

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**



ANNEE 2006

N° 135/A

TITRE : Intérêt du dépistage des anomalies du gène
CYP 21 chez la femme présentant un syndrome
des ovaires polykystiques.

**THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

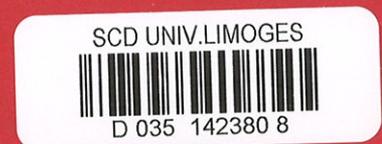
Discipline : **ENDOCRINOLOGIE**

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
par**

Anne DRUTEL

Née le 27 décembre 1977 à Paris (9^{ème})

Le 4 OCTOBRE 2006



Directeur de thèse : Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

JURY

Président : Madame le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX
Juges : Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT
Monsieur le Professeur Yves AUBARD
Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

TITRES DES PROFESSEURS POUR LA REDACTION DES DEDICACES

PROFESSEUR DES UNIVERSITES de ou d'... + mention des titres dans l'ordre dans lequel ils apparaissent ci-dessous:

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE PROFESSEUR DES UNIVERSITES
ADENIS Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE OPHTALMOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
ALAIN Luc	CHIRURGIE INFANTILE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE PROFESSEUR DES UNIVERSITES CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BERTIN Philippe	DOCTEUR EN MEDECINE DOCTEUR ES SCIENCES RHUMATOLOGUE DES HOPITAUX THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE DOYEN HONORAIRE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistiques et Informatique Médicale BIOLOGISTE DES HOPITAUX DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES DOCTEUR EN BIOLOGIE HUMAINE: MATHEMATIQUES ET STATISTIQUES LAUREAT DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE
CHAPOT René	RADIOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	CANCEROLOGIE RADIOTHERAPIE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
CLEMENT Jean-Pierre	PROFESSEUR DES UNIVERSITES. PSYCHIATRIE D'ADULTES PSYCHIATRE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE CHEF DE SERVICE

COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
CORNU Elisabeth	PROFESSEUR DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
DANTOINE Thierry	MEDECINE INTERNE GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DENIS François	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DESCOTTES Bernard	CHIRURGIE DIGESTIVE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
DUMAS Michel	NEUROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
DUPUY Jean-Paul	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE ELECTRORADIOLOGISTE DES HOPITAUX
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ANESTHESIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
GAROUX Roger	PEDOPSYCHIATRIE PSYCHIATRE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE CLINIQUE PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
LACROIX Philippe	PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE

LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
LEROUX-ROBERT Claude	NEPHROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DES HOPITAUX
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE PEDIATRE DES HOPITAUX
MABIT Christian	ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
MARQUET Pierre	PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER PHARMACOLOGIE
MAUBON Antoine	PROFESSEUR DES UNIVERSITES RADIOLOGIE CHEF DE SERVICE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert	PHYSIOLOGIE BIOLOGISTE DES HOPITAUX
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE MEDECIN DES HOPITAUX
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE NEUROCHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIE REANIMATION CHIRURGICALE MEDECIN DES HOPITAUX
PARAF François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX
PILLEGAND Bernard	HEPATOLOGIE-GASTRO-ENTEROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
PIVA Claude	MEDECINE LEGALE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
PREUX Pierre-Marie	PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE SANTE PUBLIQUE PRATICIEN HOSPITALIER
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE PRATICIEN HOSPITALIER
SAUVAGE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
STURTZ Franck	PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE MALADIE METABOLIQUES MEDECINE DE LA REPRODUCTION PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE

VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
VALLEIX Denis	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
VANDROUX Jean-Claude	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, SANTE PUBLIQUE (EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE SANTE, PREVENTION) PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
VIDAL Elisabeth	MEDECINE INTERNE CHEF DE SERVICE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE MEDECIN DES HOPITAUX
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
YARDIN Catherine	Praticien Hospitalier CHEF DE SERVICE
BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

*A mon Maître et Président de thèse,
Madame le Professeur Archambeaud,*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

J'ai eu la chance de recevoir vos précieux enseignements.

Vous m'avez appris la rigueur et la conscience professionnelle dont un médecin doit faire preuve.

Je vous prie de croire en la haute estime que je vous porte et en l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon jury, à mes maîtres,

Madame le Professeur Teissier,

Je vous remercie pour vos enseignements et votre disponibilité.

Je souhaite faire preuve de la même approche diagnostique, et surtout de la même humanité que vous tout au long de mon exercice.

J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée.

Je vous prie de croire en mon immense reconnaissance et en mon profond respect.

Monsieur le Professeur Aubard,

La présence d'un gynécologue à ce jury m'honore. Votre discipline m'a toujours intéressée et a d'ailleurs compliqué mon choix de spécialité.

Soyez assuré de ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Monteil,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Votre accueil et votre bienveillance ont été un soutien durant ces quelques mois de collaboration.

Puisse cette thèse être l'expression de ma gratitude.

A l'ensemble des médecins du service de Médecine Interne B, pour leur accueil et leur aide, avec toute ma reconnaissance.

A ma famille, à mes amis,

A mes parents,

qui depuis toujours me portent, me supportent, m'encouragent, et me réconfortent. Je sais toujours où vous trouver si j'ai besoin de vous,

Je vous aime, Anne.

A ma grand-mère, à Marc, Caroline, Frédérique, Arnaud et les filles

(Emma, Julie, Marie, Valentine et Alice) avec lesquels j'ai toujours autant de bonheur à partager ces moments de complicité familiale. Je vous remercie de l'amour et du soutien sans faille que vous m'avez toujours apportés.

Mon affection est infinie.

A Roland, Josy, Annick, Jean, et tous les enfants,

Votre bienveillance et votre disponibilité totale ont été un précieux réconfort au cours de ces dernières années. Sachez que je ne l'oublierai jamais. Soyez toujours assurés de ma présence à vos côtés.

A mon petit Lou,

Depuis bientôt trois ans je te regarde t'endormir presque tous les soirs malgré les réprimandes de ton papa et les guides de pédagogie enfantine. Qu'importe, je ne serai jamais une maman parfaite. Par contre ce dont je suis sûre, c'est que même lorsque tu seras grand, tu seras toujours mon petit garçon. Je serai toujours là, discrète (j'espère) et bienveillante, si tu as besoin de moi.

Avec tout mon amour, maman.

A Moana,

Certains auteurs se sont penchés sur les petits tracassés de la vie de couple. Certaines de leurs réflexions m'ont fait sourire : « *Les femmes d'aujourd'hui comprennent tout, à l'exception de leur mari* » - Oscar Wilde, ou encore : « *Les hommes doivent être gentils, même avec leur femme* » - Alfred Capus.

La vie à tes côtés est parfois compliquée, souvent surprenante, mais toujours passionnante.

Si nous n'oublions pas « d'être indulgent l'un envers l'autre » (Paul Verlaine), je suis sûre que nous réaliserons ensemble les projets qui nous tiennent tant à cœur.

Avec tout mon amour, Anne.

A Marie-Agnès, Marie-Hélène, Dadou, Guilhem, Benoît, Sandrine, et tous les autres,

J'ai la chance d'avoir rencontré l'amitié comme peu de personnes la connaissent. Nous avons partagé ensemble des moments remplis de joie et parfois un peu plus tristes. Soyez toujours assurés de me trouver à vos côtés.

A tous ceux que j'ai oubliés malgré moi et que j'embrasse.

TABLE DES MATIERES

I.	<u>INTRODUCTION</u>	1
II.	<u>RAPPEL SUR LA SYNTHÈSE DES ANDROGENES</u>	4
III.	<u>GENERALITES SUR LE BLOC EN 21 HYDROXYLASE ET LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES</u>	8
A.	<u>BLOC ENZYMATIQUE CORTICO-SURRENALIEN EN 21 HYDROXYLASE</u>	8
1.	Généralités	8
2.	Physiopathologie et lésion du gène CYP 21	9
3.	Tableau clinique	12
4.	Tableau biologique	13
5.	Imagerie	15
6.	Conseil génétique et diagnostic antenatal en cas de bloc surrénalien en 21 hydroxylase	15
a.	<i>Intérêt de l'étude moléculaire dans les familles de déficit en 21 hydroxylase</i>	15
b.	<i>Dépistage des hétérozygotes et diagnostic prénatal chez un couple dont l'un des membres est atteint ou hétérozygote</i>	18
B.	<u>LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES</u>	19
1.	Présentation	19
2.	Aspects physiopathologiques	20
3.	Aspects cliniques	23
4.	Aspects biologiques	24
5.	Imagerie	26
6.	Synthèse : critères diagnostiques révisés du SOPK	27
IV.	<u>ETUDE DE CAS</u>	28
A.	<u>DESCRIPTIF DE L'ETUDE</u>	28
1.	Objectifs	28
2.	Matériels et méthodes	28
a.	<i>Population étudiée</i>	28
b.	<i>Type d'étude</i>	28
c.	<i>Critères d'inclusion</i>	29
d.	<i>Critères de non inclusion</i>	29

3.	Méthodologie	29
	a. Analyse du profil clinique	29
	b. Exploration endocrine	30
	c. Exploration moléculaire	32
	d. Exploration échographique	33
	e. Analyses statistiques	33
B.	<u>RESULTATS</u>	34
1.	Analyse descriptive de la population générale étudiée, (n=41)	34
	a. Aspects cliniques (n=41)	34
	b. Aspects biologiques	35
	c. Aspects échographiques	35
2.	Prévalence de la mutation du gène CYP 21 chez la femme OPK	36
3.	Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques entre les femmes OPK porteuses d'une mutation du gène CYP 21 et les femmes OPK indemnes de toute mutation	37
	a. OPK et forme non classique	37
	b. Comparaison des femmes hétérozygotes pour le gène CYP 21 et des femmes homozygotes saines	37
V.	<u>DISCUSSION</u>	41
A.	<u>DONNEES GENERALES CONCERNANT LA POPULATION ETUDIEE</u>	41
	1. Présentation clinique	41
	2. Données biologiques	42
	3. Données échographiques	43
B.	<u>ETUDE DES ANOMALIES DU GENE CYP 21 CHEZ LA FEMME OPK</u>	43
	1. SOPK et forme non classique	43
	2. SOPK et hétérozygotie CYP 21	52
	a. Prévalence de l'hétérozygotie chez la femme présentant des OPK ...	52
	b. Comparaison des femmes OPK hétérozygotes pour le gène CYP 21 et des femmes OPK indemnes de toute mutation	53
C.	<u>CONCLUSION DE L'ETUDE</u>	60
D.	<u>SYNTHESE - PROPOSITION DE CONDUITE A TENIR POUR LE DEPISTAGE DES ANOMALIES DU GENE CYP 21 CHEZ LA FEMME AYANT UN SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES</u>	61
VI.	<u>CONCLUSION</u>	62
VII.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	64

I. INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la plus fréquente des endocrinopathies chez la femme en âge de procréer. Il affecte 4 à 6 % de la population féminine et explique 75 % des hyperandrogénies. Il s'agit d'une entité hétérogène, extraordinairement complexe, dont il est très difficile d'avoir une description physiopathologique uniciste, bien que plus de 60 ans se soient écoulés depuis l'identification du syndrome par Stein - Levanthal. Le caractère héréditaire de cette affection est maintenant largement évoqué mais le gène n'est toujours pas identifié. Son diagnostic est rendu plus facile depuis la conférence de consensus de Rotterdam (*Rotterdam, 2004*).

Le bloc en 21 hydroxylase de révélation tardive, au contraire, est une affection à transmission autosomique récessive qui altère la synthèse du cortisol liée à la 21 hydroxylase, et qui aboutit à une accumulation de la 17 hydroxyprogestérone (17-OHP) n'autorisant que la voie de synthèse des androgènes. Il est donc responsable aussi d'une hyperandrogénie. Sa prévalence est approximativement 50 fois moins importante que celle du SOPK et il concerne 1 à 10 % des femmes hyperandrogéniques en âge de procréer. Classiquement, il suffit de doser la 17-OHP en base et après stimulation par le synacthène, pour poser ou exclure ce diagnostic.

Les sujets hétérozygotes pour le gène CYP 21 sont, par définition, porteurs d'un seul allèle muté codant pour la 21 hydroxylase. Contrairement au bloc à révélation tardive, il n'existe aucune corrélation évidente entre le phénotype et le génotype de ces patients, ni de « gold standard » permettant d'établir le diagnostic. Seul le séquençage du gène CYP 21, orienté par le

dosage du 21 désoxycortisol après stimulation par le synacthène, établit le diagnostic. D'après l'incidence de la forme classique, l'hétérozygotie pour une lésion sévère dans la population générale est de 1/50. L'identification d'une mutation sévère du gène CYP 21 chez tout sujet doit s'accompagner d'un conseil génétique car le risque d'avoir un enfant atteint d'une forme classique n'est pas négligeable.

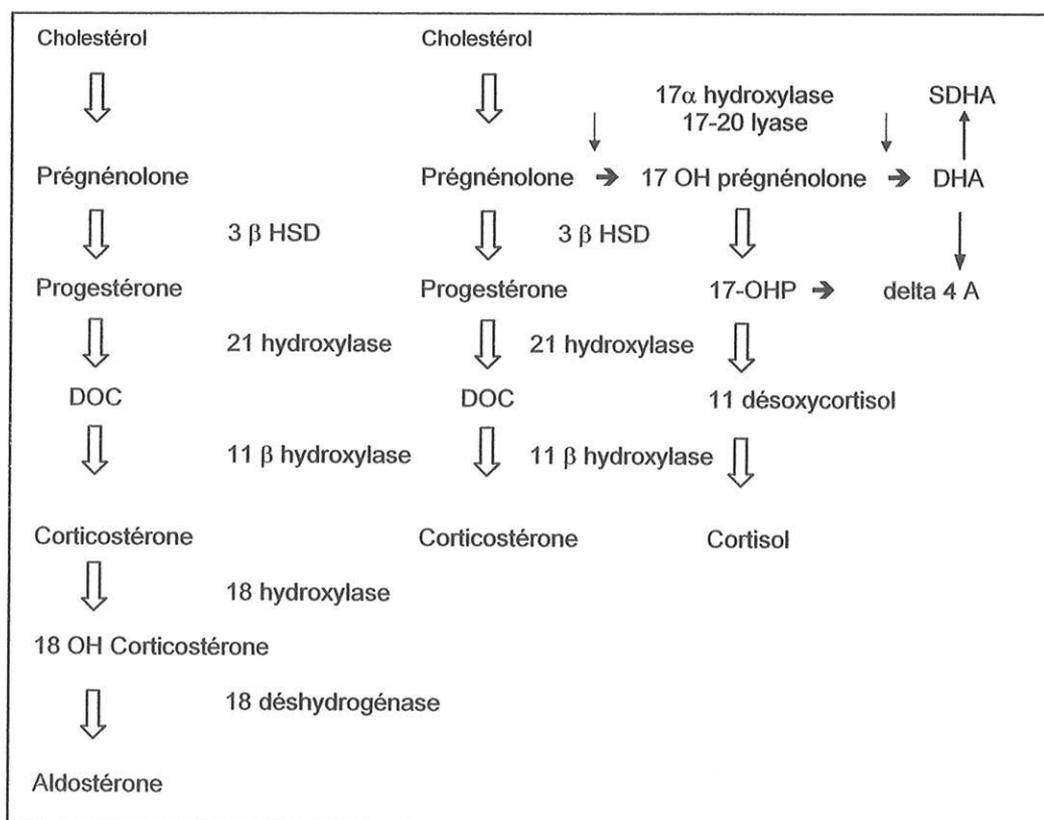
A l'heure actuelle, établir le diagnostic de SOPK oblige à répondre aux critères retenus par la conférence de consensus de mai 2003 à Rotterdam après avoir éliminé les différents diagnostics différentiels. Outre les tumeurs virilisantes de l'ovaire ou de la surrénale et le syndrome de Cushing, le principal diagnostic différentiel est le bloc en 21 hydroxylase de révélation tardive. En effet, comme nous le verrons à partir des données de la littérature, les similitudes entre les deux pathologies sont nombreuses, tant sur le plan clinique, que biologique ou échographique. Néanmoins, il ne nous semble pas satisfaisant de ne retenir entre le SOPK et le bloc en 21 hydroxylase qu'un simple lien associant un diagnostic principal à son diagnostic différentiel. Il n'est pas licite d'opposer les deux pathologies puisqu'elles semblent s'associer. Ainsi, confirmer ou exclure le diagnostic de bloc en 21 hydroxylase, en fonction du taux de 17-OHP en base et après stimulation par le test au synacthène est une étape indispensable mais qui semble insuffisante. Le but de notre travail est d'évaluer l'intérêt du séquençage du gène CYP 21 à partir de l'étude de patientes présentant des ovaires polykystiques et suivies dans le service d'Endocrinologie – Maladies Métaboliques du CHU de Limoges. Après avoir vérifié que la prévalence du bloc en 21 hydroxylase est accrue chez la

femme ayant des ovaires polykystiques, nous nous proposons de définir une stratégie diagnostique simple pour identifier ou exclure une lésion du gène codant pour la 21 hydroxylase (qu'il s'agisse d'une forme non classique ou d'un état hétérozygote). En effet, la mise en évidence de cette anomalie génétique nous paraît être un élément prépondérant dans la prise en charge des femmes ayant un SOPK avec désir de grossesse. Ceci doit permettre de leur proposer ainsi qu'à leur conjoint, un conseil génétique correct et de décider de la conduite à tenir en vue d'une grossesse ultérieure.

Après un rappel sur le syndrome des ovaires polykystiques et le bloc en 21 hydroxylase, l'étude de cas (objectifs et méthodologie) a été présentée. A partir de ce travail, une analyse descriptive de la femme OPK ayant été hospitalisée dans le service de Médecine Interne B du CHU de Limoges, et une comparaison entre les femmes OPK porteuses d'une anomalie du gène CYP 21 et celles indemnes de toute mutation ont été réalisées. Enfin, au cours de la discussion, nos résultats ont été confrontés à ceux qui ont été publiés dans la littérature, afin d'établir une stratégie diagnostique de dépistage des anomalies du gène CYP 21.

II. SYNTHÈSE DES ANDROGENES

Chez la femme, l'origine des androgènes circulants est double avec, d'une part, une synthèse et une sécrétion par l'ovaire et la surrénale, à partir du cholestérol (fig. 1), et d'autre part, une conversion périphérique par le foie et surtout les tissus cibles (la peau, le muscle) de précurseurs peu actifs en métabolites plus puissants. La figure 2 représente la voie accessoire de conversion de la 17 hydroxyprogestérone.



3 β HSD: 3 bêta hydroxydéshydrogénase
 17 OHP: 17 hydroxyprogestérone
 DHA: déhydroépiandrosterone
 SDHA: Sulfate de DHA
 DOC: 11 désoxycorticostérone
 Delta 4 A : delta 4 androsténédione

Figure 1 : Biosynthèse des stéroïdes à partir du cholestérol

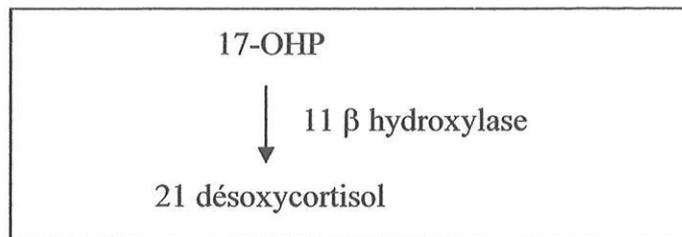


Figure 2 : *Voie accessoire de la conversion de la 17 hydroxyprogestérone.*

Les principaux androgènes circulants chez la femme sont la testostérone (T), la Δ 4 androsténédione (A), la déhydrotestostérone (DHT), la déhydroépiandrostérone (DHA) et son sulfate, le SDHA. Le SDHA est presque d'origine exclusivement surrénalienne, alors que la A est sécrétée à moitié par l'ovaire et à moitié par la surrénale. La T circulante provient pour 50 % de la conversion périphérique de précurseurs comme la A, le SDHA et la DHA, l'autre moitié étant sécrétée par l'ovaire et la surrénale en quantités égales. La DHT est presque entièrement formée en périphérie à partir de la T par l'intermédiaire de la 5 alfa réductase.

Les androgènes surrénaux sont produits à partir de la zone réticulée du cortex surrénalien, sous l'effet stimulant de l'adrenocorticotrophique hormone (ACTH), modulée par certains facteurs de croissance locaux (*Parker CR, 1997*). Les androgènes ovariens prennent leur origine dans les cellules théco-interstitielles de l'ovaire sous l'effet stimulant de l'hormone lutéinisante (LH) (*Erickson GH, 1997*). Certains facteurs de croissance ainsi que les inhibines, sont capables de moduler cette synthèse par effet autocrine et / ou paracrine (*Zachow RJ, 1997*). La figure 3 présente les principaux androgènes et leurs origines respectives.

<u>Δ 4 androsténédione</u>	=	50 % ovaires 50 % surrénales
<u>Testostérone</u>	=	50 % conversion tissu A, DHA, SDHA 25 % ovaires 25 % surrénales
<u>Dihydrotestostérone</u>	=	conversion tissulaire T sous l'influence de la 5 α réductase
<u>DHA</u>	=	80 % surrénales 20 % ovaires
<u>SDHA</u>	=	96 % surrénales 4 % ovaires
<u>17-OHP</u>	=	98 % surrénales 2 % ovaires (après l'ovulation)

Figure 3 : *Rappel physiologique : origine des androgènes circulants*

En pratique, le bilan biologique au cours de l'exploration d'une hyperandrogénie doit être réalisé :

1. en première partie de cycle ou après déclenchement des règles par une courte séquence de didrogestérone, 10 mg / jour, pendant sept jours, chez les patientes en aménorrhée ou oligospanioménorrhée ;
 2. entre 8h et 10h du matin,
- ceci afin d'éviter les erreurs dues aux fluctuations circadiennes et cycliques qui existent pour ces hormones.

En première intention, trois principaux androgènes sont à évaluer :

- La testostérone, reflet de la production ovarienne, surrénalienne ou mixte et par conversion.
- Le SDHA, reflet exclusivement surrénalien.

- La 17-OHP plasmatique qui représente le marqueur du bloc en 21 hydroxylase dans sa forme tardive.

D'autres dosages peuvent être envisagés selon l'orientation diagnostique :

- La delta 4 A, qui reflète plus directement que la testostérone l'excès de production ovarienne et/ou surrénalienne. Toutefois, ce stéroïde est sujet à plus de variations (circadiennes, menstruelles) que la T, ce qui peut rendre plus délicate l'interprétation du dosage.
- Les gonadotrophines (LH, FSH) sont des appoints intéressants dans le SOPK avec recherche notamment de l'inversion du rapport LH / FSH ou de l'hypertonie LH (bien que ces éléments ne fassent pas partie des critères permettant de retenir le diagnostic d'après la conférence de consensus de 2003).
- Le cortisol, permettant d'évaluer la fonction surrénalienne en cas de bloc enzymatique et d'éliminer un hypercorticisme.
- La prolactine est à doser en présence d'une galactorrhée, fréquemment associée à une hyperandrogénie. On évoque son élévation modérée, d'origine fonctionnelle, dans 30 % des cas de SOPK (*Dewailly D, 1999*).

III. GENERALITES SUR LE BLOC EN 21 HYDROXYLASE ET LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

A. Bloc enzymatique corticosurrénalien en 21 hydroxylase

1. Généralités

Le déficit en 21 hydroxylase est une maladie génétique transmise sur un mode autosomique récessif. Il s'agit du déficit de la stéroïdogénèse le plus fréquent puisqu'il est responsable de 95 % des cas d'hyperplasie congénitale des surrénales. Il est dû à des lésions du gène CYP 21. En France, sa recherche systématique dans une population de 400 femmes hirsutes a révélé une prévalence de 6 % (*Kuttenn F, 1985*). Ce chiffre est très variable d'une série à l'autre, en fonction de facteurs ethniques, géographiques et de différents biais de recrutement. Cette maladie héréditaire se manifeste par deux formes cliniques : la « **forme classique** » et la « **forme non classique** » ou de révélation tardive. Il existe une très bonne corrélation entre le phénotype et le génotype, c'est-à-dire que la présentation phénotypique est déterminée par l'activité enzymatique restante, elle-même déterminée par le type de mutation. Ainsi, la gravité du phénotype est déterminée par l'allèle qui possède la mutation la moins sévère. Dans la forme non classique, une mutation modérée est présente sur au moins un des deux allèles, tandis que dans la forme classique les deux allèles portent une lésion sévère. Les sujets hétérozygotes

quant à eux ne sont pas atteints, mais sont porteurs d'une lésion sur l'un des deux allèles et sont donc susceptibles de la transmettre à leur descendance.

2. Physiopathologie et lésion du gène CYP 21

L'hyperplasie congénitale des surrénales, par déficit en 21 hydroxylase, est due à une atteinte du gène codant pour le cytochrome P450 C21 (CYP 21). Ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 6, dans la région HLA du complexe majeur d'histocompatibilité. Il existe en fait deux gènes très proches, présentant une très forte homologie : le gène CYP 21 B qui code effectivement pour l'enzyme, et un pseudo-gène CYP 21 A, non fonctionnel. Cette structure particulière a pour conséquence de favoriser la survenue des mutations et de compliquer l'analyse moléculaire. Une stratégie d'exploration fiable basée sur une amplification spécifique du gène CYP 21 par méthode PCR, suivie du séquençage du gène, a donc été mise au point. En première intention l'exploration des trois quarts du gène avec recherche notamment des mutations les plus fréquentes est réalisée puis, si cela est nécessaire, l'exploration de la totalité du gène est conduite depuis la région 5' régulatrice jusqu'à la fin de la partie codante (*Tardy V, 2004*).

Dans la majorité des cas (environ 80%), les lésions du gène CYP 21 sont des mutations ponctuelles (*White PC, 1994*) (*Morel Y, 2003*). Une quinzaine de mutations ponctuelles, dont la sévérité a été déterminée par des études in vitro, est décrite dans la littérature (figure 1). Ces mutations sont responsables soit d'une abolition totale de l'activité 21 hydroxylase, soit d'une

diminution plus ou moins importante de cette activité expliquant les variants phénotypiques. On estime l'activité résiduelle autour de 1 % pour la mutation associée à la forme virilisante pure alors qu'elle serait entre 30 et 50 % dans le cas des mutations associées à la forme non classique (Tardy V, 2004).

A côté de ces mutations ponctuelles, il existe de larges lésions qui abolissent l'activité 21 hydroxylase (20 % des cas). Ces larges réarrangements se répartissent en délétions du gène CYP 21 et conversions du gène CYP 21 B en son pseudogène CYP 21 A.

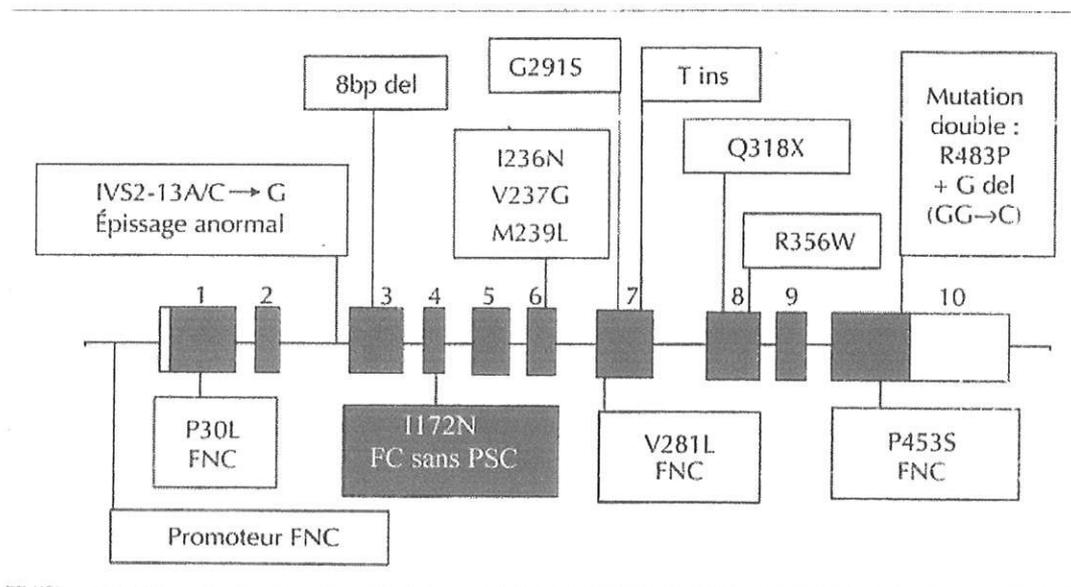


Figure 1 : Mutations ponctuelles du gène CYP 21 responsables d'un déficit en 21 hydroxylase.

La figure représente les 10 exons (rectangles noirs) et les 9 introns du gène CYP 21. Chacune des mutations est positionnée sur le gène et décrite dans un rectangle : les numéros correspondent au codon qui est le siège de cette mutation, les acides aminés sont représentés par une lettre ; la forme clinique indiquée correspond soit à celle d'un patient homozygote pour cette mutation, soit à celle déduite par des études de transfection in vitro. Toutes les délétions qui s'accompagnent d'un arrêt prématuré de lecture soit par délétions de base soit par l'apparition d'un codon de terminaison (stop) sont associées à une forme classique avec perte de sel clinique (FC avec PSC). FNC : forme non classique.

Dans la forme classique, comme nous l'avons précisé en introduction, les deux allèles sont porteurs d'une lésion sévère (*Forest MG, 1992*).

Dans la forme non classique, il s'agit le plus souvent de la mutation ponctuelle V 281 L (60 % des cas) (*Yarman S, 2004*), vis-à-vis de laquelle les patientes sont soit homozygotes (deux allèles), soit hétérozygotes (un allèle). Dans ce dernier cas, l'autre allèle est alors porteur d'une autre mutation modérée ou d'une mutation plus invalidante (hétérozygotie composite), mais non exprimée car partiellement compensée par la mutation V 281 L qui laisse persister environ 50 % de l'activité 21 hydroxylase. Dès lors, le défaut de sécrétion du cortisol est ici très relatif et la sécrétion de l'aldostérone n'est pas affectée. Il en résulte une hypersécrétion modérée d'ACTH, responsable de façon très inconstante, d'une hyperplasie des surrénales. En fait l'accumulation de 17-OHP, précurseur stéroïdien situé immédiatement en amont de la 21 hydroxylase sur la voie de synthèse du cortisol, résulterait plus d'une anomalie de la cinétique de l'enzyme que de l'hyperstimulation par l'ACTH (*Dewailly D, 1997*). Quoiqu'il en soit, la voie des androgènes étant ouverte, l'excès de production de 17-OHP est directement responsable d'une hypersécrétion de delta 4 androsténédione (*Dewailly D, 1999*), (*Tardy V, 2004*). La figure 2 regroupe l'ensemble des formes cliniques et les mutations qui leur sont associées.

Forme classique	2 allèles mutés chacun étant porteur d'une mutation sévère	
Forme non classique	2 allèles mutés avec au moins une mutation modérée sur l'un des allèles	
	Homozygote	Mutation modérée identique sur les deux allèles
	Hétérozygote composite	2 mutations modérées distinctes, portées chacune par l'un des deux allèles
		1 mutation modérée sur un allèle et une mutation sévère sur l'autre
Hémizygote	1 mutation modérée sur un allèle et une large délétion génique sur l'autre	
Hétérozygote	Un seul allèle muté, l'autre étant sain. La mutation peut être sévère ou modérée.	

Figure 2 : *Dénomination des formes cliniques et type de mutations qui leur sont associées.*

3. Tableau clinique

La forme classique, dont l'incidence est approximativement de une naissance sur 15000, bénéficie d'un dépistage néonatal actuellement généralisé en France. Elle est caractérisée par l'existence d'une ambiguïté sexuelle chez les petites filles et par la survenue d'une perte de sel clinique ou biologique dans les deux sexes. Par définition, cette forme classique du bloc en 21 hydroxylase n'est pas concernée par notre travail.

La forme non classique, lorsqu'elle est symptomatique, se manifeste par des signes liés à l'hyperandrogénie (pilosité pubienne, pseudo-puberté

précoce dans l'enfance, hirsutisme, dysménorrhée, stérilité). Elle est caractérisée par une absence d'ambiguïté sexuelle. Au plus, une hypertrophie clitoridienne peut être retrouvée. Ces signes d'appel, reflets d'une hyperandrogénie, sont peu spécifiques et se révèlent en période péripubertaire. Par ailleurs, les formes asymptomatiques ne sont pas rares, le diagnostic étant évoqué de façon fortuite ou après enquête familiale.

Les femmes hétérozygotes pour la mutation du gène codant pour le 21 hydroxylase (*Forest MG, 1992*) (*Tardy V, 2004*) consultent souvent pour hirsutisme, dysménorrhée, stérilité. Certaines femmes sont mêmes suspectes de forme non classique. Néanmoins, contrairement à la forme classique et comme nous l'avons déjà mentionné, il n'existe aucune corrélation entre le phénotype et le génotype chez les femmes hétérozygotes, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de différence clinique entre une femme porteuse d'une mutation sévère et une femme porteuse d'une mutation peu sévère.

4. Tableau biologique

Dans la forme classique, les concentrations plasmatiques de 17-OHP sont souvent comprises entre 50 et 500 ng/ml. Le test au synacthène n'est d'aucune utilité au diagnostic, la valeur « en base » étant suffisante.

Dans la forme non classique, l'élément biologique qui permet de poser avec certitude le diagnostic est le pic de 17-OHP plasmatique lors du test ACTH. Dans certains cas, un taux de 17-OHP de base peut suffire, à condition

qu'il soit réalisé le matin et en phase folliculaire précoce. Le problème posé est le seuil à retenir : a priori un taux de 17-OHP en base > 5 ng/ml confirme le diagnostic (*Azziz R, 1989*). Néanmoins, il s'est avéré que des patients atteints de forme non classique peuvent avoir un taux inférieur, et à l'inverse, un simple stress peut majorer un taux de 17-OHP de base chez des sujets indemnes de tout déficit en 21 hydroxylase. D'après les études moléculaires réalisées (*Tardy V, 1996*) (*Deneux C, 2001*), la valeur seuil de 17-OHP sous ACTH au dessus de laquelle il faut retenir le diagnostic de forme non classique est de 20 ng/ml ; pour les valeurs de 17-OHP comprises entre 12 et 20 ng/ml, la biologie moléculaire permet de distinguer les simples hétérozygotes des sujets porteurs d'une forme non classique. Enfin, si le pic de 17-OHP sous ACTH est inférieur à 12 ng/ml, les sujets ne sont pas porteurs d'une forme non classique. Il est alors difficile de trancher entre hétérozygotes pour le trait en 21 hydroxylase et homozygote sain.

Le dépistage des sujets hétérozygotes est orienté par le dosage du 21 désoxycortisol sous ACTH. Ce test dynamique, qui n'est pas généralisé en France, a été largement étudié par l'équipe Lyonnaise de Biochimie Endocrinienne et Moléculaire menée par Véronique Tardy et Yves Morel. Le 21 désoxycortisol est synthétisé à partir de la 17-OHP après transformation par la 11 β hydroxylase. Il s'agit d'une voie accessoire de conversion de la 17-OHP. Or l'équipe Lyonnaise (*Forest MG, 1994*) a montré qu'un taux de 21 désoxycortisol supérieur à 500 pg/ml après stimulation par le synacthène peut correspondre à un état hétérozygote. Ainsi la recherche d'une hétérozygotie pour le trait en 21 hydroxylase s'effectue en deux temps :

- 1) dépistage biologique par dosage du 21 désoxycortisol après stimulation par l'ACTH.
- 2) séquençage du gène CYP 21 si le pic est supérieur à 500 pg/ml.

5. Imagerie

A l'échographie, sur le plan ovarien, on retrouve fréquemment des ovaires polykystiques ou multikystiques (cf discussion).

Lors d'une tomodensitométrie abdominale, l'hyperplasie surrénalienne, bien qu'inconstante, sera recherchée de façon systématique (*Dewailly D, 1999*).

6. Conseil génétique et diagnostic antenatal en cas de bloc surrénalien en 21 hydroxylase

a. **Intérêt de l'étude moléculaire dans les familles de déficit en 21 hydroxylase**

- 1) Pour confirmer le diagnostic de déficit en 21 hydroxylase chez les patients

- *Patients atteints de forme classique*

Même si le plus souvent les arguments cliniques et biologiques suffisent, il est important de le confirmer sur le plan moléculaire. Dans certains cas, la biologie moléculaire est même primordiale : distinction entre forme classique

avec perte de sel et forme virilisante pure, ou distinction entre forme classique et non classique dans les rares cas où le dépistage néonatal est positif.

- *Patients atteints de forme non classique*

Si la valeur de 17-OHP supérieure à 20 ng/ml après stimulation par le synacthène est suffisante pour confirmer le diagnostic, une étude moléculaire est en revanche indispensable pour affirmer le diagnostic lorsque le pic de 17-OHP sous synacthène se situe entre 12 et 20 ng/ml. De plus, la biologie moléculaire conduisant à l'identification d'une mutation modérée sur au moins l'un des deux allèles permet de démontrer l'existence d'une bonne corrélation entre le génotype (persistance de 30 à 50 % d'activité pour la mutation modérée) et le phénotype modéré. Enfin, dans le cadre d'une maladie autosomique récessive, l'étude des parents des patients atteints d'une forme non classique est essentielle afin de confirmer que les deux lésions géniques identifiées chez le patient sont bien portées par deux allèles différents.

2) Pour apporter un conseil génétique correct dans les familles

- *Patients atteints de forme non classique*

Plusieurs études ont été réalisées pour identifier le profil des patients atteints de forme non classique. L'étude menée par V. Tardy et Y. Morel portant sur 800 patients environ (*Tardy V, 2004*) a révélé que près de 60 % d'entre eux portent une lésion sévère sur un allèle, avec donc **un risque sur**

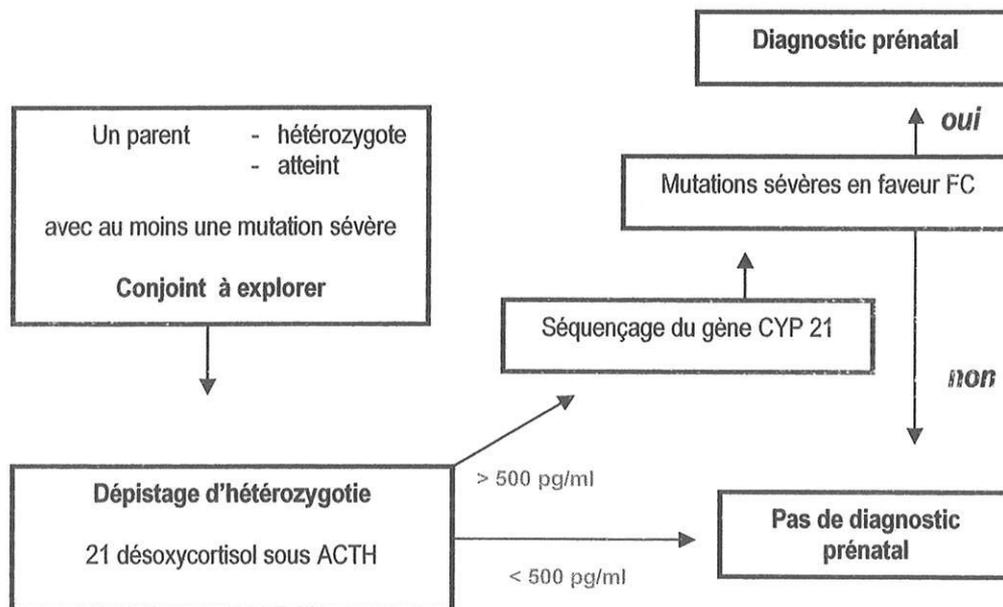
deux de le transmettre à l'enfant. Ceci souligne l'importance de l'exploration moléculaire des formes non classiques. En effet, sachant que la fréquence des hétérozygotes pour une lésion sévère dans la population générale est environ de 1/50 (fréquence calculée d'après l'incidence de la forme classique), le risque d'avoir un enfant atteint de forme classique est de 1/200 pour les femmes atteintes de forme non classique avec une mutation sévère sur un des deux allèles. De plus, l'étude des parents de patients atteints de forme non classique est nécessaire pour identifier l'origine parentale en vue d'études familiales ultérieures. Elle est d'autant plus importante lorsque le patient a un profil homozygote pour une mutation modérée. En effet, il n'est pas possible à partir de la seule étude du cas index, de trancher entre un état homozygote (mutation modérée sur les deux allèles) et un état hémizyote (mutation modérée sur un allèle et large lésion sur l'autre) pour la mutation modérée. Les études familiales permettent également de détecter des patients asymptomatiques dans ces familles.

- *Patients hétérozygotes pour le trait en 21 hydroxylase*

Certains patients suspects de forme non classique se révèlent n'être qu'hétérozygotes. Selon H. Blanché (étude de 59 femmes hyperandrogéniques) (1997), ces sujets hétérozygotes sont porteurs de la mutation V281L dans plus de 70 % des cas. Dans 20 % des cas, il s'agit d'une lésion sévère. Le même raisonnement que précédemment peut être fait chez ces femmes et le risque d'avoir un enfant atteint de forme classique est aussi de 1/200.

b. Dépistage des hétérozygotes et diagnostic prénatal chez un couple dont l'un des membres est atteint ou hétérozygote.

Nous venons de calculer le risque d'avoir un enfant atteint de forme classique chez les sujets hétérozygotes pour une mutation sévère. Ce risque justifie que l'on recherche une hétérozygotie pour le trait en 21 hydroxylase chez le conjoint. C'est seulement dans l'éventualité d'une lésion sévère identifiée chez le conjoint que le couple aura un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint d'une forme classique. La conduite à tenir est résumée dans la figure 3.



FC : forme classique

Figure 3 : *Stratégie pour les indications de diagnostic prénatal dans le déficit en 21 hydroxylase*

B. Le syndrome des ovaires polykystiques

Ce syndrome dysovulatoire correspond à la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez la femme en âge de concevoir. Il concernerait 5 à 10 % de la population générale (*Bouchard P, 2003*) et les hyperandrogénies ainsi que les troubles ovulatoires trouvent en lui leur étiologie la plus fréquente (*Soulez B, 1996*) (*Deroubaix Allard D, 1997*).

1. Présentation

Le SOPK repose au plan physiopathologique, sur un trouble de la folliculogénèse combinant deux phénomènes : un excès de folliculogénèse précoce et une anomalie de la sélection d'un follicule dominant destiné à produire l'ovocyte mature capable d'être fécondé.

Il est difficile d'adopter une description uniciste pour cette pathologie tant son polymorphisme clinique, biologique et morphologique est grand (*Soulez B, 1996*). Néanmoins, depuis la conférence de consensus de Rotterdam qui s'est tenue en mai 2003, la mise en commun d'éléments cliniques et paracliniques permet de retenir de façon plus universelle le diagnostic (cf tableau de synthèse).

2. Aspects physiopathologiques

Le SOPK conjugue une désorganisation anatomique de l'ovaire et des perturbations fonctionnelles de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Volontairement, nous simplifions ici la physiopathologie de ce syndrome et n'en présentons que les principaux axes, tant celle-ci est complexe, en nous limitant à l'ovaire, à l'axe hypothalamo-hypophysaire et au système d'insulinorésistance.

Dans le SOPK, l'ovaire est le siège de plusieurs dysrégulations que l'on peut distinguer schématiquement en :

- une dysrégulation thécale, responsable de l'hyperandrogénie ovarienne fonctionnelle (HOF),
- une dysrégulation de la granulosa, responsable de l'anovulation,
- et une dysrégulation paracrine entre thèque et granulosa, rendant compte en bonne partie de l'association fréquente (mais non obligatoire) de l'HOF et de la dysovulation (*Dewailly D, 1997*).

La distinction entre dysrégulations de la thèque et de la granulosa n'est pas un simple artifice de présentation. On distingue en effet les cas de SOPK avec hyperandrogénie et cycles ovulatoires d'une part, et ceux avec anovulation sans hyperandrogénie d'autre part. Souvent observés en clinique, ils pourraient résulter de la prépondérance de l'une ou l'autre dysrégulation (*Soulez B, 1996*).

L'axe hypothalamo-hypophysaire quant à lui est le siège de perturbations fonctionnelles avec notamment la constatation de taux de LH parfois élevés et absence d'élévation inter-cycles de la FSH. Ceci est lié à l'anovulation avec pour conséquence des taux de progestérone très bas. Ainsi, le rétrocontrôle négatif sur l'horloge hypothalamique et la sécrétion pulsatile du GnRH disparaissent. Il en résulte une élévation de la LH qui va agir sur les cellules de la thèque et entraîner un excès de synthèse des androgènes qui vont éventuellement être transformés en oestrogènes.

Enfin, l'insuline (facteur de croissance) joue également un rôle dans ce syndrome puisqu'elle est capable d'exercer un effet direct sur l'ovaire et sur les cellules de la thèque, soit via son propre récepteur, soit accessoirement via le récepteur de l'Insulin Growth Factor 1 (IgF1), pour participer à l'hyperandrogénie. Ainsi l'insulinorésistance responsable d'un hyperinsulinisme fonctionnel est un phénomène considérable dans le SOPK. Cette insulinorésistance localisée dans le muscle et le tissu adipeux, est aggravée par l'obésité qui représente un phénomène indépendant. Le foie et l'ovaire, quant à eux, restent sensibles à l'insuline et sont capables d'exercer un effet en diminuant l'IgF1 au niveau du foie ou la synthèse de la Sex Binding Globulin (SHBG), aggravant ainsi l'hyperandrogénie au niveau de l'ovaire (*Mantzoros CS, 1995*). Chez les femmes maigres, sans insulinorésistance périphérique, il peut exister aussi une anomalie de la sensibilité à l'insuline au niveau de l'ovaire, facilitant ainsi l'hyperandrogénie (*Bouchard P, 2003*).

Les différentes hypothèses physiopathologiques sont résumées figure 1. La physiopathologie du SOPK est vraisemblablement sous-tendue par des anomalies génétiques qui sont encore difficiles à cerner. Elles intéresseraient d'une part l'insulinorésistance, et d'autre part certaines composantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (Legro RS, 1997).

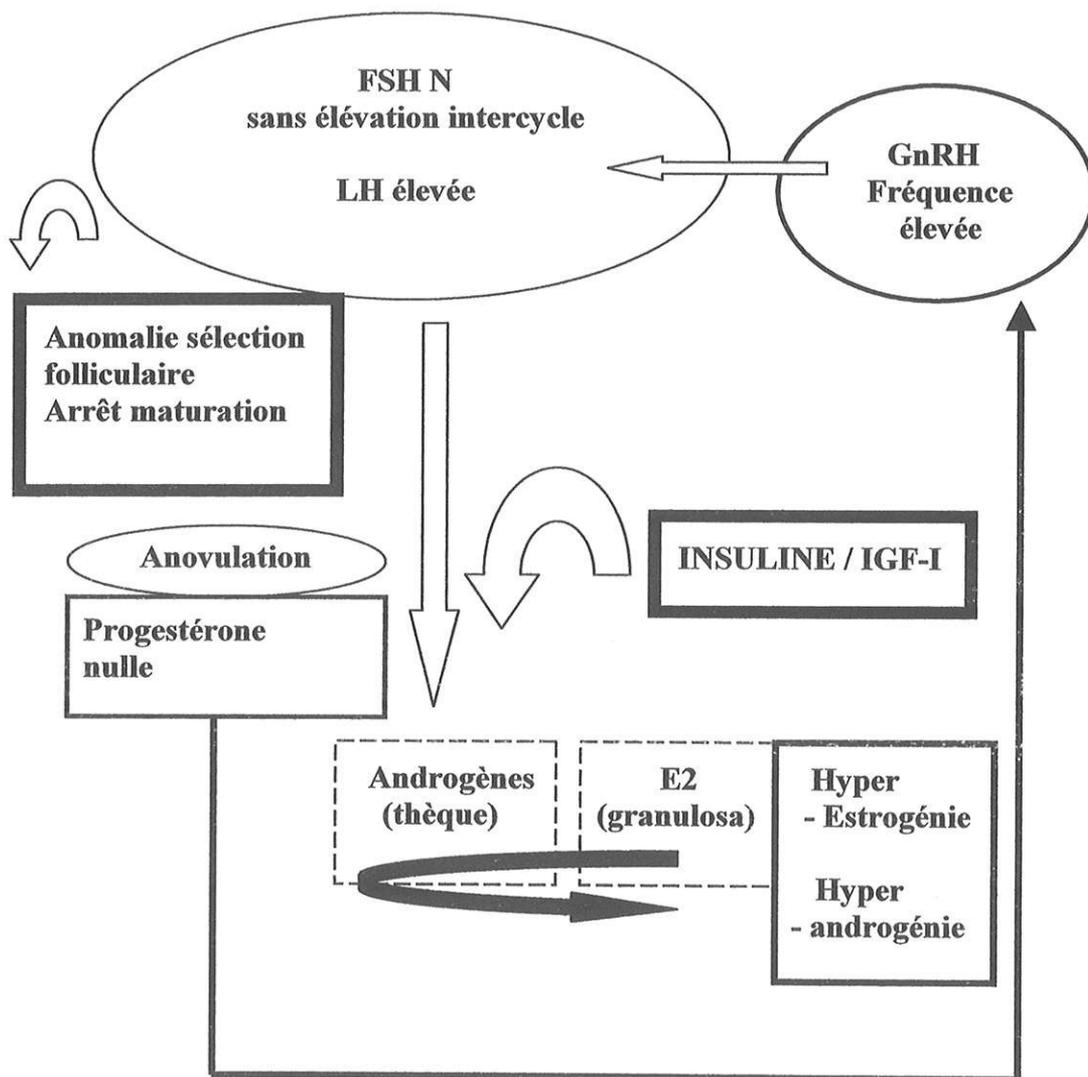


Figure 1 : Bases physiopathologiques du SOPK

3. Aspects cliniques

La présentation clinique est dominée par l'association d'une irrégularité menstruelle (oligospanioménorrhée, voire aménorrhée, directement en rapport avec des troubles de la folliculogénèse), à des signes le plus souvent modérés d'hyperandrogénie. Parmi eux, l'hirsutisme, d'évolution lente et progressive, variable dans son intensité est volontiers associé à une acné, une séborrhée de la peau et du cuir chevelu, une chute des cheveux au niveau du vertex. Une virilisation plus importante est rare dans ce contexte d'HOF et doit toujours faire rechercher une cause tumorale. L'installation péripubertaire de la symptomatologie clinique est un bon argument diagnostique en faveur du SOPK. La figure 2 relate les différents motifs de consultation (Bouchard P, 2003).

Infertilité	32 %
HA avec acné et hirsutisme	36 %
Troubles des règles	29 %
Obésité	2 %
Découverte fortuite	1 %

Figure 2 : *Motifs de consultation conduisant au diagnostic de SOPK*

A ce phénotype gynécoendocrinien s'ajoute un phénotype dit « métabolique » (Bringer J, 1993) (Pasquali R, 1994) comprenant une obésité (30 à 50 % des femmes avec un SOPK ont un indice de masse

corporelle, IMC, supérieur à 25 kg/m²) et/ou une répartition androïde des graisses (avec un rapport taille/hanches supérieur à 0,8) et enfin plus rarement, un acanthosis nigricans, marqueur non spécifique d'une insulino-résistance sévère.

Les signes d'hyperandrogénie, les troubles menstruels et le phénotype métabolique ne co-existent pas nécessairement, de multiples combinaisons sont en effet possibles et expliquent le grand polymorphisme clinique du SOPK (*Conway GS, 1989*) (*Soulez B, 1996*).

4. Aspects biologiques

Le SOPK représente la **majorité des cas d'hyperandrogénie biologique modérée**. Cependant, une hyperandrogénie d'origine surrénalienne qualifiée de fonctionnelle s'associe volontiers à l'HOF (cf discussion). Les concentrations plasmatiques de testostérone libre et totale, de $\Delta 4$ androsténone, de SDHA qui traduisent l'hyperandrogénie ne sont retrouvées au dessus des normes établies pour l'âge que dans 50 % des cas (*Bouchard P, 2003*). Lorsqu'elles sont augmentées, elles restent bien en deçà des taux évocateurs de tumeurs ovariennes, sauf en cas d'hyperthécose.

Par ailleurs, **les taux de LH sont parfois élevés**, avec des taux de FSH globalement normaux. En fait, l'augmentation de la LH en base, au dessus des normes établies pour l'âge et pour la situation dans le cycle, a été un critère biologique largement employé, en dépit de ses faibles spécificités et sensibilité.

Le manque de fiabilité de ce critère biologique est sans doute lié en grande partie au caractère pulsatile de la sécrétion de la LH mais aussi à la disparité des techniques de dosages utilisées (*Fausser BC, 1992*). Plus récemment, l'influence de l'excès pondéral a été mise en exergue, avec effet négatif de l'IMC sur les taux plasmatiques de LH, minimisant ainsi sa valeur dans le dépistage du SOPK (*Holte J, 1994*) (*Taylor AE, 1997*).

On observe également une **production oestrogénique maintenue** d'oestrone et d'oestradiol en rapport avec l'anovulation sans arrêt du fonctionnement de l'ovaire. Cette production oestrogénique, non antagonisée par la progestérone constitue en soit un facteur de risque de néoplasie de l'endomètre (*DeVane GW, 1975*).

L'expression biologique du **phénotype métabolique** est caractérisée par la baisse du HDL (High Density Lipoprotein) – cholestérol, qui apparaît précocement chez les patientes prédisposées, bien avant l'hypertriglycéridémie, et pas nécessairement chez celles qui sont obèses (*Holte J, 1994*).

Enfin, une hyperprolactinémie modérée peut être retrouvée chez 15 à 30 % des femmes (*Zacur HA, 1997*). Sa physiopathogénie reste obscure : hyperoestrogénie chronique pour certains, liée à l'hyperpulsatilité du GnRH ou reflétant un trouble hypothalamique fonctionnel pour d'autres. Si elle persiste à des taux stables, il convient de rechercher un éventuel prolactinome, qui serait alors fortuitement associé.

5. Imagerie

La mise en évidence d'anomalies morphologiques ovariennes peut pallier les insuffisances du diagnostic biologique (*Dewailly D, 1993*). L'échographie endovaginale, réalisée en début de cycle, représente l'examen de référence auquel il faut avoir recours devant toute suspicion de SOPK (*Ardaens Y, 1991*) (*Pache TD, 1991*). Trois éléments sont recherchés :

1. *L'augmentation des dimensions ovariennes.* Elle intéresse les deux ovaires mais parfois de façon nettement asymétrique. Plusieurs paramètres ont été étudiés pour évaluer cette augmentation de taille (grand axe ovarien, volume ovarien, forme de l'ovaire et index de sphéricité, ou encore rapport de la taille de l'ovaire comparée à celle de l'utérus) mais c'est la surface ovarienne qui est le meilleur critère. Elle peut être appréciée selon la formule : longueur x largeur x $\pi/4$ (L x l x 0,8). La plupart des appareils permet le calcul intégré de la surface en assimilant l'ovaire à un ellipsoïde. Les valeurs normales sont de 2,5 à 6 cm². La somme des surfaces ovariennes peut être considérée comme pathologique quand elle est supérieure à 12 cm² pour les deux ovaires (*Dewailly D, 1994*) (*Robert Y, 1995*).

2. *La multitude de follicules immatures de moins de 10 mm.* Normalement leur nombre ne dépasse pas huit par ovaire normal. Un nombre accru de 'microkystes' (supérieur à 10 par ovaire) dont le diamètre est de 3 à 7 mm (en moyenne 5 mm) est évocateur de SOPK. Ces petites formations

liquidiennes, de taille homogène, prédominant à la périphérie de l'ovaire et ne varient pas d'un cycle à l'autre.

3. *L'hypertrophie du stroma qui est volontiers hyperéchogène.* Celle-ci représente la glande « théco-interstitielle », productrice d'androgènes et spécifique du SOPK (*Dewailly D, 1993*). Elle est donc proportionnelle au degré d'hyperandrogénie et traduit une hypervascularisation stromale.

6. Synthèse – Critères diagnostiques révisés du SOPK

Depuis mai 2003, deux des trois critères suivants sont nécessaires pour évoquer le SOPK (*Rotterdam, 2003*).

1. oligo – ou anovulation
2. signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie
3. ovaires polykystiques en échographie

et exclusion des autres étiologies :

- tumeurs androgéno-sécrétantes
- syndrome de Cushing
- hyperplasie des surrénales

IV. ETUDE DE CAS

A. Descriptif de l'étude

1. Objectifs

- Objectif principal : évaluer la fréquence de la mutation du gène CYP 21 chez des femmes jeunes, en âge de procréer qui présentent un syndrome des ovaires polykystiques.
- Objectif secondaire : évaluer la fréquence des mutations sévères de ce gène.

2. Matériels et méthodes

a. Population étudiée

41 patientes, explorées dans le service de Médecine Interne B – Endocrinologie du CHU Dupuytren de Limoges (87), pour bilan d'un trouble du cycle ou d'une hyperandrogénie ont participé à l'étude, de la période du 1^{er} janvier 2003 au 30 juin 2006. Le diagnostic d'OPK est retenu. Elles ont été pleinement informées des modalités de chaque test qu'elles ont accepté.

b. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, prospective, réalisée au sein d'une population de femmes présentant un SOPK d'après les critères de la

conférence de consensus de Rotterdam et recensée grâce au codage PMSI (programme de médicalisation des systèmes informatiques) du service. Le PMSI est un système de codage visant à préciser à l'issue de chaque hospitalisation, le motif de celle-ci et les principaux antécédents du patient concerné. Ainsi, les dossiers cotés OPK, soit en diagnostic principal (motif d'hospitalisation), soit en diagnostic associé (antécédents majeurs en rapport direct avec le motif de l'hospitalisation) ont été sélectionnés.

c. Critères d'inclusion

Toutes les patientes OPK ayant donné leur consentement, hospitalisées dans l'unité de soins de Médecine Interne B – Endocrinologie.

d. Critères de non inclusion

- état de décompensation aiguë
- toute pathologie corticosurrénalienne connue
- toute thérapeutique gênant l'interprétation des dosages du cortisol, de la 17-OHP, des gonadotrophines, de la prolactine et des androgènes : contraception par oestroprogestatifs de synthèse, traitement hormonal de la ménopause, grossesse, corticothérapie de synthèse, naturelle ou inhalée.

3. Méthodologie

a. Analyse du profil clinique

Pour chaque sujet, la recherche des paramètres cliniques suivants a été réalisée :

- étude des facteurs familiaux : antécédent OPK, surpoids ou obésité et diabète de type 2.
- Age au moment du diagnostic.
- Troubles du cycle : cycles longs ≥ 35 J ou aménorrhée.
- Hyperandrogénie cutanée : acné, hyperséborrhée, alopecie du vertex, hyperpilosité (hypertrichose ou hirsutisme) quantifiée par le score de Ferriman et Gallwey. Un score ≥ 8 est pathologique.
- Hypofertilité.
- Statut pondéral : poids et taille, permettant de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) [poids (kg) / taille² (m)].
- Recherche d'un syndrome métabolique défini par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants :
 1. tour de taille > 88 cm
 2. triglycérides > 1,5 g/l
 3. HDL cholestérol < 0,5 g/l
 4. tension artérielle > 130/85 mmHg
 5. glycémie à jeun > 1,10 g

b. Exploration endocrine

Les prélèvements sanguins ont été réalisés en première partie de cycle après pose d'un cathéter veineux par une infirmière du service. Les paramètres biologiques suivants ont été étudiés pour chaque sujet :

- gonadotrophines : LH, FSH
- prolactine
- 17 β oestradiol

- cortisol en base et une heure après stimulation par l'ACTH (cortisol T0 et cortisol T60)
- 17-OHP en base et une heure après stimulation par l'ACTH (17-OHP T0 et 17-OHP T60)
- 21 désoxycortisol en base et après stimulation par l'ACTH (21 désoxycortisol T0 et 21 désoxycortisol T60).
- Testostérone totale. Un taux ≥ 800 pg/ml définit l'hyperandrogénie biologique.
- SDHA. Un taux supérieur à 3400 ng/ml est pathologique.
- $\Delta 4$ androsténédione. Un taux supérieur à 310 ng/ml est pathologique.

L'ensemble des dosages hormonaux a été effectué dans le laboratoire de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges, à l'exception du dosage du 21 désoxycortisol qui a été traité dans le laboratoire de Biochimie Endocrinienne et Moléculaire de l'Hôpital Debrousse à Lyon.

Le test au synacthène a été réalisé après injection intraveineuse de 250 mg de Tetracosactide, ACTH de synthèse du laboratoire NOVO.

Le tableau 1 rapporte pour chaque dosage biologique le nom du type de dosage et le laboratoire fournisseur du kit de dosage, la méthode appliquée et les unités utilisées.

Tableau 1 : *Technique de dosage pour chaque hormone étudiée.*

Hormones	Techniques de dosage	Laboratoire fournissant le trait de dosage
FSH (mUI/ml) LH (mUI/ml) 17 β oestradiol (pg/ml) SDHA (pg/ml) Cortisol (μ g/100ml)	Dosage par chimiluminescence	Kits Elecsys Roche
17-OHP (ng/ml) Δ 4 androsténédione (ng/100ml)	Dosage radioimmunologique	Laboratoire Immunotech (Beckman Coulter Compagny)
Prolactine (ng/ml) Testostérone totale (pg/ml)	Dosage immunofluorescent	Kits TRACE Kryptor
21 désoxycortisol (pg/ml)	Dosage radioimmunologique après chromatographie	Pas de laboratoire fournisseur Technique propre

Enfin, la réponse hormonale lors de l'épreuve de stimulation a été évaluée par le pic hormonal obtenu à l'issue de l'épreuve (17-OHP T60 et 21 désoxycortisol T60).

c. Exploration moléculaire

Le séquençage du gène CYP 21 a été réalisé dès lors que :

- 17-OHP T0 > 5 ng/ml
- 17-OHP T60 \geq 12 ng/ml
- 21 désoxycortisol T60 > 500 pg/ml

Cette analyse a été réalisée dans l'Hôpital Debrousse à Lyon dans le laboratoire de Biochimie Endocrinienne et Moléculaire.

d. Exploration échographique

Cette donnée est celle qui a été le moins standardisée, les examens ayant été réalisés par des opérateurs différents en des centres différents.

De principe, nous avons validé l'échographie comme étant positive lorsque l'opérateur mentionnait en conclusion le diagnostic d'OPK, malgré le peu d'informations objectives figurant parfois sur les comptes-rendus.

e. Analyses statistiques

L'ensemble des données a été saisi sur le logiciel Excel (Microsoft) et analysé à partir du logiciel Statview 5.0 (SAS Institute inc CARY USA). Les statistiques descriptives ont été effectuées par simple dénombrement. Les comparaisons de moyenne ont été réalisées grâce au test non paramétrique U de Mann-Whitney. La comparaison de proportions pour les données qualitatives a été réalisée par le test F de Fisher.

Le seuil de significativité était de 5 % ($p < 0,05$).

B. Résultats

1. Analyse descriptive de la population générale, (n = 41)

a. Aspects cliniques (n = 41)

Ils sont résumés dans le tableau 2, ci après :

Tableau 2 : *Caractéristiques cliniques de la population globale*

Age moyen lors du diagnostic	26 ans et 5 mois
ATCD familiaux surpoids et/ou diabète	21/41 soit 51 %
Signes cliniques d'hyperandrogénie : acné / hyperséborrhée / alopecie	25/41 soit 60 %
Score de Ferriman et Gallwey	FG ≥ 8 : 30/41 soit 73 % 8 ≤ FG ≤ 15 : 19/30 soit 69 %
Troubles du cycle	29/41 soit 71 %
Infertilité	24/41 soit 51 %
Anomalies IMC	IMC ≥ 25 : 30/41 soit 70 % IMC ≥ 30 : 15/41 soit 36 %
Syndrome métabolique	18/41 soit 44 %

b. Aspects biologiques

Tableau 3 : *Caractéristiques biologiques des patientes OPK en phase folliculaire.*

FSH * 3,5 – 12,5 mUI/ml	Moyenne : 5,146 +/- 0,27
LH * 2,4 – 13 mUI/ml	Moyenne : 8,156 +/- 1,10
Prolactine 3 – 22 ng/ml	Moyenne : 16,343 +/- 1,79
17 β oestradiol * 12,5 – 165 pg/ml	Moyenne : 69,554 +/- 8,03
Testostérone totale < 800 pg/ml	Moyenne : 1022,444 +/- 73,08
SDHA 988 – 3400 ng/ml	Moyenne : 2798,423 +/- 205,10
Δ 4 androsténedione 20 – 310 ng/ml	Moyenne : 349,230 +/- 23,16

La 1^{ère} colonne indique le nom des hormones étudiées. Les valeurs qui leur sont associées correspondent aux normes établies pour l'âge et pour la situation dans le cycle soit J1. L'* indique les hormones dont les normes seraient différentes à un autre moment du cycle.

- 1) le ration LH / FSH est supérieur à 2 chez 26 % des patientes.
- 2) La prolactine s'avère supérieure à la normale chez 25 % des patientes.
- 3) La testostérone est augmentée chez 70 % des patientes.
- 4) Le SDHA est augmenté chez 33 % des patientes.
- 5) Le Δ 4 androsténedione chez 52 % des patientes.

c. Aspects échographiques

Tableau 4 : *Caractéristiques échographiques de la population (n = 41)*

Femmes OPK avec échographie normale	9/41 soit 22 %
Femmes OPK avec échographie pathologique	24/41 soit 58 %
Examen échographique non réalisé	8/41 soit 20 %

2. Prévalence de la mutation du gène CYP 21 chez la femme OPK

- Parmi les 41 patientes incluses dans l'étude, une seule présentait un taux de 17-OHP en base > 5 ng/ml indiquant de ce fait qu'elle était porteuse d'une forme non classique. L'étude moléculaire a confirmé le diagnostic et mis en évidence un profil hétérozygote (V281L / I172 N) avec une mutation classiquement associée à la FNC et l'autre à la FC.
- Aucune patiente n'a présenté de taux de 17-OHP entre 12 et 20 ng/ml après stimulation par le test au synacthène qui aurait été d'emblée évocateur d'une forme hétérozygote ou d'une forme non classique.
- Parmi les 41 patientes de notre étude, 40 d'entre elles (FC exclue d'emblée) ont bénéficié du test au synacthène sur le 21-désoxycortisol. 7 patientes avaient un taux > 500 pg/ml après stimulation et de ce fait ont bénéficié d'un séquençage du gène CYP 21. 6 d'entre elles se sont révélées hétérozygotes, 4 porteuses de la classique mutation V281L, 1 porteuse de la mutation P 453 S (mutation modérée) et 1 porteuse de la mutation IV S2-13 A/C → G (mutation sévère).

Le tableau 5 résume les données ci-dessus :

Tableau 5 : *Prévalence des mutations du gène CYP 21 au sein de la femme OPK du CHU de Limoges.*

Pas d'anomalie du CYP 21	83 %	
Hétérozygotie CYP 21	14,5 %	M _{FNC} : 5/6 soit 84 % M _{FC} : 1/6 soit 16 %
FNC	2,5 %	M _{FNC} : 1/2 M _{FC} : 1/2

M_{FNC} : mutation associée à la forme non classique ; M_{FC} : mutation associée à la forme classique. Les pourcentages ou nombre qui sont associés à ces abréviations correspondent aux caractéristiques de la mutation au sein de la population étudiée.

3. Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques entre les femmes OPK porteuses d'une mutation du gène CYP 21 et les femmes OPK indemnes de toute mutation

a. **OPK et forme non classique**

Compte tenu du nombre de FNC dépisté (1/41) et pour respecter le consensus de la conférence de Rotterdam (exclusion du diagnostic de SOPK si FNC dépistée), aucune comparaison n'a été établie entre ces deux populations.

b. **Comparaison des femmes hétérozygotes pour le CYP 21 et des femmes homozygotes saines.**

Afin de comparer un groupe homogène de malades (patientes présentant un SOPK selon la stricte définition de la conférence de consensus de Rotterdam) la FNC a été exclue de cette analyse. La comparaison entre femmes

hétérozygotes et femmes homozygotes saines porte donc sur 40 patientes. Les tableaux 6, 7 et 8 présentent les résultats obtenus. Aucune différence n'est significative.

Tableau 6 : *Comparaison des caractéristiques cliniques entre les femmes OPK porteuses d'une mutation du gène CYP 21 (CYP 21 +) et les femmes OPK indemnes de toute mutation (CYP 21 -)*

Patientes	Femmes OPK, CYP – n = 34	Femmes OPK, CYP + n = 6	p
Troubles du cycle	24/34 soit 70 %	4/6 soit 66,6 %	1
Score Ferriman et Gallwey	FG ≥ 8 : 26/34 soit 76 % (FG moyen : 12)	FG ≥ 8 : 4/6 soit 66,6 % (FG moyen : 11)	1
Hyperandrogénie (acné / hyperséborrhée / alopécie)	21/34 soit 61 %	4/6 soit 66,6 %	1
Syndrome métabolique	17/34 soit 50 %	2/6 soit 30 %	0,75

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques biologiques entre les femmes OPK, CYP 21 +, et les femmes OPK, CYP 21 –

Patientes	Femmes OPK, CYP 21 - n = 34	Femmes OPK, CYP + n = 6	P
FSH (mUI/ml)	5,08 +/- 0,23	5,40 +/- 1,10	0,65
LH (mUI/ml)	7,82 +/- 0,98	9,54 +/- 4,3	0,55
Prolactine (ng/ml)	15,40 +/- 1,78	19,74 +/- 5,37	0,32
17 β oestradiol (pg/ml)	67,91 +/- 8,57	76,06 +/- 22,91	0,69
17-OHP (T0) (ng/ml)	1,14 +/- 0,28	0,65 +/- 0,70	0,39
17-OHP (T60) (ng/ml)	4,2 +/- 1,8	4,6 +/- 1,02	0,91
21 désoxycortisol T60 (pg/ml)	280,10 +/- 32,69	1311,40 +/- 229,64	< 0,0001
Testostérone totale (pg/ml)	1046,77 +/- 88,20	915,400 +/- 65,21	0,49
SDHA (ng/ml)	2750,66 +/- 232,16	2999,00 +/- 472,06	0,64
Δ 4 androsténone (ng/ml)	361,14 +/- 25,46	292,65 +/- 53,42	0,27

Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart type.

Tableau 8 : *Comparaison des caractéristiques échographiques*

Patientes	Femmes OPK, CYP 21 - n = 34	Femmes OPK, CYP 21 + n = 6
Echographie normale	9/34 soit 26 %	4/6 soit 66,6 %
Echographie pathologique	19/34 soit 56 %	0/6
Echographie non réalisée	6/34 soit 18 %	2/6 soit 33,3 %

V. DISCUSSION

A Données générales concernant la population étudiée.

Notre étude est une étude transversale portant sur 41 femmes présentant des ovaires polykystiques, et ayant toutes bénéficiées d'une recherche systématique d'une anomalie du gène CYP 21.

1. Présentation clinique

Le profil de la « femme OPK » ayant consulté au CHU de Limoges entre le 1^{er} janvier 2003 et le 30 juin 2006 est comparable aux données générales. Nos résultats (cf tableau 2) sont concordants avec les données de la littérature en terme de forte prévalence de l'association des troubles du cycle (70 % des cas) à des signes cutanés modérés d'hyperandrogénie (acné, hyperséborrhée, alopecie) retrouvés dans 60 % des cas.

L'hirsutisme est lui aussi fréquent, présent dans 73 % des cas. Il est volontiers modéré ($8 \leq \text{score FG} \leq 15$) chez 69 % des femmes ayant un score pathologique.

Sur le plan métabolique, nous retrouvons une prévalence de l'obésité supérieure à celle donnée par Philippe Bouchard en 2003, puisque 70 % des femmes présentent un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² (versus 30 à 50 %) et plus de la moitié d'entre elles (17/30) ont un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². Le syndrome métabolique est présent dans 44 % des cas. Il constitue l'un des éléments de gravité de la maladie et rappelle que la prise en charge du

risque cardiovasculaire chez la femme OPK est primordiale. En effet, il semble que la maladie coronarienne soit plus sévère lorsqu'elle est associée à un SOPK (*Birdsall MA, 1997*).

Un antécédent de diabète de type 2 est présent chez la moitié des femmes étudiées, ce qui souligne le lien entre l'insulinorésistance périphérique et le SOPK (*Bouchard P, 2003*).

2. Données biologiques

Nos résultats sont concordants avec les connaissances actuelles.

Concernant les gonadotrophines, le taux de FSH a été retrouvé normal pour l'ensemble des patientes et le taux de LH élevé dans seulement 17 % des cas. Le ratio LH / FSH est supérieur à 2 chez seulement 26 % de nos patientes, ce qui souligne le manque de sensibilité de celui-ci en tant que critère diagnostique du SOPK.

On note une élévation modérée de la prolactine dans 25 % des cas (*Bouchard P, 2003*).

Enfin, une élévation de la testostérone totale est retrouvée chez 70 % des patientes, celle-ci étant dans la très grande majorité des cas modérée (la testostéronémie moyenne parmi les patientes ayant un taux pathologique est égale à 1250 pg/ml), ce qui est classique dans le SOPK (*Bouchard P, 2003*). Une seule des 41 patientes présentait un taux évocateur de pathologie tumorale (2200 pg/ml) ; l'histoire clinique, le scanner surrénalien et l'IRM pelvienne ont finalement confirmé le diagnostic d'OPK.

De façon similaire, le SDHA a été retrouvé modérément élevé dans 35 % des cas et la Δ 4 androsténedione dans 52 % des cas.

3. Données échographiques

L'examen était pathologique dans près de 58 % des cas. Là encore, ce résultat est en accord avec le consensus de Rotterdam (seulement deux des trois critères proposés doivent être présents pour retenir le diagnostic) et reflète l'hétérogénéité phénotypique du SOPK. Une femme sur 5 n'a pas eu d'échographie, ce qui sous entend que les seuls éléments cliniques et biologiques étaient suffisants pour établir le diagnostic.

B. Etude des anomalies du gène CYP 21 chez la femme OPK

L'analyse de l'association existant entre le SOPK et les anomalies du gène CYP 21 a davantage été développée. Nous distinguons la situation de forme non classique et d'hétérozygotie pour ce gène.

1. SOPK et forme non classique

La prévalence de la forme non classique (FNC) chez les patientes répondant aux critères cliniques, biologiques et/ou échographiques du SOPK est estimée à 2,5 % dans notre étude. Si l'on se réfère à la prévalence française de la FNC qui est estimée à 6 % (*Kutten F, 1985*), notre résultat est largement en deçà. L'analyse de ces données de prévalence doit tenir compte du nombre de sujets inclus dans l'étude et de leur origine ethnique. En effet, si *Cobin (1985)* retrouvait une prévalence de FNC de 1 % (139 femmes OPK d'origine américaine), *Benjamin (1986)* et *Sahin (1997)*, retrouvaient une prévalence respective de 19 % (100 femmes OPK d'origine américaine) et de 8,4 % (83 femmes OPK d'origine turque).

Globalement, la prévalence de la FNC varie de 0,1 % à 3,7 % au sein de la population générale (*Speiser PW, 1985*) et de 1 à 10 % parmi les femmes hyperandrogéniques selon l'ethnie considérée [1 à 2 % aux Etats-Unis (*Romaguera J, 2000*) ; 4 à 6% en Europe et au Canada (*Motta P, 1988*), (*Innanen VT, 1990*) ; 6 à 10 % en Israël et Jordanie (*Arnaout MA, 1992*)]. Ainsi, il apparaît que pour affirmer l'existence d'une augmentation de la prévalence de la FNC chez les femmes OPK, l'analyse précise de l'origine ethnique des sujets étudiés soit un pré requis. Plusieurs biais méthodologiques sont ainsi dénombrés dans notre étude :

- le nombre restreint de cas étudiés, limitant la significativité des résultats obtenus ;
- l'absence d'une population contrôle composée de femmes hyperandrogéniques non OPK et dont l'étude aurait permis de définir la prévalence générale attendue de la FNC du bloc en 21 hydroxylase ;
- l'absence de données concernant l'origine ethnique des patientes étudiées.
- le mode de recrutement des patientes doit aussi être évoqué pour proposer une explication. Conformément à la conférence de consensus de Rotterdam, un certain nombre de patientes ont dû être codées « bloc enzymatique corticosurrénalien » au niveau du PMSI, le diagnostic de SOPK ne devant pas être retenu lorsque celui de FNC a été fait. Ainsi, nous avons pu méconnaître un certain nombre de patientes.

La totalité des études publiées concernant la prévalence de la FNC au sein de la population de femmes OPK sont antérieures à 2003, année de la conférence de consensus, et celles-ci n'auraient sans doute pas le même intitulé aujourd'hui. En aucun cas, nous ne remettons en cause les critères

diagnostiques retenus à Rotterdam : faire le diagnostic de SOPK, c'est exclure une FNC au préalable. Mais comme nous l'avons souligné en introduction, plutôt que d'opposer ces pathologies, nous avons voulu montrer qu'elles tendent à s'associer, légitimant ainsi la recherche systématique d'une anomalie du gène CYP 21 parmi les femmes OPK et notamment la recherche d'une hétérozygotie. Faire figurer les patientes atteintes de FNC au sein de la population SOPK a donc été un choix délibéré de notre part. Afin d'élargir et surtout de ne pas biaiser le recrutement, les patientes auraient dû être sélectionnées à partir du PMSI sur un pool plus large intégrant les codages : « bloc enzymatique corticosurrénalien », voire « hyperandrogénie », « hirsutisme », « anovulation », « stérilité ». En effet, nous pensons que le PMSI est trop aléatoire parce qu'opérateur dépendant.

Ainsi, contrairement à ce que nous envisagions, aucune comparaison n'a pu être établie entre la population de femmes présentant un SOPK et celles présentant une FNC.

Les données de la littérature quant à elles insistent sur la similitude entre les deux pathologies qui sont parfois indiscernables l'une de l'autre et souvent associées.

Il est en effet noté sur le plan clinique que l'acné, l'hirsutisme, les troubles menstruels et l'infertilité sont classiques dans les deux pathologies. D'ailleurs, selon *Dewailly (1986)* 39 % des femmes présentant un déficit enzymatique isolé ont des caractéristiques cliniques évocatrices d'OPK : hirsutisme, oligo ou aménorrhée.

Sur le plan échographique, les anomalies ovariennes peuvent être similaires chez les femmes OPK et celles présentant un déficit enzymatique

(Lobo RA, 1980). Hagues (1990) a ainsi rapporté 83 % d'ovaires polykystiques sur le plan échographique parmi 36 patientes porteuses d'une FNC, ce pourcentage étant significativement plus élevé que celui constaté au sein de la population générale qui est évalué à 22 %.

Sur le plan biologique, plusieurs points sont à noter :

1. Les anomalies classiquement rapportées aux OPK telles que l'élévation de la LH et surtout l'élévation du ratio LH/FSH, peuvent également être observées chez les femmes présentant un déficit enzymatique (certes à des taux souvent plus bas). Dewailly (1986) a d'ailleurs trouvé une élévation du ratio LH/FSH chez 23 % des patientes présentant une FNC. De plus, environ 60 % des femmes OPK n'ont pas cette sécrétion inappropriée de gonadotrophines (Robinson S, 1992). Emans (1983) a lui aussi rapporté chez une patiente présentant une FNC de déficit enzymatique (dont le diagnostic avait été établi par les tests biologiques et la recherche génétique) un taux élevé de LH et des ovaires polykystiques par laparoscopie.

2. Concernant les taux de testostérone libre et totale, ceux-ci ne semblent pas significativement différents entre les deux pathologies (Moran C, 2003). Il en est de même pour la Δ^4 androsténedione.

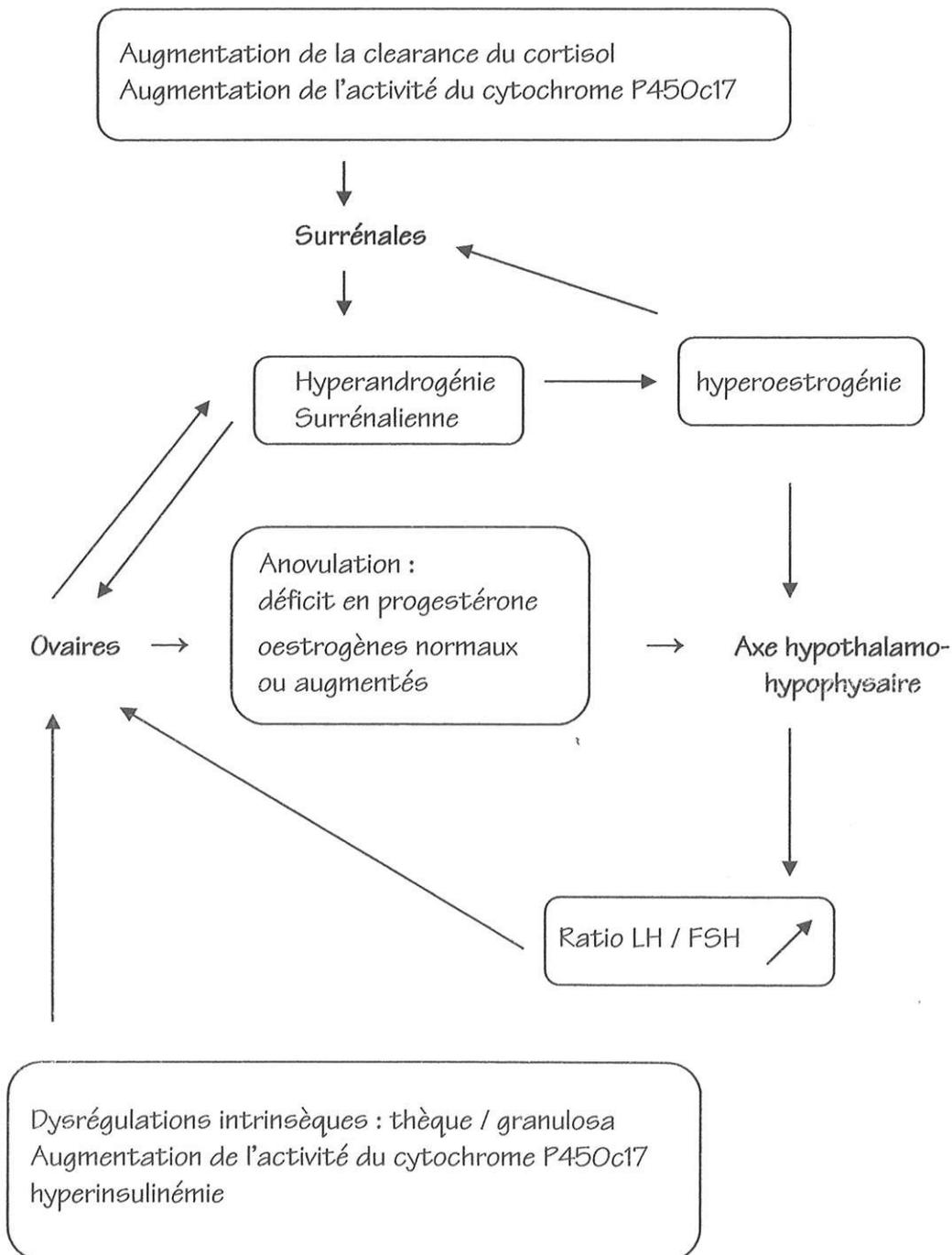
3. Concernant le SDHA, d'origine exclusivement surrénalienne, les auteurs ne sont pas unanimes. Alors que certains ne trouvent pas de différence significative (Kuttann F, 1985), d'autres au contraire observent des taux significativement plus importants de SDHA chez les femmes présentant un déficit en 21 hydroxylase (Moran C, 2003). Le fait que le SDHA soit plus élevé dans l'hyperplasie bilatérale des surrénales semble logique ; cependant, cette élévation est le plus souvent modérée, l'activité

enzymatique privilégiant avant tout la synthèse du cortisol, ne convertissant finalement en 17-OH prégnénolone puis en SDHA qu'une partie minime de la 17-OHP produite en excès (cf figure sur la biosynthèse des stéroïdes). Par ailleurs, il n'est pas non plus inhabituel de trouver des taux de SDHA élevés dans le SOPK puisque cela concerne 25 à 50 % des femmes atteintes (*Carmina E, 1992*), (*Moran C, 1999*). Ainsi l'élévation de ce marqueur, pourtant exclusivement surrénalien, n'est pas à assimiler de façon trop rapide à l'existence d'un bloc en 21 hydroxylase. De plus, dans le SOPK, il semble exister certains désordres à l'origine d'une hyperandrogénie surrénalienne. Plusieurs hypothèses ont été formulées :

- augmentation des activités 17 hydroxylase et 17 – 20 lyase par anomalie du cytochrome P450 c 17 (*Rittmaster RS, 1993*).
- hypersensibilité généralisée du cortex surrénalien à l'action de l'ACTH possiblement induite par les ovaires (*Sahin Y, 1997*).
- inhibition de la 11 β hydroxylase en rapport avec l'hétérozygotie pour le CYP 21 à l'origine d'une hyper réponse conjointe du 11 désoxycortisol et de la 17-OHP lors des épreuves de stimulation (*Rittmaster RS, 1993*).
- altération du métabolisme du cortisol soit par augmentation de l'inactivation du cortisol par la 5 α réductase (*Stewart PM, 1990*), soit par diminution de la cortisone par la 11 β hydroxydeshydrogénase de type 1 (*Rodin A, 1994*). Ainsi, il existe une altération du rétrocontrôle négatif responsable d'une élévation de l'ACTH et donc finalement d'une élévation cortisol.

Le tableau ci-après résume les interactions complexes existant entre les différentes anomalies hormonales identifiées dans le SOPK (Mc Kenna TJ, 1995) :

PRINCIPALES INTERACTIONS HORMONALES IDENTIFIÉES DANS LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES
(d'après Mc Kenna, 1995)



4. Le marqueur biologique du bloc enzymatique en 21 hydroxylase est l'élévation de la 17-OHP en base et après stimulation par l'ACTH. Si des taux en base > 5 ng/ml confirment le diagnostic, dans certains cas on observe des valeurs entre 2 et 5 ng/ml. Or il est important de noter qu'une proportion significative des femmes OPK ont elles aussi des taux de 17-OHP élevés en base. Dans une étude prospective concernant 266 femmes hyperandrogéniques, *Azziz (1999)* a observé que 15,4 % d'entre elles avaient des taux de 17-OHP en base > 2 ng/ml au moins une fois. Par ailleurs, 60 % avaient un taux < 2 ng/ml lors de la répétition du dosage et 30 % avaient un test de stimulation par l'ACTH excluant le diagnostic de bloc. Les autres patientes quant à elles étaient porteuses d'une FNC. Ainsi, 10 à 15 % des patientes avec un taux de 17-OHP > 2 ng/ml étaient susceptibles de présenter une FNC, tandis que le diagnostic pouvait être exclu dans 100 % des cas lorsque le taux était inférieur à 2 ng/ml. Notons toutefois que l'étude ne comportait pas d'analyse du 21 désoxycortisol qui dans notre série a permis d'établir le diagnostic d'hétérozygotie chez 6 patientes.

Pour illustrer les données précédentes, voici deux tableaux comparant les caractéristiques cliniques et biologiques de femmes OPK et porteuses de bloc enzymatique issues d'une population de 905 femmes consultant pour hyperandrogénie (*d'après Moran C, 2003*).

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques cliniques des patientes présentant un SOPK et des patientes porteuses d'un bloc en 21 hydroxylase de révélation tardive (FNC), diagnostiquées parmi une population de 905 femmes hyperandrogéniques non traitées et recrutées entre 1987 et 2001 à l'Université de l'Alabama à Birmingham

Caractéristiques	FNC (n = 17)	SOPK (n = 654)	P Value
Age	28.5 +/- 10.9	27.1 +/- 7.1	NS
Race (% femmes noires)	0	13.4	$p < 0.05$
Dysovulation	15/16	654/654	NS
IMC	28.9 +/- 6.5	33.2 +/- 9.1	NS
Rapport T/H	0.83 +/- 0.07	0.84 +/- 0.10	NS
Acné (%)	17.6	14.1	NS
FG score	8.1 +/- 3.8	8.1 +/- 4.8	NS
T totale (nmol/l)	4.26 +/- 2.28	3.14 +/- 2.2	NS
T libre (nmol/l)	0.04 +/- 0.02	0.03 +/- 0.03	NS
SDHA (µmol/L)	9.50 +/- 4.75	6.42 +/- 3.55	$p < 0.05$
SHBG (nmol/l)	239.4 +/- 162.7	182.2 +/- 71.6	$p < 0.05$

FG score : score de Ferriman et Gallwey ; T totale : testostérone totale ; T libre : testostérone libre ; rapport T/H : rapport taille / hanche

Tableau 2 : Principales différences entre le SOPK et le bloc en 21 hydroxylase de révélation tardive (FNC).

Caractéristiques	SOPK	FNC
Prévalence chez les femmes infertiles	4 – 6 %	0,1 – 0,05 %
Prévalence chez les femmes hyperandrogéniques	50 – 80 %	1 – 10 %
Répartition ethnique / raciale	Pas de préférence	Race blanche
Hérédité	Complexe	Autosomale récessive
Gène responsable	Inconnu	CYP 21
Éléments biologiques spécifiques du diagnostic	Aucun	Pic de 17-OHP sous ACTH > 20 ng/ml

Enfin, certains auteurs ont tenté de comparer les profils métaboliques de chaque pathologie. Aujourd'hui les données sur l'insulinorésistance dans le SOPK sont nombreuses (*Bouchard P, 2003*), (*Azziz R, 1999*). Elle concernerait 50 à 75 % des femmes OPK et s'associe à une modification du profil lipidique (diminution des lipoprotéines de haute densité et augmentation des lipoprotéines de basse densité et des triglycérides par rapport aux sujets contrôles). Chez les femmes présentant une FNC, *Speiser (1992)* a montré aussi une tendance à l'insulinorésistance (évaluation parmi 6 patientes, après perfusion intraveineuse de glucose). Parce qu'il est inattendu d'avoir une anomalie de l'action de l'insuline chez ces patientes, il est possible que ce soit l'hypersécrétion prolongée des précurseurs des androgènes qui soit responsable de cette diminution de l'insulinosensibilité.

Pour conclure, les limites méthodologiques de cette première partie (liées à un faible échantillonnage des deux groupes) ne remettent pas en cause la seconde analyse qui s'intéresse, non pas à la FNC, mais aux femmes hétérozygotes. Soulignons également qu'elle permet de réinsister sur l'importance de l'analyse moléculaire des formes non classiques, une mutation sévère ayant été mise en évidence dans cette étude.

2. SOPK et hétérozygotie CYP 21

a. **Prévalence de l'hétérozygotie chez la femme présentant des OPK**

La prévalence de l'hétérozygotie chez la femme OPK pour le CYP 21 au sein de notre étude est de 14,5 %. Dans la littérature des données contradictoires ont été publiées :

- pour certains, la mutation du gène CYP 21 a été retrouvée à une fréquence égale chez des patients présentant un hirsutisme idiopathique, une hyperandrogénie d'origine ovarienne ou d'origine surrénalienne et cette fréquence n'était pas différente de la population contrôle (*Escobar-Morreale HF, 1999*) (*Knochenhauer ES, 1997*).
- Pour d'autres au contraire, l'hétérozygotie semble plus fréquente chez les femmes hyperandrogéniques. *Witchel* (2000) a d'ailleurs montré que la fréquence de la mutation du gène CYP 21 parmi une population de 30 jeunes femmes hirsutes ayant des OPK est estimée à 33 % (versus 7 % au sein de la population contrôle).

Toutefois, nos résultats concernant les caractéristiques de ces mutations sont superposables à la littérature. *Blanché* (1997) a montré qu'au sein d'une population de femmes hyperandrogéniques hétérozygotes pour le CYP 21, le pourcentage de lésions sévères, habituellement associées à la forme classique, est de 20 %. Dans notre étude :

- 84 % des mutations sont typiquement associées à la FNC et donc dépourvues de risque en cas de grossesse ultérieure. La mutation la plus

fréquente est effectivement la mutation V281L (4/6). La mutation P453S également décrite [30 % des formes non classiques (*White PC, 2000*)] a elle aussi été dépistée.

- 16 % des mutations sont typiquement associées à la forme classique. Rappelons que dans la population générale, l'incidence de la forme classique est approximativement de une naissance sur 15000. Le risque, pour un sujet porteur d'une mutation sévère, d'avoir un enfant atteint est de 1/200.

De façon approximative, le risque pour un couple de mettre au monde un enfant atteint de forme classique lorsque la femme présente un SOPK est :

$$1/6 \times 1/6 \times 1/2 \times 1/50 \times 1/2 = 1/7200$$

[Cette probabilité est calculée en multipliant entre elles les données suivantes : prévalence de l'hétérozygotie chez la femme OPK (1/6 soit 15 %), prévalence des mutations sévères chez les femmes OPK hétérozygotes (1/6 soit 15 %), prévalence des mutations sévères dans la population générale correspondant au risque du conjoint d'être porteur d'une telle mutation (1/50), risque pour la femme OPK et le conjoint s'ils sont porteurs d'une mutation sévère de la transmettre à la descendance (1/2 x 1/2)].

b. Comparaison des femmes OPK hétérozygotes pour le gène CYP 21 et des femmes OPK indemnes de toute mutation.

Sur le plan clinique, les femmes OPK indemnes de toute mutation et celles qui sont hétérozygotes sont indiscernables l'une de l'autre (tableau 6). Notamment, l'hirsutisme n'est pas plus sévère, et l'hyperandrogénie et les troubles du cycle plus fréquents en présence de la mutation du CYP 21. Dans la littérature, des résultats contradictoires concernant la responsabilité de la mutation dans le développement de l'hyperandrogénie ont été publiés : pour

Escobar-Morreale (1999) les hétérozygotes obligatoires (parents d'enfants présentant une hyperplasie bilatérale des surrénales) n'ont pas de risque accru de présenter des symptômes en rapport avec l'hyperandrogénie, tandis que pour *Witchel* (2000) et *Ostlere* (1998) l'hétérozygotie semble s'associer à des symptômes tels que l'hirsutisme, l'acné, l'irrégularité menstruelle et les pubertés précoces. Certains auteurs ont néanmoins tenté de proposer une approche conjointe et rationnelle concernant des données pourtant paradoxales que sont l'augmentation de la fréquence de l'hétérozygotie chez les femmes hirsutes d'une part, et le caractère asymptotique des hétérozygotes obligatoires d'autre part :

- Premièrement, il existerait une compétition entre les transcrits mutés ou non mutés. Dans le cas d'une perte de fonction peu sévère de l'enzyme (mutation V281L : 50 % d'activité enzymatique résiduelle) une compétition pour le substrat se produit entre l'enzyme originelle et l'enzyme mutée qui serait à l'origine d'une conversion insuffisante de la 17-OHP et donc de l'hyperandrogénie. A l'inverse, si l'enzyme mutée présente une perte de fonction sévère, seule l'enzyme originelle assure cette conversion et ce en quasi-totalité, d'où des taux de 17-OHP proches de la normale (*Escobar-Morreale HF, 1999*).
- Deuxièmement, des facteurs environnementaux ou une association à d'autres remaniements génomiques (au niveau de gènes impliqués dans l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme) pourraient influencer l'expression de la mutation du gène CYP 21. Cette hypothèse est basée sur des études menées in vitro montrant le rôle

direct de l'insuline dans la sécrétion des androgènes par le cortex surrénalien (*Hines GA, 2001*). Ainsi, des remaniements au niveau de gènes impliqués dans la transduction du signal de l'insuline, pourraient entraîner une susceptibilité chez les sujets hétérozygotes de développer des ovaires polykystiques. En réalité, la fixation de l'insuline à son récepteur initie une série d'évènements, incluant la phosphorylation de protéines liées au récepteur (protéine IRS signifiant Insulin Receptor Substrate). Plusieurs IRS, codées par différents gènes, ont été caractérisées. L'IRS 1 joue un rôle important au niveau du muscle squelettique, tandis que l'IRS 2 se situe préférentiellement au niveau du foie, de l'ovaire et de la cellule pancréatique. Après phosphorylation, IRS 1 et IRS 2, par l'intermédiaire d'autres effecteurs, induisent les effets métaboliques de l'insuline. Un variant d'IRS 1, G 972 R, a été mis en évidence. Il est associé au syndrome des ovaires polykystiques et au diabète de type 2 d'une part (*El MkaDEM SA, 2001*) et à l'insulinorésistance et à la diminution de la sécrétion de l'insuline d'autre part (*Stumvoll M, 2001*). A titre d'exemple, il a été montré dans une étude menée par *Witchel (2005)* que l'hyperandrogénie surrénalienne chez les femmes OPK était significativement plus fréquente quand elles présentaient à la fois le variant G 972 R et une mutation sur le gène CYP 21. Ses résultats qui portaient sur une population de 109 femmes diagnostiquées OPK versus 95 femmes contrôles se présentaient de la façon suivante :

population gènes	SOPK avec HA surrénalienne N = 54 (SDHA > 3000 ng/ml)	SOPK sans HA surrénalienne N = 55 (SDHA < 2500 ng/ml)	Population témoin N = 95
CYP 21	10 soit 18,5 %	6 soit 10,9 %	11 soit 11,5 %
G 972 R	9 soit 16,7 %	6 soit 10,9 %	6 soit 6,5 %
CYP 21 & G972R	3*	0	0

HA : hyperandrogénie

* : p = 0,046

Plusieurs commentaires peuvent être faits :

1. La fréquence à laquelle on retrouve la mutation du gène CYP 21 n'est pas statistiquement différente entre les trois groupes. Ceci rejoint donc les données évoquées précédemment, à savoir que la présence de la mutation n'est pas prédictive de l'existence d'une hyperandrogénie, et encore moins du type d'hyperandrogénie (origine surrénalienne ou ovarienne). Par contre, ne peut-on pas s'interroger sur la responsabilité de la faible taille de l'échantillonnage pour expliquer le manque de significativité de ces résultats ? En effet, en comparant les pourcentages, on note que dans 18,5 % des cas, il existe une mutation du CYP 21 parmi les femmes OPK avec une hyperandrogénie

surrénalienne contre seulement 11 % parmi les femmes issues du groupe contrôle ou du groupe OPK sans hyperandrogénie surrénalienne.

2. La fréquence à laquelle on retrouve le variant G 972 R n'est pas significativement différente selon les trois groupes. Par contre, l'association conjointe du CYP 21 muté et du variant G 972 R n'existe que parmi les femmes du groupe OPK avec HA surrénalienne.

3. Ainsi selon cette étude, la mutation du CYP 21 ou le variant G 972 R semble jouer un rôle limité dans le développement des OPK. Par contre, le variant G 972 R confère une susceptibilité aux sujets hétérozygotes pour le CYP 21 de développer une hyperandrogénie surrénalienne dans le cadre du SOPK.

Cette étude illustre que les différences constatées entre les études peuvent dépendre des caractéristiques des populations étudiées et que l'hétérogénéité phénotypique dépend de l'association des remaniements géniques entre eux.

Sur le plan biologique (cf tableau 7), l'ensemble des données, y compris le taux des androgènes et notamment la testostérone totale et le SDHA, ne permettent pas eux non plus de suspecter la présence d'une hétérozygotie. Lors du test au synacthène, la différence de réponse de la 17-OHP entre les deux populations n'est pas significative. Ceci rend compte de l'impossibilité d'établir un diagnostic formel à partir des dosages biologiques réalisés en pratique courante. La seule réponse du taux de 17-OHP après stimulation par l'ACTH n'est pas suffisante. Les données sont similaires dans la littérature, puisque l'étude d'une population de sujets hétérozygotes obligatoires révèle

que 50 % d'entre eux ont une élévation modérée de la 17-OHP après ACTH (pic entre 5 et 10 ng/ml), tandis que les 50 % restants ont un taux de 17-OHP après ACTH identique à celui d'une population témoin (*Witchel SF, 1998*). **Le test à l'ACTH permet donc seulement d'exclure le diagnostic de forme non classique** chez ces femmes hétérozygotes (pic après stimulation inférieur à 12 ng/ml) mais c'est la biologie moléculaire qui tranche formellement entre un sujet hétérozygote et un sujet sain en n'identifiant qu'une seule lésion du gène CYP 21 après exploration de sa totalité depuis la région 5' régulatrice, jusqu'à la fin de la partie codante (*Tardy V, 2004*). Seule l'analyse des données concernant le 21 désoxycortisol (21 désoxycortisol T60) retrouve une différence significative entre les deux populations confirmant ainsi l'intérêt du test dans le dépistage des hétérozygotes.

Sur le plan échographique, aucune publication n'évoque les caractéristiques des femmes hétérozygotes. Notre étude est d'interprétation difficile, compte tenu du nombre de femmes CYP 21 + n'ayant pas eu d'échographie (tableau 8). Ces données n'autorisent pas d'analyse de comparaison de proportions.

Il est important de rappeler ici que l'absence de significativité des différences constatées entre les deux populations est probablement expliquée d'une part par la petite taille des échantillons, et d'autre part par le poids du « trait SOPK » par rapport au « trait hétérozygote » pour le CYP 21. Seul un travail incluant un nombre conséquent de cas, respectant des critères stricts,

permettra de conclure sur la prévalence de l'hétérozygotie pour le bloc en 21 hydroxylase chez les femmes OPK en âge de procréer.

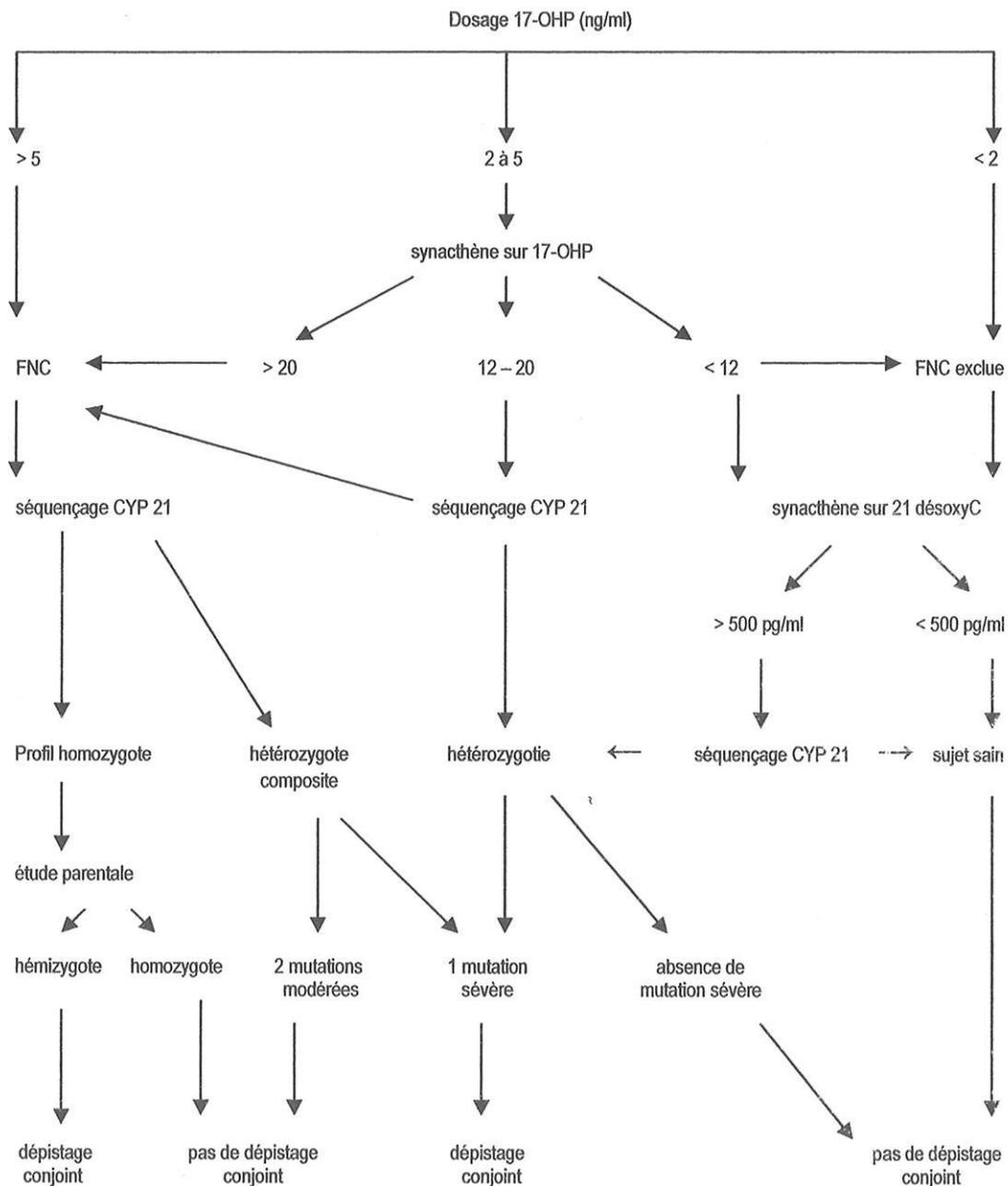
C. Conclusion de l'étude

A l'issue de notre étude, nos conclusions sont les suivantes :

- 1) **La prévalence de l'hétérozygotie chez la femme OPK est supérieure à celle observée dans la population générale (14,5 % versus 7 %).**
- 2) **Au sein de cette population de femmes hétérozygotes, une sur six est porteuse d'une mutation sévère ; la prévalence des mutations sévères du gène CYP 21 est donc supérieure chez la femme OPK à celle observée dans la population générale (1/36 versus 1/50).**
- 3) **Aucun critère clinique, aucun des dosages biologiques recommandés en pratique courante chez la femme OPK et aucun critère échographique ne permet de distinguer les femmes hétérozygotes de celles qui sont indemnes de toute mutation.**
- 4) **Seul le pic de 21 désoxycortisol après stimulation par le test au synacthène permet de dépister l'hétérozygotie chez la femme OPK.**
- 5) **Compte tenu de la gravité de la forme classique et du risque accru pour un couple dont la femme a des ovaires polykystiques d'avoir un enfant atteint (risque double par rapport à celui de la population générale), nous estimons que toute femme ayant des OPK doit bénéficier d'un test au synacthène sur le 21 désoxycortisol avant tout projet de grossesse. Tout résultat supérieur à 500 pg/ml doit être suivi d'une exploration moléculaire du gène CYP 21.**

D. Synthèse : proposition de conduite à tenir pour le dépistage des anomalies du gène CYP 21 chez la femme ayant un syndrome des ovaires polykystiques

A l'issue de notre travail, la stratégie diagnostique dans la prise en charge des femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques est la suivante :



VI. CONCLUSION

Le syndrome des ovaires polykystiques et le bloc en 21 hydroxylase sont deux étiologies responsables d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique chez la femme. Habituellement, l'un est considéré comme étant le diagnostic différentiel de l'autre. Compte tenu des données de la littérature, il apparaît néanmoins que ces deux pathologies semblent s'associer, les mutations du gène CYP 21 étant plus fréquentes chez les femmes OPK qu'au sein de la population générale.

L'étude de cas portant sur 41 femmes atteintes du SOPK réalisée au sein du service d'Endocrinologie – Maladies Métaboliques du CHU de Limoges montre que les caractéristiques cliniques et biologiques de la femme ayant un SOPK, en région Limousin, sont identiques aux données générales publiées, et surtout que le rapport LH/FSH, auquel certains cliniciens sont toujours très attachés (bien qu'il ne fasse pas partie des éléments du diagnostic retenus par la conférence de consensus de Rotterdam) manque considérablement de sensibilité comme critère diagnostique. Néanmoins, contrairement à ce qui était attendu, l'étude n'a pas retrouvé d'augmentation de la prévalence de la forme non classique de bloc en 21 hydroxylase chez la femme OPK et ce probablement en rapport avec certains biais méthodologiques. Par contre, il a été observé une augmentation de la prévalence de l'hétérozygotie (sujet non malade mais porteur d'un allèle muté), concernant à la fois les mutations modérées mais également les mutations sévères, susceptibles d'être transmises à la descendance. Selon les résultats de cette étude, aucun paramètre clinique, aucun examen biologique ou échographique réalisé en pratique courante ne permet de distinguer les femmes OPK porteuses d'une anomalie de celles indemnes. Seul le test au synacthène sur le 21 désoxycortisol permet de suspecter l'anomalie qui est ensuite confirmée par l'analyse moléculaire. Cette absence de différence significative s'explique probablement par la nette prédominance du trait « OPK » sur le trait « hétérozygote ». Ces résultats préliminaires doivent être confirmés par une seconde étude, au recrutement plus large.

Ainsi, compte tenu du risque accru de la femme OPK d'être porteuse d'une anomalie du gène CYP 21 (anomalie possiblement sévère), et par conséquent d'avoir un enfant atteint de forme classique de bloc en 21 hydroxylase, la réalisation du test au synacthène sur le 21 désoxycortisol nous semble obligatoire avant tout projet de grossesse chez la femme OPK. La détermination d'une hétérozygotie avec présence d'une lésion sévère doit conduire à une prise en charge globale du couple et selon les résultats à un dépistage néonatal.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE:

- 1-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 Jun;55(6):1062-8.
- 2- Arnaout MA. Late-onset congenital adrenal hyperplasia in women with hirsutism. *Eur J Clin Invest*. 1992 Oct;22(10):651-8.
- 3-Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Sep;69(3):577-84.
- 4-Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999 Nov;72(5):915-25
- 5-Benjamin F, Deutsch S, Saperstein H, Seltzer VL. Prevalence of and markers for the attenuated form of congenital adrenal hyperplasia and hyperprolactinemia masquerading as polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1986 Aug;46(2):215-21.
- 6-Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*. 1997 Jan 1;126(1):32-5.
- 7- Blanche H, Vexiau P, Clauin S, Le Gall I, Fiet J, Mornet E, Dausset J, Bellanne-Chantelot C. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women. *Hum Genet*. 1997 Nov;101(1):56-60.
- 8-Bouchard P. [Pathophysiology and diagnosis of polycystic ovary syndrome] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003;32(3 Pt 2):S5-10.
- 9-Bringer J. [Weight and fertility. Complex relations not to be missed] *Rev Prat*. 1993 Nov 1;43(17):2236-8. French.
- 10- Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Dec;167(6):1807-12.
- 11- Cobin RH, Futterweit W, Fiedler RP, Thornton JC. Adrenocorticotrophic hormone testing in idiopathic hirsutism and polycystic ovarian disease: a test of limited usefulness. *Fertil Steril*. 1985 Aug;44(2):224-6.
- 12-Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989 Apr;30(4):459-70.
- 13-Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kuttann F. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):207-13.
- 14- Deroubaix-Allard D, Prevost G, Dewailly D. Acromegaly and androgen excess. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Raven Press - Lippincott, 1997:585-591

- 15 -DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 Feb 15;121(4):496-500.
- 16-Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Sainsard C, Buvat J, Cappoen JP, Ardaens K, Racadot A, Lefebvre J, Fossati P. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Aug;63(2):418-23.
- 17-Dewailly D, Duhamel A, Robert Y, Ardaens Y, Beuscart R, Lemaitre L, Fossati P. Interrelationship between ultrasonography and biology in the diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 May 28;687:206-16.
- 18-Dewailly D, Cortet-Rudelli C. [Does the endocrinal milieu influence the expression and/or the action of ovarian growth factors in polycystic ovary syndrome?] *Contracept Fertil Sex.* 1994 Oct;22(10):615-7.
- 19-Dewailly D, Cortet-Rudelli C, Decanter C. Pathophysiology and Clinical manifestations of non classic 21 hydroxylase deficiency. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women.* Philadelphia: Raven Press - Lippincott, 1997: 173-180
- 20-Dewailly D, Deroubaix D, Decanter C et Cortet-Rudelli C. Hyperandrogénie et syndrome de virilisation chez la femme. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 146-F-10, 1999, 11p.*
- 21-El Mkaem SA, Lautier C, Macari F, Molinari N, Lefebvre P, Renard E, Gris JC, Cros G, Daures JP, Bringer J, White MF, Grigorescu F. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2001 Sep;50(9):2164-8.
- 22-Emans SJ, Grace E, Fleischnick E, Mansfield MJ, Crigler JF Jr. Detection of late-onset 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia in adolescents. *Pediatrics.* 1983 Nov;72(5):690-5.
- 23- Erickson GF. Ovarian androgen biosynthesis: endocrine regulation. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women.* Philadelphia: Raven Press - Lippincott, 1997:3-12
- 24-Escobar-Morreale HF, San Millan JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril.* 1999 Oct;72(4):629-38.
- 25-Fauser BC, Pache TD, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. The significance of a single serum LH measurement in women with cycle disturbances: discrepancies between immunoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 Nov;37(5):445-52
- 26-Forest MG, Morel Y. Formes non classiques dites « tardives » du déficit en 21 hydroxylase: diagnostic différentiel avec les hétérozygotes et conseil génétique. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1992; 4-5: 47-61
- 27- Forest MG, Pugeat M, Monneret MP, Rigaud C, David M, Morel Y. Normative data for the response of plasma 21- désoxycortisol to ACTH

- stimulation: efficient screening test for heterozygosity of 21-hydroxylase deficiency in the general population. *Hormone Res* 1994; 41: 110
- 28-Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, Jacobs HS. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Oct;33(4):501-10
- 29- Hines GA, Smith ER, Azziz R. Influence of insulin and testosterone on adrenocortical steroidogenesis in vitro: preliminary studies. *Fertil Steril*. 2001 Oct;76(4):730-5.
- 30-Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 May;78(5):1052-8.
- 31-Innanen VT, Vale JM. Assessment of the one hour adrenocorticotrophic hormone test in the diagnosis of attenuated 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Pathol*. 1990 Jun;43(6):493-5.
- 32-Knochenhauer ES, Cortet-Rudelli C, Cunningham RD, Conway-Myers BA, Dewailly D, Azziz R. Carriers of 21-hydroxylase deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):479-85.
- 33-Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowicz I, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med*. 1985 Jul 25;313(4):224-31.
- 34-Legro RS; Genetics of PCOS. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Raven Press - Lippincott, 1997:347-357
- 35-Lobo RA, Goebelsmann U. Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Nov 15;138(6):720-6.
- 36- Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab*. 1995;6:193-232.
- 37-McKenna TJ, Cunningham SK. Adrenal androgen production in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1995 Oct;133(4):38. Review. 3-9
- 38-Moran C, Potter HD, Reyna R, Boots LR, Azziz R. Prevalence of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia in hyperandrogenic women with adrenal androgen excess. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Sep;181(3):596-600.
- 39-Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Semin Reprod Med*. 2003 Aug;21(3):295-300. Review.
- 40-Morel Y, Tardy V, Costa JM, Forest MG, David M. [21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies] *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003 Dec;64(6):456-70.

- 41-Motta P, Catania A, Airaghi L, Mangone I, Cantalamessa L, Zanussi C. Prevalence of late-onset adrenal hyperplasia in postmenarchal hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 1988 Oct;11(9):675-8.
- 42-Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, Jacobs HS, Rustin MH, Honour JW. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Feb;48(2):209-15.
- 43-Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, Jaarsma KW, Dommerholt HB, Fauser BC. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology.* 1991 Nov;19(5):445-52.
- 44-Parker CR. Normal regulation of adrenal androgen production. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women.* Philadelphia: Raven Press - Lippincott, 1997: 23-35
- 45-Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Antonio M, Morselli L, Reho S, Pezzoli A, Paradisi R. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1994 Jun;43(6):706-13.
- 46-Rittmaster RS, Deshwal N, Lehman L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 May;76(5):1295-300
- 47-Robert Y, Dubrulle F, Gaillandre L, Ardaens Y, Thomas-Desrousseaux P, Lemaitre L, Dewailly D. Ultrasound assessment of ovarian stroma hypertrophy in hyperandrogenism and ovulation disorders: visual analysis versus computerized quantification. *Fertil Steril.* 1995 Aug;64(2):307-12.
- 48-Robinson S, Rodin DA, Deacon A, Wheeler MJ, Clayton RN. Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome? *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Mar;99(3):232-8.
- 49-Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med.* 1994 Feb 17;330(7):460-5.
- 50-Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81: 19-25.
- 51-Sahin Y, Kelestimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta-hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1997 Dec;137(6):670-4.
- 52-Soulez B, Dewailly D, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome: a multidisciplinary challenge. *Endocrinologist* 1996; 6:19-29
- 53-Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985 Jul;37(4):650-67.

- 54-Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Dec;75(6):1421-4.
- 55-Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1990 Feb 24;335(8687):431-3.
- 56-Stumvoll M, Fritsche A, Volk A, Stefan N, Madaus A, Maerker E, Teigeler A, Koch M, Machicao F, Haring H. The Gly972Arg polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene contributes to the variation in insulin secretion in normal glucose-tolerant humans. *Diabetes.* 2001 Apr;50(4):882-5.
- 57- Tardy V, Carel JC, Forest MG et al. Non classical forms of 21 hydroxylase deficiency revisited by molecular biology (186 patients, French collaborative studies). *Horm Res* 1996; 46 (suppl 2): 9
- 58-Tardy V, Morel Y. Conseil génétique et conduite à tenir avant, pendant et après la grossesse en cas de bloc surrénalien en 21 hydroxylase. *MT endocrinologie et reproduction*, vol 6, n° 5-6, septembre -décembre 2004: 281-286
- 59-Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2248-56.
- 60-White PC, Tusie-Luna MT, New MI, Speiser PW. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Hum Mutat.* 1994;3(4):373-8.
- 61-White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000 Jun;21(3):245-91. Review. Erratum in: *Endocr Rev* 2000 Oct;21(5):550.
- 62-Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Trucco M, Hoffman EP. Evidence for a heterozygote advantage in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2097-101
- 63-Witchel SF, Lee PA. Identification of heterozygotic carriers of 21-hydroxylase deficiency: sensitivity of ACTH stimulation tests. *Am J Med Genet.* 1998 Apr 1;76(4):337-42.
- 64-Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 5:1315-7.
- 65-Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J.* 2004 Feb;51(1):31-6.
- 66-Zachow RJ, Maggofin DA. Ovarian androgen biosynthesis: paracrine/autocrine regulation. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. *Androgen excess disorders in women.* Philadelphia: Raven Press - Lippincott, 1997: 13-22

67-Zacur HA. Prolactin abnormalities in PCOS. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Raven Press - Lippincott, 1997:287-294

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 135

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Nom, Prénom : Drutel, Anne.

Titre : Intérêt du dépistage des anomalies du gène CYP 21 chez la femme présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

Résumé : Le syndrome des ovaires polykystiques et la forme non classique du bloc en 21 hydroxylase (FNC) sont deux étiologies responsables d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique chez la femme. Une étude prospective et transversale portant sur 41 femmes OPK a été réalisée au sein du service d'Endocrinologie – Maladies Métaboliques du CHU de Limoges afin d'évaluer la fréquence des mutations du gène CYP 21 chez la femme OPK. Contrairement aux données publiées et probablement en raison de certains biais méthodologiques, la prévalence de la FNC ne semble pas augmentée (2,5 % dans cette série) chez la femme OPK par rapport à celle observée dans la population générale (6 %). Par contre, la prévalence de l'hétérozygotie est augmentée (14,5 % dans cette série versus 7 % dans la population générale). Certaines de ces mutations étant sévères (16 % des mutations identifiées), les femmes OPK ont un risque accru par rapport aux femmes de la population générale d'avoir un enfant atteint de forme grave de bloc en 21 hydroxylase. Dans la mesure où seul le test au synacthène sur le 21 désoxycortisol permet de dépister les femmes OPK hétérozygotes des femmes indemnes de toute mutation, celui-ci nous paraît indispensable avant tout projet de grossesse chez la femme OPK.

Spécialité : Endocrinologie.

Mots-clés : Syndrome des ovaires polykystiques ; forme classique et forme non classique de bloc en 21 hydroxylase ; hétérozygotie pour le gène CYP 21 ; test au synacthène sur le 21 désoxycortisol ; analyse moléculaire ; risques et conseils génétiques.

U.F.R. : Université de Limoges / Faculté de Médecine.