



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Est-il utile de mesurer le taux de DHEAS en cas de SOPK ?

Présentée et soutenue publiquement le 03 octobre 2023 à 16h00
au Pôle Formation

par Hélène BOUCHER

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD

Madame le Docteur Louise RIBIERE

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.

Liste des Abréviations

ACTH Hormone Adrénocorticotrope

AMH Hormone Anti Mullérienne

CHU Centre Hospitalier Universitaire

DHEA Déhydroépiandrostérone

Delta 4 Delta-4-andostènedione

DHT 5 alpha-dihydrotestostérone

E2 Estradiol

FSH Follicule stimulating hormone

HA Hyperandrogénie

HTA Hypertension Artérielle

IMC Indice de Masse Corporelle

OA Oligo-anovulation

IOP Insuffisance Ovarienne Précoce

LH Hormone Lutéinisante

OR Odd Ratio

SHBG Sex Hormone Binding Globulin

SOPK Syndrome des ovaires polykystiques

SDHEA Sulfate de déhydroépiandrostérone

17OHP 17-Hydroxyprogestérone

Table des matières

<i>Résumé</i>	3
<i>Introduction</i>	4
<i>Matériel et méthodes</i>	7
<i>Analyses statistiques</i>	12
<i>Résultats</i>	13
<i>Discussion</i>	17
<i>Conclusion</i>	23
<i>Références</i>	24

Résumé

Introduction : Une forte prévalence (environ un tiers) d'augmentation des taux de DHEAS a été rapportée chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Cet excès d'androgènes surrénaliens reste un mystère dans cette pathologie ovarienne. Il est bien connu que la production de DHEAS est négativement corrélée à l'âge, et les populations étudiées de femmes atteintes de SOPK sont généralement jeunes. Pour éviter ce biais, une étude a été réalisée sur une large population de femmes atteintes de SOPK et de femmes témoins, en utilisant des normes de DHEAS établies pour chaque groupe d'âge, afin de mieux évaluer la prévalence et de mieux comprendre le lien entre SOPK et DHEAS.

Méthodes : Une étude transversale rétrospective a été menée au CHU de Lille. Au total, 1223 patientes atteintes de SOPK selon les critères de Rotterdam et 517 femmes témoins ont été incluses. L'augmentation des niveaux de DHEAS a été diagnostiquée selon les normes de l'Institut de biochimie et de biologie moléculaire du CHU, en fonction de l'âge des patientes. La prévalence de l'augmentation des taux sériques de DHEAS a été calculée dans chaque population et en fonction des différents phénotypes du SOPK. Des corrélations ont été recherchées entre les taux sériques de DHEAS et les marqueurs cliniques, hormonaux et métaboliques, avec ajustement sur l'âge.

Résultats : Dans le groupe SOPK, la prévalence de DHEAS augmentée était significativement plus élevée que dans le groupe contrôle : 8,1% vs 4,3% ; OR= 1,98 (95% CI : 1,23-3,19) , $p=0,005$ et OR =1,07 (95% CI : 1,05-1,09) , $p= 0,014$ sans et après ajustement pour l'IMC respectivement. La prévalence de DHEAS augmenté était significativement plus élevée dans les phénotypes A et C par rapport au groupe de contrôle : OR= 2.88 (95% CI : 1.76 à 4.72), $p<0.001$ et OR= 2.81 (95% CI : 1.39 à 5.67), $p=0.004$ respectivement. La prévalence de niveaux plus élevés de DHEAS n'a pas augmenté dans le phénotype B. Une corrélation a été trouvée entre les niveaux de DHEAS et la testostéronémie totale ($r=0,34$, $p<0,001$), l'androstènedione ($r=0,24$, $p<0,001$), la 17 hydroxyprogestéronémie ($r=0,22$, $p<0,001$) et l'âge ($r=0,25$, $p<0,001$). Aucune corrélation n'a été trouvée avec l'AMH, la LH, la FSH et une très faible corrélation positive a été trouvée avec l'IMC ($r=0,15$; $p<0,001$).

Conclusion : En utilisant des normes en fonction de l'âge des patientes, la prévalence d'une augmentation de la DHEAS a été trouvée chez "seulement" 8,1% des femmes atteintes de SOPK (11% dans le cas des phénotypes A et C) par rapport à 4,3% chez les témoins et les femmes atteintes de SOPK de phénotype B. Les taux de DHEAS ne sont corrélés qu'avec d'autres androgènes, et pas (ou très peu) avec d'autres marqueurs ovariens, hypophysaires ou métaboliques. Le dosage du DHEAS ne semble donc pas présenter d'intérêt pour le diagnostic positif et/ou la compréhension de la physiopathologie du SOPK.

