

# DIAGNOSTIC DU SOPK: PAS SI SIMPLE

Dr Christian Jamin

Paris France

interniste gynécologue endocrinologue

Consultant CCD BESINS ALTEA

# Maladie ou syndrome?

## Symptôme:

(du grec συμπίπτω, « rencontrer ») ou **signe fonctionnel** est un signe qui représente une manifestation d'une maladie, tel qu'exprimé et ressenti par un patient

## Maladie:

- Entité caractérisée par des causes, des symptômes, une évolution et des possibilités thérapeutiques propres
- Altère la qualité de vie ou l'espérance de vie (OMS)

## Syndrome

- Ensemble de plusieurs symptômes

# LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES



**Stein IF, Leventhal ML.**

**Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.**

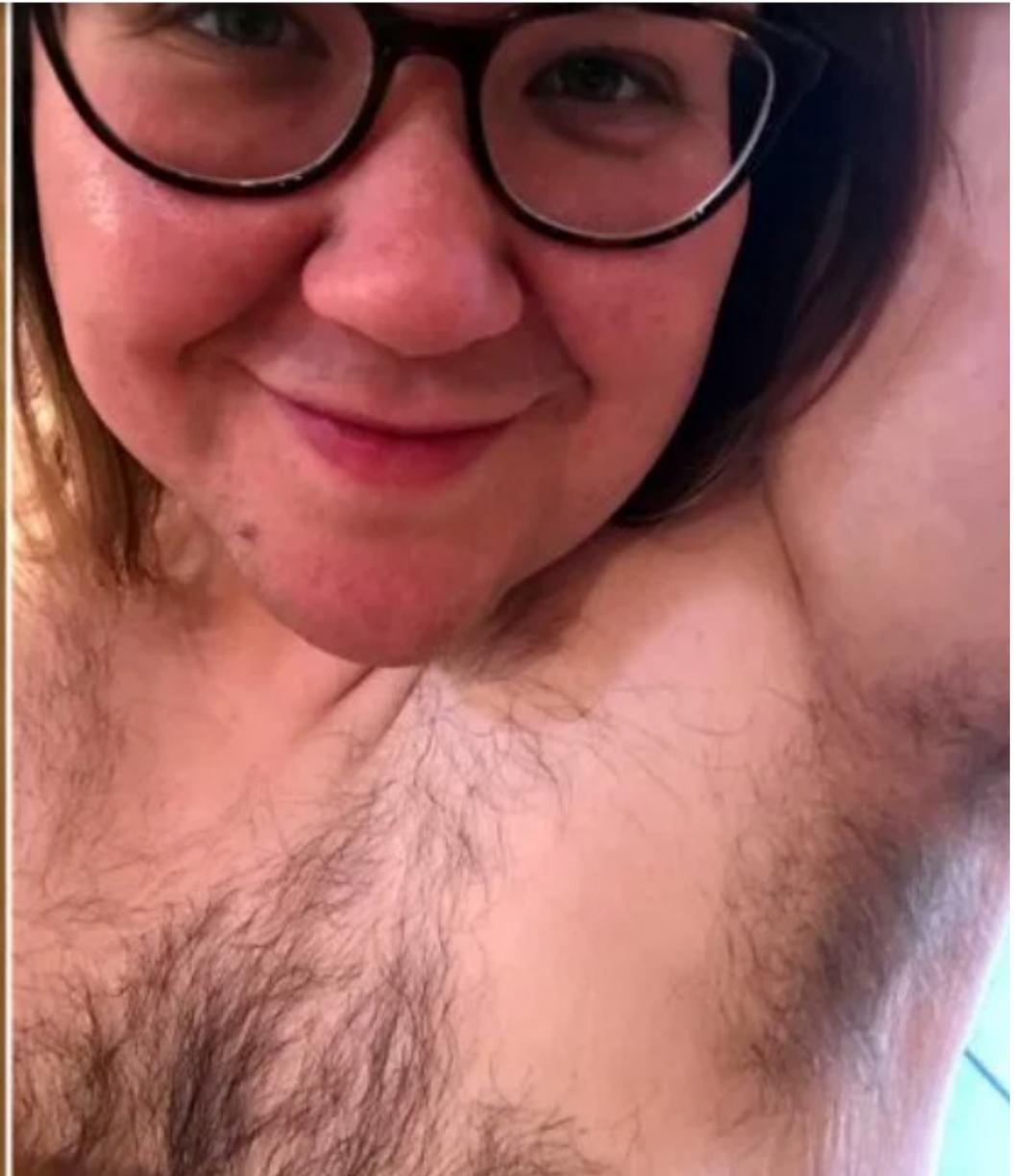
**Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181-910**

