

Le syndrome des ovaires polykystiques

PAR SHELLY BHAYANA, MD

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'un des troubles endocriniens les plus fréquents touchant les femmes, son taux pouvant atteindre jusqu'à 10 % de la population féminine. Il est caractérisé traditionnellement par des symptômes d'irrégularité menstruelle et d'hyperandrogénie¹. Depuis que Stein et Leventhal² ont décrit pour la première fois le SOPK, on reconnaît de plus en plus son large spectre clinique, et la définition et la pathogenèse de ce syndrome ont suscité de nombreux débats. Bien que l'on ait identifié la production excessive d'androgènes surrénaliens et ovariens comme des facteurs importants contribuant au tableau clinique, il existe de plus en plus de données indiquant que la résistance à l'insuline (RI) joue un rôle majeur dans la physiopathologie du SOPK aussi bien chez les sujets obèses que non obèses. Dans cette population, la RI peut avoir des implications à long terme en contribuant à l'apparition de multiples facteurs de risque de maladies cardiaques. La plupart des modalités thérapeutiques utilisées pour le SOPK jusqu'à présent étaient axées sur l'amélioration des symptômes d'hirsutisme, de l'irrégularité menstruelle et de l'infertilité. Récemment, on a reconnu que des médicaments tels que la metformine et les thiazolidinediones pouvaient avoir des effets cardioprotecteurs en augmentant la sensibilité à l'insuline. À la lumière de cette découverte, on a remis en question le rôle des traitements traditionnels, tels que les contraceptifs oraux.

Définition et caractéristiques cliniques du SOPK

Les principales caractéristiques du SOPK, déterminées par un consensus du groupe d'experts du NIH en 1990, comprennent l'hyperandrogénie cliniquement et biochimiquement apparente, l'oligoménorrhée et l'absence d'autres troubles endocriniens tels que l'hyperprolactinémie ou les tumeurs sécrétant des androgènes³. Les caractéristiques cliniques du SOPK se manifestent souvent pendant la puberté. Les caractéristiques hyperandrogéniques peuvent inclure l'acné, l'alopécie et la calvitie de type mâle. Dans les cas extrêmes, des signes de virilisation peuvent inclure l'hypertrophie clitoridienne, l'augmentation de la masse musculaire et une voix plus grave. L'irrégularité menstruelle varie de l'aménorrhée primaire, survenant chez environ 10 % des femmes atteintes du SOPK, à l'oligoménorrhée, la ménométrorragie et l'aménorrhée secondaire. Malgré la possibilité de cycles fertiles intermittents, le SOPK demeure la cause la plus fréquente de l'infertilité anovulatoire chez les femmes⁴. L'obésité est présente chez environ 50 % des femmes atteintes du SOPK et est associée à un risque plus élevé de résistance à l'insuline et de caractéristiques associées, telles que l'acanthosis nigricans⁵. La distribution de la masse grasse tend à être centrale, avec un rapport taille/hanche > 0,85. Les signes échographiques d'ovaires polykystiques (OPK), bien que présents chez 80 % des femmes atteintes du SOPK, ne sont pas considérés comme nécessaires pour définir le syndrome, étant donné leur prévalence élevée dans la population normale (jusqu'à 20 %) ⁶.

Pathogenèse du SOPK

Bien qu'un certain nombre de théories aient été proposées pour expliquer la pathogenèse du SOPK, le mécanisme exact demeure obscur. Les données actuelles appuient l'hypothèse selon laquelle il existe plusieurs facteurs influant sur l'apparition de ce syndrome, incluant une prédisposition génétique primaire en association avec des facteurs aggravants extérieurs.

On a noté la production accrue d'androgènes chez environ 70 % des femmes atteintes du SOPK, pourtant l'origine de l'hyperandrogénie est toujours controversée. L'hyperinsulinémie et l'hyperandrogénie réduisent la production de globuline se liant aux hormones sexuelles dans la foie, entraînant un taux accru de testostérone libre biologiquement active⁷. Chez les femmes atteintes du SOPK, la réponse des androgènes surrénaliens à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) est exagérée, la réponse des androgènes ovariens aux agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) est accrue et l'activité de la 5 α -réductase ovarienne



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie - Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques du syndrome des ovaires polykystiques

