

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XXII  
publié le 2.12.1998**



*VINGT-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1998*

# LE SYNDROME DES OVAIRES POLYMICROKYSTIQUES

D. DEWAILLY\*, A. BOUCHER, E. MERLEN

Lille

## 1. PRÉVALENCE – DÉFINITION

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) représente l'endocrinopathie la plus fréquente de la femme en âge de procréer. Il rend compte de la majorité des cas d'hyperandrogénie et de troubles ovulatoires et donc d'infertilité d'origine endocrine. Si l'on fait foi en ses aspects échographiques, 26 % des femmes aménorrhéiques présenteraient un SOPMK, ainsi que 87 % des femmes oligoménorrhéiques et 92 % des femmes présentant un hirsutisme dit idiopathique [67]. Néanmoins, la prévalence du SOPMK varie en fonction des séries et des modes de recrutement. Dans la population générale, elle serait d'environ 5 %, avec des extrêmes variant de 3 à 22 % en fonction des critères retenus (cliniques, biologiques morphologiques, associés ou indépendants) [16d].

La définition du SOPMK a beaucoup évolué au cours du temps. Initialement Stein-Leventhal, en 1932, le décrivait comme l'association d'une aménorrhée, d'un hirsutisme et d'une infécondité avec un aspect macroscopique (en laparotomie exploratrice) de deux gros ovaires blancs

\* Service d'Endocrinologie et de Diabétologie  
CHRU de Lille, Clinique Marc Linquette  
6, rue du Professeur Laguesse – 59037 LILLE CEDEX

nacrés dits polymicrokystiques. Les études concernant la maladie et l'évolution des techniques ont permis d'affiner et de compléter les critères définissant ce syndrome. En effet, celui-ci comporte trois compartiments dont l'association n'est ni constante, ni obligatoire, consistant en : 1) l'**hyperandrogénie**, principalement due à la dysrégulation des cellules théco-interstitielles (CTI) de l'ovaire; 2) l'**anovulation**, liée à la dysrégulation des cellules de la granulosa; et 3) le **syndrome métabolique**, sous-tendu par un état d'hyperinsulinisme et d'insulinorésistance.

Comme le tableau clinique du SOPMK reste extrêmement variable et hétérogène par sa présentation, il doit rester un diagnostic d'élimination.

## 2. PHYSIOPATHOLOGIE

Le SOPMK réunit donc 3 composantes que l'on peut analyser séparément. La prépondérance de l'une ou l'autre peut expliquer les tableaux cliniques partiels ou dissociés [16h].

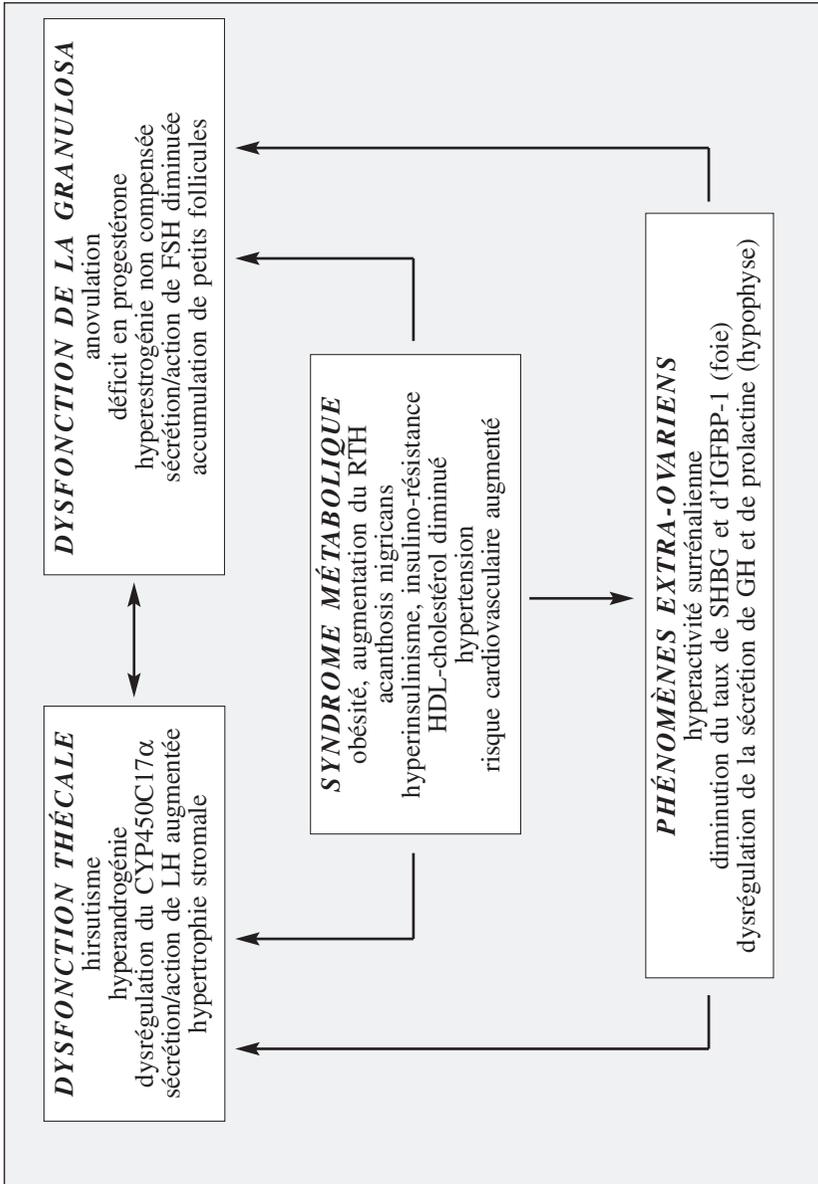
### 2.1. La dysrégulation thécale

Selon l'ancienne théorie, elle trouverait son origine dans une dysrégulation hypothalamo-hypophysaire dont les marqueurs physiopathologiques essentiels sont les taux plasmatiques augmentés de LH et les anomalies qualitatives (et quantitatives ?) de sa sécrétion. Classiquement le taux de LH est augmenté en regard d'un taux de FSH normal voire diminué, ce qui élève le rapport LH/FSH [60]. L'augmentation de la LH résulte de l'augmentation de l'amplitude mais aussi de la fréquence de ses pulses sécrétoires [21a, 60]. Pour certains, l'anomalie primitive hypothalamique à l'origine de l'hypersecretion de LH consisterait en une altération du tonus dopaminergique et/ou opiacé contrôlant la GnRH. Pour d'autres, la dysrégulation serait secondaire à un taux augmenté d'E2 libre qui pourrait accroître la sensibilité hypophysaire à la GnRH et/ou à l'action des androgènes, altérant l'amplitude et la fréquence des pulses de GnRH [60, 67]. Au niveau ovarien, l'augmentation de la LH entraîne une stimulation de la sécrétion d'androgènes par les CTI et en particulier une élévation de la  $\Delta$ 4-androstènedione qui, via l'estrone, favoriserait l'hyperpulsatilité de la LH et de la GnRH. Toutefois, ces théories occultent le fait que 50 % environ des cas de SOPMK s'accompagnent de taux de LH normaux. De plus, les anomalies de la LH sont réversibles après un cycle ovulatoire spontané ou un traitement progestatif, ce qui suggère

*SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES*

*Figure 1*

*Les principales composantes du SOMPK et leurs interactions*



qu'elles sont essentiellement secondaires au défaut chronique de *feed-back* négatif par la progestérone [21a].

Plus récemment, un certain nombre d'auteurs s'est orienté vers des anomalies sécrétoires primitivement ovariennes [51]. En effet, Rosenfield et coll. [56b] ont décrit une probable dysrégulation du cytochrome P450C17 $\alpha$  dans les CTI de l'ovaire polykystique, se traduisant par une augmentation de l'activité enzymatique de la 17 $\alpha$ -hydroxylase et, à un moindre degré, de la C17,20-lyase, qui sont toutes deux dépendantes de ce cytochrome [25]. Toutefois, ni les études génétiques ni les données *in vitro* n'ont pu établir un rôle central à l'hyperactivation de ce cytochrome. Il semblerait qu'il soit le reflet de l'action locale excessive et chronique de la LH sur les CTI, que ses taux plasmatiques soient élevés ou non.

En effet, la dysrégulation serait la conséquence d'une amplification locale de la LH par des facteurs autocrines, paracrines ou encore extra-ovariens telle l'insuline [16h], et les *Insulin-like Growth Factors* (IGF) 1 et/ou 2 [61]. *In vitro*, ces derniers augmentent la synthèse des androgènes en synergie avec la LH. *In vivo*, dans le SOPMK, il existe une augmentation de l'activité biologique de l'IGF1 du fait de l'hyperinsulinisme. En outre, les inhibines et activines modulent par une action paracrine/autocrine la production d'androgènes des cellules de la thèque [61]. Enfin, ce même cytochrome P450C17 $\alpha$  intervient dans la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens [9], expliquant la possible augmentation des taux de DHA et DHAS dans le SOPMK.