Mots-clés : SDHEA- Syndrome des ovaires polykystiques- IMC- âge- AMH

Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez les femmes avant la ménopause. Sa prévalence est estimée entre 8 et 13% des femmes (1). Le SOPK associe de façon plus ou moins prononcée un dysfonctionnement ovarien caractérisé par une oligo-anovulation ou une anovulation, une production excessive d'androgènes et des ovaires polykystiques (2). Il est la première cause d'infertilité féminine (3). Les femmes avec SOPK présentent un risque plus élevé d'insulino-résistance, de dysfonction métabolique et de dyslipidémie pouvant majorer la symptomatologie (4,5). La physiopathologie de ce syndrome reste complexe avec une association entre la génétique et les facteurs environnementaux tels que l'hyperinsulisme et l'obésité (6).

L'excès d'androgènes ovariens chez les femmes avec SOPK est bien connu (7,8). De plus, une étude de Goodarzi et al. a rapporté qu'il existait une prévalence de 20 à 30% d'excès d'androgènes surrénaliens (principalement SDHEA et DHEA) chez les patientes atteintes de SOPK (9).

Les androgènes circulants chez la femme sont principalement la testostérone, la delta 4 androstènedione, la 5 alpha-dihydrotestostérone (DHT), la déhydroépiandrostérone (DHEA) et son dérivé sulfaté (SDHEA) (4). La testostérone et la DHT sont les 2 principales hormones actives avec une activité androgénique de presque vingt fois supérieur par rapport à celle du SDHEA (4). La biosynthèse des androgènes est issue principalement du cholestérol et la stéroïdogénèse se fait sous l'action de la LH au niveau des cellules de la thèque et sous l'action de l'ACTH pour la glande surrénale.

De plus, ils sont régulés par aromatisation en œstradiol en particulier par les cellules de la granulosa sous l'action de la FSH (4,7,10).

L'origine des principaux androgènes féminins sont résumées ci-dessous (11–14): La testostérone est pour 25% d'origine ovarienne, 25% d'origine surrénalienne et 50% de conversion dans les tissus périphériques (muscles, foie, tissus adipeux ...) à partir de l'androstènedione. Elle peut être liée avec une forte affinité à une protéine hépatique de transport spécifique appelée SHBG (un peu plus de la moitié de la testostérone totale circulante) ou liée à l'albumine avec une affinité plus faible (environ 40% de la testostérone totale circulante). Une part minime de la testostérone est libre, c'est-à-dire non liée à une protéine (à peine 1 à 2% de la testostérone totale circulante).

La DHT est produite par action d'une enzyme, la 5- α -réductase, par réduction de la liaison Δ (4,5) de la testostérone au sein de certains tissus périphériques (foie, tissus adipeux).

La delta 4 androstènedione est produite pour 50% par les cellules thécales ovariennes et pour 50% par les cellules de la zone réticulée de la surrénale.

La DHEA est principalement d'origine surrénalienne (zone réticulée) et thécale limitée. Elle est le précurseur de la delta 4 et de la testostérone.

Le SDHEA est un stéroïde de 19 carbones et est d'origine exclusivement surrénalienne (zone réticulée). Il n'a pas d'action propre androgénique mais il est considéré comme un métabolite pro-androgénique qui permet la synthèse d'androgènes plus puissants comme la testostérone ou la delta 4 androstènedione. Sa biosynthèse est initiée par un clivage du cholestérol par le cytochrome P450 en prégnénolone puis une hydroxylation va permettre d'obtenir la 17 hydroxyprégnénolone. A partir de la 17 hydroxyprégnénolone, un nouveau clivage du carbone 17 par le cytochrome P450 va permettre la production de la DHEA. Une partie

importante de la DHEA est sulfatée sous l'action de la DHEA sulfotransférase, pour permettre la libération de SDHEA (9).

Il est connu que la production d'androgènes surrénaliens diminue avec l'âge, en effet il existe une production maximale de SDHEA entre 20 et 30 ans et il a été rapporté une diminution de 2% de production de SDHEA par année à partir de l'âge de 30 ans (15).

D'autre part, l'hyperandrogénie est positivement corrélée à l'obésité et à l'hyperinsulinisme notamment chez les patientes atteintes de SOPK (5,16). L'insuline stimule en effet la production des androgènes directement par une action sur les cellules de la thèque interne des follicules ou indirectement en stimulant la sécrétion de LH (5,9,13). De plus, l'insuline en excès diminue la synthèse hépatique de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) entraînant une augmentation des taux d'androgènes libres (17).

La prévalence élevée d'excès de SDHEA dans la population de femmes avec SOPK demeure mal expliquée. Il est impératif pour bien étudier cette prévalence de tenir compte de l'âge surtout que les populations étudiées de femmes avec SOPK sont en général plus jeunes que les femmes témoins. De plus l'obésité, plus fréquente dans la population SOPK, a été décrite par certains comme modifiant la production des androgènes surrénaliens (12).

Ainsi, cette étude a pour objectif principal de comparer la prévalence de l'augmentation du SDHEA dans la population SOPK par rapport aux témoins en tenant bien compte de l'âge et du BMI. Les objectifs secondaires sont d'observer la prévalence de SDHEA augmenté selon les phénotypes du SOPK et d'étudier la corrélation entre les taux de SDHEA et les marqueurs de la fonction gonadotrope, ovarienne et métabolique.