- **Caractéristiques hyperandrogéniques**
 - Acné
 - Alopécie
 - Calvitie de type mâle
 - Cas extrêmes (signes de virilisation, p. ex. hypertrophie clitoridienne, augmentation de la masse musculaire, voix plus grave)
- **Irrégularités menstruelles (chez 10 % des femmes)**
 - Aménorrhée primaire
 - Oligoménorrhée
 - Ménométrorragie
 - Aménorrhée secondaire
- **Infertilité anovulatoire**
- **Obésité (chez 50 % des femmes)**
 - Résistance à l'insuline associée
 - Caractéristiques associées (acanthosis nigricans)
 - Distribution de la masse grasse souvent centrale
 - Rapport taille/hanche > 0,85
- **Signes échographiques d'ovaires polykystiques (chez 80 % des femmes)**

est également accrue^{8,9}. Récemment, on a également démontré une augmentation de l'activité de la 5 α -réductase périphérique dans le SOPK, faisant intervenir la stéroïdogenèse intrahépatique et cutanée périphérique dans l'étiologie de l'augmentation du taux des androgènes¹⁰.

La résistance à l'insuline joue un rôle de plus en plus important dans la pathogenèse du SOPK. L'observation que la RI survient chez 70 % des femmes obèses et chez jusqu'à 40 % des femmes non obèses atteintes du SOPK indique qu'elle joue un rôle essentiel dans le SOPK même en l'absence d'une adiposité excessive^{11,12}. La RI est spécifique aux tissus, les muscles et les tissus adipeux démontrant tous deux une sensibilité réduite à l'insuline, mais les organes, tels que les ovaires et les glandes surrénales, montrent paradoxalement une sensibilité accrue à l'insuline. L'hyperinsulinémie a été liée à la synthèse accrue des androgènes chez les femmes atteintes du SOPK par l'augmentation de l'activité du cytochrome P450c17 α dans les ovaires et les glandes surrénales¹³. En outre, on a proposé que l'activation croisée des récepteurs de l'IGF-1 et de l'IGF-2 par l'insuline est une explication possible de l'activité stéroïdogénique accrue^{14,15}. L'hyperandrogénie persistante et la conversion périphérique en oestrone augmentent la production de l'hormone lutéinisante (LH) sans augmentation du taux d'hormone folliculostimulante (FSH), entraînant un rapport LH/FSH > 2,5. On a émis l'hypothèse que dans le SOPK, la production accrue d'androgènes locaux et systémiques, souvent exacerbée par l'hyperinsulinémie, cause une atresie folliculaire prématuée et une anovulation.

On a reconnu également que la régulation anormale de la lipolyse des adipocytes contribue possiblement à la physiopathologie du SOPK. Une étude récente menée par Faulds et coll. sur des femmes minces atteintes du SOPK a démontré une réduction de la lipolyse induite par les catécholamines dans le tissu adipeux sous-cutané et suggère

que cela peut jouer un rôle important dans l'augmentation de la teneur lipidique des adipocytes et dans la prévalence de l'obésité observée dans le SOPK¹⁶.

Évolution à long terme

Mis à part l'effet direct de l'hyperinsulinémie sur les ovaires et les glandes surrénales, la RI prédispose les femmes atteintes du SOPK à un certain nombre d'anomalies métaboliques qu'il est important de reconnaître. Chez les femmes atteintes du SOPK, la prévalence de l'intolérance au glucose (31 % - 35 %), du diabète de type 2 (7,5 % - 10 %)¹⁷, de l'hypertension¹⁸ et de l'hyperlipidémie¹⁹ est accrue comparativement à la population générale. Comme dans le diagnostic du diabète dans la population générale, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale a montré une plus grande sensibilité que la glycémie à jeun seule chez les adultes et les adolescents atteints du SOPK²⁰. Dans le SOPK, les profils lipidiques anormaux sont souvent caractérisés par un taux élevé de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de triglycérides et un faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDL), indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC) ou de la circonférence de la taille¹⁹.