## 2.2. Dysrégulation de la granulosa

### 2.2.1. Rôle hypothétique d'un antagoniste de la FSH

Le SOPMK est la première cause d'infertilité par anovulation [22b], selon des mécanismes qui demeurent obscurs. Ses caractéristiques sont l'arrêt apparent du développement des follicules au stade 5 à 10 mm et leur difficulté à entrer dans la phase préovulatoire du cycle par un trouble de la sélection du follicule dominant alors que les premières étapes de la maturation folliculaire sont normales, voire exagérées [16e]. Une ovulation spontanée peut survenir occasionnellement et ce désordre est réversible dans la majorité des cas par traitement augmentant la concentration plasmatique de FSH, tels que les antiestrogènes ou les gonadotrophines exogènes. Beaucoup d'auteurs émettent donc l'hypothèse d'un antagonisme de la FSH, supposant l'existence de facteurs contre-régulants endocrines, paracrines ou autocrines à l'étape folliculaire [16e]. Les facteurs impliqués dans la modulation de la réponse des cellules de la granulosa à la FSH sont légion : les stéroïdes sexuels (estrogènes et androgènes), l'*Epithelial Growth Factor*

(EGF), le *Transforming Growth Factor* (TGF $\alpha$ ), l'insuline, les IGFs et leurs protéines de liaison (IGFBP-1 à -5), etc. [27, 32b]. Aucun n'est clairement identifié à ce jour comme principal fautif dans le SOPMK.

### 2.2.2. Rôle des androgènes

Le taux excessif de LH entraîne une hyperproduction d'androgènes par les CTI [16e]. Cet excès est nuisible pour les cellules de la granulosa dont les capacités d'aromatation sont réduites : les androgènes non aromatisés et 5 $\alpha$  réduits sont toxiques pour le follicule [16e], inhibant sa maturation et favorisant son évolution vers l'atrésie.

### 2.2.3. Rôle de la LH

Mason et coll. [56b] suggèrent que l'action de la LH sur l'équilibre de la granulosa est amplifiée par l'insuline, conduisant à une lutéinisation prématurée. In vitro, la LH est capable de lutéiniser et d'inhiber la croissance des cellules de la granulosa alors qu'elles ne sont pas encore au stade pré-ovulatoire. Cet effet prématuré de la LH sur le follicule serait dû à l'action amplificatrice de certains facteurs extra-ovariens (l'insuline) ou intra-ovariens (IGFs, inhibines). Il résulterait en l'arrêt de la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'aromatase [16e].

## 2.3. Interactions entre dysrégulations de la thèque et de la granulosa

Comme on l'a vu, les concentrations élevées d'androgènes dans l'ovaire inhibent la folliculogénèse et conduisent à la formation de multiples follicules kystiques et à l'atrésie folliculaire [16e]. De plus, les cellules thécales peuvent sécréter d'autres inhibiteurs de la granulosa tels que certaines IGFBPs et le TGF $\alpha$  [27]. Enfin, le défaut d'activité aromatase des cellules de la granulosa cause en lui-même un excès d'androgènes, par moindre utilisation des substrats, et parce qu'il favorise l'atrésie, conduisant à la stagnation de follicules androgéniques qui constituent l'hypertrophie stromale.

## 2.4. Rôle de l'hyperinsulinisme sur les dysrégulations locales

Certains auteurs suggèrent que l'hyperinsulinisme participe à l'apparition et/ou au maintien des anomalies enzymatiques ovariennes et surrénales par l'augmentation de la Sérine phosphorylation qui module l'activité du cytochrome P450C17 $\alpha$  [43c]. De plus, il amplifie l'action

ovarienne de la LH via l'action de l'insuline elle-même et de l'IGF1 sur les cellules thécales et, enfin, il augmente l'activité biologique des androgènes en diminuant les taux plasmatiques de la *Sex Binding Protein* (SBP) [43]. Ainsi, plusieurs auteurs ont rapporté des corrélations significatives entre les taux d'insuline sérique et le taux d'androgènes [56d].

L'hyperinsulinisme agit également en synergie avec la LH sur la lutéinisation prématurée des cellules de la granulosa [67].

## 2.5. Physiopathologie de l'hyperinsulinisme

La prévalence de l'insulinorésistance dans le SOPMK est estimée entre 30 et 60 % [39]. Dans de rares cas, elle est due à une mutation du gène du récepteur de l'insuline ou à un défaut post-récepteur ou encore à des auto-anticorps anti-récepteurs de l'insuline. Le plus fréquemment, l'insulinorésistance est identique à celle qui existe chez les diabétiques non insulinodépendants ou dans l'obésité commune, et peut même survenir chez des femmes en l'absence d'obésité ou d'intolérance aux hydrates de carbone. De ce fait, la question reste posée quant à la survenue primaire ou secondaire de l'insulinorésistance. Le fait que l'insulinorésistance survienne chez des femmes sans surpoids suggère que l'obésité n'est pas le primum movens de la physiopathologie de l'insulinorésistance, mais seulement un facteur aggravant [31b].

Le mécanisme d'insulinorésistance paraît être lié à une activité augmentée de l'auto-phosphorylation basale qui représente une augmentation de la sérine-phosphorylation du récepteur à l'insuline. Celle-ci inhibe l'activité tyrosine-kinase du récepteur et module ainsi son activité. Ce désordre semble spécifique au SOPMK [18d].

L'hyperinsulinisme dans le SOPMK est le résultat de l'insulinorésistance et de la diminution de la clairance de l'insuline [18c]. Ces anomalies, associées à l'obésité, expliquent la prévalence nettement augmentée de l'intolérance aux hydrates de carbone chez les SOPMK. L'insulinosécrétion basale et la réponse insulinique à la tolérance aux hydrates de carbone sont augmentées. Une intolérance aux hydrates de carbone est trouvée chez 20 à 40 % des femmes minces et 70 % des femmes obèses [39], soit des taux plus élevés que dans la population témoin normale.

D'autre part, certains tissus cibles semblent répondre de manière plus active aux taux augmentés de l'insuline circulante, en particulier la peau, les CTI, le foie [56d]. Ainsi, certains marqueurs hépatiques sont-ils un bon reflet biologique d'hyperinsulinisme, en particulier la diminution de la SBP et la diminution de l'IGFBP-1.

## 2.6. Au total

L'association des trois composantes physiopathologiques dans le SOPMK est typique mais non obligatoire. Il existe des cas avec une ou deux des composantes et les trois peuvent s'associer à divers degrés. La présence d'un tableau clinique incomplet peut ainsi s'expliquer par la prédominance de l'une ou l'autre. Cela pourrait correspondre à un polymorphisme génétique avec une variation des gènes codant pour l'insuline, la sensibilité androgénique, la fonction des enzymes stéroïdogènes et l'expression des facteurs de croissance. Malgré l'association inconstante, il existe des relations entre la sévérité de l'hyperandrogénie et l'anovulation. La dysrégulation de la cellule thécale est moindre dans les formes ovulatoires de SOPMK que chez les femmes anovulantes [22a].

## 3. LES ASPECTS PHÉNOTYPIQUES DU SOPMK

### 3.1.L'hyperandrogénie

#### 3.1.1. *Aspects cliniques*

Le SOPMK débute son expression clinique dans la période péribubertaire [16h], ou, plus rarement, avant ce stade, par une adrénarchie prématurée [56b].

L'interrogatoire retrouve volontiers des antécédents familiaux identiques. La symptomatologie est habituellement discrète au départ et se majore progressivement. L'hirsutisme qui représente l'expression clinique d'une hyperandrogénie est défini comme un score supérieur à 7 selon la classification de Ferriman et Gallwey [in 16h]. Il varie en fonction du taux d'androgènes et de la sensibilité du tissu cible périphérique à ces androgènes (dont le follicule pilo-sébacé). Il touche les parties du corps que sont le visage, le cou, la poitrine, la ligne blanche, la région intergénito-crurale, le dos, les fesses. Il peut également être associé à une acné (50 % des cas), une hyperséborrhée cutanée et du cuir chevelu, une alopecie du vertex [16j].

#### 3.1.2. *Stratégie diagnostique*

Devant tout hirsutisme, il convient d'effectuer le dosage de la testostérone, du SDHA et de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) afin d'éliminer une autre cause d'hyperandrogénie [16h].