Matériel et méthodes

Les patientes incluses dans l'étude sont des femmes ayant réalisé un bilan en hôpital de jour dans le service de gynécologie endocrinienne à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHU de Lille du 04/01/08 au 20/05/22. Ces patientes étaient adressées pour une infertilité primaire ou secondaire et/ou un trouble du cycle et/ou une hyperandrogénie. Les recommandations de la déclaration STROBE pour les études transversales ont été suivies (von Elm et al. (18)). Cette étude étant rétrospective et sans intervention, l'avis du comité d'éthique sur l'étude n'était pas requis. Toutes les patientes avaient donné leur accord préalable pour l'utilisation de leurs dossiers cliniques, hormonaux et échographiques. Le 16 décembre 2019, la Commission d'examen institutionnel du CHU de Lille a donné son accord sans restriction à l'anonymisation de tous les dossiers cliniques, hormonaux et échographiques des patients (référence DEC20150715-0002).

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. (19,20) : 2 critères sur 3 sont nécessaires pour ce syndrome parmi les suivants (21) :

- Trouble de l'ovulation qui se caractérise par soit des cycles courts < 21 jours, une spanioménorrhée (moins de 8 cycles par an) ou une aménorrhée (primaire/ secondaire > 3 mois sans grossesse).
- Une hyperandrogénie biologique (diagnostiquée sur une testostéronémie totale $\geq 0,39$ ng/ml et/ou une delta 4- androstènedionémie ≥ 1.75 ng/ml) (19)

et/ou une hyperandrogénie clinique caractérisée un score de Ferriman & Gallwey >6 (20) et/ou une acné sévère sur au moins deux zones du corps.

- Des ovaires polykystiques à l'échographie : sur au moins un des deux ovaires, 8 ans après la ménarche (1) :
 - o la présence d'au moins 20 follicules de 2 à 9 mm en utilisant des sondes de fréquence > 8MHz
 - o et/ou un volume > 10ml
 - o et/ou une surface de 5,5 cm²

après exclusion de toutes les autres causes de troubles ovulatoires ou d'hyperandrogénie, tels que l'hyperprolactinémie, l'insuffisance ovarienne prématurée, le déficit hypothalamo-hypophysaire, l'hyperplasie bilatérale des surrénales, le syndrome de Cushing, les suspicions de tumeurs sécrétant des androgènes (22).

Dans le groupe contrôle, les patientes présentaient une infertilité masculine ou tubaire, aucun trouble du cycle et une réserve ovarienne normale (FSH <10 UI/l, estradiol (E2) <50 pg/ml, AMH >7 et <30 pmol/l, et un nombre de follicules antraux (AFC) > 5 et <20 par ovaire à J2-J5 du cycle). Il s'agissait de femmes sans pathologie ovarienne personnelle, car leur problème de fertilité était d'une autre origine. Cette population est également utilisée depuis de nombreuses années comme témoin de la fonction ovarienne et a fait ses preuves dans de nombreuses études (23).

Toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan de la réserve ovarienne, réalisé en phase folliculaire (J2-J5) d'un cycle spontané ou déclenché par un progestatif dydrogestérone (Duphaston) 10 mg pendant 7 jours ou en aménorrhée malgré la prise de dydrogestérone.

L'AMH totale a été dosée par une méthode immunométrique sur un analyseur automatique Access-Dxi (Beckman Coulter, USA) à partir de 2016. Entre 2008 et 2016, l'AMH a été dosé avec un kit de deuxième génération immuno-enzymatique AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France) et les taux d'AMH dosés entre 2008 et 2016 ont été convertis selon la formule suivante :

$$AMH_{DXI} = 0,77 \times AMH_{EIA} + 0,44 \text{ (23)}.$$

Les taux de FSH, E2, LH, Testostéronémie totale, 17OH progestérone ont été mesurés par dosage immunologique à l'aide d'un analyseur automatique (Architect, Abbott Laboratories, USA) (24). Le SDHEA a été mesuré par dosage immunologique à l'aide de l'analyseur Dxi (Beckman Coulter, États-Unis). La delta 4-androstènedione a été dosée par radioimmunos dosage avant le 12 juin 2013 puis par chromatographie liquide couplée à spectrométrie de masse à partir de cette date, justifiant l'utilisation d'un coefficient de conversion selon la formule de régression de Passing-Bablok (Bablok et Passing, 1985 (25)) : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse = 0,78 radioimmunos dosage + 0,12 établi sur 89 échantillons (données non publiées).

L'échographie pelvienne a été réalisée le même jour que le bilan par voie endovaginale (5-9 MHz) ou sus-pubienne (6 MHz) (Voluson E8 Expert, General Electric System, France) avec comptage des follicules antraux de moins de 10 mm par ovaire, mesure de la longueur, largeur, hauteur et de la surface de l'ovaire dans son plus grand axe. Le volume ovarien a été calculé selon la formule de l'ellipsoïde : longueur x largeur x épaisseur x 0,523.(19).