Anomalie folliculaire

Insulino résistance

L'incidence dépend des critères retenus

Normale



# CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

	1990 NIH	Généralement retenu 2003-2018 Rotterdam	2009 AEPOSS
<b>Critères</b>	Tous	2 sur 3	Tous
<b>Critère 1</b>	Hyperandrogénie clinique ou bio	Hyperandrogénie clinique ou bio	Hyperandrogénie clinique ou bio
<b>Critère 2</b>	Oligo-anovulation	Oligo-anovulation	Dysfonction ovarienne*
<b>Critère 3</b>	-	SOPK échographique	-
<b>Prévalence</b>	6-8 %	15-25 %	10-15 %

## Polycystic ovaries (PCO)

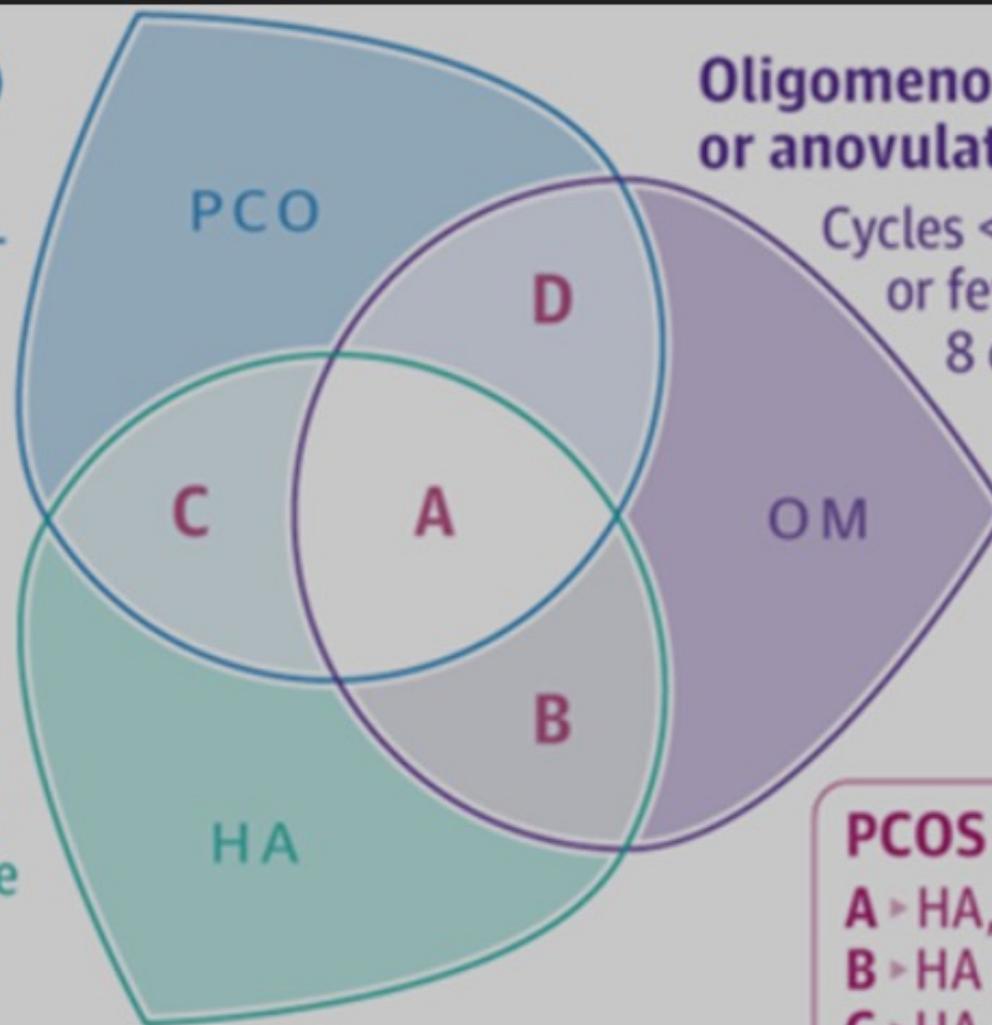
≥20 follicles per ovary  
or an ovarian volume ≥10 mL  
in at least 1 ovary on  
transvaginal ultrasound

## Hyperandrogenism (HA)

Clinical features (hirsutism)  
and/or biochemical evidence  
(free or total testosterone  
levels above normal range  
for women)