Les taux pathologiques suivants doivent faire rechercher :

– Pour une testostéronémie supérieure à 2 ng/ml, avec un rapport T/D4 > 1,5 : une tumeur ovarienne, qui s'accompagne souvent d'un hirsutisme sévère;

– Pour un taux de SDHA > 7 000 ng/ml (ou 20 micromol/l) : une tumeur surrénalienne;

– Pour un taux de 17OHP > 5 ng/ml : un bloc en 21-hydroxylase (diagnostic dans 1 à 6 % des cas d'hyperandrogénie). Selon Azziz et coll. [3], si le dosage de 17-OHP est bien effectué entre 8 h et 9 h du matin en début de phase folliculaire, un taux < 200 ng/dl permet d'éliminer le bloc enzymatique alors qu'un taux supérieur à 200 ng/dl est en faveur du diagnostic et doit faire réaliser un test au Synacthène®.

### 3.1.3. Diagnostic différentiel

– En cas de *tumeur ovarienne virilisante*, les signes de virilisation sont souvent sévères avec hypertrophie musculaire, clitoromégalie, raucité de la voix, golfes frontaux, calvitie de type masculin ; ces signes sont effectivement rarement retrouvés dans le SOPMK [16h]. Néanmoins, lorsqu'ils sont présents et qu'une tumeur a été éliminée, ils peuvent être témoins d'une hyperthécose ovarienne qui est le stade ultime du SOPMK, s'associant à une insulino-résistance majeure. Une IRM pourra être préconisée en cas d'hyperandrogénie sévère ou d'échographie peu informative (obésité). Elle permettra d'établir le diagnostic différentiel avec une tumeur androgéno-sécrétante.

– Le *syndrome de Cushing* doit être recherché devant des ecchymoses faciles, une peau fine, une répartition abdominale des graisses qui sont des signes moins francs que les habituelles obésité facio-tronculaire, vergetures pourpres, HTA, amyotrophie.

– Le *déficit en 21-hydroxylase* de révélation tardive (1 à 6 % des femmes qui consultent pour hyperandrogénie) ou un autre déficit enzymatique.

– L'*hirsutisme idiopathique* peut être confondu avec une hyperandrogénie ovarienne « ovulatoire » [16h]. L'échographie permettra d'établir le diagnostic différentiel.

– L'*hyperprolactinémie* est une cause d'hyperandrogénie fonctionnelle, d'origine surrénalienne [66b].

### 3.1.4. Éléments de présomption

Aucun marqueur n'est totalement fiable pour établir le diagnostic de SOPMK. Après avoir éliminé les autres pathologies, il faut savoir se contenter d'éléments de présomption qui comportent des arguments biologiques et échographiques en plus de la clinique.

*Arguments biologiques*

Les taux de LH sont fréquemment élevés dans le SOPMK alors que le taux de FSH reste normal et que le rapport LH/FSH est augmenté ( $> 2$  en technique RIA,  $> 1$  en technique IRMA). Ce rapport est le critère hormonal le plus souvent retenu pour le diagnostic mais il est inconstant et variable [60].

Les taux d'androgènes peuvent être augmentés ou normaux. Les taux de testostérone et de  $\Delta 4$ -androstènedione circulantes sont tous deux augmentés chez 58 % des patientes ; dans 17 % des cas, seule la testostérone est augmentée ; dans 15 %, seule la  $\Delta 4$ -androstènedione est élevée et enfin dans 9 % des cas, testostérone et  $\Delta 4$ -androstènedione sont dans les limites de la normale [67]. Cependant lorsque le taux de testostérone est normal, on retrouve habituellement une augmentation de sa forme libre par une diminution de la TeBG. Ces deux dosages sont le reflet de l'hyperandrogénie d'origine ovarienne. Le dosage du SDHA est effectué pour étudier les androgènes surrénaliens : ils sont habituellement normaux, parfois augmentés modérément. Enfin la 17-OHP circulante est parfois augmentée mais ne traduit pas forcément un bloc enzymatique surrénalien. Dans ce cas elle doit faire rechercher un déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive (cf. supra) [67].

*Arguments échographiques*

Sur le plan macroscopique, les ovaires apparaissent en cours de coelioscopie augmentés de volume, blancs, nacrés. L'analyse histologique de l'ovaire n'est pas nécessaire à l'établissement du diagnostic. Le diagnostic morphologique indispensable repose sur l'examen échographique par voie endovaginale, qui met en évidence un aspect morphologique tout à fait typique. Cet examen reste néanmoins opérateur dépendant et patiente dépendant en raison de certains morphotypes.

Parmi les critères diagnostiques, sont retenus [16f] :

- L'aspect « d'ensemble » de l'ovaire, donnant une image plutôt sphérique par rapport aux ovaires normaux qui sont ovoïdes ;
- L'index de sphéricité, supérieur à 0,7 et le rapport utérus/ovaire, inférieur à 1 ;
- La surface ovarienne, supérieure à 11 cm<sup>2</sup> pour les deux ovaires ou 6 cm<sup>2</sup> pour un ovaire, corrélée à l'augmentation de la surface du stroma [16f] ;
- Sur le plan structural, la capsule apparaît épaissie et le stroma augmenté de volume et dense (c'est le signe le plus spécifique de la pathologie, mais sa sensibilité n'est pas optimale : 61 % contre 55 % d'augmentation de la surface ovarienne) [16f]. Le volume stromal est proportionnel à l'hyperandrogénie ; il peut ainsi atteindre 90 % de la surface ovarienne ;
- On retrouve également des follicules de diamètre entre 2 et 8 mm avec un nombre supérieur à 10 par plan de coupe et qui sont disposés en périphérie de l'ovaire ;

– Enfin, l'écho-doppler met en évidence une hypervascularisation spontanée du stroma, probablement par effet local de la LH [16f].

Cependant les signes échographiques ne sont pas toujours présents. Mais dans d'autres cas, il arrive que des patientes aient un aspect morphologique tout à fait typique alors que les critères endocrinologiques ne sont pas retrouvés. Actuellement, l'absence des critères morphologiques ne doit pas faire éliminer le diagnostic. L'utilisation de l'échographie par voie endovaginale et le doppler qui permet d'évaluer le flux sanguin stromal vont rendre son utilisation plus précise.

### **3.1.5. Conclusion**

Selon la définition empirique décidée lors de la conférence de consensus de 1990 NIH-NICHD [in 16d], il est considéré maintenant que le SOPMK est un diagnostic d'élimination. Les symptômes cliniques doivent être placés au premier rang des éléments de présomption, alors que les résultats hormonaux sont utiles pour exclure toute autre pathologie que le SOPMK. Cette définition ne mentionnait pas la place de l'échographie...

## **3.2. Les troubles ovulatoires**

### **3.2.1. Aspects cliniques**

L'oligospanioménorrhée et les métrorragies fonctionnelles apparaissent précocement dès la puberté et sont les manifestations les plus fréquentes du SOPMK ; elles ne sont pas toujours associées aux signes cliniques d'hyperandrogénie [18, 22a, 19a]. Le SOPMK est à l'origine de 75 % des oligospanioménorrhées [22a], il est également une des causes les plus fréquentes d'aménorrhée secondaire [33a, 1a]. Les anomalies du cycle menstruel ne sont pas systématiques et 20 % des patientes avec SOPMK ont des cycles ovulatoires [10, 47].

La fécondité est souvent altérée, le SOPMK apparaît comme responsable de 75 % des infertilités par anovulation eugonadotrope [22a]. Des grossesses spontanées ne sont cependant pas exceptionnelles. Le citrate de clomifène restaure l'ovulation dans 80 % des cas, une grossesse est obtenue dans 50 % des cas au cours des six premiers mois de traitement. En cas de résistance au citrate de clomifène, un traitement par gonadotrophines ou une résection cunéiforme des ovaires par voie cœlioscopique [17] pourront être envisagés. Le SOPMK constitue également un facteur de risque d'hyperstimulation ovarienne au cours des traitements par gonadotrophines [8, 58].

Le taux de fausses couches spontanées précoces est élevé chez ces patientes, le risque étant corrélé au taux de LH et à l'obésité [4, 28]. Il concerne essentiellement les femmes exprimant de façon importante toutes les compo-

santes du syndrome. La réduction pondérale est la meilleure mesure préventive. Un traitement par analogue du GnRH pourra également être proposé.

L'hyperestrogénie chronique secondaire à l'anovulation est un facteur favorisant l'hyperplasie endométriale, le cancer de l'endomètre et le cancer du sein [52, 54]; l'hyperinsulinisme et la puberté précoce parfois associés au SOPMK semblent également des facteurs prédisposants [57]. La réduction pondérale et les traitements progestatifs ont été proposés comme mesure préventive.