Les patientes ont bénéficié d'une évaluation anthropométrique avec une mesure du poids et de la taille, permettant de calculer l'IMC, dosage de la glycémie et de l'insulinémie à jeun.

Les patientes avec un SOPK étaient classées en 4 phénotypes selon leur bilan, phénotype A, B, C et D (26).

- Phénotype A (ovaires polykystiques + hyperandrogénie + oligo-anovulation)
- Phénotype B (hyperandrogénie + oligo-anovulation)
- Phénotype C (ovaires polykystiques + hyperandrogénie)
- Phénotype D (ovaires polykystiques + oligo-anovulation)

Les taux de SDHEA augmentés ont été déterminés selon les normes de l'institut de Biochimie et de Biologie moléculaire du CHU de Lille en fonction de l'âge des patientes :

- 13-16 ans > 9,13 $\mu\text{mol/L}$
- 16-18 ans > 16,06 $\mu\text{mol/L}$
- 19-21 ans > 8,7 $\mu\text{mol/L}$
- 21-30 ans > 10,6 $\mu\text{mol/L}$
- 31-40 ans > 7,2 $\mu\text{mol/L}$
- 41-50 ans > 6,3 $\mu\text{mol/L}$

Aucune des patientes ne prenaient de traitement hormonal durant la réalisation du bilan.

Si la patiente avait eu besoin d'un traitement hormonal, celui-ci était interrompu au moins 3 mois avant la réalisation de ce bilan.

Seules les patientes SOPK de phénotypes A, C, D et les témoins ont été pris en compte dans notre analyse statistique, le phénotype B étant sous représenté.

Nous avons exclu six patientes pour lesquelles il manquait le dosage du SDHEA.

Notre base de données comprenait finalement 1740 patientes âgées de 15 à 43 ans.

Analyses statistiques

Categorical variables are reported as frequency (percentage). Continuous variables are reported as mean (standard deviation, SD) in the case of normal distribution or median (interquartile range, IQR) otherwise. Normality of distributions was assessed using histograms and using the Shapiro-Wilk test.

The association between the dose of SDHEA (abnormal vs. normal) and the phenotype (no phenotype, A, C or D) was analyzed using logistic regression models (logit link) before and after adjustment for age (predefined risk factor), using the normal group as reference; the effect size was quantified as the odds ratio (ORs) [95% confidence interval (CI)].

Relationship between continuous dose of SDHEA and the biological measurements was assessed using a Spearman partial correlation coefficient adjusted for age (predefined confounding factor).

All statistical tests were done at the two-tailed α -level of 0.05 using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

Les données cliniques et biologiques des deux populations de patientes figurent dans le tableau 1.

Nous avons confirmé que la population de femme SOPK avait un IMC plus élevé et un âge inférieur à la population témoin.

Le taux de SDHEA augmenté est plus fréquent dans la population SOPK, sans et avec ajustement sur l'IMC.

Table 1: Descriptif des deux populations : femmes avec SOPK et témoins

Variable				Diagnostic		Comparaison des groupes
Nom	Unité	Modalités	Global N=1740	Témoins N=517	SOPK N=1223	p
Age		N	1740	517	1223	
		Moyenne ± Écart-type	28.04 ± 4.965	30.29 ± 4.646	27.09 ± 4.788	<0.001
IMC		N	1738	515	1223	
		Médiane (IQR)	27.00 (22.00 ; 33.50)	24.00 (21.00 ; 30.00)	29.00 (22.50 ; 34.50)	<0.001
Testosterone_Totale		N	1740	517	1223	
		Médiane (IQR)	0.330 (0.210 ; 0.460)	0.210 (0.140 ; 0.280)	0.390 (0.280 ; 0.510)	<0.001
Androstenedione		N	1738	517	1221	
		Médiane (IQR)	1.420 (1.010 ; 1.970)	1.090 (0.800 ; 1.430)	1.580 (1.160 ; 2.180)	<0.001
17 OH-progestérone		N	1739	517	1222	
		Médiane (IQR)	0.480 (0.370 ; 0.660)	0.400 (0.310 ; 0.510)	0.530 (0.400 ; 0.720)	<0.001
Estradiol		N	1740	517	1223	
		Médiane (IQR)	38.00 (30.00 ; 47.00)	36.00 (29.00 ; 45.00)	38.00 (30.00 ; 47.00)	<0.001
LH		N	1740	517	1223	
		Médiane (IQR)	4.300 (3.000 ; 6.200)	3.500 (2.500 ; 4.500)	4.800 (3.300 ; 7.100)	<0.001
FSH		N	1739	517	1222	
		Médiane (IQR)	5.000 (4.200 ; 5.800)	5.500 (4.700 ; 6.400)	4.700 (4.000 ; 5.500)	<0.001
AMH		N	1734	512	1222	
		Médiane (IQR)	45.00 (27.10 ; 67.60)	20.00 (14.55 ; 29.05)	56.20 (42.00 ; 80.50)	<0.001
		Global (n=1740)	SOPK (n=1223)	Témoins (n=517)	Sans Ajustement OR (95% IC)	Ajustement* OR (95% IC)
SDHEA_augmenté		121 (7%)	99 (8,1%)	22 (4,3%)	1,98 (1,23-3,19) P = 0,005	1,07 (1,05-1,09) P = 0,014

La taille de l'effectif est présentée sous forme d'OR (IC 95%), avec le groupe témoin comme référence.

