

Le syndrome des ovaires polykystiques : quoi de neuf ?



L. BRAKNI,
Service d'Endocrinologie,
Hôpital Central de l'Armée Mohamed Seghir Nekkache, Ain Naâdja, Alger.

Résumé

Le syndrome des ovaires polykystiques (PCOS) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente atteignant 8 à 15% des femmes en âge de procréer. Elle représente la cause de plus de 70% des cas des infertilités dues à un trouble de l'ovulation. Il associe en général une hyperandrogénie clinique ou biologique, une anovulation chronique, une hyperinsulinémie, une insulino-résistance et une dyslipidémie. Depuis le consensus de Rotterdam en 2003, les nouvelles recommandations de 2018 prennent en compte pour le diagnostic du PCOS deux des trois critères : la présence d'une hyperandrogénie et ou un trouble des règles avec anovulation et ou l'aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie (plus de 20 follicules pré-antraux par ovaire). L'hypothèse physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques semble être une anomalie intrinsèque à la stéroïdogénèse au niveau des cellules thécales, influencée par l'environnement, l'insuline, le surpoids. Il s'agirait d'une maladie multigénique et environnementale. De nouvelles théories s'accordent sur le rôle et l'expression accrue des neurokinines B et des kisspeptines dans le liquide folliculaire, du microbiote altéré et des dérèglements endocriniens qui s'opèrent au niveau du cerveau foetal.

>>> Mots-clés :

Ovaires polykystiques, neurokinine B, kisspeptine, microbiote

Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) affecte 8 à 15% des femmes en âge de procréer avec des repercussions variées :

- Des problèmes d'ordre psychologique : anxiété, dépression, détérioration de l'image corporelle,
- Des problèmes d'ordre gynécologique : cycle irrégulier

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine pathology affecting up to 8 at 15% of women of reproductive age. It is the cause of more than 70% of cases of infertility due to an ovulation disorder. It generally associates clinical or biological hyperandrogenism and chronic anovulation with hyperinsulinemia, insulin resistance and dyslipidaemia. Since the Rotterdam consensus in 2003 the new recommendations of 2018 take into account for the diagnosis of PCOS two of the three criteria: the presence of hyperandrogenism and/or a menstrual disorder with anovulation and/or the appearance of polycystic ovaries on ultrasound (more than 20 pre-antral follicles per ovary). The pathophysiological hypothesis of polycystic ovary syndrome seems to be an anomaly intrinsic to steroidogenesis in thecal cells, influenced by the environment, insulin, overweight. It is believed to be a multigene and environmental disease. New theories agree on the role and increased expression of neurokinin B and kiss peptin in follicular fluid, altered microbiota and endocrine disruption in the foetal brain.

>>> Key-words :

Polycystic ovaries, neurokinin B, kiss peptin, microbiota.

ou absent, hirsutisme, infertilité, grossesses à risques,

- Des désordres d'ordre métabolique : insulino-résistance, prédiabète, diabète de type 2, risques cardio-vasculaires, obésité,

C'est l'une des principales causes de l'infertilité chez la femme. A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique.

Mais les recherches en cours pourraient changer la donne en améliorant la compréhension encore imparfaite des mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette maladie afin de développer de nouveaux traitements.

Qu'y a-t-il alors de neuf pour la pratique clinique et la physiopathologie du SOPK ?

Critères diagnostiques et définitions

1. Définition du syndrome d'ovaire polykystique

Des nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome d'ovaire polykystique (SOPK) ont été élaborées par un panel international multidisciplinaire lors du congrès de l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) en juillet 2018, les spécialistes ont repris les critères de ROTTERDAM en 2003 avec quelques nouvelles nuances :

Deux des trois critères suivants doivent être présents pour définir le syndrome d'ovaire polykystique :

a. Troubles des règles (spanioménorrhée, dysovulation ou troubles des règles associés à une anovulation)

b. Hyperandrogénie clinique (hirsutisme), ou biologique, établie sur :

- dosages de la testostérone libre (dosages par chromatographie-spectrométrie de masse)
- dosage de l'androsténone et du sulfate de DHEA.

c. Échographie endovaginale

- elle n'est pas requise chez les adolescentes, lorsque les critères cliniques et biologiques sont présents,
- chez les adultes, l'échographie pelvienne endovaginale est requise chez les patientes présentant une anomalie de l'ovulation ou une infertilité.

L'échographie doit mesurer l'endomètre et rechercher toute autre pathologie ovarienne pouvant être source d'infertilité.

- les données échographiques retrouvent des ovaires augmentés de volume (supérieur ou égal à 10 ml) et la présence de plus de 20 follicules pré-antraux par ovaire (le seuil était fixé à 12 dans les critères diagnostiques de Rotterdam en 2003).
- Le dosage de l'hormone antimüllérienne n'est pas pour l'instant un critère reconnu faisant partie du syndrome de l'ovaire polykystique.
- L'insulinorésistance est reconnue comme un élément clé dans un proche futur pour le diagnostic, la prise en charge du SOPK et des risques de diabète mais en pratique courante la recherche de l'insulinorésistance reste à être précisée et déterminée sur le plan biologique.

Les femmes présentant un SOPK doivent être surveillées en termes de BMI, de risques cardio-vasculaires (surveillance tensionnelle et cardiaque, vérifier le profil de cholestérol), de risques de diabète, et de diabète gestationnel.

Avant de poser le diagnostic du SOPK, il est important d'exclure systématiquement l'hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme non classique, l'hyperprolactinémie et les dysthyroïdies.

2. Physiopathologie

La physiopathologie des ovaires polykystiques est plurifactorielle. De nouvelles théories s'accordent sur le fait que l'hyperandrogénie ovarienne intrinsèque, modulée par des facteurs hormonaux tels que la LH ou l'insuline sur un ovaire génétiquement prédisposé, est la clé du trouble de la folliculogénèse ovarienne.

Plusieurs gènes candidats sont impliqués dans la sécrétion ovarienne excessive d'androgènes et une résistance à l'insuline (le gène CYP 17, le gène CYP 11 a, le gène CYP 21, le gène de la SHBG, le gène du récepteur de l'insuline, le gène de l'insuline).

- Expression accrue des neurokinine B et kisspeptine dans le liquide folliculaire : pathogenèse potentielle du syndrome des ovaires polykystiques.

Une étude récente menée par la clinique IVI SEVILLE et en collaboration avec l'Instituto de Investigaciones Químicas (l'Institut de Recherche Chimique en Espagne, rattaché au Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique Espagnole), met en avant de nouvelles données sur les causes éventuelles du syndrome des ovaires polykystiques.

L'équipe de recherche a analysé les niveaux d'expression des protéines neurokinine B et kisspeptine, ainsi que leurs récepteurs dans le liquide folliculaire.

Les kisspeptines et les tachykinines, en particulier la neurokinine B (NKB), sont des régulateurs essentiels de l'axe hormonal reproducteur, et jouent un rôle clé dans la modulation de la sécrétion de GnRH et de la libération de gonadotrophines.

Leur présence observée dans le liquide folliculaire des patientes avec SOPK a permis de conclure qu'ils pouvaient contribuer à un développement folliculaire anormal et aux problèmes d'anovulation observés chez ces patientes comparativement aux patientes sans SOPK. Cela pourrait être un facteur génétique impliqué dans l'apparition de la maladie.

Cette découverte est un premier pas vers la conception d'un nouveau traitement qui permettrait de corriger la symptomatologie de cette maladie.

• Rôle des bactéries dans la pathogénèse du SOPK

Une étude scientifique de l'équipe de l'hôpital pour enfants du Colorado, qui a suivi 58 adolescentes en

surpoids, a conclu que l'altération du microbiote intestinal jouerait un rôle dans le développement du syndrome des ovaires polykystiques.

Les analyses ont permis de découvrir que parmi celles qui souffraient d'un syndrome des ovaires polykystiques avaient plus de bactéries "malsaines" dans leurs selles. Par ailleurs, ce microbiote altéré, provenant le plus souvent d'une mauvaise alimentation, est lié à des concentrations plus élevées de testostérone chez ces adolescentes obèses avec SOPK et des marqueurs de complications métaboliques comme une pression artérielle plus élevée, une inflammation du foie et des triglycérides plasmatiques.

• Les enjeux de la recherche

Les chercheurs espèrent parvenir à développer de nouveaux traitements qui permettraient de résoudre toutes les complications à la fois, en s'attaquant à la cause du problème et non à chacun des symptômes du SOPK séparément.

Pour cela, ils s'intéressent aux dérèglements endocriniens qui s'opèrent au niveau du cerveau : de plus en plus de données indiquent en effet que c'est à ce niveau que se situerait la clé du problème.

Il a été décrit qu'une surexposition intra-utérine à l'hormone antimüllérienne (AMH) d'origine maternelle, produite en quantité relativement importante au cours de la grossesse chez les femmes atteintes de SOPK, pourrait induire des anomalies de développement du cerveau par hypersécrétion de GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone).

Or la GnRH est une hormone qui contrôle la sécrétion de LH au niveau du cerveau, elle-même impliquée dans la production d'androgènes. Ces problèmes développementaux pourraient être médiés par un excès de testostérone chez la mère, résultant de la surproduction d'AMH qui inhibe la conversion de testostérone en œstradiol.

En étudiant les anomalies de production de la GnRH et son impact sur la sécrétion de LH et FSH, puis sur le contrôle du cycle ovarien, des essais précliniques ont d'ores et déjà permis de tester le rôle des antagonistes des récepteurs au GnRH, avec des résultats prometteurs dans la prise en charge de l'infertilité liée au SOPK.

Aussi, les problèmes métaboliques pourraient être la conséquence d'anomalies du développement cérébral in utero. Le SOPK étant en outre associé à un risque de dépression, le lien avec cette autre comorbidité est également exploré.

Conclusion

Le syndrome des ovaires polykystiques est le dérèglement ovarien le plus fréquent chez la femme avant la

ménopause. Il associe en général une hyperandrogénie, une anovulation chronique à une hyperinsulinémie, une insulino-résistance et une dyslipidémie.

L'hypothèse physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques semble être une anomalie intrinsèque à la stéroïdogénèse au niveau des cellules thécales, influencée par l'environnement, l'insuline, le surpoids. Il s'agirait d'une maladie multigénique et environnementale. Son diagnostic s'appuie sur la clinique, la biologie et sur l'imagerie en particulier l'échographie.

La prise en charge de ce syndrome vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie et à corriger les facteurs de risques cardiovasculaires, respiratoires et gynécologiques. Des travaux actuels s'orientent vers des troubles développementaux in utero qui expliqueraient la transmission de la maladie à la descendance en l'absence de marqueurs génétiques évidents.

Les chercheurs tentent aussi de comprendre le lien entre SOPK et troubles métaboliques, pour enrayer le continuum observé chez les patientes et espèrent enfin parvenir à développer de nouveaux traitements qui permettraient de résoudre toutes les complications à la fois, en s'attaquant à la cause du problème et non à chacun des symptômes séparément.

Date de soumission

18 Juillet 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018;33(9):1602-18.
2. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *Research* 2019, 8 (F1000 Faculty Rev):565
3. PCOS consensus. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2004; 19:41-47.
4. Wang R, Mol BW: The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod*. 2017; 32(2): 261-4
5. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front Physiol*. 2016 ;7: 124.
6. P. Amato, J.L. Simpson. Génétique du syndrome des ovaires polykystiques. *La revue Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004, 18: 707-18.
7. Urbaneck M, Legro R, Driscoll D, Azziz R, Ehrmann D, Norman R, Stauss III, Spielman R, Dunaif A. 37 candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8573-8
8. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Alvero R, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2014;101(1):258269.
9. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril*. Oct 2010;94(5):18051811
10. Ramezani F, Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Jalali S, Moini A. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone. *Reprod BioMed Online*. 2016; 32:503-12.