### 3.2.2. Démarche diagnostique

En présence d'un trouble de l'ovulation, il est important de distinguer le SOPMK d'autres causes d'anovulation, en particulier l'hyperprolactinémie et l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle. Le bilan biologique de départ comprendra un dosage de la prolactinémie, des gonadotrophines (LH et FSH) et des androgènes (voir le chapitre précédent). Un taux de prolactine normal, l'absence de diminution des gonadotrophines et les données échographiques (cf. supra) permettent souvent de retenir le diagnostic de SOPMK.

Parfois, le diagnostic différentiel est difficile :

- Une hyperprolactinémie modérée est retrouvée dans 3 à 67 % des syndromes des ovaires polymicrokystiques [66a], mais les autres causes d'hyperprolactinémie doivent être éliminées auparavant. L'association entre SOPMK et prolactinome a été rapportée [23], mais on ignore encore s'il existe un lien entre ces deux pathologies ;

- On retrouve parfois au cours de l'hyperprolactinémie et de l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle un taux de LH élevé, en particulier après un test de stimulation par le GnRH [16b], ce qui peut parfois porter à confusion ;

- La difficulté principale concerne les données échographiques. En effet, un aspect d'ovaires multifolliculaires est souvent rencontré au cours de l'hyperprolactinémie et de l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle [2]. Cet aspect est défini par un nombre excessif de microkystes : plus de 5 images anéchogènes inférieures à 10 mm de diamètre sur une coupe ovarienne. Ces images sont parfois retrouvées en fin de puberté normale et en début de cycle menstruel [2]. Ainsi, pour établir le diagnostic échographique d'un SOPMK, seule l'hypertrophie stromale doit être considérée comme un signe spécifique, l'aspect multifolliculaire pouvant se retrouver dans de nombreuses autres circonstances (cf. supra).

## 3.3. Le syndrome métabolique

### 3.3.1. Les éléments cliniques

L'obésité est un élément clinique classique dans le SOPMK. Sa fréquence est comprise entre 30 et 50 % en fonction du seuil de l'indice de masse corporelle (BMI) utilisé pour la définir (entre 25 et 30 selon les auteurs). Elle est largement supérieure à celle retrouvée dans la population générale féminine [16c, 56a]. La prise en compte de la répartition de la graisse corporelle est capitale pour mieux comprendre l'association d'un syndrome métabolique au SOPMK. En effet, l'obésité associée au SOPMK est caractérisée par une répartition centrale, de type androïde, dépistée en pratique courante par une augmentation du rapport taille/hanches (RTH) dont la valeur seuil est de 0,8 chez la femme [7, 16c, 49]. Il a été démontré qu'une augmentation du RTH au-dessus de 0,8 est corrélée à un plus grand degré d'insulinorésistance [18b, 45].

Il est intéressant de noter qu'une élévation du RTH est fréquemment retrouvée chez des femmes de poids normal présentant un SOPMK. Dans notre série personnelle de 102 cas d'hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle, l'augmentation du RTH et le surpoids sont aussi fréquents, soit 40 % des patientes. On retrouve un RTH supérieur à 0,8 chez 80 % des obèses et surtout chez 27 % des patientes ayant un BMI inférieur à 25 [16a]. Dans cette étude personnelle, nous avons montré une corrélation significative entre le tour de taille et les marqueurs d'activité thécale (androgènes et surface ovarienne) et de la granulosa (estrogènes et inhibine) indépendamment du BMI et des calories ingérées [16i]. De nombreuses femmes de poids normal ont un syndrome des ovaires polymicrokystiques associé à une insulinorésistance ; l'obésité apparaît donc comme le facteur aggravant d'une insulinorésistance sous-jacente [46]. Ainsi, la simple mesure du BMI apparaît insuffisante pour détecter cliniquement le phénotype métabolique associé au SOPMK. Ceci est particulièrement important pour les jeunes patientes qui présentent souvent une élévation du tour de taille ou du RTH sans surcharge pondérale associée [16i].

L'acanthosis nigricans est à rechercher systématiquement au niveau des plis du cou, des sillons sous-mammaires, des creux axillaires et de la vulve. Il s'associe presque toujours à une obésité centrale et traduit un hyperinsulinisme important, témoin d'une insulinorésistance modérée à sévère [18a]. Sa fréquence, évaluée à 5 %, est probablement sous-estimée cliniquement en raison de l'habituelle discrétion de cette lésion cutanée.

L'hypertension artérielle est le dernier élément clinique du syndrome métabolique lié au SOPMK. Sa prévalence est difficile à évaluer en raison de la variabilité des critères diagnostiques utilisés. Une étude cas-témoins a retrouvé des valeurs de la tension artérielle systolique significativement plus élevées dans une population de femmes avec ovaires polymicrokystiques par rapport à une population témoin [59]. Conway et coll. ont mis

en évidence une hypertension artérielle chez 6 % des patientes de poids normal et 17 % des patientes obèses présentant un SOPMK [12a]. Dans notre expérience, 7 % des patientes avec hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle avaient une élévation de la tension artérielle systolique contre 1 % seulement dans la population générale féminine du même âge [16c].

### 3.3.2. Les éléments biologiques

#### a. Altérations du métabolisme glucidique et hyperinsulinisme

Le lien entre hyperandrogénie et diabète est connu depuis très longtemps, et, depuis quelques années, la littérature insiste sur la grande fréquence de l'insulinorésistance et de l'hyperinsulinémie compensatrice chez les femmes avec SOPMK. La prévalence de l'insulinorésistance varie entre 30 et 60 % dans les études, selon les techniques utilisées pour l'apprécier [13a, 16a, 18a]. Une intolérance aux hydrates de carbone est retrouvée chez 20 % des obèses et 10 % des femmes de poids normal, ce qui est bien supérieur à la population générale féminine du même âge [12b, 18a]. De plus, le risque de développer un diabète dans les 30 ans apparaît nettement accru chez les femmes avec SOPMK par rapport à la population générale (15 % contre 2,3 %) d'après l'étude de Dahlgren et coll. [14a]. Ces auteurs ont en effet reconvoqué des patientes âgées de 40 à 59 ans qui avaient fait l'objet d'une résection cunéiforme des ovaires entre l'âge de 19 et 39 ans en raison d'un SOPMK prouvé histologiquement, dans le but de comparer la prévalence des anomalies cardiovasculaires et métaboliques avec celle d'une population féminine du même âge extraite au hasard de la cohorte suivie dans le cadre du projet MONICA. Chez les femmes avec ovaires polymicrokystiques, le risque de développer un diabète non insulinodépendant entre 40 et 60 ans apparaît ainsi multiplié par 7.

La SBP (*Sex Binding Protein*) est un bon reflet de l'hyperinsulinisme, sa production hépatique étant soumise à un puissant contrôle négatif par l'insuline [19b]. Son rôle prédictif dans la survenue d'un diabète vient d'être souligné [43a]. La diminution de l'IGFBP-1 (protéine de liaison de l'IGF1 sécrétée par le foie, également freinée par l'insuline) apparaît comme un marqueur encore plus sensible [13b] mais son dosage est encore peu accessible en pratique courante

#### b. Altérations du métabolisme lipidique

L'ensemble des études concernant les anomalies lipidiques associées au SOPMK permet de retenir les caractéristiques suivantes [12a, 31a, 55] :

- Le cholestérol total n'est pas modifié;
- Le cholestérol HDL est diminué de façon quasi constante et s'explique par la diminution de la sous-fraction HDL2. Cette diminution

est retrouvée quel que soit le poids de la patiente, elle est l'anomalie lipoprotéique la plus précoce ;

- On retrouve également une élévation des triglycérides de façon beaucoup plus tardive, essentiellement chez les patientes obèses [12a].

Ce profil d'altération lipidique reproduit de façon identique la dyslipidémie du syndrome d'insulinorésistance décrit par Reaven [14a].

Plusieurs études montrent une corrélation entre les paramètres anthropométriques de l'insulinorésistance et les variations lipidiques constatées dans le SOPMK. En particulier il existe une forte corrélation entre le taux de cholestérol HDL et de triglycérides et la répartition graisseuse [31a]. L'hyperandrogénie paraît exercer un rôle délétère sur le métabolisme lipidique en favorisant l'élévation du cholestérol LDL et la diminution du cholestérol HDL [26, 50]. Elle renforce ainsi les anomalies secondaires à l'hyperinsulinisme.

### *c. Altérations des paramètres de la coagulation*

D'après l'étude de Dahlgren citée précédemment [14c], les taux du fibrinogène et du PAI 1 sont fortement corrélés au RTH et à l'insulinémie. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés.

### **3.3.3. Les conséquences cardiovasculaires**

Le phénotype métabolique associé au SOPMK regroupe de nombreux éléments faisant partie du syndrome X de Reaven [48]. Ces éléments fréquemment retrouvés dans la population générale après 50 ans et associés à un hyperinsulinisme sont des marqueurs prédictifs d'un risque cardio-vasculaire accru [6, 36, 38]. Plusieurs études ont essayé de déterminer le risque cardio-vasculaire associé au phénotype métabolique du SOPMK.

