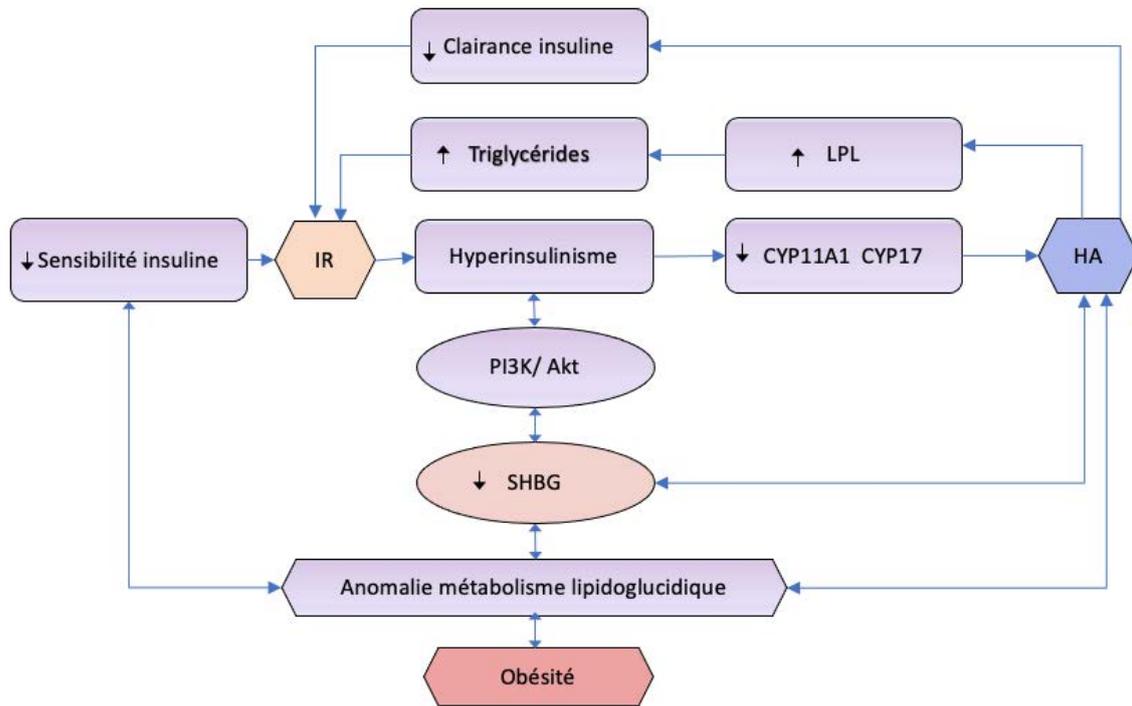


Figure 11: voies de signalisation de la SHBG d'après Zhu, J-L. et al. (115)

#### 4.5 AMH et insulino-résistance

L'AMH est une hormone décrite pour la première fois en 1984 (38). Également connue sous le nom de TGF beta, elle est produite dès la vie intra utérine par les cellules de la granulosa des follicules primordiaux (22). Elle inhibe le recrutement folliculaire en diminuant la sensibilité des follicules à la FSH (22). L'AMH semble donc être un acteur clé de la physiopathologie du SOPK, notamment pour son rôle dans le mécanisme de « follicular arrest » (35). La moindre sensibilité des follicules à la FSH entraîne une diminution de la conversion des androgènes en œstrogènes (E2) et favorise l'HA (22,56). De par son rôle de régulation de la croissance folliculaire, elle est considérée comme un marqueur de la réserve ovarienne (117). Plusieurs auteurs ont démontré que l'AMH était fortement corrélée au comptage folliculaire et pouvait remplacer le critère échographique dans les critères de Rotterdam (30,44,72,118). Chez les

patientes présentant un SOPK, le taux d'AMH est franchement augmenté (57,119). Il a été suggéré que l'AMH serait corrélée à la « gravité » du SOPK (23).

Nous avons vu que l'AMH est produite par l'ovaire et qu'elle comporte toute la signalisation de l'insuline nécessaire à l'absorption du glucose (120), nous pouvons donc penser que l'AMH joue un rôle dans le développement des complications métaboliques.

La difficulté de son interprétation tient aux multiples liaisons qu'elle présente avec certains facteurs intervenant dans le développement des complications métaboliques. Elle est inversement corrélée au poids (18,70,119), à l'âge (119) et positivement corrélée au taux d'androgènes (18,44,119).

La littérature n'est pas unanime sur le rôle de l'AMH dans le développement des comorbidités composant le SM. En effet, certaines études révèlent une corrélation négative entre le taux d'AMH et le SM (57,119,121,122) alors que d'autres ne retrouvent pas ce lien (15,123,124). Il en est de même quant à son rôle dans la survenue d'une IR. Plusieurs auteurs n'ont pas démontré de relation solide entre le taux d'AMH et l'IR (15,122,125). En revanche, lorsqu'une corrélation apparaît, elle est de nature négative, ce qui signifie que plus l'AMH augmente moins le risque d'IR serait important (18,57,70,123,124).

Les mécanismes liant l'AMH et le métabolisme du glucose ne sont pas complètement élucidés (120). Plusieurs hypothèses ont tout de même été soulevées afin d'expliquer ce lien. Premièrement, l'hypersinulïnémie, secondaire à l'IR pourrait augmenter la différenciation des cellules de la granulosa de manière prématurée (120), provoquant une diminution de l'AMH. Deuxièmement, l'IR ferait baisser l'AMH *via* des lésions oxydatives et une altération de la vascularisation folliculaire (120,122) lésant les cellules de la granulosa (122). Par ailleurs, une corrélation négative entre obésité et AMH a été décrite par plusieurs études (123,126). Les patientes obèses sont plus à risque de développer des complications métaboliques (8,62,84), ce

qui pourrait également expliquer la relation entre AMH basse et SM. Pour finir, l'AMH baisse avec l'âge (120,126,127). L'âge étant un facteur de risque de développement de complications métaboliques (84), ceci pourrait éclaircir le rapport entre diminution de l'AMH et SM ou IR (120,127).

# Matériel et méthodes

## 1 Objectif de l'étude

Notre objectif principal est d'identifier les paramètres cliniques, biologiques et échographiques associés au SM chez les patientes souffrant de SOPK.

Notre objectif secondaire est d'identifier parmi ces mêmes paramètres, ceux associés à la survenue d'une IR (avec ou sans SM).

## 2 Population de l'étude

Les patientes de l'étude sont des femmes ayant bénéficié d'un bilan en hôpital de jour de gynécologie endocrinienne à l'hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille entre le 04/01/2008 et le 13 /11/2020. Ces femmes étaient âgées de 18 à 43 ans. Elles étaient adressées pour une infertilité (primaire ou secondaire), un trouble du cycle (aménorrhée, oligospanioménorrhée) et/ou une hyperandrogénie.

Le bilan était réalisé entre J2 et J5 d'un cycle spontané ou déclenché par un traitement progestatif séquentiel par DYDROGESTERONE (10 à 20 mg pendant 7 à 10 jours) ou en aménorrhée.