*La taille de l'effectif et les valeurs p ont été ajustées en fonction de l'IMC.

Dans notre étude 51,9% de la population SOPK était de phénotype A, 2,9% de phénotype B, 10,3% de phénotype C et 34,9% de phénotype D.

Le tableau 2 détaille la proportion de patientes avec des taux de SDHEA augmentés selon les phénotypes des patientes SOPK.

Les patientes de phénotype D n'ont pas plus souvent un SDHEA augmenté par rapport aux patientes contrôles.

Table 2: Prévalence du SDHEA augmenté selon les phénotypes

Phénotype	SDHEA augmenté N (%)	SDHEA non augmenté N (%)	OR (95% IC)	p
Témoin (n=517)	22 (4,3)	495 (95,7)	(Ref.)	-
A (n=634)	72 (11,3)	562 (88,6)	2.88 (1.76-4.72)	<0.001
C (n=126)	14 (11,1)	112 (88,9)	2.81 (1.39-5.67)	0.004
D (n=426)	11 (2,6)	415 (97,4)	0.60 (0.28-1.25)	0.17

La taille de l'effectif est présentée sous forme d'OR (IC 95%) avec le groupe SDHEA non augmenté comme référence.

Les coefficients de corrélation entre les taux sériques de SDHEA et les marqueurs hypophysaires, ovariens, métaboliques et l'âge sont représentés dans le tableau 3.

Ces coefficients sont ajustés sur l'âge.

Les résultats confirment une corrélation négative faible entre le SDHEA et l'âge.

Ils confirment également une corrélation positive faible avec la testostéronémie et une corrélation positive négligeable avec les autres androgènes et l'IMC.

Les corrélations ont également été étudiées dans la population SOPK et la population contrôle. Les coefficients de corrélation restent sensiblement les mêmes dans les 2 populations.

Table 3: Indices de corrélation

Coefficient de corrélation partielle de Spearman								
	Testostérone	Delta 4	17 0H	LH	FSH	AMH	IMC	Age
DHEAS N=1729 Global	R=0.34 P<0.001	R=0.24 P<0.001	R=0.22 P<0.001	R=0.03 P=0.26	R=0.005 P=0.84	R=0.04 P=0.12	R=0.15 P<0.001	R= -0.25 P<0.001
DHEAS N=517 Témoins	R= 0.40 P<0.001	R=0.34 P<0.001	R=0.36 P<0.001	R=0.007 P=0.11	R=0.001 P=0.82	R=0.006 P=0.17	R=0.008 P=0.006	R= -0.17 P<0.001
DHEAS N=1223 SOPK	R=0.31 P<0.001	R=0.18 P<0.001	R=0.15 P<0.001	R=-0.002 P=0.41	R=0.003 P=0.26	R= -0.005 P=0.007	R=0.14 P<0.001	R= -0.23 P<0.001

R et p sont ajustés sur l'âge.

Abréviations : R : coefficient de corrélation de Spearman ; P : valeur p ; N : observation disponible.

Discussion

Notre étude retrouve et confirme qu'il existe deux fois plus souvent des taux de SDHEA augmentés chez les patientes SOPK par rapport aux femmes témoins. Cette prévalence est de 8.1% pour les patientes SOPK et de 4.3% chez les patientes témoins. Ce résultat reste significatif après ajustement sur l'IMC. L'augmentation de prévalence de SDHEA augmentée est présente dans les phénotypes A et C des patientes avec SOPK mais pas dans le phénotype D où il n'y a pas d'hyperandrogénie. Ces résultats de prévalence augmentée de SDHEA en cas de SOPK sont en accord avec la littérature, cependant la prévalence de SDHEA augmentée est plus faible dans notre population par rapport aux autres études. En effet, Goodarzi et al (9) propose une revue de la littérature étudiant la prévalence d'excès d'androgènes surrénaliens chez les patientes SOPK et retrouve une prévalence de 20 à 30% de taux de SDHEA élevés chez les patientes avec SOPK pouvant aller jusque 50% si le dosage de la 11beta-hydroxyandrostenedione était associé à celui du SDHEA. La 11b-hydroxyandrostenedione a une production exclusivement surrénalienne et est un dérivé par hydroxylation de l'androstènedione (27). Carmina et al (27) avaient étudié le lien entre la 11beta-hydroxyandrostenedione avec les autres androgènes chez les patientes SOPK. Ils avaient retrouvé qu'il n'existait pas de corrélation entre la 11beta-hydroxyandrostenedione et le SDHEA mais qu'il existait chez 60% des femmes avec SOPK une augmentation du SDHEA et de la 11beta-hydroxyandrostenedione. Ils ont justifié l'utilisation de ce dosage par le fait que la 11beta-hydroxyandrostenedione était un bon marqueur de l'hyperandrogénie surrénalienne.