Une première approche consiste en l'étude des marqueurs métaboliques :

- L'étude la plus importante est celle de Dahlgren et coll. citée précédemment. Dans le groupe présentant un SOPMK, on retrouve de façon statistiquement significative une plus grande fréquence de l'hypertension artérielle, de l'augmentation du RTH supérieur à 0,8 et du diabète non insulinodépendant. Le risque de développer un infarctus du myocarde apparaît multiplié par 7,4 chez ces patientes [14a, 14b] ;

- Une étude cas-témoin réalisée sur de grands effectifs (n = 206 pour chaque groupe) retrouve dans le groupe avec SOPMK des valeurs significativement plus élevées du BMI, du RTH, de la tension artérielle, de l'insulinémie, du taux de triglycérides et de cholestérol total et des valeurs significativement plus basses du taux d'HDL cholestérol et de la sous-fraction HDL2 [59].

Une deuxième approche étudie les indices directs d'altération vasculaire :

– Une étude a montré une augmentation significativement plus importante de l'épaisseur de la paroi carotidienne chez les femmes avec SOPMK, témoignant d'une athéromatose plus évoluée [65];

– White et al. ont étudié une population de 143 femmes présentant des lésions coronariennes sévères à l'angiographie. Chez 42 % d'entre elles, un SOPMK a été diagnostiqué à l'échographie, ces femmes semblaient avoir les lésions coronaires les plus étendues [64].

Ces études reflètent le rôle délétère associé de l'hyperandrogénie qui, en plus des anomalies lipidiques qu'elle provoque, a également une action athérogène directe en favorisant la captation cellulaire du cholestérol [26, 50].

Ainsi, le syndrome métabolique associé au SOPMK apparaît comme le révélateur précoce d'un risque cardio-vasculaire accru [40]. Bien qu'inconstants, il convient de rechercher systématiquement chez les patientes avec SOPMK les marqueurs du phénotype métabolique afin de dépister précocement les femmes à risque.

Les marqueurs les plus intéressants sont :

– Sur le plan clinique : recherche d'antécédents familiaux d'accidents cardio-vasculaires aigus, mesure du BMI, du RTH et de la tension artérielle systolique ;

– Sur le plan biologique : dosage du cholestérol HDL et des triglycérides, la recherche d'un hyperinsulinisme sera faite en dosant les marqueurs indirects : SBP et IGFBP1. S'il existe une surcharge pondérale importante et/ou des antécédents familiaux, la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale est conseillée pour dépister une intolérance aux hydrates de carbone.

## 4. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES DANS LE SOPMK

### 4.1. Traitement de l'hyperandrogénie

Le traitement hormonal de l'hyperandrogénie vise à supprimer l'excès de sécrétion androgénique et à inhiber l'action périphérique des androgènes. Un traitement local devra toujours lui être associé.

#### 4.1.1. Traitement hormonal

*a. Acétate de cyprotérone*

L'acétate de cyprotérone (Androcur®) est le meilleur traitement de l'hyperandrogénie liée au SOPMK. Il s'agit d'un progestatif dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, doté d'une triple activité :

- Antiandrogénique par inhibition compétitive de la liaison de la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles, entraînant un blocage de l'action périphérique des androgènes qu'ils soient d'origine ovarienne ou surrénalienne ;
- Action antigonadotrope puissante permettant un freinage de la sécrétion ovarienne des androgènes ;
- Action progestative au niveau des récepteurs mammaires et endométriaux.

L'association d'une œstrogénothérapie est nécessaire pour maintenir la trophicité des organes cibles et pour obtenir des hémorragies de privation régulières.

Plusieurs schémas thérapeutiques sont proposés, mais aucune étude randomisée n'a montré la supériorité de l'un ou de l'autre [35].

- Association d'Androcur® (1 comprimé à 50 mg/jour pendant 21 jours) et d'un œstroprogestatif (Diane 35®) contenant 35 mg d'éthinylœstradiol et 2 mg d'acétate de cyprotérone. Ce schéma est contraceptif dès le premier mois de traitement. Cette association ne sera pas utilisée en cas de contre-indication aux œstrogènes de synthèse et en particulier en cas de syndrome métabolique marqué et/ou de risque thromboembolique.

- Association d'Androcur® (1 comprimé à 50 mg/jour pendant 20 jours) et d'un œstrogène naturel par voie orale ou per cutanée du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour du cycle. D'après les mentions légales, ce schéma n'est contraceptif qu'à partir du 3<sup>e</sup> cycle de traitement.

Chez la femme ménopausée, il est possible d'utiliser Androcur® à la dose d'1/2 ou 1 comprimé/jour, associé à une œstrogénothérapie substitutive.

La tolérance clinique du traitement est excellente. Les effets secondaires liés à Androcur® sont rares (< 10 %) : nausées, asthénie, baisse de la libido. Un apport œstrogénique inadapté peut être responsable d'aménorrhée, d'irrégularité menstruelle, de mastodynie. Les effets sur le poids sont sujets à controverse. En cas d'utilisation d'éthinylœstradiol, on retrouve une augmentation modérée du poids chez 20 % des utilisatrices après 12 à 36 cycles de traitement, ce qui n'est pas différent des associations œstroprogestatives contraceptives [63b]. Avec des œstrogènes naturels, on ne constate pas de variation pondérale après 12 mois de traitement [63a]. Cependant, les variations individuelles sont très importantes et la prise de poids est avant tout liée à des erreurs diététiques. On ne retrouve pas de variations significatives de la tension artérielle, quelles que soient les associations utilisées [29].

Figure 2  
Les schémas d'utilisation de l'acétate de cyprotérone

\* Acétate de cyprotérone en association avec un estroprogestatif (20, 30 ou 35 mg d'éthinylœstradiol).

jour du cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Estro-progestatif 1 cp/j																													
Acétate de cyprotérone 1 cp/j																													

Ce schéma est contraceptif dès le 1<sup>er</sup> cycle de traitement

\* En cas de contre-indication à l'éthinyl-œstradiol ou de syndrome métabolique marqué : association d'acétate de cyprotérone et d'un estrogène naturel par voie orale ou percutanée.

jour du cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Estrogène naturel																													
Acétate de cyprotérone 1 cp/j																													

Ce schéma est contraceptif dès le 3<sup>e</sup> cycle de traitement

La tolérance métabolique dépend essentiellement du type d'œstrogène associé à l'acétate de cyprotérone et de leur voie d'administration. Lorsque l'éthinylœstradiol est associé à l'acétate de cyprotérone, on retrouve essentiellement : une discrète augmentation du cholestérol total et du HDL cholestérol, associée à une diminution du LDL cholestérol, le rapport HDL/LDL cholestérol n'est en général pas modifié, les triglycérides sont légèrement augmentés [63b]. Une majoration de l'insulinorésistance apparaît au 6<sup>e</sup> mois de traitement et devient non significative au 12<sup>e</sup> mois [63b, 53]. On constate également une élévation du taux de fibrinogène et d'antithrombine III [5]. Lors de l'utilisation d'œstrogènes naturels, le métabolisme lipidique est peu modifié, le cholestérol total est parfois diminué parallèlement à une baisse du LDL cholestérol, en particulier lors de l'administration orale [63a, 63c]. L'acétate de cyprotérone induit une discrète insulinorésistance périphérique mais les œstrogènes naturels donnés par voie orale améliorent l'insulino-sensibilité hépatique ; la prise percutanée n'a pas d'effets hépatiques, elle s'accompagne donc d'une légère augmentation des insulïnémies [63a, 63c]. Le fibrinogène n'est pas modifié, par contre le taux d'antithrombine III s'élève et paraît correspondre à un effet direct de l'acétate de cyprotérone [11, 37].

L'efficacité du traitement est remarquable. Les premiers effets se manifestent au bout de trois mois sur l'acné et la séborrhée, suivis de ceux, plus lents, sur l'hirsutisme qui n'apparaissent qu'au bout de 6 mois : ralentissement de la repousse des poils après épilation et modification de leur couleur et de leur texture, les poils devenant progressivement plus clairs et plus fins. Il est important de prévenir les patientes de ces délais d'action pour une meilleure adhésion au traitement. Sur le plan biologique, on remarque une nette diminution du taux de testostérone et de  $\Delta 4$ -androstènedione qui sont à 20 et 30 %, respectivement, de leur valeur d'origine après 6 mois de traitement. En pratique, il est inutile de vérifier le bilan androgénique sous Androcur<sup>®</sup> sauf en cas de doute sur l'étiologie de l'hyperandrogénie.