## Oligomenorrhea or anovulation (OM)

Cycles <21 d or >35 d,  
or fewer than  
8 cycles/y



### PCOS phenotypes

- A > HA, PCO, and OM
- B > HA and OM
- C > HA and PCO
- D > PCO and OM

# AUTRES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

## EN GRANDE MAJORITÉ LIÉS À L'INSULINO RÉSISTANCE

Tour de taille

Surcharge pondérale *Pascali Fertil Steril 2006;85:1319-40 Vagos Fertil Steril 2020*

Prise de poids supérieure avec le temps à mode de vie équivalent *Awoke Hum Reprod 222;37:129-41*

Dépression anxiété 50% des cas *Fernandez Hum Reprod; 36: 2275-84*

Facteurs génétiques de SOPK et insulino résistance DT2

AMH *Vagos Fertil Steril 2020*

Anomalies adipocytokine élévation leptine et baisse adiponectine et de IL6 qui altère la folliculogénèse *Freitas HumReprod Update 2021;27:771-96 Dumesic Fertil Steril 2021 116: 232-42 Yang Mol Med2021;49:101-89*

Dysfonction endométriale *Palomba Hum Reprod Update 2021;27:584-618*

Hépatomégalie non alcoolique NAFLD *Macut Hum Reprod 2016*

Risque cardio vasculaire

Risques de cancers

*Pas de kystes pas de douleurs*

# HYPERANDROGÉNIES

Ne pas confondre **hirsutisme** et hypertrichose (pilosité dans des zones non hormono dépendante principalement les membres

**Acné** maladie multifactorielle avec forte composante anatomique cutanée génétique (rétention) et inflammatoire

La sensibilité aux androgènes diminue avec l'âge « désensitivation »

Acné de l'ado difficile à rapporter à une hyperandrogénie

**Chute de cheveux** féminine le plus souvent diffuse bilan hormonal toujours normale *Drappier Faure*

Seul le vertex a des récepteurs des androgènes

Le terme d'alopecie androgénogénétique doit être abandonnée au profit d'alopecie féminine diffuse

# OLIGO-ANOVULATION

- ❖ Cycle normal 25-35 jours
- ❖ Éliminer les autres causes PRL TSH FSH LH estradiol 17OH progestérone (bloc surrénalien) testostérone (tumeur surrénalienne ou ovarienne)
- ❖ **La difficulté est liée aux intrications avec les troubles nutritionnels**  
« OPK/Canderel®)

Chercher des signes de dysorexie acrosyndrome ferritine T3

- ❖ Non valable dans les 3 à 5 ans qui suivent les premières règles

Pas de diagnostic chez l'adolescente

**Apparition de troubles du cycle après prise de poids**

## MULTI-FOLLICULAIRES PAS DE KYSTE (> 30 mm)

Volume de plus de 10 ml .

Mais pas si moins de 3-5 ans après la  
ménarche [2]

Pas de follicule dominant

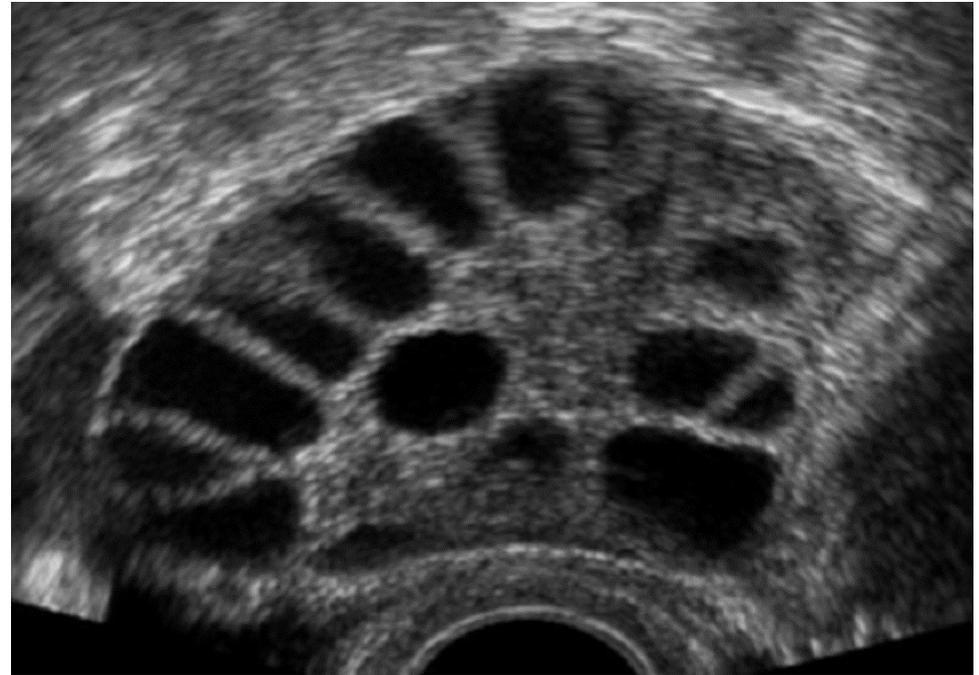
Plus de 20 à 25 follicules totaux entre 2  
et 9 mm