L'association de la résistance à l'insuline, d'un IMC accru, de l'adiposité viscérale et de l'hyperlipidémie peut contribuer au risque d'athérosclérose précoce. Les marqueurs de l'athérosclérose précoce, tels qu'un taux accru d'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1), d'endothéline-1, d'homocystéine et de protéine C-réactive, sont élevés chez les femmes atteintes du SOPK²¹⁻²⁴. Des études récentes fournissent également la preuve d'une dysfonction endothéliale et d'une anomalie de l'agrégation plaquettaire, qui sont des facteurs contribuant potentiellement à la formation et à la rupture de la plaque chez les femmes atteintes du SOPK²⁵⁻²⁷. La dysfonction endothéliale est liée directement à un taux accru d'insuline et d'androgènes^{25,26}, alors qu'il existe une corrélation négative entre la sensibilité à l'insuline et l'agrégation plaquettaire²⁷, soulignant davantage l'importance potentielle de la résistance à l'insuline dans ce syndrome. On a également identifié d'autres preuves définitives de l'athérosclérose (p. ex. l'épaisseur médiale accrue de l'intima de l'artère carotide, la calcification des artères coronaires) dans cette population^{28,29}. Dans ce cas, la circonférence de la taille et le taux de LDL permettent de prédire la calcification accrue des artères coronaires observée dans le SOPK²⁹. Cependant, on notera qu'il existe un débat constant sur le degré de cardiopathie accrue existant dans le SOPK et sur la question de savoir si le SOPK est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire, étant donné que jusqu'à présent, les résultats des études étaient négatifs. Les auteurs d'une étude rétrospective ont analysé des femmes ayant reçu le diagnostic de SOPK (avant 1979) sur une période de 30 ans et bien que l'on ait noté un taux accru de facteurs de risque cardiovasculaire, la mortalité et la morbidité dues à la coronaropathie n'étaient pas différentes entre le groupe de femmes atteintes du SOPK et le groupe témoin³⁰.

En plus du risque cardiovasculaire, le SOPK entraîne un risque accru d'apnée obstructive du sommeil symptomatique (après ajustement en fonction de l'obésité) et on suggère que la résistance à l'insuline peut jouer un rôle

pathogène³¹. Enfin, le SOPK entraîne également un risque accru de cancer de l'endomètre et de l'ovaire³².

Génétique et biologie moléculaire

On a émis l'hypothèse que la phosphorylation du résidu sérine du récepteur à l'insuline et du cytochrome p-450c17 α pouvait jouer un rôle dans le pathogène du SOPK. La phosphorylation de la sérine augmente l'activité du cytochrome P-450c17 α , l'étape cinétiquement limitante de la biosynthèse des androgènes dans les glandes surrénales et les ovaires³³. La phosphorylation accrue de la sérine du récepteur de l'insuline observée dans les fibroblastes d'environ 50 % des femmes atteintes du SOPK pourrait expliquer l'insulinorésistance³⁴. En outre, la phosphorylation des facteurs extrinsèques au récepteur de l'insuline, tels que les protéines de signalisation en aval, la protéine kinase C ou les protéines du substrat du récepteur de l'insuline (IRS), peut également contribuer à la RI³⁵.

Des études familiales appuient l'idée que la RI est un élément héréditaire du SOPK. Les parentes de premier degré de femmes atteintes du SOPK présentent une incidence accrue de diabète, de réduction de la tolérance au glucose, et de RI chez celles dont la tolérance au glucose est normale^{36,37}. Des études génétiques qui ont établi un lien entre le SOPK familial et un locus régulateur de l'insuline sur le chromosome 11 indiquent que le SOPK est dû en partie à une altération héréditaire de la production de l'insuline³⁸. D'autres observations importantes dans les études familiales auprès de femmes atteintes du SOPK comprenaient un taux de LDL significativement accru chez des sœurs atteintes d'hyperandrogénie³⁷, un taux d'androgènes significativement accru chez des mères et des sœurs³⁶ et un taux accru de déshydrosepiandrosterone (DHEA) chez des frères³⁹.

La metformine dans le SOPK

Étant donné le rôle établi et les implications de la RI dans le SOPK, les médicaments sensibilisateurs à l'insuline sont largement utilisés dans l'approche thérapeutique du SOPK. L'un des médicaments les plus fréquemment utilisés est la metformine, un biguanide hypoglycémiant administré par voie orale. Bien que le mécanisme moléculaire précis de la metformine pour améliorer la sensibilité à l'insuline n'ait pas encore été défini, elle réduit la production de glucose hépatique, diminue la gluconéogenèse en réduisant la lipolyse et la production d'acides gras libres et améliore l'utilisation du glucose périphérique. Des études récentes ont démontré un effet potentiellement plus direct de la metformine sur la stéroïdogénèse par l'inhibition du cytochrome P450c-17 α ⁴⁰ et par la réduction de la production de la progestérone et des oestrogènes en fonction de la dose dans les cellules de la granulosa des ovaires⁴¹. Ainsi, en améliorant la sensibilité à l'insuline, la metformine réduit la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie compensatrice.