Le suivi d'un traitement par Androcur<sup>®</sup> doit être un peu plus fréquent que celui des femmes sous contraception orale. Une première consultation aura lieu après 3 mois de traitement pour vérifier la bonne tolérance et modifier si besoin l'apport œstrogénique. Les consultations ultérieures auront lieu tous les 6 mois et évalueront l'efficacité du traitement notamment sur l'hirsutisme ; le poids et la tension artérielle seront systématiquement mesurés. La surveillance biologique comportera un bilan initial (glycémie, bilan lipidique), s'il est normal le prochain bilan sera programmé 2 ans plus tard. La diminution du cholestérol HDL est un bon marqueur du syndrome métabolique associé au SOPMK ; le suivi de ces paramètres une fois par an est recommandé si la valeur était abaissée au

départ sauf chez les patientes traitées par éthinylœstradiol car ce produit augmente artificiellement le taux plasmatique du cholestérol HDL.

La durée optimale du traitement par Androcur® est de 18 à 24 mois mais le traitement sera poursuivi tant que l'hirsutisme ne sera pas contrôlé. Lorsque l'efficacité thérapeutique sera jugée satisfaisante et consolidée, le relais pourra être pris par un œstrogéstatif de 3<sup>e</sup> génération afin de maintenir l'effet antigonadotrope obtenu sous Androcur®. Une récurrence progressive de l'hirsutisme est possible sous œstrogéstatifs. Dans ce cas, le traitement par Androcur® pourra être repris pendant 6 à 12 mois

*b. Les autres thérapeutiques anti-androgéniques*

La spironolactone est très utilisée aux États-Unis où l'Androcur® n'est pas commercialisé. Elle est efficace à la posologie de 100 à 200 mg/jour en continu. Son administration entraîne une diminution de l'hirsutisme dans 70 à 100 % des cas [42]. Du fait de l'effet progestéronique, à l'origine de perturbations importantes du cycle menstruel, et de l'action tératogène, des mesures contraceptives doivent être systématiquement associées à l'utilisation de cette molécule.

D'autres molécules sont en cours d'évaluation, il s'agit d'inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 ou de type 2 (finastéride), et d'antiandrogènes non stéroïdiens (flutamide, nilutamide), les premiers résultats demandent confirmation par des études randomisées et comparatives à l'Androcur®.

**4.1.2. Traitement local**

Le traitement cosmétique devra toujours être associé au traitement anti-androgénique car il permet une amélioration plus rapide.

La décoloration des duvets et l'épilation des poils terminaux sont recommandées, le rasage doit être totalement exclu car il favorise la repousse du poil. L'épilation définitive par thermocoagulation (épilation électrique) pourra être proposée, principalement au niveau du visage. Elle ne sera débutée qu'après 3 mois de traitement par Androcur®. L'épilation électrique est une technique longue et douloureuse qui nécessite parfois une anesthésie locale, elle est réalisée par le dermatologue. Une prise en charge par la Sécurité sociale est possible pour les hirsutismes siégeant au niveau du visage. L'acné et l'alopécie androgénique pourront bénéficier d'un traitement dermatologique spécifique.

**4.2. Troubles du cycle menstruel**

#### **4.2.1. En l'absence de désir de grossesse**

Lorsque l'hirsutisme est modéré, un traitement estroprogestatif habituel pourra être proposé. On privilégiera des associations comprenant de faibles doses d'éthinylœstradiol (20 à 35 mg) et un progestatif fortement antigonadotrope et non androgénique (gestoden, désogestrel, norgestimate) ou anti-androgénique (acétate de cyprotérone). La prise d'œstroprogestatifs régularise les cycles menstruels et améliore la tendance à l'hirsutisme dans la grande majorité des cas. La prescription de ces œstroprogestatifs reste soumise à la surveillance clinique et métabolique habituelle.

En cas de contre indication aux œstrogènes de synthèse, un traitement par progestatif seul peut être envisagé. On choisira une molécule suffisamment anti-estrogénique et non androgénique telle que l'acétate de nomégestrol (Lutényl®) et la promégestone (Surgestone®). Prescrit 10 à 15 jours par mois, ce traitement régularise les cycles et prévient le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Une activité antigonadotrope est obtenue lors de l'administration 21 jours sur 28, permettant ainsi une contraception efficace. Elle sera alors associée à une œstrogénothérapie de substitution.

#### **4.2.2. Induction de l'ovulation**

Cet aspect ne sera pas développé ici. Le citrate de clomifène est utilisé en première intention (voir plus haut). En cas de résistance au citrate de clomifène, deux possibilités pourront être envisagées : soit un traitement médical par gonadotrophines humaines, soit une prise en charge chirurgicale par résection cunéiforme des ovaires ou multi-électro-coagulation ou vaporisation au laser per cœlioscopique.

### **4.3. Syndrome métabolique**

La prise en charge diététique est fondamentale dans le SOPMK, quel que soit le poids de la patiente. Les conseils diététiques ont pour but de transmettre de nouvelles habitudes alimentaires devant être poursuivies à long terme. La réduction pondérale améliore l'insulinorésistance et ses conséquences métaboliques mais également l'hyperandrogénie et les troubles du cycle. Une étude a montré qu'une perte de poids modérée de l'ordre de 5 % entraîne une nette amélioration clinique et métabolique [33b].

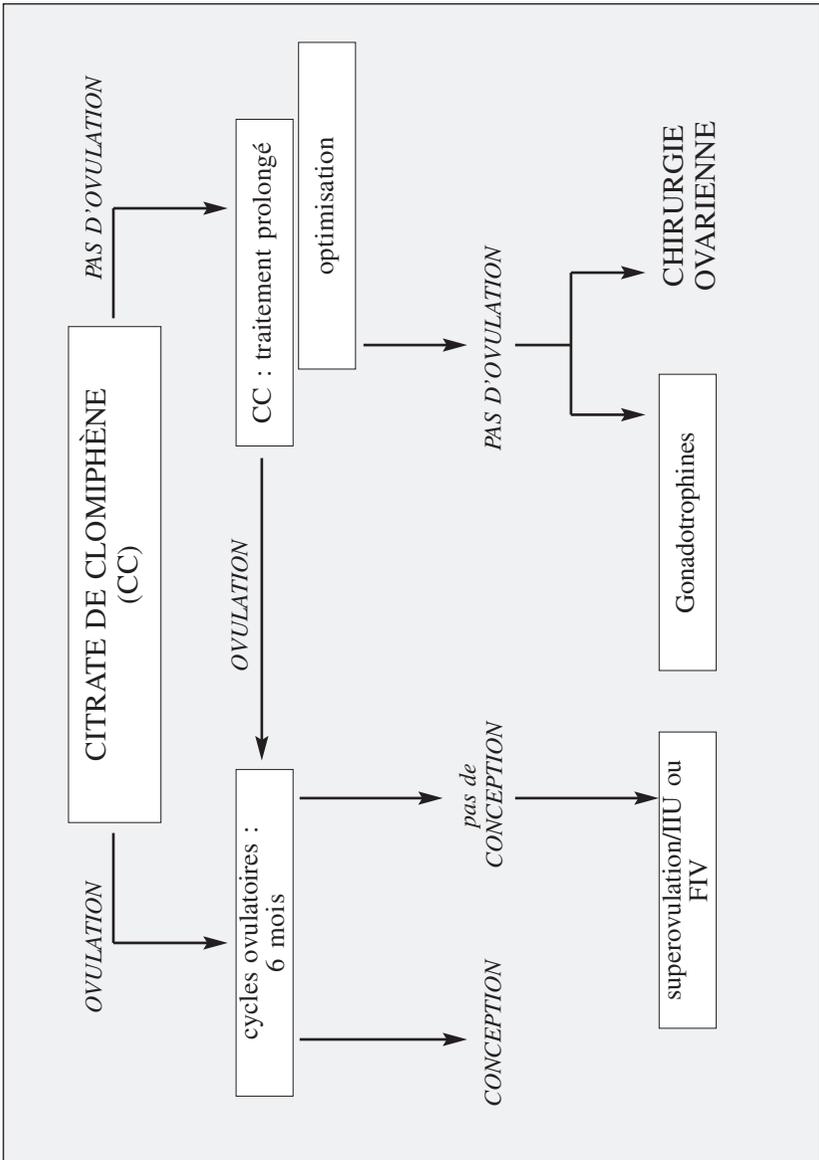
La lutte contre les autres facteurs de risque, comme le tabagisme et la sédentarité, est nécessaire. L'activité physique doit être encouragée en complément du régime afin d'accélérer l'amaigrissement.

Les traitements améliorant l'insulinosensibilité (metformine, benfluorex, dexfenfluramine, troglitazone) sont en cours d'évaluation, les résultats

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Figure 3

Stratégie d'induction de l'ovulation dans le SOPMK  
(D'après Donesky et Adashi, Fertil Steril, 1995; 63/ 439-63)



semblent prometteurs. Une amélioration de la dysrégulation thécale a été montrée après traitement par metformine [43b] entraînant une diminution des anomalies hormonales et métaboliques [62].