Le nombre retenu dépend de l'appareil  
d'échographie

Le comptage se fait sur un plan de coupe  
fiabilité et reproductibilité aléatoires pas  
en mesure volumétrique reconstruction 3D?

La répartition des follicules, la densité du  
stroma et la vascularisation ne sont plus  
des critères

Pas de prise hormonale POP

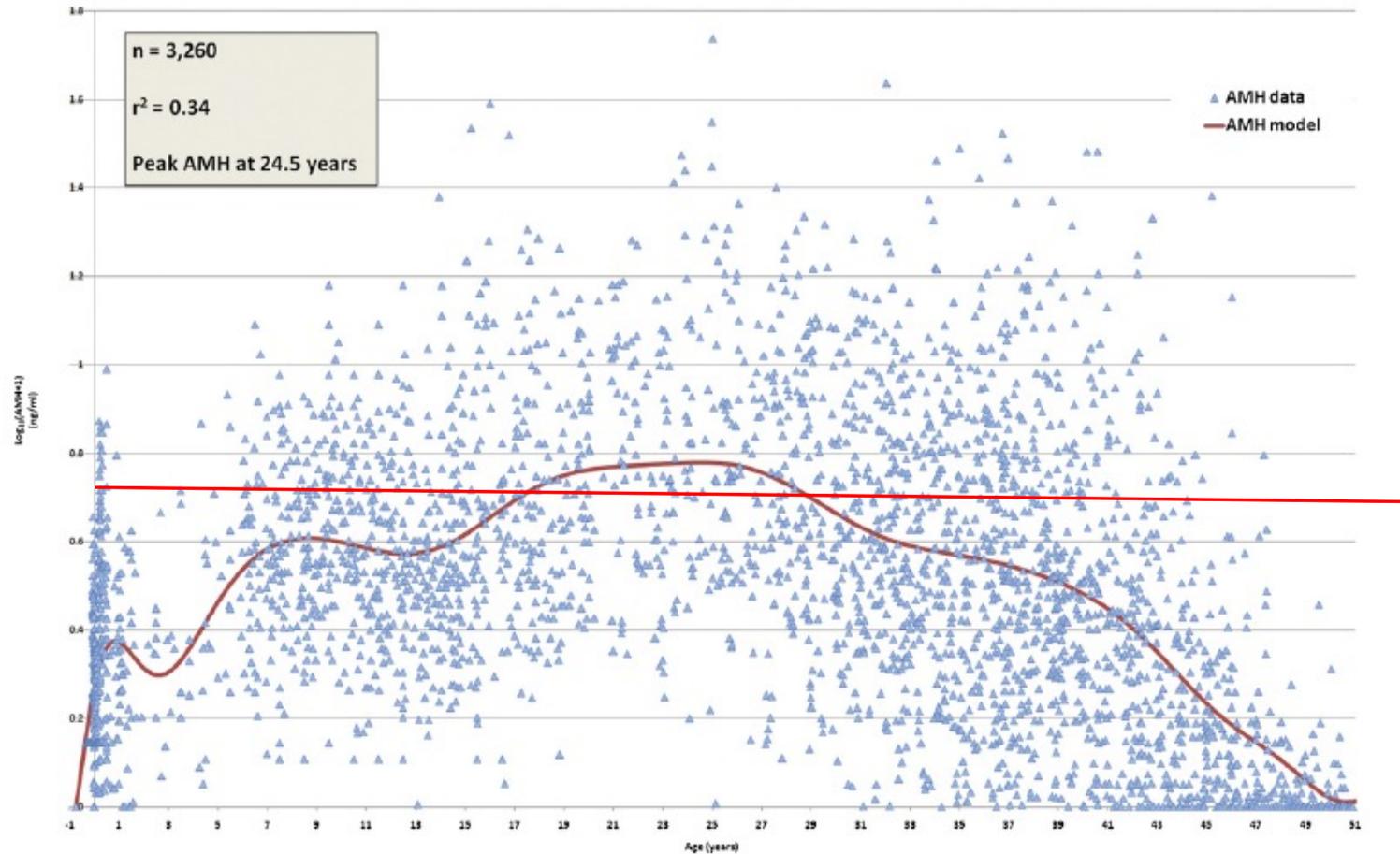


Almog. Age-related normogram for antral follicle count. Fertil Steril 2011.