L'étude de Kumar et al. (8) a comparé des patientes SOPK selon leur ethnie : 27 patientes SOPK de phototype foncé et 186 de phototype clair. Il existerait une différence de prévalence de SDHEA augmenté selon les phototypes des patientes avec une prévalence de 20% pour les patientes SOPK de phototype blanc et de 30% chez les patientes SOPK de phototype noir par rapport aux patientes témoins.

Cette prévalence augmentée chez les patientes SOPK est mal comprise. Même si le SDHEA est considéré comme un bon marqueur de la production d'androgènes surrénaliens, il n'est qu'un métabolite du DHEA et donc pas vraiment un androgène actif. Et certains auteurs évoquent des altérations de l'activité de la sulfotransférase selon les individus, indépendantes des modifications de la biosynthèse corticosurrénaliene, ce qui rendrait peu fiables finalement les taux de SDHEA (9).

Nous avons retrouvé une corrélation positive entre les taux de SDHEA et les autres androgènes tels que la testostérone et la delta 4 androstenedione. Ces corrélations sont similaires dans le groupe global mais également dans le groupe SOPK et le groupe témoin où les patientes avec hyperandrogénie avaient été exclues. En bonne concordance, une augmentation de prévalence de SDHEA augmenté a été observée uniquement pour les phénotypes de femmes SOPK avec hyperandrogénie (phénotypes A et C).

L'étude de Carmina et al (28) retrouvait une augmentation plus importante pour les phénotypes B et C comparativement au phénotype A. Cette étude s'intéressait à 648 patientes âgées de 20-29 ans, atteintes de SOPK. Nous avons préféré dans notre étude écarter le phénotype B devant l'effectif très faible. Nous n'avons pas observé de

différence de prévalence entre le phénotype A et le phénotype C contrairement à Carmina et al.

Le fait que nos patientes de phénotype D n'aient pas d'augmentation de la prévalence de SDHEA élevé est en bonne concordance avec la corrélation positive retrouvée entre les taux de SDHEA et les androgènes et l'absence de corrélation avec l'AMH, la FSH et la LH.

Ces mêmes résultats sont retrouvés dans l'étude de Carmina et al. (28) avec la présence d'une corrélation positive entre le SDHEA et la testostérone et l'androstènedione chez les patientes SOPK de phénotype hyperandrogénique alors qu'il n'y avait aucune corrélation avec l'AMH et les hormones hypophysaires.

Devant ces résultats nous pouvons émettre l'hypothèse que l'augmentation du SDHEA chez les patientes SOPK sans corrélation avec l'AMH et les hormones hypophysaires gonadotropes seraient due à une stimulation de la stéroïdogénèse surrénalienne dans cette pathologie pourtant connue pour être d'origine ovarienne. L'hypothèse d'une production de SDHEA anormale par les cellules de la thèque chez les patientes SOPK semble très peu probable, par l'absence de matériel enzymatique compétent et par l'absence de lien avec les marqueurs ovariens et gonadotropes. Medeiros et al. (29) ont comparé l'activité enzymatique de la stéroïdogénèse entre les patientes SOPK normo et hyperandrogéniques : ils n'ont pas retrouvé d'anomalie de la corticostéroïdogénèse chez les patientes SOPK hyperandrogéniques cependant des modifications enzymatiques notamment dans la voie de la stéroïdogénèse surrénalienne.

Yildiz et al. (7) suggèrent quant à eux qu'il pourrait y avoir une anomalie de la sulfotransférase d'origine surrénalienne, hépatique (via l'hyperinsulinémie et la

diminution de la SHBG ?) voire génétique expliquant l'augmentation du SDHEA chez les patientes SOPK.

Dans notre étude, il a été retrouvé une très faible corrélation positive entre les taux de SDHEA et l'IMC. Ce résultat n'est pas en accord avec l'étude de Khan et al. (30) qui a comparé les taux de SDHEA chez les patientes avec SOPK en fonction de leur profil métabolique. Sur 328 patientes avec SOPK, le taux de SDHEA était plus élevé chez les patientes SOPK minces que les patientes SOPK obèses ou les patientes témoins. De même, une étude de Lerchbaum et al. (12) comparant 622 patientes avec SOPK âgées de 16 à 45 ans a trouvé que les patientes SOPK avec un niveau de SDHEA élevé avait un profil métabolique plus favorable que les patientes SOPK avec un niveau de testostérone élevé isolé. Les patientes avec SOPK ayant un taux élevé de SDHEA combiné à un taux élevé de testostéronémie avaient également un profil métabolique plus favorable que les patientes SOPK avec un taux de testostérone élevé isolé. Les auteurs expliquent ces résultats par le fait que le SDHEA interviendrait dans la physiologie du stress et pourrait ainsi être protecteur vis-à-vis du stress permettant d'améliorer le profil métabolique des patientes SOPK et l'hypothèse selon laquelle des niveaux élevés de SDHEA ont un effet bénéfique sur le métabolisme du glucose et de l'insuline en diminuant l'insulino-résistance. Cependant cette hypothèse n'est pas clairement élucidée. Cette étude suggère qu'il existerait une distinction entre l'hyperandrogénie surrénalienne et ovarienne en fonction du risque métabolique dans le SOPK et qu'il pourrait être intéressant d'évaluer ce risque métabolique en fonction de l'origine des androgènes.