Les patientes ont bénéficié d'une évaluation anthropométrique avec une mesure du poids, de la taille ainsi que du tour de taille par mètre ruban, à mi-distance entre la dernière côte et l'épine iliaque. La tension artérielle a été prise au repos, avec un brassard adapté, par mesure automatique.

L'évaluation comprenait un bilan hormonal d'étude de la réserve ovarienne : LH, FSH, E2 (Chimiluminescence, automate Architect de la société ABBOTT) et l'AMH pour lequel une première méthode de dosage avec utilisation d'un kit de deuxième génération immuno-enzymatique AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France) a été utilisé jusqu'au 31/12/2015. Après le 01/01/2016, une autre méthode de dosage a été adoptée par CLIA, DXI, Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France). L'AMH en ng/ml a été convertie en pmol/l selon la formule suivante :  $1 \text{ ng/ml} = 7,14 \text{ pmol/l}$  (128). Pour un bilan réalisé avant le 01/01/2016, le taux d'AMH a été converti selon la formule suivante :

$$AMH_{DXI} = 0,77 \times AMH_{Elisa} + 0,44 \quad (39)$$

Les androgènes suivants ont été dosés (par dosages radio-immunologiques) : testostérone totale,  $\Delta$ -4 androstenedione, 17OHP et DHEA.

Un bilan métabolique à jeun comportant : bilan lipidique, mesure de la glycémie et de l'insulinémie (dosage immuno-radiométrique, Bi- insulín IRMA Pasteur, France) a été effectué pour toutes les patientes. Le bilan était complété par le dosage de la SHBG (dosage Chimiluminescence, DXI, Beckman Coulter).

Il a été réalisé une échographie pelvienne par voie endovaginale (sonde endovaginale 5-9 MHz) (Voluson E8 Expert, General Electric System, France) avec comptage des follicules antraux (< 10mm) par ovaire, mesure de la longueur, largeur, épaisseur et de la surface de l'ovaire dans son plus grand axe. Le volume ovarien a été calculé selon la formule de l'ellipsoïde :  $\text{longueur} \times \text{largeur} \times \text{épaisseur} \times 0,523$  (129).

Des examens complémentaires en externe avec notamment un dosage du cortisol libre urinaire, ou réalisation d'une IRM pelvienne ou surrénalienne ont été prescrits sur signes d'orientation clinique et/ou hormonologique et/ou échographique.

### **3 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Nous avons inclus toutes les patientes pour lesquelles un diagnostic de SOPK a été posé en appliquant les critères de Rotterdam modifiés par Dewailly et *al.* (30,36,130). L'hyperandrogénie biologique a été diagnostiquée selon une testostéronémie totale supérieure à 0,39 ng/ml (30). Le diagnostic a été affirmé à posteriori, après avoir exclu les diagnostics différentiels tels que l'hyperprolactinémie (prolactine > 20 ng/ml), l'hyperplasie bilatérale des surrénales (taux de 17OHP > 2ng /ml), les suspicions de tumeurs sécrétant des androgènes (testostérone > 1,5 ng/ml) (37), ainsi que les dysthyroïdies non traitées. Nous avons exclu les patientes pour lesquelles l'échographie a été faite par voie sus pubienne compte tenu d'une fiabilité amoindrie pour le comptage des follicules antraux. Les patientes dont les données manquantes ne nous permettaient pas de statuer sur le risque métabolique ou sur la classe de phénotype ont été retirées de l'étude. Les patientes mineures ont été exclues de notre analyse. Tous les phénotypes de SOPK, ainsi que toutes les classes d'IMC, ont été inclus dans notre étude. Aucune patiente ne prenait de traitement hormonal contraceptif. Notre base de données initiale comportait 1378 patientes.

### **4 Calcul de l'insulino-résistance**

L'IR était estimée par le HOMA qui est un modèle qui détermine la fonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques à partir des niveaux de glucose et d'insuline à jeun selon la formule :

$$\frac{\text{Insulinémie à jeun (mUi/ml). glycémie à jeun (mmol/l)}}{22,5} \quad (101)$$

Compte tenu de l'absence de consensus sur le seuil (94) et de l'impossibilité d'utiliser le HOMA comme une variable quantitative, du fait d'une distribution non normale, nous avons opté pour la classification en 3 catégories.

Comme cité dans la partie « 3.3.1 Définition de l'insulino-résistance, HOMA » la plupart des études rapporte des seuils de HOMA compris entre 2 et 3 (26,95–97).

Nous avons opté pour un seuil minimal de 2, qui est identifié dans de nombreuses publications (28,95,96). En dessous de ce seuil, nous pouvons penser que les patientes ne présentent pas d'IR. Ensuite nous avons pris le parti d'opter pour le seuil maximal de 3,8 qui est le seuil défini par l'unique étude s'intéressant à l'IR en France (10,131).

En conclusion, nos patientes se situant dans la catégorie :

- « HOMA < 2 » ont très peu de chances d'être insulino-résistantes,
- « HOMA 2-3,8 » sont fortement suspectes d'IR,
- « HOMA > 3,8 » sont considérées comme insulino-résistantes,

Concernant l'hyperinsulinisme nous avons opté pour le seuil de 10,4 mUi/l qui est la norme supérieure de notre laboratoire (132).

## 5 Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard, et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.

La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les facteurs associés au SM ont été analysés en univarié à l'aide d'un test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens (ou gaussien après transformation en log), et à l'aide d'un test de tendance (cochran-Armitage) pour les variables ordinales.

Les paramètres significativement associés au SM au seuil de 20% ont ensuite été introduits dans un modèle multivarié, à savoir une régression logistique après avoir vérifié l'hypothèse de log linéarité des facteurs continus et l'absence de colinéarité entre les variables potentielles. La simplification de ce modèle a été réalisée par une méthode de sélection pas à pas ascendante. Seul le modèle final prenant en compte ces simplifications a été présenté. Les Odds Ratio ont été exprimés avec un intervalle de confiance à 95%.

Les facteurs associés au score de HOMA (<2, 2-3.8, >3.8) ont été analysés en univarié à l'aide d'un modèle de régression logistique ordinaire. L'hypothèse de log linéarité et de proportionnalité des côtes ont été vérifiés.

Les paramètres significativement associés au score de HOMA au seuil de 20% ont ensuite été introduits dans un modèle multivarié, à savoir une régression logistique ordinaire. L'absence de colinéarité entre les variables potentielles a été vérifiée. La simplification de ce modèle a été réalisée par une méthode de sélection pas à pas ascendante. Seul le modèle final prenant en compte ces simplifications a été présenté. Les Odds Ratio ont été exprimés avec un intervalle de confiance à 95%.