**Une image échographique n'est ni une  
maladie ni un symptôme ni un syndrome**

# EVOLUTION DU TAUX D'AMH EN POPULATION GENERALE

OPK >6,2 ng/ml



Très large distribution des valeurs de l'AMH

Anderson, Maturitas 2012

# LA BIOLOGIE À J2 J3...AUCUNE MESURE BIOLOGIQUE NE PERMET D’AFFIRMER LE DIAGNOSTIC

## Hyperandrogénie

- 50 % hyperandrogénie mais définition vague [1] (testostérone > 0,6 ng/ml testo libre dépend de l’insulino résistance).

## Autres éléments classiques

- AMH > 44 pmol/l (6,2 ng/ml) détecte 81% des SOPK, et 56,9 pmol/l soit 8ng/ml 100%
- LH > 6 UI/L LH/FSH>2,5 (2) => 82,6 % des patientes SOPK [1]
- FSH < femmes contrôle [1] Test LHRH déficit de réponse de FSH différencie des troubles centraux (3)
- SHBG basse (insulino résistance, hyperandrogénie)
  
- Eliminer toutes les autres causes de troubles du cycle (prolactine nutrition thyroïde...), d’hyperandrogénisme bloc surrénaliens...

[1] Homburg R. Hum Reprod 2013. [2] Setji TL. Am J Med 2014

(2) Bell Hum Reprod 2022;37:109-18 (3). Abara Hum Reprod 2023;108:1666-75

# FERTILITÉ ET SOPK

- ❖ Fertilité intrinsèque +/- normale:
- ❖ Troubles de l'ovulation
- ❖ Lié à l'hyperandrogénie +++
- ❖ Surcharge pondérale ou hyper insulinisme troubles implantation +++
- ❖ Augmentation des fausses couches tardives? Pas précoces

**LE MIEUX EST L'ENNEMI DU BIEN: ELARGIR LES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DU SOPK PEUT ETRE DÉLÉTÈRE POUR LES FEMMES.**

LES CRITÈRES DE ROTERDAM FONT PASSER LA PREVALENCE DU SOPK DE 8 À 18% EN AUSTRALIE C'EST PIRE S'ILS SONT APROXIMATIFS

**SUR-DIAGNOSTICS FREQUENTS++++**

**Tessa Copp** <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/03/30/driven-by-good-intentions-why-widening-the-diagnostic-criteria-for-polycystic-ovary-syndrome-may-be-harming-women/>



# ORIGINE DU SOPK

# LE SOPK: CAUSES

## 1- Anomalies folliculaires

- Hypersensibilité à la LH?
- Anomalie de la régulation de l'épimérase ?
- Troubles immunologiques

**2- Insulinorésistance = facteur aggravant du SOPK :**  
**environ 70% des cas suivants les critères**

## 3- Facteurs congénitaux et ou génétiques

**Augmentation des androgènes dans la vie intra utérine**

**Augmentation de l'AMH de la mère lors de la grossesse**

# Un peu d'histoire

- Le concept de résistance à l'insuline est ancien et date de ...1936 ! L'insuline étant découverte en 1921



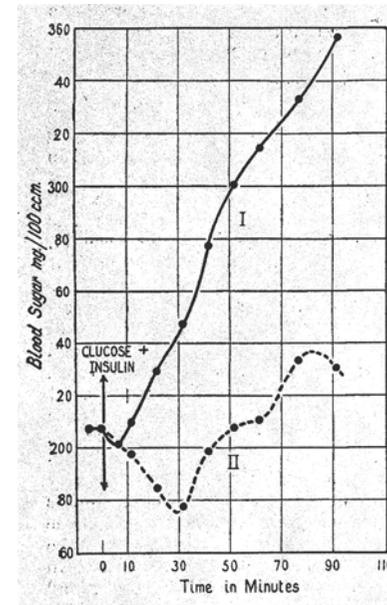
*Sir Himsworth HP*

**Il teste des diabétiques tout venant**

**Injection d'une dose d'insuline +  
une dose de glucose (selon la surface  
corporelle)**

**Surveillance de la glycémie**

**Il observe deux profils glycémiques**



***Himsworth Lancet 1936;127-30***

- **L'insulino-résistance** fait partie des anomalies métaboliques cardiovasculaires "The Insulin Resistance Syndrome" ou "The Metabolic Syndrome". 30% de la population
- Cette famille d'anomalies peut conduire au développement du diabète de type 2, de l'athérosclérose, l'hypertension ou du de cancers et **SOPK**...
- Ces développements dépendent des facteurs de risques génétiques ou acquis de chaque individu.
- 30% des SOPK n'ont pas d'insulinorésistance: y a t il des insulino-résistances par organe? Erreur de diagnostic comportements préventifs?
- **SOPK: Maladie congénitale à revelation environnementale**

# DIAGNOSTIC d'une insulino-résistance

1. TOUR DE TAILLE Tour de taille > 102 cm (hommes USA) et > 88 cm (femmes USA)

2 par contre l'association avec une **stéatose hépatique** est très évocatrice d'insulino-résistance

- \*ASAT élevées

- \*écho: gros foie brillant NAH

- \*marqueurs bio non invasifs: test ibromax

3 Mesurée par HGPO, **test HOMA**: calcul à partir de glycémie à jeun - insulinoémie à jeun/22,5 (N <2,4) indice lipidique...

**Un patient avec excès de TA sous-cutané n'a jamais d'hyperinsulinisme même si obésité morbide**

## **On peut être insulino-résistant dès l'enfance**

- en particulier après la puberté où les tissus adipeux se répartissent en viscéral et sous- cutané de manière définitive

## **On peut devenir insulino-résistant à l'âge adulte**

- selon le gain de TA viscéral durant la vie

## **On peut être insulino-résistant de manière transitoire**

- grossesse et diabète gestationnel
- corticothérapie

## **On peut guérir de l'insulino-résistance**

- Mesures diététiques, exercice physique, perte de tissu adipeux viscéral
- chirurgie bariatrique

- **L'action de l'insuline vient de** la fixation de l'insuline plasmatique sur son récepteur membranaire avec des co-répresseurs et activateurs qui transmet l'information vers la cellule par une cascade d'interactions protéines-protéines.

- **Deux cascades protéines-protéines** en partie indépendantes médient l'action intracellulaire de l'insuline :

- L'une est impliquée dans le métabolisme intermédiaire et l'inflammation
- L'autre joue un rôle dans le contrôle des processus de croissance et des mitoses par l'intermédiaire ou non de l'IGF1

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le développement de l'**insulino-resistance** et parmi eux:

1. Anomalies génétiques d'une ou plusieurs protéine(s) de la cascade d'action de l'insuline en particulier au niveau musculaire
2. Malnutrition foetale, petits poids de naissance
3. Augmentation de l'adiposité viscérale: lipotoxicité avec sécrétion d'adipocytokines
4. L'insulinorésistance précède l'inflammation ou l'inverse? Wiebe *JAMA Network*

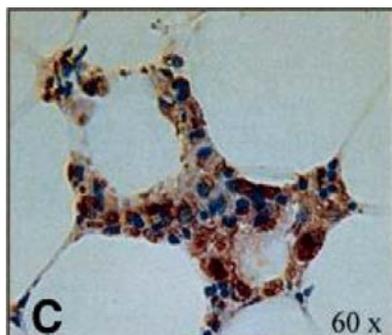
*Open.* 2021;4(3):e211263. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1263

# Résistance musculaire à l'insuline

- Anomalies génétiques de la réceptivité post membranaire musculaire à l'insuline
- Baisse de la captation musculaire du glucose
- Élévation de l'insuline
- Augmentation de l'adiposité centrale
- lipotoxicité

# la lipotoxicité

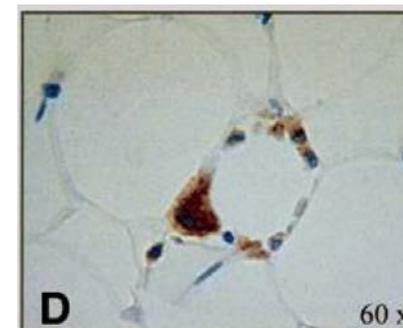
**TA viscéral**  
**Présence de cellules**  
**Inflammatoires**  
**(macrophages**  
**lymphocytes activés)**



**L'inflammation locale perturbe le stockage lipidique :**  
**les adipocytes viscéraux libèrent les lipides stockés de**  
**manière inappropriée dans la circulation**

**Les lipides libérés perturbent la sensibilité musculaire à l'insuline**  
**Insulinorésistance**  
**hyperinsulinisme**

**TA sous-cutané**  
**cellules inflammatoires**  
**quasi absentes**





- C'est un français Jean Vague (1911-2003) endocrinologue marseillais qui le premier à mis en évidence la corrélation entre morphotype et risque métabolique <sup>1968</sup>
- C'est un autre endocrinologue français qui a émis l'hypothèse de l'influence des insulino résistances sur la promotion du cancer du sein

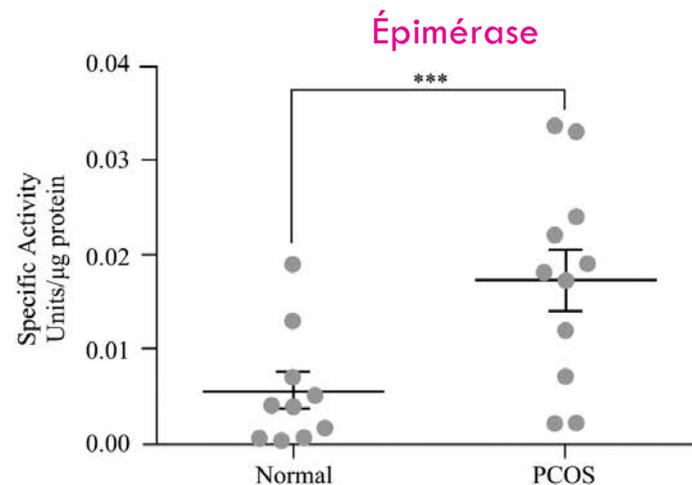
Jamin J Cancer Ther 2010;1:43-7

L'augmentation de la mortalité par cancer et maladies cardio vasculaires est indépendante du poids mais dépend du tour de taille

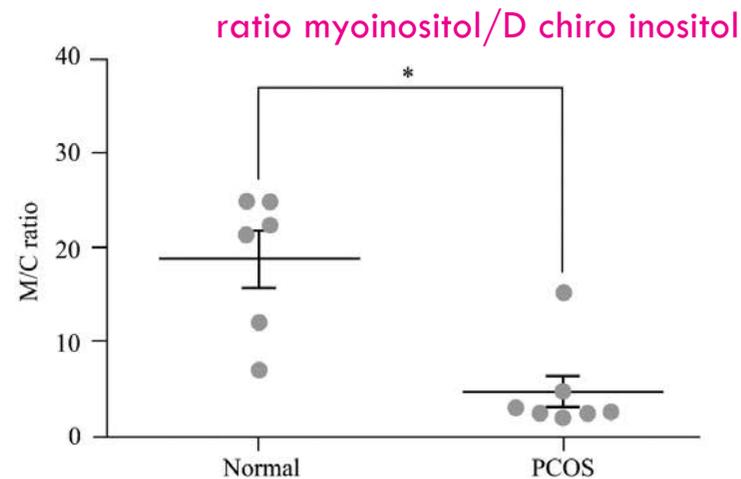
# The D-*chiro*-inositol paradox in the ovary

The D-*chiro*-inositol-to-*myo*-inositol ratio is regulated by an insulin-dependent epimerase. Enzyme activity varies among tissues, likely owing to the specific needs of the two different molecules. We hypothesize that in the ovaries of polycystic ovary syndrome patients, epimerase activity is enhanced, leading to a local *myo*-inositol deficiency which in turn is responsible for the poor oocyte quality. (Fertil Steril® 2011;95:2515–6. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine.)