Les thérapeutiques utilisées pour traiter l'hyperandrogénie ne doivent pas aggraver l'insulinorésistance. Concernant les associations œstroprogestatives, une aggravation de l'insulinorésistance a été retrouvée après trois mois d'un traitement associant 35 µg d'éthinylœstradiol et 1 mg de noréthindrone chez 5 des 9 patientes étudiées, sans modification du bilan hépatique [34]. Les conséquences métaboliques d'un traitement séquentiel associant acétate de cyprotérone et œstrogène naturel ont été envisagées plus haut.

Ainsi, les patientes avec SOPMK présentant un syndrome métabolique devront bénéficier d'un suivi endocrinologique au long cours. Les conseils hygiéno-diététiques seront rappelés à chaque consultation, les anomalies métaboliques seront réévaluées régulièrement afin de prévenir ou de retarder l'apparition des complications cardiovasculaires. Dans le cas particulier du SOPMK avec insulinorésistance majeure et anomalies métaboliques importantes, un traitement par agonistes du GnRH peut être proposé.

## CONCLUSIONS

Le SOPMK est un syndrome à multiples facettes. On peut l'assimiler à d'autres maladies de population, telles que l'hypertension artérielle. La variabilité de son expression et la difficulté de le définir avec précision gênent la visibilité de cette affection, tant dans la population générale que dans un certain nombre de situations cliniques. L'échographie, bien utilisée, avec des critères diagnostiques rigoureux, permet de minimiser ce flou. En revanche, les attitudes thérapeutiques sont maintenant bien codifiées, mais il faut encore œuvrer pour que la composante métabolique du SOPMK soit correctement appréciée et que sa prise en charge soit efficacement assurée.

*Résumé*

## SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

*Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) rend compte de la majorité des cas d'hyperandrogénie et de troubles ovulatoires et donc d'infertilité d'origine endocrine. Il comporte trois composantes dont l'association n'est ni constante, ni obligatoire : l'hyperandrogénie, principalement due à la dysrégulation des cellules théco-interstitielles de l'ovaire, l'anovulation, liée à la dysrégulation des cellules de la granulosa, et le syndrome métabolique, soutenu par un état d'hyperinsulinisme et d'insulinorésistance. Que ce soit dans la situation de l'hyperandrogénie ou de l'anovulation, le SOPMK est un diagnostic d'élimination. Les symptômes cliniques doivent être placés au premier rang des éléments de présomption, alors que les résultats hormonaux sont utiles pour exclure toute autre pathologie que le SOPMK. L'échographie, bien utilisée, avec des critères d'analyse rigoureux, permet de minimiser le flou diagnostique dont le SOPMK conserve encore la réputation. Les patientes avec SOPMK présentant un syndrome métabolique devront bénéficier d'un suivi endocrinologique au long cours. Les conseils hygiéno-diététiques seront rappelés à chaque consultation, les anomalies métaboliques seront réévaluées régulièrement afin de prévenir ou de retarder l'apparition des complications cardio-vasculaires.*

### Bibliographie

- 1a. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *British Medical Journal*, 1986; 293: 355-359.
- 1b. Adams JM. The use of pelvic ultrasound in the evaluation of cystic ovaries. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 323-333.
2. Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D. Polycystic ovarian disease : contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. *Fertil Steril*, 1991; 55: 1062-68.
3. Azziz R. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 395-402.
4. Balen AH, Tan SL, Mac Dougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Human Reproduction*, 1993; 8: 959-964.
5. Beller FK, Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation. A review. *Obstet Gynecol Survey*, 1985; 40: 425-435.
6. Bihari-Varga M, Szekely J, Gruber E. Plasma high density lipoproteins in coronary, cerebral and peripheral vascular diseases: the influence of various risk factors.

Atherosclerosis 1981; 40: 337-345.

7. Bringer J, P Lefebvre, F Boulet, F Grigorescu, E Renard, B Hedon, A Orsetti, C Jaffiol. Body composition and regional fat distribution in polycystic ovarian syndrome. Relationship to hormonal and metabolic profiles. *Ann NY Acad Sci*, 1993; 687:115-123.

8. Buyalos RP, Lee CT. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65: 1-10.

9. Carmina E. Prevalence of adrenal androgen excess in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 385-393.

10. Clayton RN, Ogdan V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992; 37: 127-134.

11. Conard J, Samama M, Basdevant A, Guy-Grand B, de Lignieres B. Differential AT III-response to oral and parenteral administration of 17beta-estradiol. *Thromb Haemostas*, 1983; 49:245.

12a. Conway GS, R Agrawal, DJ Betteridge, HS Jacobs. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992; 37: 119-25.

12b. Conway GS, HS Jacobs. Clinical implications of hyperinsulinaemia in women. *Clinical Endocrinology*, 1993; 39: 623-632.

13a. Cortet-Rudelli C, H Keuller, C Longelin, B Henric, P Fossati, D Dewailly. Correlation between insulin plasma levels and clinical and biological features of polycystic ovarian disease. *Exp Clin Endocrinol*, 1992; 11: 293-302.

13b. Cortet-Rudelli C, F Devemy, F Mingaud, R Koistinen, M Seppala, D Dewailly. Relationship between IGFBP-1 and androgens in the polycystic ovarian disease (PCOD). *The Endocrine Society, Anaheim, USA*, June 15-18th, 1994, Abstract.

14a. Dahlgren E, S Johansson, G Lindstedt, F Knutsson, A Oden, PO Janson, LA Mattson, N Crona, PA Lundberg. Women with polycystic ovary syndrome wedge

resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*, 1992; 57: 505-513.

14b. Dahlgren E, PO Janson, S Johansson, L Lapidus, A Oden. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1992; 71: 599-604.

14c. Dahlgren E, PO Janson, S Johansson, L Lapidus, G Lindstedt, L Tengborn. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 1994; 61: 455-460.

15. Desprez JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien PJ, Thierault G, Bouchard C. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am. J. Physiol*, 1991; 261: 159-167.

16a. Dewailly D, C Cortet-Rudelli, C Longelin, B Henric, P Fossati. Insulinorésistance et syndrome des ovaires polymicrokystiques. *Ann Endocrinol (Paris)*, 1992; 53: 1-7.

16b. Dewailly D, A Duhamel, Y Robert, Y Ardaens, R Beuscart, L Lemaitre, P Fossati. Interrelationship between ultrasonography and biology in the diagnosis of polycystic ovarian disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1993, 687:206-216.

16c. Dewailly D, Pujol N, Cortet-Rudelli C, Henric B, Fontaine P, Fossati P. Risque cardio-vasculaire et hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle. *Rev Franc Endocrinol Clin*, 1994; 35: 299-306.

16d. Dewailly D, C Cortet-Rudelli, D Deroubaix-Allard. Definition, clinical manifestations and prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS). In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 259-268.

16e. Dewailly D. Physiopathologie et traitement de l'anovulation liée au syndrome des ovaires polymicrokystiques. *Ann Endocrinol*, 1998, à paraître.

16f. Dewailly D, Ardaens Y, Robert Y. Ultrasound in the polycystic ovary syndrome (PCOS). In *Androgen Excess Disorders in Women*. R. Azziz, J.E. Nestler and D. Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 269-78.

## SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

16g. Dewailly D. Definition and Significance of Polycystic Ovaries. In Hyperandrogenic States and Hirsutism. R.L. Rosenfield, Ed. Balliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology, 1997, vol 11(2), pp 349-68.

16h. Dewailly D. Hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle. *Reproduction Humaine et Hormones*, 1998; XI (1): 43-50.

16i. Dewailly D, Cortet-Rudelli C, Deroubaix-Allard D. Markers of abdominal adipose tissue in women: relationship to ovarian function. *Trends Endocrinol Metab*, 1998; 9: 68-71.

16j. Dewailly D, Deroubaix-Allard D, Decanter-Dubreu C, Cortet-Rudelli C. Les hyperandrogénies et les syndromes de virilisation. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie*, 1998, à paraître.

17. Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the Polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril*, 1995; 63 (3): 439-463.

18a. Dunaif A. Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism. *The Endocrinologist*, 1992; 2: 248-260.

18b. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. Current issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome. Blackwell Scientific Publications, Boston 1992.

18c. Dunaif A. Mechanisms of hyperinsulinemia in PCO. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 211-219.

18d. Dunaif A. Molecular mechanisms of insulin resistance in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 485-496.

19a. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Hyperandrogenism, hirsutism, and the polycystic ovary syndrome. In De Groot LJ, Besser M, Burger HG, Jameson JL, Loriaux DL, Marshall JC, Odell WD, Potts JT Jr, Rubenstein AH (eds) *Endocrinology*. 3rd Ed, 1994, vol 3 pp 2093-2112. WB Saunders .