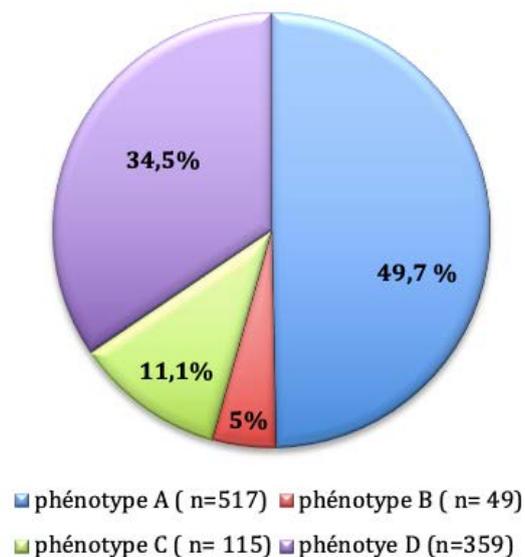
Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

# Résultats

## 1 Descriptif global de la population

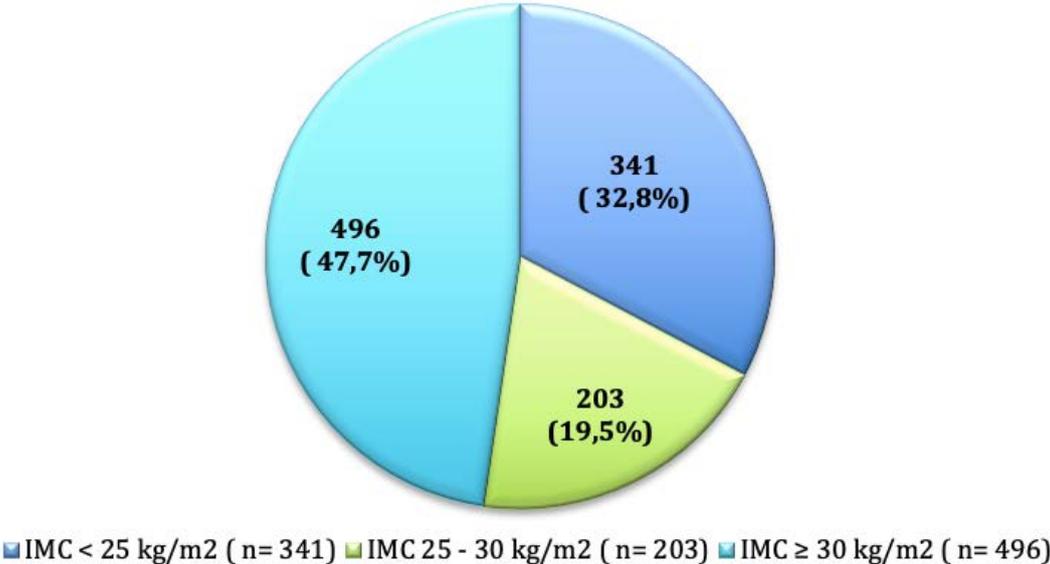
La population étudiée est composée de 1040 patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques selon les critères de Rotterdam. Cette base présente un âge allant de 18 à 41 ans avec une moyenne de 27,4 ans ( $\pm 4,5$  ans) et une médiane de 27 ans (Q1 : 24 ; Q3 : 30).

La répartition de la population en fonction du phénotype est représentée en Figure 12.



*Figure 12 : répartition des patientes en fonction du phénotype*

Une seconde classification en fonction de l'IMC a été réalisée, elle est présentée en Figure 13.



*Figure 13 : répartition des patientes de l'étude en fonction de la classe d'IMC*

Dans un premier temps, les paramètres hormonaux et échographiques de la population étudiée sont présentés dans le Tableau 5.

*Tableau 5 : paramètres hormonaux et échographiques des patientes incluses*

<b>Hormone</b>	<b>Médiane (Q1,Q3)</b>
<b>SHBG</b> (nmol/l)	33,9 (22,0 ; 49,6)
<b>Testostérone totale</b> (ng/ml)	0,4 (0,3 ; 0,5)
<b>Androstenedione</b> (ng/ml)	1,6 (1,2 ; 2,2)
<b>17OHP</b> (ng/ml)	0,6 (0,4 ; 0,7)
<b>DHEA</b> (μmol/l)	4,9 (3,6 ; 6,7)
<b>AMH</b> (pmol/l)	47,8 (36,6 ; 68,2)
<b>LH</b> (UI/l)	4,9 (3,4 ; 7,4)
<b>FSH</b> (UI/l)	4,7 (4,0 ; 5,5)
<b>Volume ovarien moyen</b>	8,5 (6,0 ; 11,7)
<b>Surface ovarienne moyenne</b>	5,5 (4,5 ; 6,6)
<b>FNPO</b>	24,5 (19,5 ; 33,0)

Les différents paramètres métaboliques de la population étudiée sont présentés dans le Tableau 6.

*Tableau 6 : paramètres métaboliques des patientes incluses dans l'étude*

Paramètres		Nombre ( total = 1040)	Pourcentage
<b>Syndrome métabolique</b>	non	822	79
	oui	218	21
<b>Tour de taille <math>\geq</math> 80 cm</b>	non	302	29
	oui	738	71
<b>HDL &lt; 0,50 g/l</b>	non	481	46,4
	oui	556	53,6
<b>Hypertension artérielle</b>	non	877	84,3
	oui	163	15,7
<b>Tg &gt;1,5 g/l</b>	non	902	86,9
	oui	136	13,1
<b>Glycémie <math>\geq</math> 1g/l</b>	non	962	94,4
	oui	58	5,6
<b>ATCD familiaux de SM</b>	non	174	16,7
	oui	866	83,3
<b>Acanthosis nigricans</b>	non	883	84,9
	oui	157	15,1
<b>Hyperinsulinisme</b>	non	791	76,1
	oui	249	23,9
<b>HOMA</b>	< 2	761	73,1
	2-3,8	180	17,3
	>3,8	79	7,5

## 2 Descriptif des complications métaboliques chez les femmes minces

Les complications métaboliques chez les patientes avec un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> ont été étudiées. Les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

*Tableau 7 : complications métaboliques chez les femmes minces*

		Nombre ( total 341)	Pourcentage %
SM		3	0,9
HDL < 0,50 g/l		80	23,4
Tg > 1,5 g/l		7	2
HTA		12	3,5
Hyperglycémie		4	1,1
HOMA	<2	332	97,3
	2-3,8	6	1,7
	>3,8	3	0,9
Hyperinsulinémie		10	2,9

## 3 Étude des paramètres associés au SM

### 3.1 Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le Tableau 8. Nous avons trouvé une association positive significative entre le SM et l'antécédent familial de SM, l'hyperandrogénie clinique et biologique, la présence d'un acanthosis nigricans, le taux de testostérone totale, l'insulinémie, la présence d'un hyperinsulinisme, le HOMA.

Il a été mis en évidence, une association négative significative entre le SM et le taux d'AMH, la LH, la SHBG et l' androstenedione.

Concernant le phénotype, la répartition des classes est globalement différente entre les deux groupes. Il semble y avoir plus de phénotypes A et B mais moins de phénotype D dans le groupe SM.

Si l'on s'intéresse à l'IMC, les analyses réalisées révèlent que l'IMC a tendance à être plus important lorsque le SM est présent.

L'âge, l'activité physique, le taux de 17 OHP, la FSH et la surface moyenne des ovaires ainsi que le FNPO n'ont pas montré d'association significative avec la présence du SM.