Heimark *et al.*



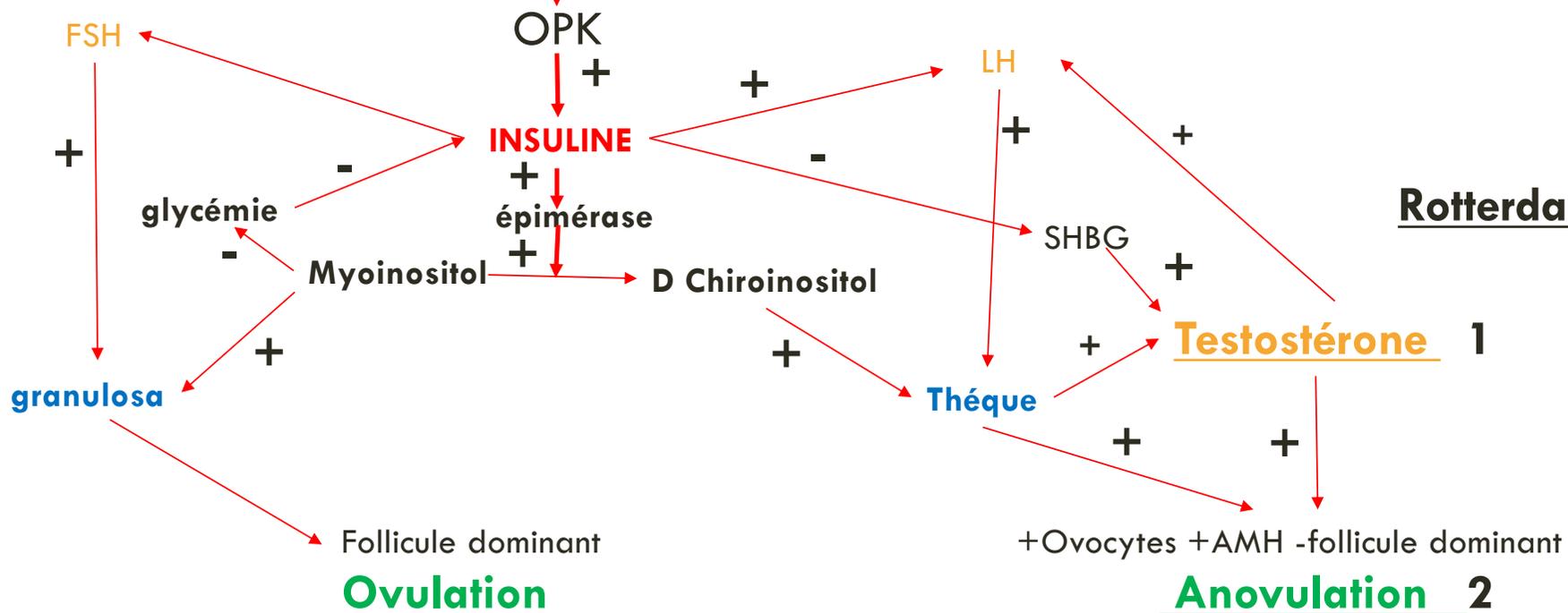
**Fig. 1** Myo-inositol to chiro-inositol epimerase assay  
Data points for PCOS and normals shown in scatter plot with mean  $\pm$  SE shown as horizontal bars. \*\*\*,  $p < 0.01$  vs. PCOS.



**Fig. 2** Myo-inositol to chiro-inositol ratios  
Data points for PCOS and Normals shown in scatter plot with mean  $\pm$  SE shown as horizontal bars. \*,  $p < 0.002$  vs. normals.

Systemique génétique acquise miRNA

SYNDROME MÉTABOLIQUE ← **INSULINORÉSISTANCE** → CANCERS



Rotterdam

Anovulation 2

# AUTRES PISTES

Inhibition de l'expression de l'insuline growth factor du fait de la présence d'un **micro RNA** miR-122. RNA non codant mais qui module l'expression des gènes *Dong Cell Biol Int 2019;43:553-64*

Augmentation de **l'autophagie des cellules de la granulosa** *Zhang FASEB 2020;34:9563-74*

**Dysbiose** avec endotoxémie *He J Ovarian Res 2020;13:73* L'exposition prénatale aux androgènes prédispose à la dysbiose et au SOPK *Kusamoto FASEB 2021;35:e21971 Sherman FASEB 2018;9:400-21*

Les **androgènes** en favorisant l'accumulation centrales de la graisse favorisent la **lipotoxicité** diminuée par le flutamide *Dumesic Fertl Steril 2023;119:116-125*

**Anomalies mitochondriales** *Peng Sherman Gut Micr Mol Med 2020;26:73*

Anomalies des **sels Biliaires** qui prédispose à l'hyperandrogénie *Chen Metolites 2021;11:869*

...

# CONCLUSIONS

Le SOPK est une sous classe des conséquences de l'insulinorésistance dans 70% des cas Restent 30%? sans insulinorésistance systémique

Dans ce groupe nombreux sur-diagnostic mais le SOPK sans stigmates d'insulinorésistance systémique existe indéniablement possible insulinorésistance ovarienne? Très probablement sur estimée

Le diagnostic est parfois simple

Mais le plus souvent difficile pas de signes cliniques échographique biologiques pathognomoniques

grandes influences des polymorphismes qui influent sur l'expression clinique

Grande influence du mode de vie

Le SOPK est une maladie congénitale à révélation environnemental

Le traitement du SOPK dans 70% des cas hygiène diététique, metformine myoinositol

Traitements symptomatiques hyperandrogénie fertilité