19b. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome : a form of functional ovarian hyperandrogenism due to

dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Review*, 1995; 16: 322-353.

20. Fauser BCJM, van Santbrink EJP. Sonographic characteristics of PCO : sensitivity and specificity. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 303-309.

21a. Filicori M. Abnormalities of gonadotropin secretion in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 279-286.

21b. Filicori M, Tabarelli C, Cognigni GE, Pocognoli P, Falbo A, Spetolli D, Arnone R, Ciampaglia W. Multifollicular ovary in adult infertile women: a new distinct clinical entity ? In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 253-257.

22a. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 1995; 28, 333(13): 853-61.

22b. Franks S, Mason H, White D, Willis D. Mechanisms of anovulation in polycystic ovary syndrome. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 183-186.

23. Futterweit W, Kreiger DT. Pituitary tumours associated with hyperprolactinaemia and polycystic ovarian disease. *Fertility and Sterility*, 1979; 31: 608-613.

24. Garzo VG, Dorrington JH. Aromatase activity in human granulosa cells during follicular development and the modulation by follicle-stimulating hormone and insulin. *Am J Obstet Gynecol*, 148; 657: 1984.

25. Geller DH, Auchus RJ, Miller WL. The role of P450c17 in adrogen biosynthesis. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 315-325.

26. Godsland IF, Wynn V, Crook D, Miller NE. Sex, plasma lip oproteins and atherosclerosis : prevailing assumption and outstanding questions. *Am Heart J*, 1987; 114: 1467-1503.

27. Giudice LC. Role of insulin-like

growth factors (IGF) and IGF Binding Proteins in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 507-519.

28. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H et al. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with PCOS. *Human Reproduction*, 1991; 6: 1095-1099.

29. Hassager C, Riis BJ, Strom V, Guyene TT, Christiansen C. The long-term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. *Circulation*, 1987; 76: 753-758.

30. Hall JE, Crowley WF Jr. Elucidation of hypothalamic-pituitary-gonadal interactions in polycystic ovarian syndrome. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 287-293.

31a. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical Endocrinology*, 1994; 41: 463-472.

31b. Holte J. Insulin secretion and sensitivity in polycystic ovary syndrome. Role of body fat distribution. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 237-250.

32a. Jacobs HS. Classification of PCO. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 177-182.

32b. Jacobs HS. Environmental factors in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 339-345.

33a. Kiddy DS, PS Sharp, DM White, MF Scanlon, HD Mason, CS Bray, DW Polson, MJ Reed, S Franks. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol*, 1990; 32: 213-220.

33b. Kiddy DS, D Hamilton-Fairley, A Bush, F Short, V Anyaokuy, MJ Reed, S Franks. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese wo-

men with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 1992; 36: 105-111.

34. Korytkowski MY, Mokan M, Horwitz MJ, Berga S L. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80: 3327-3334.

35. Kuttann F, Rigaud C, Wright F et al. Treatment of hirsutism by oral cyproterone acetate and percutaneous estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980; 51: 1107-1111.

36. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *British Medical Journal*, 1984; 289: 1257-1261.

37. Largelius A, Lunell NO, Blombäck M. Natural estrogen in the female climacteric influence on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemostas*, 1978; 40: 532.

38. Lindstedt G, Lundberg PA, Lapidus L et al. Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. *Diabetes*, 1991; 40: 123-128.

39. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Cucinelli F, Villa P, Ciampelli M, Pavone V, Murgia F, Apa R, Cento R, Proto C, Caruso A, Mancuso S. Role of obesity in polycystic ovary syndrome (PCOS). In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 229-235.

40. McKelgue P. Are women with polycystic ovary syndrome at special risk for coronary heart disease ? *Clinical Endocrinology*, 1992; 37: 117-118.

41a. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RML, Margara R, Franks S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries : relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 1355-1360.

41b. Mason HD, Margara R, Winston RML, Beard RW, Reed MJ, Franks S. Inhibition of oestradiol production by epidermal growth factor in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol*, 1990; 33: 511-517.

## SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

42. Milevicz A, Silber D, Kirschner MA. Therapeutic effects of spironolactone in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 1983; 61: 429-432.
- 43a. Nestler JE. Sex hormone binding globulin : a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance ? *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76: 1221-1224.
- 43b. Nestler JE, Jakubowicz D. Decreases in ovarian cytochrome P450C17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 1996; 335: 617-623.
- 43c. Nestler JE. Insulin and ovarian androgen excess. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 473-483.
- 44a. Ovesen P, J Moller, HJ Ingerslev, JOL Horgensen, A Mengel, O Schmitz, KGMM Alberti, N Moller. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 1636-1640.
- 44b. Ovesen P, Moller N. Hyperinsulinaemia in lean PCO patients ? In : *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 221-228.
45. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli D et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 1994; 6: 706-713.
46. Plymate SR, Fariss BL, Bassett ML, Mate JL. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 52: 1246.
47. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries : a common finding in normal women. *Lancet*, 1988; 1: 870-2.
48. Reaven GM. Banting lecture 1988 : role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595-607.
49. Rebuffe-Scrive M, G Cullberg, PA Lundberg, G Lindstedt, P Bjorntorp. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm Metabol Res*, 1989; 21: 391-397.
50. Riedel M, Rafflenbeul W, Lichten P. Ovarian sex steroid and atherosclerosis. *Clin Invest*, 1993; 71: 406-412.
51. Rosenfield RL. Ovarian secretory abnormalities in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 303-313.
52. Secreto G, Zumoff B. Abnormal production of androgens in women with breast cancer. *Anticancer Research*, 1994; 14: 2113-2117.
53. Seed M, Godsland IF, Wynn V, Jacobs HS. The effects of cyproterone acetate and ethinylœstradiol on carbohydrate metabolism. *Clin Endocrinol*, 1984; 21: 689-699.
54. Sherman A, Brown S. The precursors of endometrial carcinoma. *Am J of Obstet and Gynec*, 1979; 135: 947-956.
55. Slowinska-Srzednicka J, S Zgliczynski, M Wierzbicki, M Srzednicki, U Stoppinska-Gluszak, W Zgliczynski, P Soszynski, E Chotkowska, M Bednarska, Z Sadowski. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 1991; 14: 569-575.
56. Soulez B, Dewailly D, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome: a multidisciplinary challenge. *The Endocrinologist*, 1996; 6: 19-29.
57. Stoll BA, Vatten LJ, Kvinnsland S. Does early physical maturity influence breast cancer risk? *Acta Oncol*, 1994; 33: 171-176.
58. Suikkari AM, Maclachlan V, Montalto J, Calderon I, Healy DL, McLachlan RI. Ultrasonographic appearance of polycystic ovaries is associated with exaggerated ovarian androgen and œstradiol responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist in women undergoing assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*, 1995; 10: 513-9.
59. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*; 1995; 15: 821-826.
60. Taylor AE, Hall JE. Disordered gonadotropin secretion in polycystic ovary

syndrome. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 187-194.

61. Udoff LC, Adashi EY. Intraovarian regulation of ovarian androgen secretion in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 295-301.

62. Velasquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*, 1994; 43: 647-654.

63a. Vexiau P, Gueux B, Vexiau-Robert D et al. Metabolic effects of combined CPA and percutaneous 17  $\beta$  oestradiol after 6 and 12 months therapy in 61 patients. *Horm Metab Res*, 1988; 20: 765-769.

63b. Vexiau P, Vexiau-Robert D, Martineau J, Hardy N, Villette JM, Fiet J, Cathelineau G. Metabolic effect at six and twelve months of cyproterone acetate (2 mg) combined with ethinylestradiol (35  $\mu$ g) in 31 patients. *Horm*

*Metab Res*, 1990; 241: 241-245.

63c. Vexiau P, Fiet J, Conard J, Abramovici Y, Boudou P, Hardy N, Consoli S, Cathelineau G. 17 $\beta$ -Estradiol: oral or parenteral administration in hyperandrogenic women ? Metabolic tolerance in association with cyproterone acetate. *Fert Steril*, 1995; 63: 508-515.

64. White HD, Birdsall MA, Farquhar CM. Association of polycystic ovaries with coronary artery disease. *Circulation*, 1994; 90: 685.

65. Wild RA. The PCO paradigm : sex steroids, lipoprotein lipids, clotting, and the arterial wall. In *The Ovary : Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996, pp 201-209.

66a. Zacur HA, Foster GV. Hyperprolactinemia and polycystic ovarian syndrome. *Sem Reprod Endocrinol*, 1992; 10: 236.

66b. Zacur HA. Prolactin abnormalities in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. R Azziz, JE Nestler and D Dewailly, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 287-294.