Enfin, l'étude de Kumar et al. (8) retrouvait une corrélation négative entre le SDHEA et l'IMC chez les patientes SOPK de phototype blanc et une absence de corrélation

chez les patientes SOPK de phototype noir probablement dû au faible effectif de ce groupe. Il n'existait pas de corrélation entre le SDHEA et l'IMC chez les patientes témoins. Le lien entre IMC et SDHEA reste donc à éclaircir.

Dans notre étude, nous avons trouvé une augmentation du taux de SDHEA chez 4,3% des témoins sans hyperandrogénie ni clinique ni biologique, ce qui suggère que le taux de SDHEA ne semble pas fiable pour la détection d'un SOPK. Il existe peu d'étude concernant les populations témoins mais celle de Moran et al. (31) comparant le taux de SDHEA chez 145 patientes avec hyperandrogénie et 43 patientes témoins en fonction de l'âge a permis de montrer que le taux de SDHEA était augmenté chez 4,5% des patientes témoins de moins de 26 ans et chez 7,7% de celles âgées de 26 à 32 ans. Le fait que nous ayons trouvé des corrélations identiques entre les taux de SDHEA et les autres androgènes dans le groupe SOPK et le groupe témoin où les patientes avec hyperandrogénie avaient été exclues plaide aussi en faveur d'un mécanisme commun d'hyperproduction du SDHEA non spécifique du SOPK. L'augmentation de l'activité de la sulfotransférase mériterait d'être mieux étudiée pour comprendre pourquoi certaines femmes tant avec que sans diagnostic de SOPK présentent des taux augmentés de SDHEA.

Le point faible est que cette étude est rétrospective avec tous les bien inhérents à ce type d'étude. En revanche, les points forts sont la taille de l'effectif, avec plus de 1200 patientes ayant un SOPK et plus de 500 femmes « témoins » normo-ovulantes et sans hyperandrogénie. Nous avons de plus bien tenu compte des normes de SDHEA pour chaque tranche d'âge et ajusté les résultats des études de corrélation sur l'âge. De plus, nos populations sont bien caractérisées avec des diagnostics bien établis et des

données recueillis de manière identique avec une homogénéité dans la réalisation des examens. Enfin, il existe très peu de données manquantes.

Conclusion

En conclusion, en utilisant des normes en fonction de l'âge des patientes, la prévalence d'augmentation du SDHEA a été trouvée chez "seulement" 8,1 % des femmes atteintes de SOPK (11 % dans le cas des phénotypes A et C) contre 4,3 % chez les témoins et les femmes atteintes de SOPK de phénotype B.

Les taux de SDHEA étaient corrélés uniquement avec les autres androgènes, et pas (ou très peu) avec les autres marqueurs ovariens, hypophysaires ou métaboliques à la fois chez les patientes témoins et les patientes SOPK.

Par conséquent, le dosage de SDHEA ne semble pas présenter de grand intérêt pour le diagnostic positif et/ou la compréhension de la physiopathologie du SOPK. Il garde néanmoins sa place dans l'exploration des hyperandrogénies sévères en cas de taux de testostéronémie très élevés.

Références

1. 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. *Fertil Steril.* août 2018;110(3):364-79.
2. 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.
3. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* janv 2012;97(1):28-38.e25.
4. Ye W, Xie T, Song Y, Zhou L. The role of androgen and its related signals in PCOS. *J Cell Mol Med.* 2021;25(4):1825-37.
5. Yanes Cardozo LL, Romero DG, Reckelhoff JF. Cardiometabolic Features of Polycystic Ovary Syndrome: Role of Androgens. *Physiology.* sept 2017;32(5):357-66.
6. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* août 2018;132(2):321-36.
7. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8:331-42.
8. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(6):644-9.
9. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol.* janv 2015;145:213-25.
10. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* oct 2016;37(5):467-520.
11. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril.* avr 2002;77 Suppl 4:S3-5.
12. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Opposing effects of dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone on metabolic phenotype in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1 nov 2012;98(5):1318-1325.e1.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* févr 2009;91(2):456-88.
14. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med.* 16 janv 1995;98(1A):27S-32S.

15. Leowattana W. DHEAS as a new diagnostic tool. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* mars 2004;341(1-2):1-15.
16. Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng.* 21 mars 2022;2022:9240569.
17. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* mars 2014;58(2):182-7.
18. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 18 oct 2007;335(7624):806-8.
19. 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.* 2011;26(11):3123-9.
20. 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.
21. The 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.* 1 janv 2004;19(1):41-7.
22. Robin G, Deknuydt M, Barbotin AL, 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.
23. 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.
24. 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.
25. Haeckel R, Passing H. [Statistical problems in comparative clinical chemical analysis. Report of the workshop conference of the German Society for Clinical Chemistry, 12 and 13 January 1984, Bremen]. *J Clin Chem Clin Biochem Z Klin Chem Klin Biochem.* mai 1985;23(5):307-18.
26. 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.