Il existe plusieurs revues récentes de l'utilisation de la metformine chez des femmes atteintes du SOPK⁴²⁻⁴⁶. Des études d'observation de cohortes initiales effectuées principalement chez des femmes obèses (IMC > 27) ont démontré une amélioration de la régularité du cycle chez environ 60 % des sujets. Des résultats semblables ont été obtenus dans 4 études avec répartition aléatoire et contrôle

placebo sur l'effet de la metformine sur les cycles menstruels avec une amélioration des taux allant de 41 % à 100 %⁴²⁻⁴⁶. La majorité des études ont démontré une réduction du taux de testostérone libre ou totale, alors que l'effet sur l'IMC ou l'insuline à jeun était variable.

Étant donné que l'amélioration des cycles menstruels n'est pas nécessairement liée à l'ovulation, plusieurs études ont examiné spécifiquement les taux sériques de progestérone ou de LH en tant que marqueurs de l'ovulation. L'examen d'études d'observation et d'études avec répartition aléatoire et contrôle placebo^{42,43,46} a montré que la metformine améliore l'ovulation (60 % et 56 %, respectivement) et réduit le temps écoulé jusqu'à la première ovulation d'environ 1 cycle ovulatoire additionnel sur une période de 5 mois⁴⁶. À nouveau, bien que l'on ait noté une tendance à une réduction du taux de testostérone, les effets sur l'IMC et le taux d'insuline sont variables. En outre, on observe une tendance à une augmentation des cycles menstruels et de l'ovulation chez les femmes traitées pendant 4 mois ou plus comparativement à des périodes plus courtes^{42,43}.

Par contre, plusieurs études ont révélé que la metformine n'a pas un effet bénéfique chez les femmes atteintes du SOPK⁴²⁻⁴⁶. Cependant, on a émis l'hypothèse que dans ces études, l'obésité importante (IMC > 30) des sujets peut avoir limité les effets bénéfiques du médicament et que la réduction de l'IMC chez ces patientes aurait pu améliorer leur sensibilité à l'insuline.

La metformine améliore également l'infertilité chez les femmes atteintes du SOPK lorsqu'elle est utilisée seule, en association avec le citrate de clomiphène ou en association avec des gonadotropines pour l'induction de l'ovulation. Des études non contrôlées ont indiqué une amélioration du taux des grossesses chez des femmes recevant la metformine, mais une seule étude avec répartition aléatoire et contrôle placebo de petite envergure a démontré une augmentation non significative du taux des grossesses avec la metformine comparativement au placebo (17,5 vs 5,3 %) ⁴⁷. L'association de la metformine et du citrate de clomiphène a entraîné un taux accru d'ovulation et de grossesses dans des études avec répartition aléatoire, comparativement au citrate de clomiphène seul chez des femmes non sélectionnées⁴⁸ et chez celles qui sont résistantes au clomiphène (67 % vs 24 %) ^{43,49,50}. Le traitement préalable avec la metformine améliore également les réponses à l'induction de l'ovulation par la stimulation avec la FSH exogène et améliore possiblement les résultats chez des femmes subissant une fécondation *in vitro* (FIV) avec un taux accru de fécondation et de grossesse⁵². Une étude récente a fourni une comparaison directe entre la metformine associée au citrate de clomiphène et l'induction de l'ovulation par la gonadotropine humaine de femmes ménopausées (hMG) chez des femmes résistantes au citrate de clomiphène. Elle n'a montré aucune différence dans les taux de grossesse, ce qui indique que le traitement séquentiel avec la metformine et le citrate de clomiphène peut être une option thérapeutique efficace pour l'induction de l'ovulation chez les femmes infertiles atteintes du SOPK⁵³.