Tableau 8 : résultats de l'analyse univariée : facteurs significativement associés au SM

Variable		SM		P value
		Absence SM	Présence SM	
Antécédent familial de SM	non	155 (18,9)	19 (8,7)	< 0,001
	oui	667 (81,1)	199 (91,3)	
Hyperandrogénie clinique	non	581 (70,8)	118 (54,1)	< 0,001
	oui	240 (29,2)	100 (45,9)	
Acanthosis nigricans	non	734 (89,3)	149 (68,3)	< 0,001
	oui	88 (10,7)	69 (31,7)	
Hyperandrogénie biologique	non	418 (50,9)	85 (39,0)	< 0,002
	oui	404 (49,1)	133 (61,0)	
Hypersinsulinémie	non	704 (85,6)	87 (39,9)	< 0,01
	oui	118 (14,3)	131 (60,0)	
Catégorie d'IMC	<25 kg/m <sup>2</sup>	338 (41,1)	3 (1,4)	< 0,001
	25-30 kg/m <sup>2</sup>	170 (20,7)	33 (15,1)	
	≥30kg/m <sup>2</sup>	314 (38,2)	182 (83,5)	
Phénotypes	<b>A</b>	390 (47,4)	127 (58,3)	0,01
	<b>B</b>	37 (4,5)	12 (5,5)	
	<b>C</b>	91 (11,1)	24 (11,0)	
	<b>D</b>	304 (37,0)	55 (25,2)	
Testostérone moyenne		0,391± 0,179	0,456 ± 0,199	< 0,001
AMH médiane		48,3 (37,4 ; 68,4)	46,0 (32,7 ; 67,6)	0,004
LH médiane		5,0 (3,4 ; 7,7)	4,8 (3,2 ; 6,8)	0,037
Androstenedione moyenne		1,815± 0,876	1,663 ± 0,713	0,008
SHBG médiane		37,6 (25,6 ; 53,2)	21,7 (16,0 ; 29,2)	< 0,001

La catégorie d'IMC a été étudiée selon le test de tendances. Les variables hormonales (testostérone, AMH, LH et SHBG) ont été étudiées selon le test de Student. Pour le reste des analyses, un test du Khi deux a été utilisé. Concernant les variables qualitatives, les résultats représentent le nombre de patientes de chaque catégorie et le pourcentage associé. La testostérone et l'androstenedione sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. L'AMH, la LH et la SHBG, sont représentées sous forme de médiane (Q1 ; Q3)

### 3.2 Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 9. Le HOMA et l'insulinémie étant reliés, nous avons réalisé une analyse multivariée en utilisant seulement le HOMA. Il en ressort que lorsque l'IMC augmente d'une catégorie, le risque de développer un SM s'accroît de 2,99 (95% CI 2,151 – 4,160). Lorsque le HOMA passe à une catégorie supérieure, le risque de SM augmente de 2,58 (95 % CI 1,991- 3,351). Inversement, la SHBG est associée négativement au SM.

*Tableau 9 : résultats de l'analyse multivariée : facteurs significativement associés au SM*

	Point Estimate	P values	95% Wald Confidence limits
<b>Classe d'IMC</b>	2,991	< 0,001	2,151 – 4,160
<b>Classe de HOMA</b>	2,583	< 0,001	1,991- 3,351
<b>Log SHBG</b>	0,509	0,0014	0,337- 0,771

## 4 Étude des paramètres associés au HOMA

### 4.1 Analyse univariée

Les paramètres associés au HOMA sont décrits dans le Tableau 10.

Concernant le phénotype, il semble que les patientes avec un HOMA élevé présentent principalement un phénotype A. Inversement, les patientes avec un HOMA faible appartiennent au phénotype D. Si l'on s'intéresse à l'IMC, il apparait que les patientes avec HOMA élevé ont principalement un BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.

Il existe une association négative entre l'AMH et le HOMA et entre la SHBG et le HOMA.

La testostérone est associée positivement au HOMA.

Il n'a pas été mis en évidence d'associations avec le HOMA pour l'âge, l'activité physique, le taux de 17 OHP, l'androstenedione et le FNPO.

Tableau 10 : résultats de l'analyse univariée : facteurs significativement associés au HOMA

Variable		HOMA			P value
		<2	2 - 3,8	>3,8	
Testostérone (médiane)		0.370 (0,25 ; 0.48)	0.430 (0,35 ; 0.54)	0.490 (0,36 ; 0,62)	< 0,001
AMH (médiane)		48,9 (37,6 ; 69,2)	45,0 (33,1 ; 67,0)	44,5 (32,3 ; 60,0)	0,002
SHBG (médiane)		38,6 (26,7 ; 54,6)	22,8 (17,0 ; 29,8)	19,0 (14,1 ; 26,2)	< 0,001
Catégorie d'IMC	< 25 kg/m <sup>2</sup>	323 (42,4)	6 (3,3)	3 (3,8)	< 0,001
	25-30 kg/m <sup>2</sup>	173 (22,7)	20 (11,1)	9 (11,4)	
	≥30kg/m <sup>2</sup>	265 (34,8)	154 (85,6)	67 (84,8)	
Phénotypes	A	340 (44,7)	108 (60,0)	55 (69,6)	0,01
	B	33 (4,3)	12 (6,7)	3 (3,8)	
	C	86 (11,3)	19 (10,6)	9 (11,4)	
	D	302 (39,7)	41 (22,8)	12 (15,2)	

Pour la testostérone, l'AMH et la SHBG, les résultats sont présentés sous forme de médiane (Q1 ; Q3). Concernant la catégorie d'IMC et le phénotype, il est représenté le nombre de patientes dans chaque catégorie et le pourcentage (%).

## 4.2 Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée concernant les facteurs associés au HOMA sont présentés dans le Tableau 11. Nous observons que lorsque que la catégorie d'IMC augmente, le risque de passer à un HOMA d'une classe supérieure s'accroît de 3,14 (95% IC 1,94-3,675).

Plus la testostérone augmente plus le risque d'avoir une augmentation du HOMA s'accroît de 5,347 (95% CI 3,261-8,773).

Inversement, plus l'AMH, la SHBG et l'androstenedione diminuent plus le risque d'avoir un HOMA élevé est important.

*Tableau 11 : résultats de l'analyse multivariée : les facteurs significativement associés au HOMA*

<b>Variable</b>	<b>Point Estimate</b>	<b>P-values</b>	<b>95% Wald Confidence limits</b>
<b>IMC catégorie</b>	3,14	< 0,0001	1,974 – 3,675
<b>SHBG</b>	0,203	< 0,0001	0,138-0,299
<b>AMH</b>	0,693	0,042	0,488- 0,987
<b>Androstenedione</b>	0,194	< 0,001	0,092- 0,409
<b>Testostérone</b>	5,347	< 0,001	3,261- 8,773

# Discussion

## 1 Les résultats sont-ils concordants avec la littérature ?

Sur la base de cette étude, aucun facteur « intrinsèque » du SOPK n'a pu être identifié dans la survenue d'un SM. Le SM se développerait sur un terrain d'IR sans influence significative des paramètres ovariens classiquement associés au SOPK. L'association entre testostérone et SM a été retrouvée en analyse univariée, mais ne ressort plus lors de l'analyse multivariée. Cette relation reste néanmoins débattue dans la littérature. L'absence de significativité en analyse multivariée peut s'expliquer par le fait que la testostérone est également fortement reliée à l'IR. Lorsque ces associations sont testées en analyse multivariée, la relation entre testostérone et SM semble être plus faible que celle la reliant à l'IR. De fait, cet effet ne ressort plus. Cela est évoqué par certaines études pour lesquelles, l'effet de la testostérone sur le développement du SM disparaît lorsqu'elle est ajustée en fonction de l'IMC ou du HOMA (8,29,133).

Les facteurs associés au SM sont des paramètres métaboliques dont le rôle dans la physiopathologie de ce syndrome est bien connu et rapporté abondamment dans la littérature. L'association positive démontrée entre le poids et le SM concorde avec les études précédemment citées dans ce travail (15,62). La physiopathologie du rôle du poids dans le développement du SM est exposée dans « 4.1 rôle du poids et du tissu adipeux viscéral ». Concernant l'IR, la littérature scientifique est désormais unanime quant à son rôle clé dans physiopathologie du SM (9,20,21,59).

Les conclusions sont différentes concernant les facteurs associés à l'IR. L'IR semble être influencée par les paramètres métaboliques mais également ovariens. Nous avons mis en

évidence une association entre le HOMA et des facteurs témoignant d'une dysfonction ovarienne. Concernant la testostérone, son rôle dans le métabolisme de l'insuline a été démontré dans de nombreuses études (5,8,11,110) et la physiopathologie est exposée dans « 4.2.2 androgènes et insulino-résistance ». L'AMH, autre facteur révélant un dysfonctionnement de l'ovaire, est associée à l'IR. Cela corrobore les études précédemment citées (18,124,126) et s'explique par l'effet néfaste qu'occasionne l'insuline sur les cellules de la granulosa (120,122). Le lien entre AMH et IR est détaillé dans « 4.5 AMH et insulino-résistance ».

Nous avons démontré que la  $\Delta$ -4 androstenedione est associée de manière négative au HOMA ce qui va à l'encontre des études d'O'Reilly *et al.* et Welt *et al.* (29,112). Notre travail néanmoins est en accord avec l'étude de Lerchbaum *et al.* (134) qui a démontré que les patientes ayant des taux élevés d'androstenedione auraient un profil métabolique plus favorable. Cependant cette étude est composée d'un faible effectif de patientes, d'autres études seraient donc nécessaires pour préciser la nature de cette relation. En effet les mécanismes reliant insuline et production d'androgènes surrénaliens sont peu documentés et partiellement élucidés.

L'association révélée dans notre analyse entre IMC et HOMA abonde dans le sens des études citées dans ce travail (5,23,75). La physiopathologie du rôle du poids est détaillée dans la partie « 4.1 rôle du poids et du tissu adipeux viscéral ». L'association négative entre SHBG et HOMA s'inscrit dans la lignée des travaux ayant étudié cette relation (9,55,100,111). Un des faits intéressants de notre étude est que la SHBG, marqueur peu utilisé en pratique courante, apparaît comme facteur associé indépendamment de l'insulinémie et du poids à l'IR et à la présence d'un SM. Il pourrait donc être évoqué l'utilisation de la SHBG en tant qu'outil d'évaluation de du SM et de l'IR en pratique courante.

La prévalence du SM dans notre étude apparait bien inférieure à celle communément présente dans la littérature (9,63). La grande proportion de patientes de poids normal (environ 1/3 de l'effectif) et le caractère jeune de la moyenne d'âge jeune sont des pistes d'explication. L'effet du poids peut être justifié par la littérature et notamment la méta analyse récente de Lim et al (14) qui n'a pas retrouvé de SM chez les femmes minces SOPK (14,89,90). De plus, nous n'avons pas pu exploiter les données de l'HPO, sous diagnostiquant probablement les troubles de la tolérance glucidique donc de SM dans notre population étudiée.

Les patientes de notre étude ont une prévalence d'IR inférieure (Tableau 7) par rapport à celle décrite dans la littérature (19). La proportion de patientes de poids normal peut également expliquer cette différence. Notons toutefois que l'étude de Park (17) qui s'intéresse à l'IR chez les femmes minces a utilisé la technique du clamp euglycémique, ne permettant pas de comparaison avec notre étude. La moyenne d'âge jeune peut être également une piste d'explication. Enfin, les seuils de HOMA étant variables d'une étude à l'autre, il s'avère délicat de comparer les prévalences entre études n'ayant pas utilisé de seuil commun.

## **2 Points forts et faibles de l'études**

### **2.1 Points forts**

Un des points forts de notre étude est la taille de son effectif, qui se compose plus de mille patientes apportant de la robustesse statistique aux résultats. Notre échantillon présente une grande proportion de patientes de poids normal, caractéristique peu fréquente dans les études concernant les complications métaboliques chez les patientes SOPK (14,133).

Les données ont été toutes recueillies de manière identique avec une homogénéité dans la réalisation des examens complémentaires et une précision dans le calcul des follicules antraux.

L'étude de l'IR apporte un intérêt puisque qu'il s'agit de l'élément déclencheur des complications métaboliques.

## **2.2 Points faibles**

Nous ne bénéficions pas de groupe témoin dans notre étude. Le statut hyperglycémique a été diagnostiqué par la glycémie à jeun bien qu'il soit désormais recommandé de réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale. Ce test est uniquement préconisé pour les patientes ayant un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, cette donnée n'a pas pu être exploitée. Le HOMA a été retenue pour estimer l'IR, l'absence de consensus sur son seuil peut lui conférer un caractère insuffisamment précis. Malgré cela, l'HOMA est très utilisé en pratique et de nombreuses études ont prouvé sa légitimité dans l'estimation de l'IR (11,94,101). Enfin, notre étude est rétrospective et ne concerne que le CHU de Lille.

## **3 Conduite à tenir chez les patientes SOPK**

### **3.1 Dépistage systématique du SM**

Au vu de ces résultats, les patientes SOPK sont plus à risque de développer un SM ou une IR, avec un sur-risque majoré pour les patientes obèses.

Il apparaît donc justifié d'appliquer les recommandations internationales selon lesquelles la réalisation d'un bilan comprenant : glycémie à jeun, recherche des anomalies lipidiques, mesure de la tension artérielle devrait être réalisé tous les ans chez les patientes SOPK (68). Par ailleurs, pour anticiper et se prémunir du risque de complications, il apparaît pertinent de proposer une évaluation systématique de l'IR chez toutes les patientes SOPK.

### 3.2 Place des insulino-sensibilisateurs

Dans le but d'améliorer l'insulino-sensibilité et donc prévenir l'apparition des complications métaboliques, plusieurs alternatives thérapeutiques sont actuellement disponibles. Tout d'abord la mise en place de règles hygiéno-diététiques mais également des thérapeutiques médicamenteuses. La place de la METFORMINE a longtemps été débattue et reste encore non consensuelle dans le traitement des patientes SOPK. Elle est utilisée depuis 20 ans, comme traitement hors AMM, en seconde intention chez les patientes SOPK (7,28). En dehors de son action sur l'hirsutisme ou le rétablissement de l'ovulation, elle pourrait être intéressante afin de lutter contre l'IR et donc le développement des complications métaboliques (135).

De nouvelles molécules améliorant l'insulino-sensibilité ont fait leur preuve depuis quelques années. L'utilisation des myo-inositols serait une piste dans le traitement des complications métaboliques chez les patientes SOPK (12). Plusieurs études montrent qu'ils amélioreraient l'IR, l'hyperandrogénie, réduisant de ce fait le risque de SM (7,37,136,137).

# Conclusion

Pour conclure, les patientes présentant un SOPK sont plus à risque de développer des complications métaboliques : SM et IR. Cependant les mécanismes entrant en jeu dans ces deux comorbidités apparaissent différents.

Aucune association significative entre la survenue du SM et les facteurs intrinsèques du SOPK témoignant d'un dysfonctionnement ovarien n'a pu être mise en évidence. Les seuls facteurs associés sont les paramètres métaboliques : IMC, HOMA et SHBG. Le fait de développer un SM chez les femmes SOPK est donc corrélé à l'ensemble des paramètres métaboliques mais sans impact des facteurs ovariens. Le SOPK et le SM seraient donc deux maladies distinctes : une maladie ovarienne et une maladie métabolique liée à l'état d'IR.

Concernant l'IR, le dysfonctionnement ovarien joue un rôle dans le développement de cette complication. En effet, nous avons démontré une association significative entre le HOMA les paramètres ovariens : testostérone, AMH et androstenedione, ce qui confirme le lien étroit entre insuline et ovaire. L'IR est également influencée par les paramètres métaboliques que sont l'IMC et la SHBG, confirmant les connaissances relatives à ce sujet.

# Liste des tableaux

Tableau 1 : phénotypes .....	15
Tableau 2 : critères du syndrome métabolique .....	27
Tableau 3 : seuils de HOMA d'après Adriana Sanchez Garcia al. (96) .....	30
Tableau 4: seuils de HOMA décrits dans l'étude transversale EPIRCE (98).....	31
Tableau 5 : paramètres hormonaux et échographiques des patientes incluses .....	52
Tableau 6 : paramètres métaboliques des patientes incluses dans l'étude.....	53
Tableau 7 : complications métaboliques chez les femmes minces .....	54
Tableau 8 : résultats de l'analyse univariée : facteurs significativement associés au SM.....	56
Tableau 9 : résultats de l'analyse multivariée : facteurs significativement associés au SM....	57
Tableau 10 : résultats de l'analyse univariée : facteurs significativement associés au HOMA	59
Tableau 11 : résultats de l'analyse multivariée : les facteurs significativement associés au HOMA .....	60

# Liste des figures

Figure 1 : physiopathologie dans le SOPK et rôle de l'AMH d'après Homburg et Crawford (47) .....	17
Figure 2: mécanisme d'action de l'insuline dans le SOPK.....	18
Figure 3 : récapitulatif de la physiopathologie du SOPK d'après Azziz, R. et al. (54).....	19
Figure 4 : complications secondaires au SOPK d'après Carvalho et al. (56).....	20
Figure 5 : rôle du tissu adipeux viscéral dans les dyslipidémies issue de Diamanti-Kandarakis et al. (16).....	23
Figure 6 : mécanismes impliqués dans le développement du SM d'après Richard Kahn et al.d'après (82).....	27
Figure 7 : conséquences de l'IR chez les patientes SOPK issue de Kamenov, Z. et al. (12) ..	33
Figure 8 : altération de la voie de signalisation de l'insuline chez les patientes SOPK issue de Zeng, X. et al. (108)......	34
Figure 9: effet des androgènes sur la signalisation de l'insuline issue de Takeuchi et al. (110) .....	36
Figure 10 : rôle de l'HA dans le développement des dyslipidémies issue de Diamanti-Kandarakis et al. (16).....	38
Figure 11: voies de signalisation de la SHBG d'après Zhu, J-L. et al. (115) .....	41
Figure 12 : répartition des patientes en fonction du phénotype.....	50
Figure 13 : répartition des patientes de l'étude en fonction de la classe d'IMC.....	51

# Références

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. juill 2016;106(1):6-15.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2004;19(1):41-7.
3. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol RBE* [Internet]. 21 déc 2015 [cité 11 déc 2020];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687350/>
4. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 25 août 2007;370(9588):685-97.
5. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*. sept 2018;86:33-43.
6. Pinola P, Puukka K, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundström-Poromaa I, et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil Steril*. mars 2017;107(3):788-795.e2.
7. Wawrzkievicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P, Jarosz T, Radosz P, Setlak M, et al. In Search of New Therapeutics—Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci*. 25 sept 2020;21(19):7054.
8. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels

independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2006;91(2):492-7.

9. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* mars 2006;29(3):270-80.

10. Stovall DW, Bailey AP, Pastore LM. Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome. *J Womens Health* 2002. janv 2011;20(1):37-43.

11. Takeuchi T, Tsutsumi O, Taketani Y. Abnormal response of insulin to glucose loading and assessment of insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* juill 2008;24(7):385-91.

12. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 27 nov 2020;25(23):5566.

13. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Hyperandrogenemia influences the prevalence of the metabolic syndrome abnormalities in adolescents with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* mai 2009;25(5):335-43.

14. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* févr 2019;20(2):339-52.

15. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* août 2009;15(4):477-88.

16. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab TEM.* sept 2007;18(7):280-5.

17. Park HR, Choi Y, Lee H-J, Oh J-Y, Hong YS, Sung Y-A. Phenotypic characteristics

according to insulin sensitivity in non-obese Korean women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* sept 2007;77 Suppl 1:S233-237.

18. Skalba P, Cygal A, Madej P, Dąbkowska-Huć A, Sikora J, Martirosian G, et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 oct 2011;158(2):254-9.

19. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. 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* [Internet]. 16 janv 2015 [cité 21 avr 2021];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417246/>

20. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med.* 2014;2014:719050.

21. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care.* 1 mars 2001;24(3):460-4.

22. Wiweko B, Handayani LK, Harzif AK, Pratama G, Muharam R, Hestiantoro A, et al. Correlation of anti-Müllerian hormone levels with metabolic syndrome events in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 29 mars 2020;18(3):187-92.

23. Wiweko B, Indra I, Susanto C, Natadisastra M, Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes.* 9 févr 2018;11(1):114.

24. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, Pemberton P, Laing I. The relationships between

AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1 nov 2009;24(11):2917-23.

25. Qi X, Pang Y, Qiao J. The role of anti-Müllerian hormone in the pathogenesis and pathophysiological characteristics of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* avr 2016;199:82-7.

26. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 1 oct 2016;37(5):467-520.

27. Głuszak O, Stopińska-Głuszak U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:569862.

28. Borzan V, Lerchbaum E, Missbrenner C, Heijboer AC, Goschnik M, Trummer C, et al. Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Women with Hyperandrogenemia: A Comparison between PCOS Phenotypes and Beyond. *J Clin Med.* 18 févr 2021;10(4):829.

29. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2006;91(12):4842-8.

30. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2011;26(11):3123-9.

31. Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol.* mars 2010;162(3):611-5.
32. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* juin 2005;83(6):1717-23.
33. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2007;92(2):405-13.
34. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* avr 2012;18(2):146-70.
35. Robin G, Catteau-Jonard S, Proust-Richard C, Decanter C, Dewailly D. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques. In: *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 28 sept 2021]. p. 149-60. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294701542000133>
36. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 sept 2018;33(9):1602-18.
37. Saleem F, Rizvi SW. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2017;9(11):e1844.

38. Dumont A, Robin G, Dewailly D. Anti-müllerian hormone in the pathophysiology and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* déc 2018;25(6):377-84.
39. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* avr 2016;105(4):1063-1069.e3.
40. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2001;86(3):1318-23.
41. Strauss JF, Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol Baltim Md.* juin 1999;13(6):800-5.
42. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.* avr 2004;10(2):107-17.
43. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2000;85(11):4047-52.
44. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2006;91(3):941-5.
45. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-

Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun.* 12 janv 2016;7:10055.

46. Robin G, Deknuydt M, Barbotin A-L, Pigny P, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone as a driving force of polycystic ovary syndrome, independently from insulin resistance. *Reprod Biomed Online.* mai 2021;42(5):1023-31.

47. Homburg R, Crawford G. The role of AMH in anovulation associated with PCOS: a hypothesis. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2014;29(6):1117-21.

48. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 29 août 1996;335(9):617-23.

49. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* juin 1991;55(6):1057-61.

50. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2001;86(12):5925-33.

51. Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Differential activity of the cytochrome P450 17alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2000;85(6):2304-11.

52. Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2005;90(3):1720-7.

53. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update*. 20 nov 2016;22(6):709-24.
54. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 11 août 2016;2:16057.
55. Moran LJ, Teede HJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Wittert GA. Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. déc 2013;36(11):1004-10.
56. Carvalho LML, Reis FM dos, Candido AL, Nunes FFC, Ferreira CN, Gomes KB. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr Regul*. 1 oct 2018;52(4):208-21.
57. Kohzadi M, Khazaei MR, Choobsaz F, Khazaei M. Relationship between Serum Levels of Anti-Mullerian Hormone, Adiponectin and Oxidative Stress Markers in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2020;14(1):27-33.
58. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. mars 2014;58(2):182-7.
59. Wei H-J, Young R, Kuo I-L, Liaw C-M, Chiang H-S, Yeh C-Y. Prevalence of insulin resistance and determination of risk factors for glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study of Chinese infertility patients. *Fertil Steril*. mai 2009;91(5):1864-8.
60. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet Lond Engl*. 24 sept

2005;366(9491):1059-62.

61. Rocha MP, Marcondes JAM, Barcellos CRG, Hayashida SAY, Curi DDG, da Fonseca ÂM, et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* oct 2011;27(10):814-9.
62. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2006;91(1):48-53.
63. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman J-M, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2013;98(4):E628-637.
64. Barter PJ, Nicholls S, Rye K-A, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res.* 15 oct 2004;95(8):764-72.
65. Zhu S, Zhang B, Jiang X, Li Z, Zhao S, Cui L, et al. Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* janv 2019;111(1):168-77.
66. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* juin 2003;79(6):1358-64.
67. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* janv 2013;93(1):359-404.
68. Wu C-H, Chiu L-T, Chang Y-J, Lee C-I, Lee M-S, Lee T-H, et al. Hypertension Risk in Young Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Med [Internet].* 23 sept 2020 [cité 17 déc 2020];7. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538684/>

69. Wu C-H, Chiu L-T, Chang Y-J, Lee C-I, Lee M-S, Lee T-H, et al. Hypertension Risk in Young Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Med.* 23 sept 2020;7:574651.
70. Chen M-J, Yang W-S, Chen C-L, Wu M-Y, Yang Y-S, Ho H-N. The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1 avr 2008;23(4):952-7.
71. Yanes Cardozo LL, Romero DG, Reckelhoff JF. Cardiometabolic Features of Polycystic Ovary Syndrome: Role of Androgens. *Physiol Bethesda Md.* sept 2017;32(5):357-66.
72. Karakas SE. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* août 2017;471:248-53.
73. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Mendieta-Azcona C, Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF. Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2007;92(6):2141-8.
74. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev.* déc 2012;33(6):981-1030.
75. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine.* août 2006;30(1):13-7.
76. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget.* 7 juin 2016;7(23):33715-21.

77. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes*. févr 2021;70(2):627-37.
78. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Insulin Resistance and Glucose Tolerance in Women with Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579653/>
79. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira GV, Cândido AL, Couto CA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. déc 2017;40(12):1279-88.
80. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. juin 2011;204(6):558.e1-6.
81. Mustaniemi S, Vääräsmäki M, Eriksson JG, Gissler M, Laivuori H, Ijäs H, et al. Polycystic ovary syndrome and risk factors for gestational diabetes. *Endocr Connect*. 31 mai 2018;7(7):859-69.
82. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 1 sept 2005;28(9):2289-304.
83. Chabot V. [Syndrome « X »]. *Schweiz Rundsch Med Prax Rev Suisse Med Prax*. 10 août 1993;82(32):858-63.
84. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends*. oct 2010;4(5):204-12.
85. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood

Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 oct 2009;120(16):1640-5.

86. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.

87. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. juin 2017;128:40-50.

88. Zahiri Z, Sharami SH, Milani F, Mohammadi F, Kazemnejad E, Ebrahimi H, et al. Metabolic Syndrome in Patients with Polycystic Ovary Syndrome in Iran. *Int J Fertil Steril*. mars 2016;9(4):490-6.

89. Layegh P, Mousavi Z, Farrokh Tehrani D, Parizadeh SMR, Khajedaluae M. Insulin resistance and endocrine-metabolic abnormalities in polycystic ovarian syndrome: Comparison between obese and non-obese PCOS patients. *Int J Reprod Biomed*. avr 2016;14(4):263-70.

90. Faloia E, Canibus P, Gatti C, Frezza F, Santangelo M, Garrapa GGM, et al. Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. mai 2004;27(5):424-9.

91. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2018;14(5):270-84.

92. Endukuru CK, Gaur GS, Yerrabelli D, Sahoo J, Vairappan B. Cut-off Values and Clinical Utility of Surrogate Markers for Insulin Resistance and Beta-Cell Function to Identify Metabolic Syndrome and Its Components among Southern Indian Adults. *J Obes Metab Syndr*. 30 déc 2020;29(4):281-91.

93. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* févr 2004;59(2):141-54.
94. Aa MP van der, Knibbe CAJ, Boer A de, Vorst MMJ van der. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1 févr 2017;30(2):123-31.
95. Štěpánek L, Horáková D, Štěpánek L, Cibičková Ľ, Karásek D, Vaverková H, et al. Associations Between Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Routinely Examined Parameters in Individuals With Metabolic Syndrome. *Physiol Res.* 30 déc 2019;68(6):921-30.
96. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solís RC, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 10 mars 2020;2020:4678526.
97. Hurd WW, Abdel-Rahman MY, Ismail SA, Abdellah MA, Schmotzer CL, Sood A. Comparison of diabetes mellitus and insulin resistance screening methods for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* oct 2011;96(4):1043-7.
98. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodriguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 16 oct 2013;13:47.
99. Chikvaidze N, Khristesashvili J, Gegechkori M. Correlation of sex steroid and gonadotropin levels with body mass index in underweight and overweight female patients. *Georgian Med News.* nov 2014;(236):12-6.
100. Ducluzeau P-H, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, et al. Glucose-

to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2003;88(8):3626-31.

101. Jialal I, Naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert SM. Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 1987;64(5):1066-9.

102. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* déc 2012;33(6):981-1030.

103. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol.* juill 2002;174(1):1-5.

104. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon J-P. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* juill 2014;21(7):854-8.

105. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J.* 2014;61(2):111-7.

106. Unfer V, Dinicola S, Laganà AS, Bizzarri M. Altered Ovarian Inositol Ratios May Account for Pathological Steroidogenesis in PCOS. *Int J Mol Sci.* 28 sept 2020;21(19):E7157.

107. Kim JN, Han SN, Kim H-K. Phytic acid and myo-inositol support adipocyte differentiation and improve insulin sensitivity in 3T3-L1 cells. *Nutr Res N Y N.* août 2014;34(8):723-31.

108. Zeng X, Xie Y-J, Liu Y-T, Long S-L, Mo Z-C. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta Int J*

Clin Chem. mars 2020;502:214-21.

109. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Baek KH, Yoon KH, Kang MI, et al. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. Clin Endocrinol (Oxf). août 2005;63(2):131-8.

110. Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki EA. The Role of Androgen Excess on Insulin Sensitivity in Women. Front Horm Res. 2019;53:50-64.

111. Cibula D, Škrha J, Hill M, Fanta M, Haaková L, Vrbíková J, et al. Prediction of Insulin Sensitivity in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1 déc 2002;87(12):5821-5.

112. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. J Clin Endocrinol Metab. mars 2014;99(3):1027-36.

113. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, Łebkowska A, Hryniewicka J, Adamski M, et al. Body Composition, Serum Concentrations of Androgens and Insulin Resistance in Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. J Clin Med. 9 mars 2020;9(3):732.

114. Goverde AJ, van Koert AJB, Eijkemans MJ, Knauff E a. H, Westerveld HE, Fauser BCJM, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2009;24(3):710-7.

115. Zhu J-L, Chen Z, Feng W-J, Long S-L, Mo Z-C. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. déc 2019;499:142-8.

116. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? J Clin Endocrinol Metab. 1 févr 1993;76(2):273-4.

117. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, Catteau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2010;95(9):4399-405.
118. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 août 2017;32(8):1716-22.
119. Lin Y-H, Chiu W-C, Wu C-H, Tzeng C-R, Hsu C-S, Hsu M-I. Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* juill 2011;96(1):230-5.
120. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Kim YT, Hur JY, et al. Association of insulin resistance with anti-Müllerian hormone levels in women without polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2010;72(1):26-31.
121. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Dyslipidemia and Metabolic Syndrome in the Sisters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2005;90(8):4797-802.
122. Jun TJ, Jelani AM, Omar J, Rahim RA, Yaacob NM. Serum Anti-Müllerian Hormone in Polycystic Ovary Syndrome and its Relationship with Insulin Resistance, Lipid Profile and Adiponectin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24(2):191-5.
123. Hwang YI, Sung NY, Koo HS, Cha SH, Park CW, Kim JY, et al. Can high serum anti-Müllerian hormone levels predict the phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic disturbances in PCOS patients? *Clin Exp Reprod Med.* sept 2013;40(3):135.
124. Kim S, Kim JJ, Kim M-J, Han KH, Lee JR, Suh CS, et al. Relationship between serum

anti-Müllerian hormone with vitamin D and metabolic syndrome risk factors in late reproductive-age women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* avr 2018;34(4):327-31.

125. Tian X, Ruan X, Mueck AO, Wallwiener D, Wang J, Liu S, et al. Serum anti-Müllerian hormone and insulin resistance in the main phenotypes of non-obese polycystic ovarian syndrome women in China. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* nov 2014;30(11):836-9.

126. Chen M-J, Yang W-S, Chen C-L, Wu M-Y, Yang Y-S, Ho H-N. The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2008;23(4):952-7.

127. Feldman RA, O'Neill K, Butts SF, Dokras A. Antimüllerian hormone levels and cardiometabolic risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* janv 2017;107(1):276-81.

128. Peigné M, Robin G, Catteau-Jonard S, Giacobini P, Dewailly D, Pigny P. [How to deal with the different serum AMH kits in France in 2017?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* oct 2017;45(10):558-65.

129. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology.* nov 1977;125(2):477-83.

130. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2006;91(3):781-5.

131. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets J-B, Drouet L, et al.

Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care*. août 2002;25(8):1371-7.

132. Moriyama M, Hayashi N, Ohyabu C, Mukai M, Kawano S, Kumagai S. Performance evaluation and cross-reactivity from insulin analogs with the ARCHITECT insulin assay. *Clin Chem*. juill 2006;52(7):1423-6.

133. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2006;91(1):48-53.

134. Lerchbaum E, Schwetz V, Rabe T, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Hyperandrogenemia in Polycystic Ovary Syndrome: Exploration of the Role of Free Testosterone and Androstenedione in Metabolic Phenotype. *PLoS ONE*. 13 oct 2014;9(10):e108263.

135. Shokrpour M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. mai 2019;35(5):406-11.

136. Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, Torres-Pinto I, Romero C, Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1 févr 2020;318(2):E237-48.

137. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with

polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* mars  
2008;24(3):139-44.

**AUTEUR : Nom :** Ribière

**Prénom :** Louise

**Date de Soutenance :** 19/10/2021

**Titre de la Thèse :** Étude des paramètres associés aux complications métaboliques chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Endocrinologie- Diabétologie- Nutrition

**DES + spécialité :** Endocrinologie

**Mots-clés :** syndrome des ovaires polykystiques – syndrome métabolique - complications métaboliques- facteurs associés – insulino-résistance

### **Résumé :**

**Contexte :** Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie fréquente chez la femme jeune. Le SOPK est responsable de complications gynécologiques mais est également associé à des pathologies métaboliques, notamment le syndrome métabolique (SM) et l'insulino-résistance (IR). L'objectif principal de cette étude est d'identifier les paramètres associés au développement du SM. Notre objectif secondaire est d'identifier les paramètres associés à l'IR.

**Matériel et Méthodes :** Femmes porteuses d'un SOPK selon les critères de Rotterdam hospitalisées au CHU de Lille entre 04/01/2008 et 13/11/2021. Réalisation d'un bilan métabolique et calcul de l'insulino-résistance (HOMA) et bilan d'étude de la réserve ovarienne.

**Résultats :** L'IMC et le HOMA sont associés positivement à la survenue du SM. La SHBG est associée négativement à la survenue du SM. La testostérone et l'IMC sont associés positivement au HOMA. L'AMH, la SHBG et l'androstenedione sont associés négativement au HOMA.

**Conclusion :** Le SM chez les femmes SOPK est corrélé à l'ensemble des paramètres métaboliques mais sans impact des facteurs ovariens. Concernant l'IR, le dysfonctionnement ovarien joue un rôle dans le développement de cette complication, mais est également associé aux paramètres métaboliques.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Madame le Professeur Anne Vambergue

**Assesseurs :** Monsieur le Docteur Geoffroy Robin

Madame le Professeur Sophie Catteau-Jonard