27. Carmina E, Stanczyk FZ, Chang L, Miles RA, Lobo RA. The ratio of androstenedione: 11 β -hydroxyandrostenedione is an important marker of adrenal androgen excess in women. *Fertil Steril.* juill 1992;58(1):148-52.
28. Carmina E, Longo RA. Increased Prevalence of Elevated DHEAS in PCOS Women with Non-Classic (B or C) Phenotypes: A Retrospective Analysis in Patients Aged 20 to 29 Years. *Cells.* 17 oct 2022;11(20):3255.
29. Medeiros SF de, Gil-Junior AB, Barbosa JS, Isaías ED, Yamamoto MMW. New insights into steroidogenesis in normo- and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* août 2013;57(6):437-44.
30. Khan SH, Rizvi SA, Shahid R, Manzoor R. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Levels in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* mars 2021;31(3):253-7.
31. Morán C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* avr 1999;71(4):671-4.

AUTEUR(E) : Nom : BOUCHER
Date de soutenance : 3 octobre 2023

Prénom : Hélène

Titre de la thèse : Est-il utile de mesurer le taux de DHEAS en cas de SOPK ?

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Gynécologie- Endocrinologie

DES + FST/option : Gynécologie médicale

Mots-clés : SDHEA- Syndrome des ovaires polykystiques- IMC- âge- AMH

Introduction : Une forte prévalence (environ un tiers) d'augmentation des taux de DHEAS a été rapportée chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Cet excès d'androgènes surrénaliens reste un mystère dans cette pathologie ovarienne. Il est bien connu que la production de DHEAS est négativement corrélée à l'âge, et les populations étudiées de femmes atteintes de SOPK sont généralement jeunes. Pour éviter ce biais, une étude a été réalisée sur une large population de femmes atteintes de SOPK et de femmes témoins, en utilisant des normes de DHEAS établies pour chaque groupe d'âge, afin de mieux évaluer la prévalence et de mieux comprendre le lien entre SOPK et DHEAS.

Méthodes : Une étude transversale rétrospective a été menée au CHU de Lille. Au total, 1223 patientes atteintes de SOPK selon les critères de Rotterdam et 517 femmes témoins ont été incluses. L'augmentation des niveaux de DHEAS a été diagnostiquée selon les normes de l'Institut de biochimie et de biologie moléculaire du CHU, en fonction de l'âge des patientes. La prévalence de l'augmentation des taux sériques de DHEAS a été calculée dans chaque population et en fonction des différents phénotypes du SOPK. Des corrélations ont été recherchées entre les taux sériques de DHEAS et les marqueurs cliniques, hormonaux et métaboliques, avec ajustement sur l'âge.

Résultats : Dans le groupe SOPK, la prévalence de DHEAS augmentée était significativement plus élevée que dans le groupe contrôle : 8,1% vs 4,3% ; OR= 1,98 (95% CI : 1,23-3,19) , p=0,005 et OR =1,07 (95% CI : 1,05-1,09) , p= 0,014 sans et après ajustement pour l'IMC respectivement. La prévalence de DHEAS augmenté était significativement plus élevée dans les phénotypes A et C par rapport au groupe de contrôle : OR= 2.88 (95% CI : 1.76 à 4.72), p<0.001 et OR= 2.81 (95% CI : 1.39 à 5.67), p=0.004 respectivement. La prévalence de niveaux plus élevés de DHEAS n'a pas augmenté dans le phénotype B. Une corrélation a été trouvée entre les niveaux de DHEAS et la testostéronémie totale (r=0,34, p<0,001), l'androstènedione (r=0,24, p<0,001), la 17 hydroxyprogestéronémie (r=0,22, p<0,001) et l'âge (r=0,25, p<0,001). Aucune corrélation n'a été trouvée avec l'AMH, la LH, la FSH et une très faible corrélation positive a été trouvée avec l'IMC (r=0,15 ; p<0,001).

Conclusion : En utilisant des normes en fonction de l'âge des patientes, la prévalence d'une augmentation de la DHEAS a été trouvée chez "seulement" 8,1% des femmes atteintes de SOPK (11% dans le cas des phénotypes A et C) par rapport à 4,3% chez les témoins et les femmes atteintes de SOPK de phénotype B. Les taux de DHEAS ne sont corrélés qu'avec d'autres androgènes, et pas (ou très peu) avec d'autres marqueurs ovariens, hypophysaires ou métaboliques. Le dosage du DHEAS ne semble donc pas présenter d'intérêt pour le diagnostic positif et/ou la compréhension de la physiopathologie du SOPK.

Composition du Jury :

Président : Pr Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs : Dr Stéphanie ESPIARD, Dr Louise RIBIERE

Directeur de thèse : Dr Geoffroy ROBIN