En outre, la metformine s'est avérée utile chez des femmes non obèses atteintes du SOPK et a amélioré le taux des cycles menstruels et d'ovulation avec des taux sériques plus faibles de testostérone et d'insuline à jeun⁵⁴⁻⁵⁶. Il a été également démontré que l'association de metformine et de

flutamide augmente l'ovulation avec une sensibilité accrue à l'insuline et améliore les profils lipidiques et la redistribution de la masse grasse (perte sélective de la graisse abdominale) chez des femmes minces atteintes du SOPK^{57,58}. Une seule étude a examiné l'utilisation de la metformine et du citrate de clomiphène chez des femmes résistantes à la clomiphène et n'a montré aucune amélioration en ce qui concerne l'ovulation ou la grossesse⁵⁹. Cependant, cette étude était de faible envergure (n = 20) et strictement chinoise, et certains ont suggéré que ces patientes étaient peut-être particulièrement résistantes au traitement.

Les thiazolidinediones (TZD) dans le SOPK

Les TZD sensibilisent les tissus à l'action de l'insuline en se liant au récepteur nucléaire PPAR γ (récepteur gamma activé de la prolifération des peroxydases) et en augmentant le nombre de gènes responsables du métabolisme des lipides et du glucose. Des études initiales effectuées avec la troglitazone (elle n'est plus commercialisée en raison de son hépatotoxicité) ont montré une amélioration de la tolérance au glucose, de la sensibilité à l'insuline, des anomalies lipidiques et fibrinolytiques, de la fonction de reproduction, de l'hirsutisme, des taux réduits de testostérone libre (20 % - 40 %) et de la production d'androgènes surrénaliens (DHEA-S) chez des femmes atteintes du SOPK⁶⁰⁻⁶³. Les TZD actuellement commercialisées – la pioglitazone et la rosiglitazone – ont été étudiées chez des femmes atteintes du SOPK. La pioglitazone améliore l'acné et l'hirsutisme, les cycles menstruels, la sensibilité à l'insuline, les profils lipidiques et le taux d'androgènes, un effet plus prononcé étant observé chez les femmes hyperinsulinémiques par rapport aux femmes normoinsulinémiques⁶⁴. Le traitement avec la rosiglitazone est également efficace pour induire l'ovulation spontanée (33 %) et l'ovulation induite par le citrate de clomiphène (77 %) chez les femmes résistantes à la clomiphène à des taux similaires à ceux obtenus avec la metformine^{43,65}.

Innocuité des sensibilisateurs à l'insuline et grossesse

On notera que la metformine est un agent de la catégorie B en ce qui concerne la grossesse (aucune preuve de toxicité fœtale ou de tératogénicité). Cependant, son utilisation continue pendant la grossesse demeure controversée⁶⁶. Bien que des études rétrospectives aient suggéré que le traitement continu avec la metformine entraînait une réduction du taux d'avortements durant le premier trimestre, les données prospectives n'appuient pas cette conclusion. En revanche, les TZD sont des médicaments de la catégorie C (tératogénicité dans des études chez l'animal) et il est conseillé de faire preuve d'une extrême prudence dans les études chez les êtres humains et l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse.

Les sensibilisateurs à l'insuline et la modification du risque cardiovasculaire

Il existe des données indiquant que chez les sujets atteints de diabète, la metformine joue possiblement un

rôle cardioprotecteur, comme on l'a constaté dans l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)⁶⁷, dans laquelle la metformine a davantage réduit le risque de coronaropathie que l'insuline ou les sulfonylurées. Chez les femmes atteintes du SOPK, la metformine a réduit le taux d'insuline à jeun. Elle a augmenté le taux de HDL, a réduit le taux de LDL et a diminué le taux d'acides gras libres^{40,47,68,69}. Des études sur les TZD chez des femmes atteintes du SOPK ont également démontré une diminution du taux d'insuline, une amélioration des profils lipidiques et récemment, l'inversion de la dysfonction endothéliale caractérisée par l'absence de réponse vasodilatatrice normale des artères^{64,70}. Étant donné le risque cardiovasculaire accru potentiel dans ce groupe à haut risque, la metformine et les TZD peuvent avoir des effets bénéfiques en ce qui concerne la modification des facteurs de risque cardiovasculaire et l'évolution à long terme.

Controverses concernant les contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux sont fréquemment utilisés chez les femmes atteintes du SOPK, étant donné qu'ils permettent d'améliorer la régularité des cycles menstruels, offrant une protection potentielle contre le cancer de l'endomètre, augmentant le taux de protéine porteuse des stéroïdes sexuels, réduisant le taux de testostérone libre et améliorant l'hirsutisme. Cependant, les contraceptifs oraux ont été associés à une diminution de la sensibilité à l'insuline chez des femmes atteintes du SOPK⁶⁸. À mesure que les informations relatives aux séquelles à long terme causées par la RI augmentent, l'utilisation des contraceptifs oraux est de plus en plus remise en question⁷¹. Des études ont montré un risque relatif allant jusqu'à 1,6 de développer le diabète chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux à faible dose sur une période de 4 ans⁷². Une méta-analyse d'études cas-témoins examinant le risque d'infarctus du myocarde et d'accident ischémique cérébral associé à l'utilisation de contraceptifs oraux à faible dose a révélé une probabilité > 2 dans les deux cas⁷³. Le SOPK est associé à un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaire et par conséquent, on craint de plus en plus que l'utilisation des contraceptifs oraux puisse augmenter davantage le risque chez une population déjà sensible. Lorsqu'on examine les risques à long terme, tels que le cancer de l'endomètre, un pourcentage important de femmes atteintes du SOPK peut parvenir à une régularité menstruelle et une ovulation significativement plus importantes avec la metformine. Par conséquent, il peut être nécessaire de réévaluer le rôle des contraceptifs oraux en tant que traitement de première ligne pour la protection de l'endomètre chez ces femmes.

Conclusion

En résumé, le SOPK est une affection fréquente chez les femmes qui a des conséquences à court terme, telles que l'hirsutisme et l'infertilité, et des conséquences métaboliques à long terme, telles que l'apparition de facteurs de risque cardiaque multiples. La résistance à l'insuline contribue à l'apparition de nombreuses caractéristiques du syndrome métabolique

dans cette population, comprenant une incidence accrue d'obésité, de diabète, de réduction de la tolérance au glucose, de dyslipidémie, d'hypertension et de coronaropathie. Le rôle de la résistance à l'insuline est également démontré par les effets bénéfiques des sensibilisateurs à l'insuline, tels que la metformine et les TZD, qui se sont avérés améliorer la fertilité et modifier potentiellement les facteurs de risque cardiovasculaire dans cette population. Traditionnellement, le traitement dans cette population était adapté aux symptômes des patients. Cependant, la reconnaissance et la modification précoces des processus métaboliques potentiels continuent de jouer un rôle de plus en plus important. Ainsi, pour traiter les femmes atteintes du SOPK, l'introduction d'un sensibilisateur à l'insuline, tel que la metformine, comme élément standard du traitement peut être la stratégie thérapeutique de choix.

Le Dr Shelly Bhayana est un boursier chargé de cours en endocrinologie et métabolisme à l'Université de Toronto.

Références

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181.
3. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401-419.
4. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the south-eastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
5. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Auyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-491.
6. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Frank S. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-872.
7. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(1):83-9.
8. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2317-23.
9. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327(3):157-62.
10. Fassnacht M, Schlenz N, Schneider SB, Wudy SA, Allolio B, Arlt W. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: Increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2760-6.
11. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
12. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1114-1118.
13. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:904-910.
14. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor 1 and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-739.
15. Marx T, Mehta A. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long-term. *Clev Clin J Med* 2003;70(1):31-45.
16. Faulds G, Ryden M, Ek I, Wahrenberg H, Arner P. Mechanisms behind lipolytic catecholamine resistance of subcutaneous fat cells in the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2269-2273.
17. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
18. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably, the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897-1899.
19. Talbott E, Clerici A, Berga SL, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-422.
20. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1017-23.
21. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607-613.
22. Diamanti-Kandaraki E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4666-4673.
23. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:511-516.
24. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2453-2455.
25. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-1415.
26. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:576-580.
27. Dereli D, Ozgen G, Buyukkececi F, Guney E, Yilmaz C. Platelet dysfunction in lean women with polycystic ovary syndrome and association with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2263-8.
28. Talbott EO, Guzik DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(11):2414-21.
29. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2563-2568.
30. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):595-600.
31. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):517-20.
32. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000;3(2):101-105.
33. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(23):10619-23.
34. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96(2):801-10.
35. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:295-308.
36. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2031-6.
37. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2128-33.
38. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997;349(9057):986-90.
39. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2134-8.
40. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):139-46.
41. Mansfield R, Galea R, Brinca M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003;79(4):956-62.
42. Haas D, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(3):469-481.
43. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(1):1-13.
44. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):785-93.
45. Baillargeon JP, Luomo MJ, Nestler JE. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(2):325-40.
46. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003;361(9372):1894-901.
47. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):569-74.

48. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(26):1876-80.
49. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001;75(2):310-5.
50. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(1):101-6.
51. De Leo V, La Marca A. Metformin and FSH for induction of ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002;17(9):2481-2.
52. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Impact of metformin therapy on ovarian stimulation and outcome in 'coasted' patients with polycystic ovary syndrome undergoing in-vitro fertilization. *Reprod Biomed Online* 2002;5(2):112-6.
53. George SS, George K, Irwin C, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2003;18(2):299-304.
54. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3595-8.
55. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4075-9.
56. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):148-56.
57. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2870-74.
58. Ibanez L, Ong K, Ferrer A, Amin R, Dunger D, De Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2600-6.
59. Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16(8):1625-31.
60. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3299-306.
61. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2108-16.
62. Azziz R, Ehrmann DA, Legro RS, et al; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1626-32.
63. Azziz R, Ehrmann DA, Legro RS, Fereshtehian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone decreases adrenal androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(4):932-7.
64. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003 Jun;18(6):1210-8.
65. Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, Haas D, Ke RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(3):562-6.
66. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 pregnancies. *Diabet Med* 2000;17:507-511.
67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
68. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3161-8.
69. Lord J, Flight I, Norman R. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD003053.
70. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):576-80.
71. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1927-32.
72. Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among US women. *Diabetes Care* 1997;20:330-335.
73. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(2):325-340.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

La dysfonction plaquettaire chez les femmes minces atteintes du syndrome des ovaires polykystiques et son association avec la sensibilité à l'insuline.

DERELI D, OZGEN G, BUYUKKECECI F, GUNEY E, YILMAZ C. UCKUYULAR/IRMI, TURQUIE

La dysfonction plaquettaire et son association avec la résistance à l'insuline et/ou l'hyperandrogénie ont été évaluées chez 50 femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), chez 50 femmes atteintes d'hyperplasie surrénale congénitale non classique (HSC-NC) et chez 30 femmes dans le groupe témoin. L'agrégation plaquettaire induite par des agonistes a été mesurée. Chez les femmes atteintes du SOPK, le taux d'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ($77,4 \pm 3,3$ vs $67,3 \pm 2,8$), le collagène ($79,7 \pm 1,8$ vs $69,1 \pm 3,9$) et l'épinéphrine ($84,7 \pm 2,6$ vs $67,8 \pm 3,8$) était significativement plus élevé comparativement avec les témoins. Cependant, l'agrégation plaquettaire chez les femmes atteintes d'HSC-NC en raison de l'ADP ($68,2 \pm 4,22$), du collagène ($69,5 \pm 5,4$) ou de l'épinéphrine ($68,6 \pm 4,3$) était similaire à celle notée dans le groupe témoin. On a noté une corrélation négative entre l'agrégation induite par les agonistes et la sensibilité à l'insuline chez les femmes atteintes du SOPK. Ces corrélations sont également apparues significatives après que l'on ait exclus les taux d'androgènes avec les analyses de covariance. Ces analyses de covariance ont été effectuées, car les taux sériques d'androgènes peuvent influencer sur la fonction plaquettaire. On n'a pas observé de corrélations significatives entre les taux d'androgène et l'agrégation plaquettaire induite par les agonistes chez les femmes atteintes d'HSC-NC. Nous concluons que la dysfonction plaquettaire peut être une raison importante de maladies cardiovasculaires éventuelles chez les femmes atteintes du SOPK.

J Clin Endocrinol Metab 2003;88(5):2263-8.

Réunions scientifiques à venir

3-5 novembre 2003

194th Society for Endocrinology Meeting

London, England

Renseignements : Society for Endocrinology

Tél : 44 0-1-454-642-210

Fax : 44 0 1 454-642-222

Courriel : conferences@endocrinology.org

21-22 novembre 2003

1st Annual World Congress on the Insulin resistance syndrome

Los Angeles, CA

Renseignements : Tél : 818 342-1889

Fax : 818-342-1538

Courriel : insulinresistance@pacbell.net

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma