



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison des caractéristiques phénotypiques des patientes appartenant aux premier et quatrième quartiles des taux plasmatiques d'hormone anti-müllérienne dans une large population de femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques**

Présentée et soutenue publiquement le 05 Avril 2018 à 16 heures  
au Pôle Formation

**Par Marie Deknuydt - Bossard**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Didier Dewailly**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pascal Pigny**

**Madame le Professeur Sophie Catteau-Jonard**

**Monsieur le Docteur Geoffroy Robin**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Docteur Alice Fraissinet**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AE-PCOS	Androgen Excess and PCOS Society
AHF	Aménorrhée Hypothalamique Fonctionnelle
A	$\Delta$ 4-androstènedione
AMH	Hormone anti-müllérienne
AMHR	Récepteur à l'hormone anti-müllérienne
BMI	Body Mass Index
CFA	Comptage Folliculaire Antral
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
DHAS	Sulfate de déhydroépiandrostérone
17OHP	17-hydroxyprogestérone
FG	Ferriman et Gallwey
FNPO	Nombre de Follicule Par Ovaire
FSH	Follicule Stimulating Hormone
FSH-R	Follicule Stimulating Hormone Receptor
HA	Hyperandrogénie
HSO	Hyperstimulation ovarienne
I	Insulinémie
IMC	Indice de Masse Corporelle
IR	Insulinorésistance
LH	Luteinizing Hormone
LHR	Luteinizing Hormone Receptor
NIH	National Health Institute
NS	Non Significatif
OA	Oligo-anovulation
OMF	Ovaire multifolliculaire
OPK	Ovaire polykystique
T	Testostérone totale
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
I. Epidémiologie.....	2
II. Définitions du SOPK.....	2
III. Physiologie de l'hormone anti-müllérienne.....	3
IV. Physiopathologie du SOPK.....	4
V. Caractéristiques phénotypiques du SOPK selon le taux d'AMH plasmatique.....	5
VI. Objectif.....	6
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>7</b>
I. Schéma de l'étude.....	7
II. Population étudiée.....	9
III. Variables étudiées rétrospectivement.....	10
IV. Analyses statistiques.....	11
<b>Résultats</b> .....	<b>12</b>
I. Description de la population étudiée.....	12
II. Comparaison des 1 <sup>er</sup> et 4 <sup>ème</sup> quartiles selon le taux plasmatique d'AMH.....	15
A. Comparaison des variables étudiées entre les deux groupes.....	15
B. Répartition de l'IMC et prévalence de l'obésité.....	20
C. Prévalence de l'oligo-anovulation et de l'hyperandrogénie.....	21
D. Répartition des phénotypes de SOPK dans chaque groupe.....	22
III. Corrélations entre les variables étudiées.....	23
IV. Corrélation multivariée.....	26
A. Testostérone, marqueur de dysfonction thécale.....	26
B. AMH, marqueur de dysfonction folliculaire.....	27
C. OA, marqueur de dysfonction ovarienne.....	28
<b>Discussion</b> .....	<b>29</b>
I. Phénotypes de SOPK.....	29
II. Oligo-anovulation et hyperandrogénie.....	30
III. Effets de l'IR et de l'obésité.....	32
IV. AMH, testostérone et dysfonction ovarienne.....	32
V. Hypothèses physiopathologiques du SOPK.....	34
VI. Forces et limites de l'étude.....	36
<b>Conclusion</b> .....	<b>37</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>38</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>46</b>
Annexe 1 : Score de Ferriman et Gallwey modifié, d'après Bulent et al..	46
Annexe 2 : Caractéristiques des patientes selon les phénotypes, d'après Fraissinet et al.	47

## RESUME

**Contexte** : Le taux plasmatique d'hormone anti-müllérienne (AMH) est augmenté dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Il est lié à la sévérité de l'oligo-anovulation (OA) et de l'hyperandrogénie (HA). La relation entre AMH plasmatique et expression du phénotype de SOPK est complexe. L'objectif était de comparer les caractéristiques phénotypiques des patientes ayant un SOPK en fonction des taux plasmatiques d'AMH.

**Méthode** : Etude rétrospective monocentrique, utilisant les données collectées prospectivement de patientes ayant consulté en gynécologie endocrinienne au CHRU de Lille pour OA et/ou HA, de janvier 2009 à janvier 2016. 639 patientes ayant un SOPK selon les critères de Rotterdam étaient réparties entre les quartiles de distribution de l'AMH plasmatique. L'étude comparait les données des 1<sup>er</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles, Q1 et Q4.

**Résultats** : Q1 et Q4 incluaient respectivement 161 et 164 patientes. OA et HA étaient plus fréquentes dans Q4. Le phénotype A (OA + HA + ovaires polykystiques (OPK)) prévalait dans Q4 et les phénotypes « mild » C (HA + OPK) et D (OA+OPK) dans Q1. Dans Q4, testostérone totale (T),  $\Delta$ 4-androsténone (A), luteinizing hormone (LH), comptage des follicules antraux et surfaces ovariennes étaient significativement plus élevés. L'IMC, le tour de taille et l'insulinémie (I) étaient significativement plus importants et l'obésité plus fréquente dans Q1. T était corrélée positivement à l'IMC, l'I et à la LH dans Q1 et Q4. En analyse multivariée, les variables significativement corrélées à T étaient I et LH dans Q1 et I, AMH et LH dans Q4. Des résultats similaires étaient obtenus en utilisant A et IMC à la place de T et I. L'AMH était corrélée positivement à tous les androgènes dans Q4. Dans Q1, elle était corrélée à l'A et la LH mais négativement à l'I. En analyse multivariée, les variables significatives corrélées à l'AMH étaient I et A dans Q1 et A dans Q4.

**Conclusion** : Un taux d'AMH plasmatique élevé reflète une maladie ovarienne marquée. L'IMC et l'I sont majorés en présence d'un taux sérique d'AMH plus bas (Q1) et fortement associés à T. Cela suggère qu'ils aggraveraient la maladie ovarienne par le biais de l'HA, surtout dans les phénotypes « mild ».

# INTRODUCTION

## I. Epidémiologie

Décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la cause la plus fréquente d'oligo-anovulation (OA) et d'hyperandrogénie (HA) chez la femme jeune (1). La prévalence du SOPK est actuellement estimée entre 4 et 21 % des femmes en âge de procréer (2). Des différences existent entre les populations SOPK étudiées et les critères diagnostiques utilisés. Certaines similitudes entre les populations européennes et chinoises suggèrent que le SOPK serait un trait commun hérité de populations ancestrales (3). La récente méta-analyse de Bozdag et al. (4) a étudié les spécificités ethniques et retrouvait une plus forte prévalence du SOPK aux USA et en Australie probablement en lien avec l'augmentation de l'obésité.

## II. Définitions du SOPK

En 1990, la National Institute of Health (NIH) caractérisait le SOPK par la présence d'une OA associée à une HA (5). Depuis 2003, le SOPK est défini selon les critères de Rotterdam avec au moins deux des trois critères suivants : (i) OA, (ii) HA clinique et/ou biologique, (iii) ovaires polykystiques (OPK) échographiques associant un comptage des follicules antraux (CFA)  $\geq 12$  follicules mesurant 2 à 9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien  $\geq 10$  mL sur au moins un ovaire (6). En 2006, l'Androgen Excess PCOS society (AE-PCOS) réalisait un compromis entre les deux définitions précédentes, proposant l'HA comme condition *sine qua non* pour définir le SOPK (7). Quatre phénotypes de SOPK ont été définis. Le phénotype A est complet ou « full-blown » contrairement aux phénotypes « mild » : B, C et D (**Table 1**).

Récemment, l'amélioration des performances diagnostiques de l'échographie a conduit à proposer une réévaluation du seuil pour mieux définir le critère OPK échographique, passant de 12 à 25 follicules antraux (8,9).

**Table 1 : Phénotypes de SOPK**, D'après Lizneva et al., Fertil Steril, 2016 (2)

Classification of polycystic ovarian syndrome phenotypes.				
Parameter	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D
PCOS features	HA/OD/PCOM	HA/OD	HA/PCOM	OD/PCOM
HA	+	+	+	-
OD	+	+	-	+
PCOM	+	-	+	+
NIH 1990 criteria	X	X		
Rotterdam 2003 criteria	X	X	X	X
AE-PCOS 2006 criteria	X	X	X	

Note: AE-PCOS = Androgen Excess & PCOS Society; HA = hyperandrogenism; NIH = National Institutes of Health; OD = ovulatory dysfunction; PCOM = polycystic ovarian morphology.

### III. Physiologie de l'hormone anti-müllérienne (AMH)

L'AMH est une glycoprotéine de la famille transforming growth factor  $\beta$ . Détectée dans les ovaires vers 25 semaines d'aménorrhée, elle décroît dès l'âge de 25 ans jusqu'à la ménopause (10). Chez la femme, l'expression de l'AMH est restreinte à un type de cellules, celles de la granulosa, au sein des ovaires (11). L'AMH participe à la régulation de la croissance folliculaire. Elle est d'abord exprimée lorsque que les follicules primordiaux sont recrutés pour devenir des follicules pré-antraux et des petits follicules antraux (12). L'AMH est ensuite inhibée pendant la phase de croissance folliculaire dépendante de la follicule stimulating hormone (FSH). La FSH, sous l'effet de l'aromatase, permet la croissance du follicule antral et la production d'estradiol. L'AMH s'exprime à nouveau dans les cellules du cumulus des follicules matures (13). Le rôle de l'AMH dans la croissance folliculaire précoce a été caractérisé par l'étude de modèles « knock out » pour le gène de l'AMH (14). L'AMH a un effet inhibiteur sur le recrutement folliculaire précoce, empêchant l'entrée en croissance des follicules primordiaux et ainsi la sélection prématurée des follicules (13).

Le taux d'AMH plasmatique est un bon reflet de la réserve ovarienne (15). L'AMH est utilisée par certaines équipes comme marqueur diagnostique de l'OPK en complément du comptage folliculaire antral (CFA) (16). Le taux plasmatique d'AMH est corrélé au CFA, plus particulièrement au nombre de follicules mesurant 2 à 5 mm, détectés en échographie (17,18). Par ailleurs, Fraissinet et al. ont remarqué que le taux plasmatique d'AMH permettait de rattraper les faux-négatifs échographiques d'un OPK, et inversement (19).

## IV. Physiopathologie du SOPK

Des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux expliqueraient que les cellules de la thèque ovarienne des patientes SOPK synthétisent un excès d'androgènes (20). L'HA intra-ovarienne, pilier du SOPK, serait en partie responsable de l'excès folliculaire et du défaut de croissance et sélection folliculaire qui le caractérisent (21). L'excès folliculaire, notamment par l'excès d'AMH qui en résulte, pourraient favoriser l'OA en inhibant le processus de sélection folliculaire (22). Un défaut d'apoptose folliculaire aggraverait également l'excès de follicules en croissance. Ces mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés (23).

Le taux plasmatique d'AMH est 2 à 3 fois plus élevé chez les patientes avec un SOPK que chez les patientes témoins (17). Cela s'explique non seulement par un excès folliculaire, mais aussi par un excès de production d'AMH par chaque follicule pré-antral et petit follicule en croissance (24,25). In vitro, l'AMH inhibe la croissance folliculaire (26). L'arrêt de la croissance folliculaire ou « follicular arrest » résulterait d'un excès d'AMH dans le micro-environnement des follicules sélectionnables (22).

L'insulinorésistance (IR) et l'hyperinsulinisme semblent également jouer un rôle clé dans la physiopathologie du SOPK. Plusieurs expériences in vitro ont suggéré un effet de l'insuline sur la production d'androgènes, en synergie avec la LH (27). Selon Diamanti et. al (28), l'effet « gonadotrophine-like » de l'hyperinsulinisme majorerait les symptômes du SOPK et accentuerait l'arrêt de croissance folliculaire. L'IR est fréquemment associée à une obésité de type androïde dans le SOPK (29). Une IR est rapportée chez les patientes ayant un SOPK, indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC) (30–32). Bien que l'association SOPK et obésité ne soit pas systématique, elle majore les risques de développer des troubles métaboliques, un diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires chez des femmes jeunes (28,33).

## V. Caractéristiques phénotypiques du SOPK selon le taux d'AMH plasmatique

Selon Sahmay et al. (34), l'AMH plasmatique pourrait refléter la sévérité du SOPK. Le taux plasmatique d'AMH semble proportionnel à la longueur des cycles (34–36). La corrélation entre AMH plasmatique et HA biologique a été décrite (17). Elle paraît moins évidente avec l'HA clinique, dont l'hirsutisme, dont l'évaluation est subjective (37,38).

Il est décrit un taux d'AMH plasmatique plus élevé en présence d'un phénotype « classique » A ou B (34,39). Les phénotypes androgéniques semblent associés à plus d'IR et de troubles métaboliques (40,41). Des caractéristiques métaboliques et endocriniennes plus proches de celles des témoins sains sont décrites dans les phénotypes « mild » (42,43).

Par ailleurs, l'obésité est un facteur connu comme aggravant les caractéristiques métaboliques et reproductives du SOPK (44,45). On pourrait donc suspecter une corrélation entre obésité et AMH plasmatique. Mais un taux d'AMH plasmatique élevé est parfois retrouvé en présence d'un phénotype complet chez des patientes minces (46). De plus, Pigny et al. rapportent une corrélation négative entre l'IMC et l'AMH plasmatique chez des patientes non SOPK (17). Les caractéristiques des différents phénotypes de SOPK restent controversées, notamment concernant les phénotypes « mild » (47), de même que le caractère prédictif de l'AMH plasmatique sur la sévérité du phénotype (48).

Comme rapporté par la conférence de consensus d'Amsterdam de l'European Society of Human Reproduction and Embryology et de l'American Society of Reproductive Medicine, les données de la littérature concernant l'expression phénotypique du SOPK sont nombreuses mais parfois contradictoires (45). Au final, une AMH élevée ne semble pas forcément synonyme de phénotype sévère, ni d'obésité (46). Cela suggère l'existence de facteurs influençant la maladie ovarienne, variable d'une patiente à l'autre.

## **VI. Objectif**

L'objectif de notre étude était de rechercher d'éventuelles différences phénotypiques entre les patientes présentant un SOPK avec les taux d'AMH plasmatique les moins élevés et celles ayant les taux les plus élevés.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, réalisée dans le service de gynécologie endocrinienne de l'hôpital Jeanne de Flandre au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Les données cliniques, biologiques et échographiques de 903 patientes consultant dans notre centre pour OA et/ou HA ont été prospectivement collectées, de janvier 2009 à janvier 2016 (**Figure 1**).

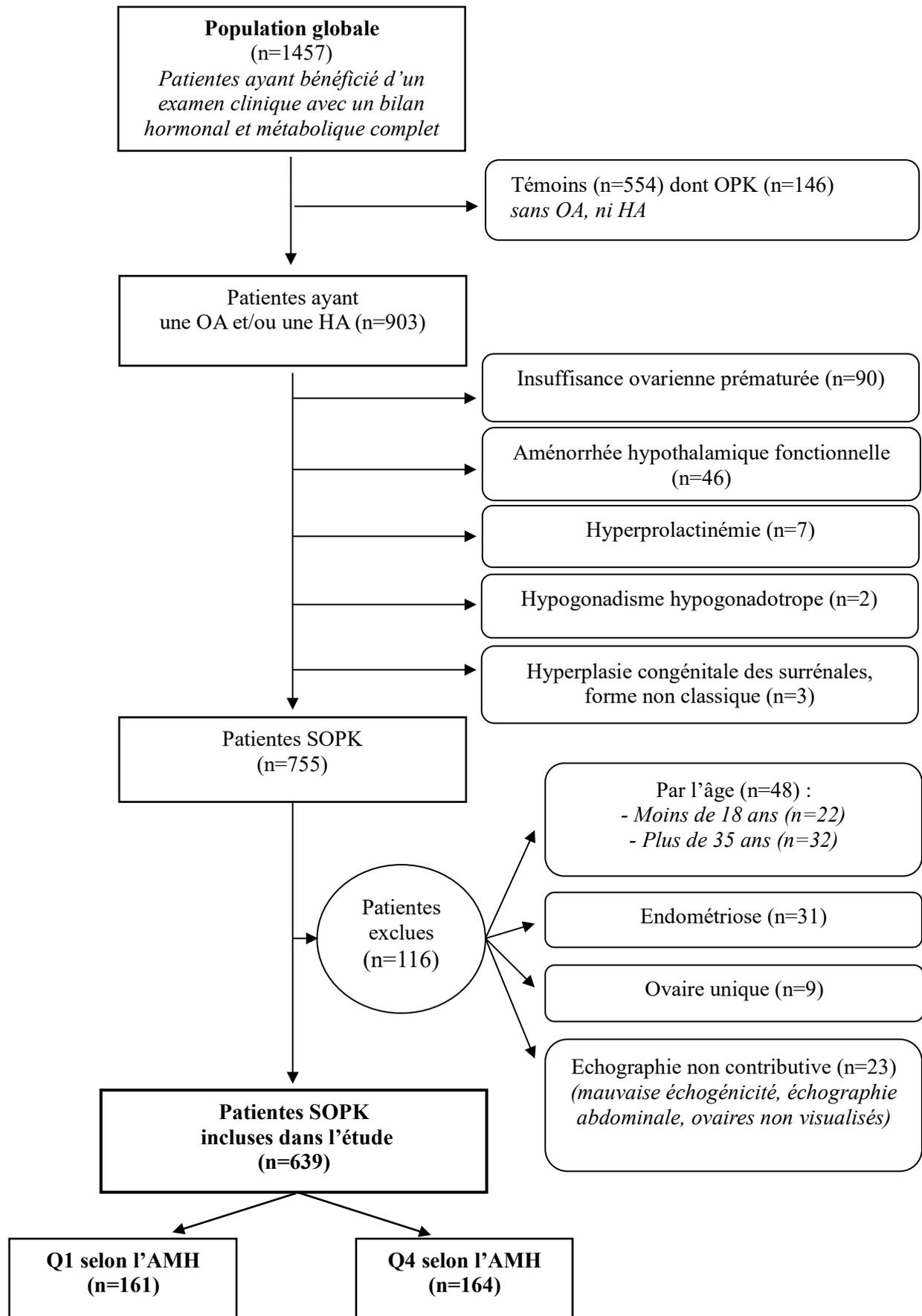


Figure 1 : Diagramme de flux de la population étudiée

## II. Population étudiée

Les patientes âgées de 18 à 35 ans étaient incluses. Elles présentaient un SOPK défini selon les critères diagnostiques modifiés de Rotterdam (6), utilisés au CHRU de Lille. Au moins deux critères, parmi les trois suivants étaient présents :

- **OA** : cycles menstruels longs (supérieurs à 35 jours), oligo-spanioménorrhée (moins de 8 cycles par an), aménorrhée secondaire (plus de 3 mois consécutifs),

- **HA clinique et/ou biologique** : hirsutisme (score de Ferriman et Gallwey (FG) modifié  $\geq 6$ , (**Annexe 1**) (49)) et/ou alopecie androgénique et/ou acné inflammatoire sévère de topographie masculine sur au moins 2 sites différents et/ou une hyperséborrhée et/ou une élévation du taux plasmatique de testostérone totale (T)  $\geq 0.5$  ng/mL et/ou de  $\Delta 4$ -androsténédione (A)  $\geq 1.94$  ng/mL avant le 12/6/2013,  $\geq 1.70$  ng/mL après cette date (changement de la méthode de dosage),

- **au moins un OPK**, déterminé par un CFA  $\geq 19$ , seuil retenu au CHRU de Lille (9) et/ou ou une surface ovarienne  $\geq 5.5$  cm<sup>2</sup> et/ou un volume ovarien  $> 10$  cm<sup>3</sup>. L'AMH était utilisée en complément du critère OPK échographique (16), avec un seuil plasmatique  $\geq 35$  pg/mL (8).

Le diagnostic de SOPK était retenu après exclusion des diagnostics différentiels :

- Hyperprolactinémie (prolactinémie  $> 20$  ng/mL)
- Anovulation hypothalamo-hypophysaire
- Déficit en 21-hydroxylase (17-hydroxyprogestérone (17OHP)  $> 5$  ng/mL ou entre 2 et 5 ng /mL avec test au Synacthène®  $> 12$  ng/mL)
- Tumeur androgéno-sécrétante (T  $> 1.5$  ng/mL), ovarienne (sulfate de déhydroépiandrostérone (DHAS)  $< 20$  mmol/L) ou surrénalienne (DHAS  $> 20$  mmol/L)
- Syndrome de Cushing (cortisol libre urinaire des 24h si suspicion clinique)

Les critères d'exclusion étaient les suivants : patientes enceintes, allaitantes ou utilisant une contraception oestro-progestative, présence d'un follicule échographique  $> 9$  mm ou d'un taux d'estradiol plasmatique  $> 100$  pg/mL. Les patientes atteintes d'une pathologie endocrinienne (galactorrhée, dysthyroïdie) ou gynécologique (antécédent d'ovariectomie, endométriose, baisse de la réserve ovarienne), étaient également exclues.

### III. Variables étudiées rétrospectivement

La population était répartie selon les quartiles de répartition du dosage plasmatique de l'AMH. Notre étude comparait les données entre le premier (Q1) et le quatrième quartile (Q4). Les variables étudiées étaient les données cliniques, biologiques, échographiques et phénotypiques.

L'examen clinique permettait l'évaluation d'un trouble du cycle, d'une HA clinique selon le score de FG, le calcul de l'IMC et la mesure du tour de taille en centimètres. D'après la classification de l'Organisation Mondiale de la santé, l'obésité était définie par un seuil d'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> et l'obésité abdominale, par un tour de taille  $\geq 80$  cm.

Les dosages biologiques ont été réalisés en phase folliculaire, entre J2 et J5 d'un cycle spontané ou déclenché par dydrogestérone. En cas d'aménorrhée, le bilan était réalisé arbitrairement après élimination d'une grossesse. Il comprenait, tel que rapporté précédemment (16,42,50), les dosages de :

- Estradiol,
- FSH, LH (dosage radio-immunologique, automate Architect, société Abbott),
- Testostérone totale,  $\Delta$ 4-androsténédione, par dosage radio-immunologique, à partir du 12.03.2013 par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse
- AMH (dosage immuno-enzymatique de deuxième génération AMH-EIA, référence A16507 de Beckman Coulter, France),
- SHBG,
- Glycémie à jeun
- Insulinémie (dosage immunoradiométrique, Bi-insulin IRMA Pasteur, France).

Les diagnostics différentiels étaient exclus par dosage de la prolactinémie, DHAS et 17OHP.

Le même jour que la prise de sang, une échographie était réalisée avec une sonde endo-vaginale de fréquence 5-9 MHz (Voluson E8 Expert, General Electric System, France). Elle permettait de déterminer le nombre de follicules par ovaires (FNPO) et les surfaces ovariennes moyennes par mesure manuelle de l'ellipse.

## IV. Analyses statistiques

Etant donné leur distribution non Gaussienne, les variables continues ont été exprimées en médiane, avec le 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentile.

Les tests non paramétriques de Mann-Whitney et de Spearman ont été utilisés pour comparer respectivement les variables continues et l'analyse univariée.

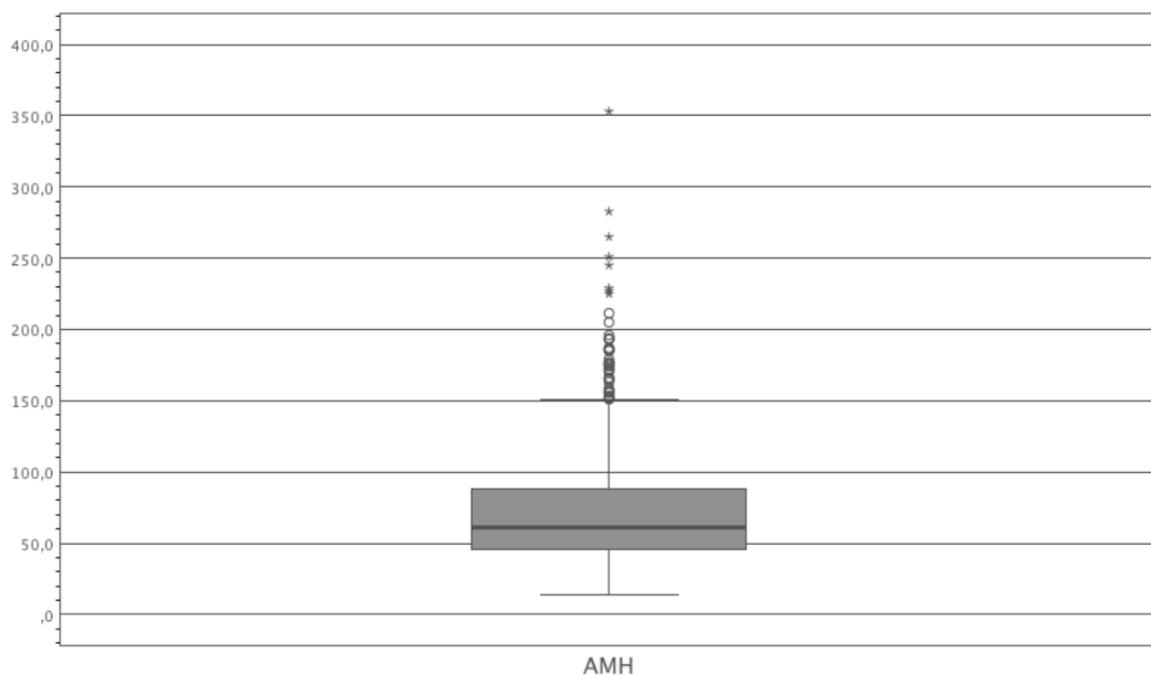
Une analyse multivariée de régression linéaire multiple pas à pas a été utilisée pour définir les modèles significatifs incluant des variables indépendamment liées à une variable dépendante.

Le logiciel IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS, 25.0) a permis la réalisation des tests statistiques. Les résultats étaient statistiquement significatifs pour un p inférieur au risque alpha, fixé à 0.05.

## RESULTATS

### I. Description de la population étudiée

Parmi les 903 patientes ayant consulté dans notre centre pour le motif « OA et/ou HA », 639 présentant un SOPK selon les critères de Rotterdam ont été incluses dans notre étude (**Figure 1**). Elles ont été réparties selon les quartiles de la répartition du taux d'AMH plasmatique.



**Figure 2 : Distribution de l'AMH plasmatique (pmol/L) dans la population SOPK**

Le groupe Q1 était constitué de 161 patientes, avec un taux d'AMH plasmatique inférieur à 46.1 pmol/L. Dans le groupe Q4, 164 patientes étaient incluses, avec un taux d'AMH plasmatique supérieur à 88.0 pmol/L (**Table 2**).

**Table 2 : Bornes du dosage plasmatique de l'AMH dans les 1<sup>er</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles**

	<b>1<sup>er</sup> quartile</b>	<b>médiane</b>	<b>4<sup>ème</sup> quartile</b>
<b>AMH (pmol/L)</b>	14.1-46.1	61.3	88.0-353.0

La population de notre étude était jeune (âge médian de 27 ans). Elle avait des caractéristiques en lien avec le SOPK. Celles-ci étaient marquées cliniquement par un excès pondéral (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) et une obésité abdominale (tour de taille > 80 cm). La testostéronémie était proche de la limite supérieure. Le CFA et les surfaces ovariennes étaient augmentés, de même que les taux d'AMH plasmatique (**Table 3**).

Table 3 : Caractéristiques de la population SOPK

Variables (unités)	Médianes	
	(5 <sup>ème</sup> - 95 <sup>ème</sup> p)	
Age (ans)	27.0 (20.0-34.0)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 (18.5-41.0)	
Tour de taille (cm)	88.0 (65.0-120.5)	
Insulinémie à jeun (mUI/L)	4.8 (1-16.9)	
SHBG (nmol/L)	34.1 (11.4-79.2)	
TT (ng/mL)	0.37 (0.11-0.73)	
A (ng/mL)	2.11 (1.0.6-3.7)	1.52 (0.76-2.64)
AMH (pmol/L)	61.3 (28.8-163)	
LH (UI/L)	4.6 (2-11.8)	
FSH (UI/L)	4.6 (3.2-6.5)	
FNPO	25.0 (13.5-50.0)	
Surface ovarienne moyenne (cm <sup>2</sup> )	5.3 (3.2-8.6)	

\* Les données sont exprimées en médiane (5<sup>ème</sup> - 95<sup>ème</sup> percentiles).

\*\*Le changement de technique de dosage de A, a été pris en compte, justifiant de nouveaux seuils.

## II. Comparaison des 1<sup>er</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles selon le taux plasmatique d'AMH

### A. Comparaison des variables étudiées entre les deux groupes

La **table 4** compare les caractéristiques des patientes entre Q1 et Q4. Les taux plasmatiques de T, A, 17OHP et LH étaient significativement plus élevés dans Q4 (**Figures 3, 4, 5**). La FSH plasmatique était plus basse dans Q4 (**Figure 6**). Le FNPO et la surface ovarienne étaient plus importants dans Q4 que dans Q1 (**Figures 7, 8**).

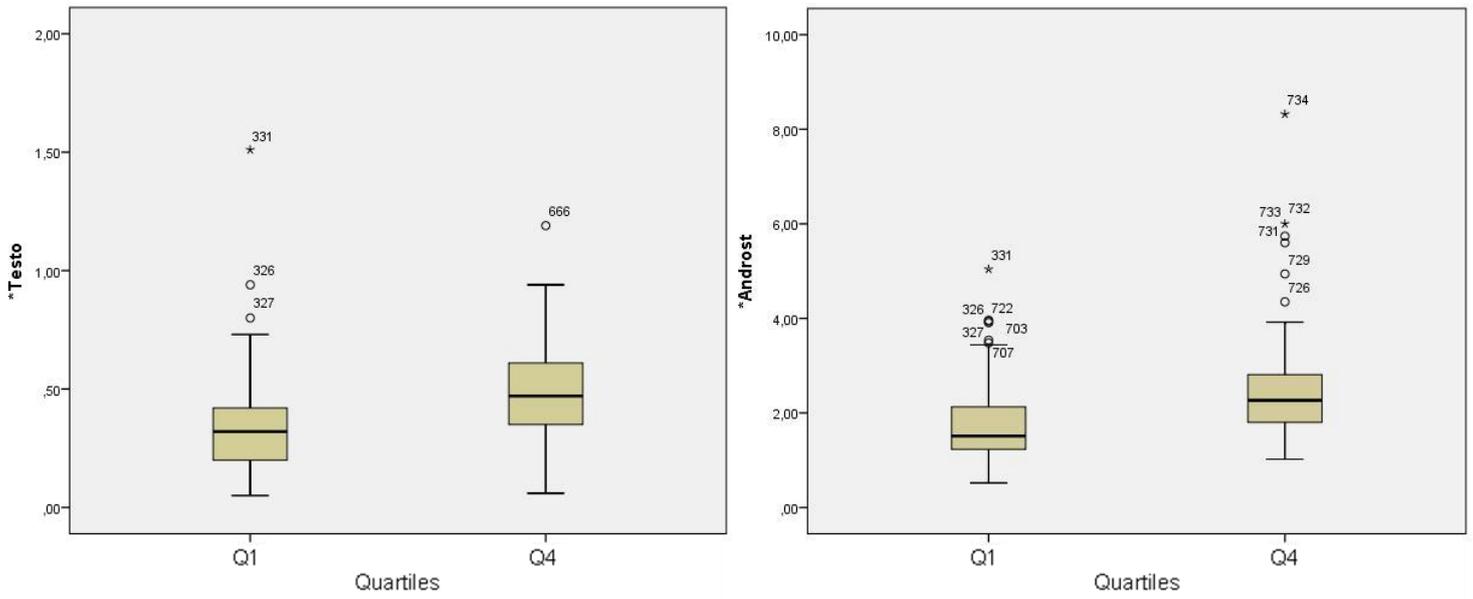
Sur le versant métabolique, l'IMC moyen, le tour de taille et le taux d'insuline plasmatique étaient significativement plus élevés dans Q1 (**Figures 9, 10, 11**). Aucune différence statistiquement significative pour la SHBG, ni pour la glycémie à jeun, n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Le groupe Q1 présentait donc un profil métabolique plus altéré. Les marqueurs de la maladie ovarienne étaient plus élevés dans Q4.

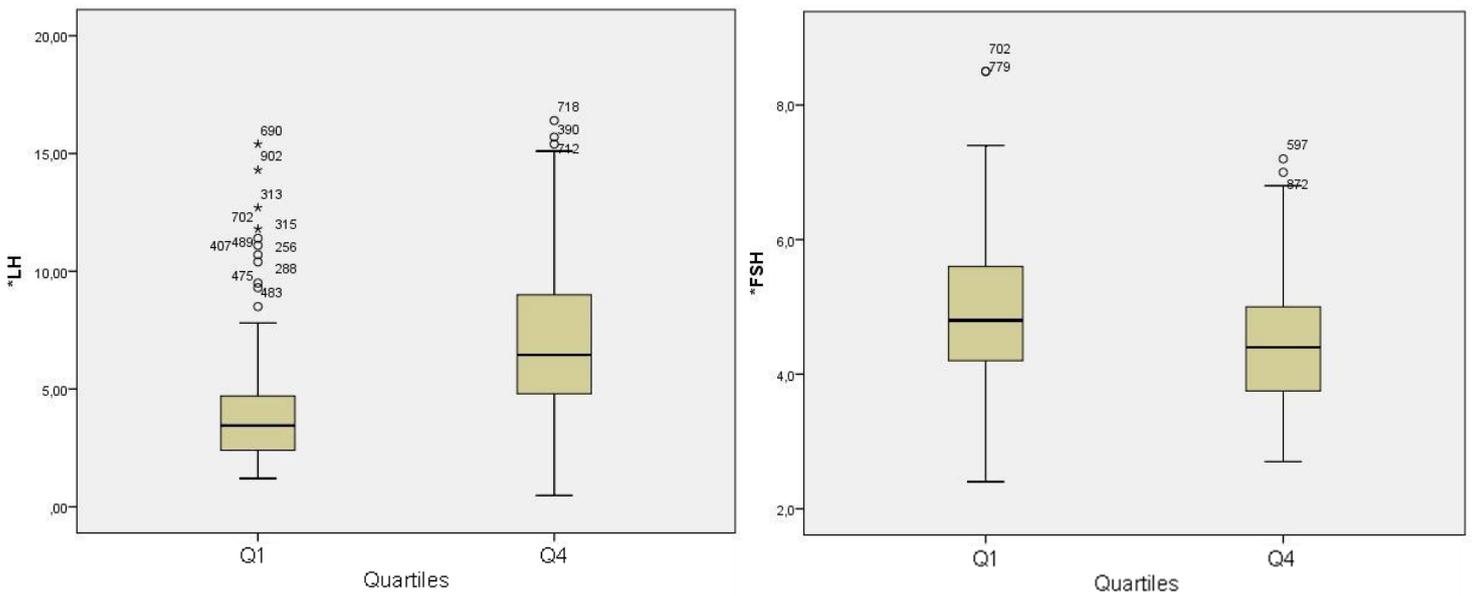
**Table 4 : Caractéristiques des patientes selon le taux plasmatique d'AMH**

<b>Variables</b> (unités)	<b>Q1</b> (n=161)	<b>Q4</b> (n=164)	<b>p</b>
<b>Age (ans)</b>	26.0 (20.6-34.4)	27.0 (20,0-34)	NS
<b>Hirsutisme (score FG)</b>	2.0 (0.0-16.4)	3.0 (0.0-15.3)	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.3 (18.6-42.4)	26.0 (18.6-38.5)	< 0.001
<b>Obésité (%)</b>	52.8	33.5	< 0.001
<b>Tour de taille (cm)</b>	93.0 (67.0-123.4)	84.0 (65.7-120.6)	0.003
<b>Glycémie (g/L)</b>	0.85 (0.70-0.98)	0.82 (0.69-0.99)	NS
<b>Insulinémie à jeun (mUI/L)</b>	5.8 (1.2-19.1)	4.0 (0.9-15.8)	0.003
<b>SHBG (nmol/L)</b>	31.6 (12.8-76.2)	36.3 (11.9-86.5)	NS
<b>T (ng/mL)</b>	0.31 (0.10-0.67)	0.47 (0.16-0.80)	< 0.001
<b>A (ng/ml)</b>	1.50 (0.80-3.45)	2.22 (1.23-3.91)	< 0.001
<b>17-OHP (ng/mL)</b>	0.49 (0.29-1.12)	0.68 (0.36-1.17)	< 0.001
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	36.0 (21.6-61.8)	42.0 (24.0-66.0)	< 0.001
<b>LH (UI/L)</b>	3.4 (1.5-10.5)	6.6 (2.5-13.7)	< 0.001
<b>FSH (UI/L)</b>	4.8 (3.2-6.9)	4.4 (3.1-6.3)	0.002
<b>AMH (pmol/L)</b>	37.2 (19.6-45.4)	116.4 (88.6-215.4)	< 0.001
<b>FNPO</b>	20.0 (10.5-37.7)	35.0 (19.5-64.3)	0.000
<b>Surface ovarienne (cm<sup>2</sup>)</b>	5.0 (3.0-7.4)	6.3 (4.2-9.2)	< 0.001

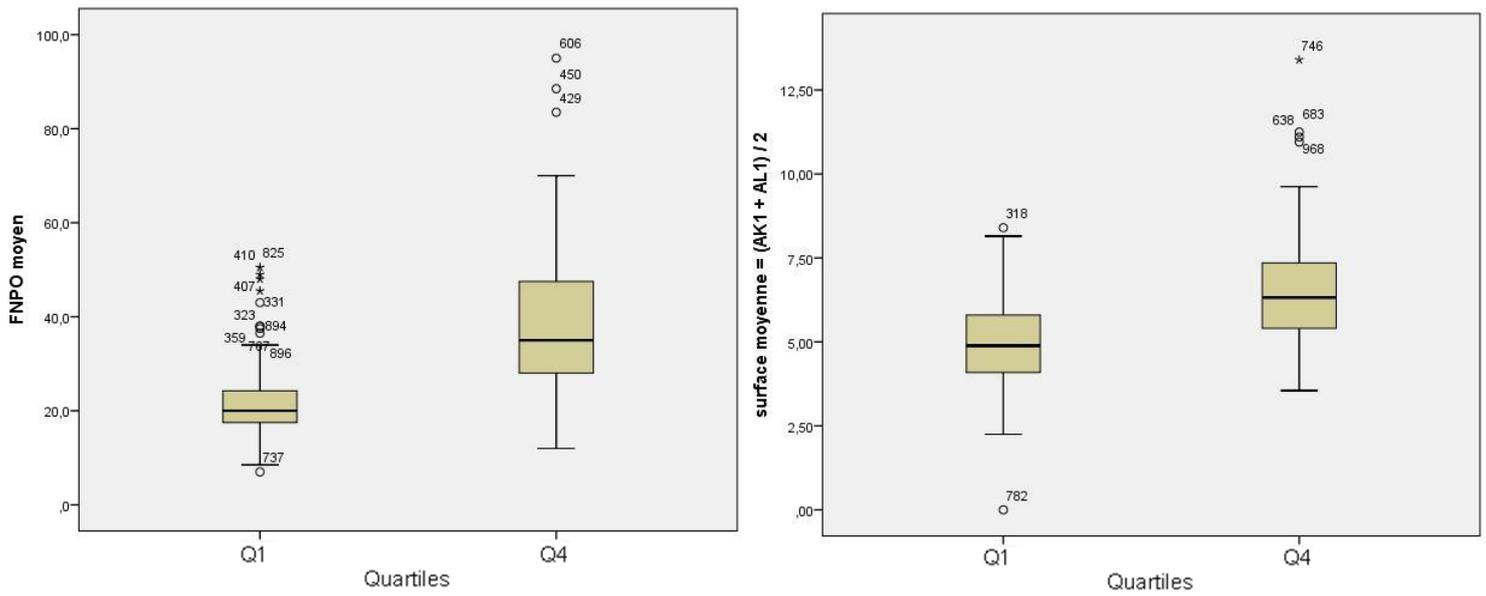
\* Les données sont exprimées en médiane (5ème - 95ème percentile), NS = Non significatif.



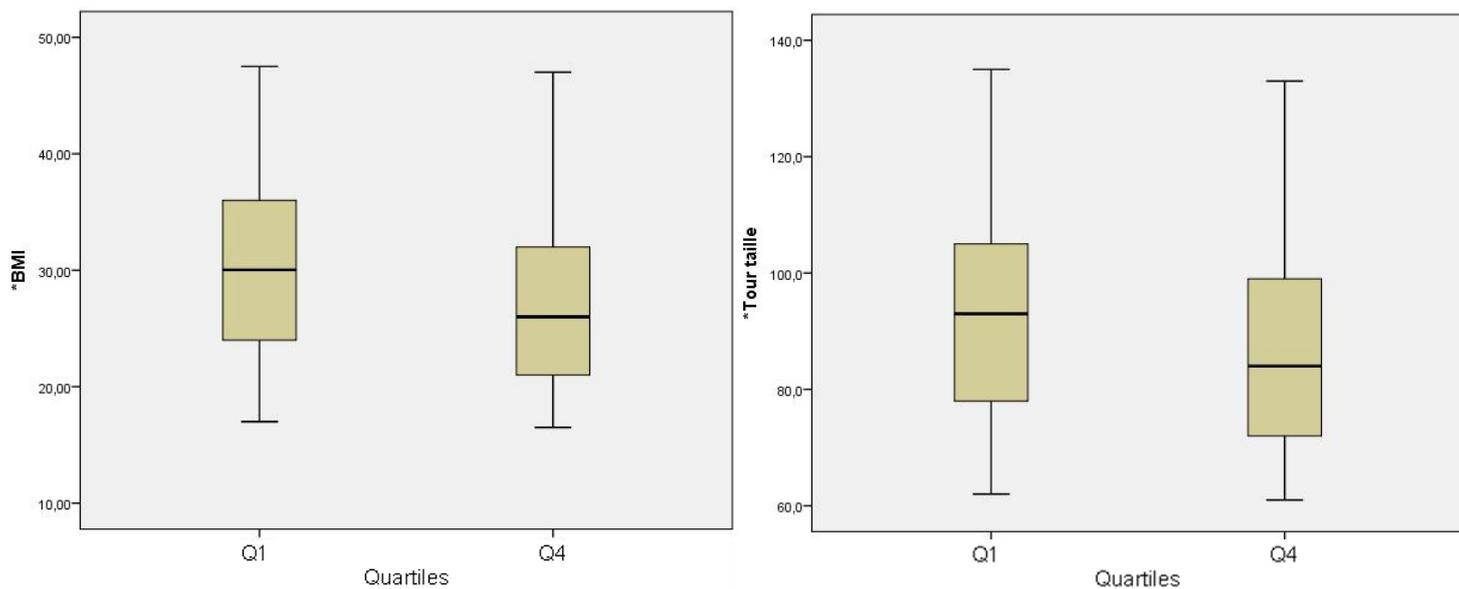
**Figures 3 et 4 : Distributions de la testostérone et de la  $\Delta$ 4-androsténedione plasmatiques selon Q1 et Q4**



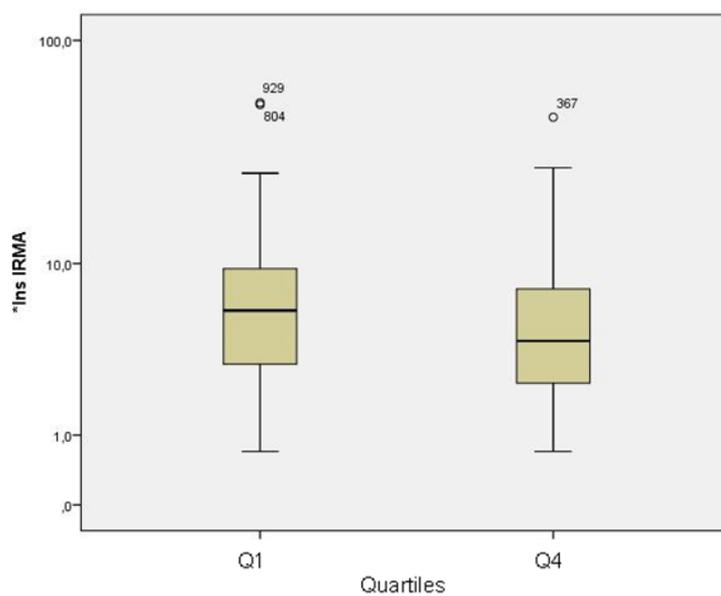
**Figures 5 et 6 : Distributions de la LH et de la FSH plasmatiques selon Q1 et Q4**



**Figures 7 et 8 : Distributions du FNPO et de la surface ovarienne moyenne selon Q1 et Q4**



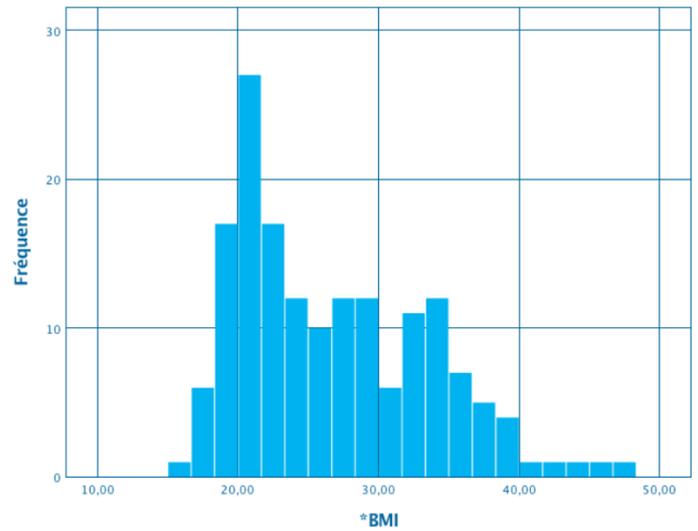
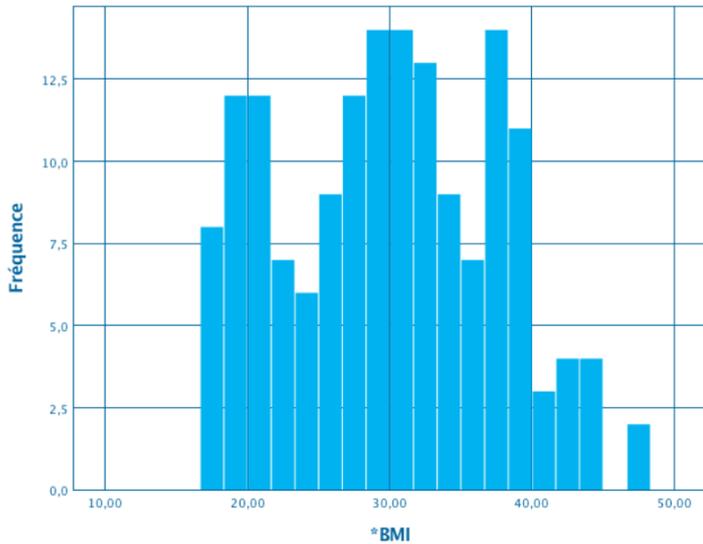
**Figures 9, 10 : Distributions de l'IMC et du tour de taille selon Q1 et Q4**



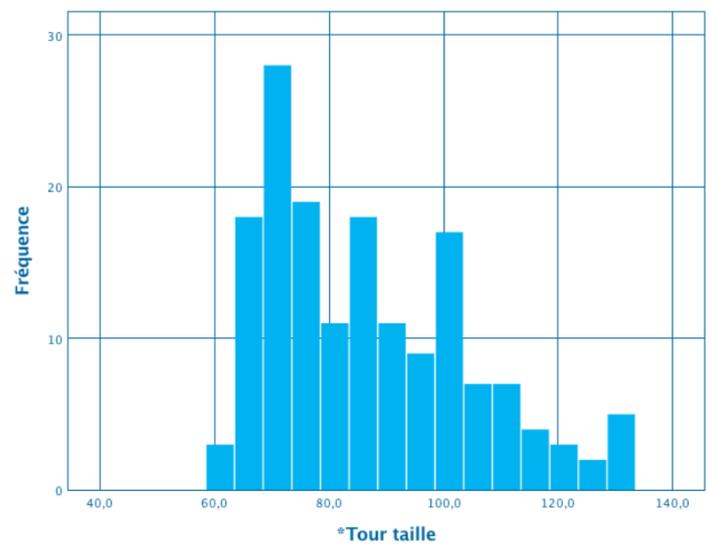
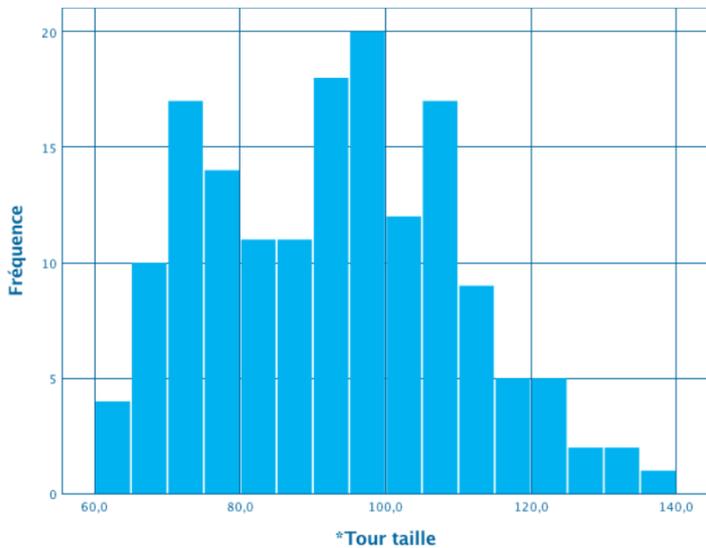
**Figure 11 : Distribution de l'insulinémie selon Q1 et Q4**

## B. Répartition de l'IMC et prévalence de l'obésité

L'étude de la répartition de l'IMC et du tour de taille indiquait une nette différence entre Q1 et Q4, avec une plus forte fréquence de valeurs élevées dans Q1 (Figures 12, 13, 14, 15).

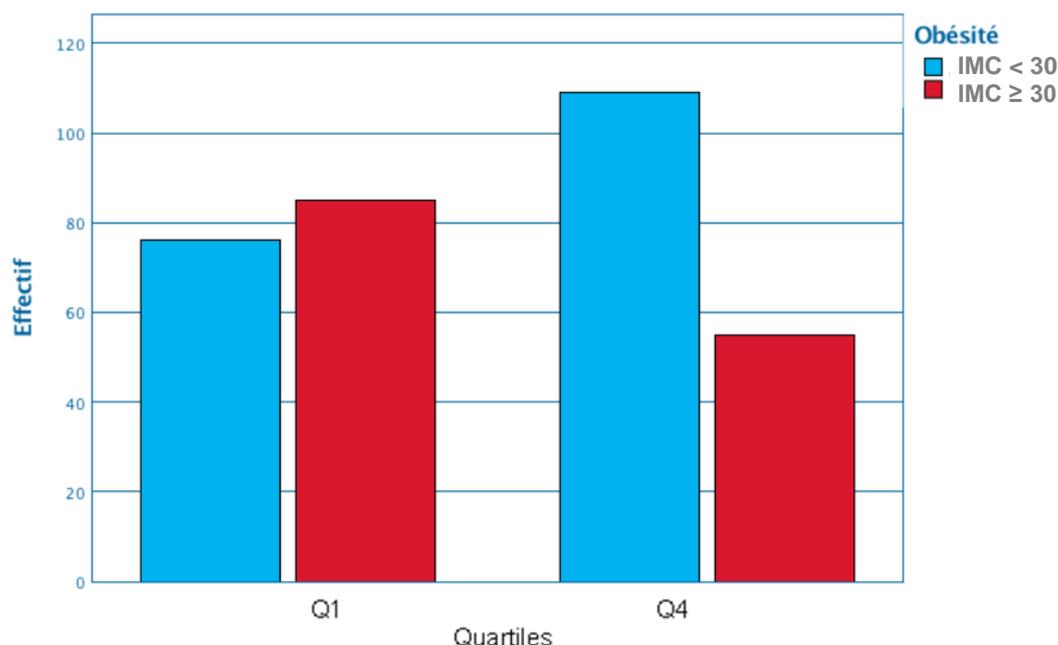


Figures 12 et 13 : Répartition de l'IMC dans Q1 (à gauche) et Q4 (à droite)



Figures 14 et 15 : Répartition du tour de taille dans Q1 (à gauche) et Q4 (à droite)

Une obésité était présente chez 43.1% des patientes. Elle était significativement plus fréquente dans Q1 que dans Q4 (33.5 vs 52.8%  $p < 0.0001$ ) (**Table 4, Figure 16**).



**Figures 16 : Prévalence de l'obésité dans Q1 et Q4**

### C. Prévalence de l'oligo-anovulation et de l'hyperandrogénie

La **table 6** montre que les patientes de Q4 présentaient significativement plus de dysovulation (74.2 vs 92.1%,  $p < 0.0001$ ). Le critère « OA » rassemblait les phénotypes A, B et D, soit 118/325 patientes. Davantage de patientes étaient hyperandrogéniques dans le groupe Q4 (62.3 vs 87.2%,  $p < 0.0001$ ). Le critère « HA » regroupait les phénotypes A, B et C, soit 99/325 patientes.

**Table 6 : Prévalence de l'OA et de l'HA dans Q1 et Q4**

	Q1	Q4	p
<b>Oligo-anovulation</b>	118 (74.2%)	151 (92.1%)	<0.0001
<b>Hyperandrogénie</b>	99 (62.3%)	143 (87.2%)	<0.0001

## D. Répartition des phénotypes de SOPK dans chaque groupe

La répartition des phénotypes A, C et D était différente entre les deux groupes (30.9 vs 69.1, 75.9 vs 24.1 et 74.1 vs 25.9% respectivement,  $p < 0.0001$ ) (**Table 7**). Le phénotype « complet » (A) rassemblant les 3 critères : OA, HA et OPK, était significativement plus fréquent dans Q4 (**Figure 17**).

Inversement, les phénotypes « mild » (C et D) étaient significativement plus fréquents dans Q1. Le phénotype B, quasiment inexistant dans notre population initiale (2 patientes sur 639 (19)), n'a pas été pris en compte.

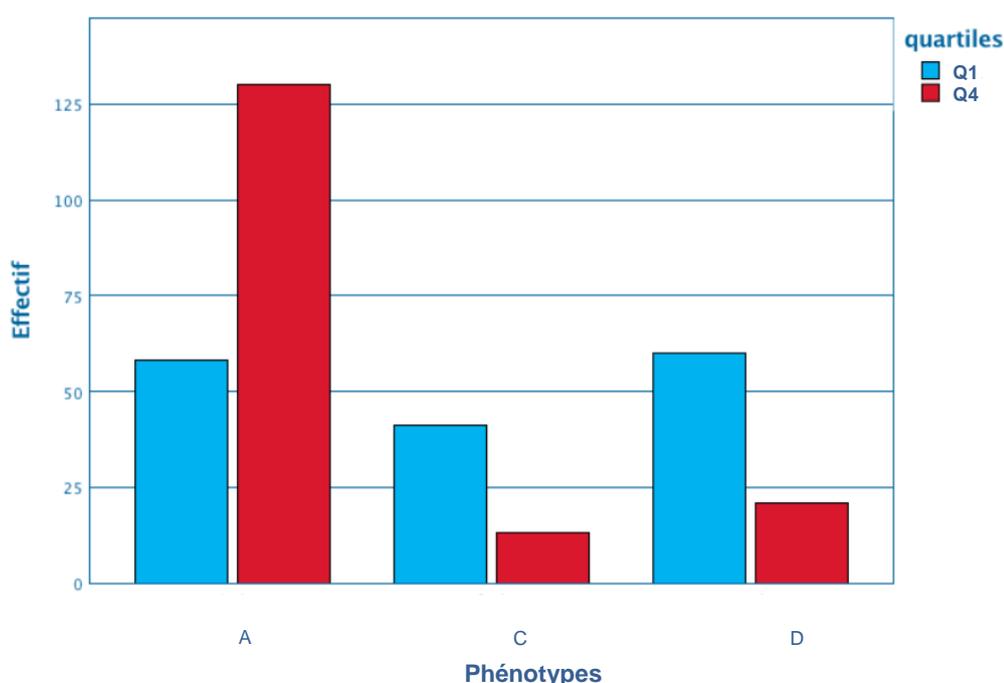


Figure 17 : Prévalence des phénotypes A, C et D

Table 7 : Prévalence des phénotypes dans Q1 et Q4

Phénotypes	Phénotype A	Phénotype C	Phénotype D
<b>Q1</b>	58 <sup>a</sup> (30.9%)	41 <sup>a</sup> (75.9%)	60 <sup>a</sup> (74.1%)
<b>Q4</b>	130 <sup>b</sup> (69.1%)	13 <sup>b</sup> (24.1%)	21 <sup>b</sup> (25.9%)
<b>Total</b>	188 (100%)	54 (100%)	81 (100%)

\*a,b : sous-ensemble de quartile dont les proportions de colonne ne diffèrent pas significativement les unes des autres au niveau 0.05.

### III. Corrélations entre les variables étudiées

Les **tables 8 et 9** présentent les corrélations univariées réalisées dans Q1 et Q4 entre les différents paramètres étudiés.

Les variables particulièrement analysées étaient celles considérées comme marqueurs de la dysfonction thécale et folliculaire, soit la testostérone et l'AMH respectivement. Les facteurs susceptibles d'intervenir dans l'une ou l'autre des dysfonctions ont été recherchés.

La testostérone était corrélée positivement et significativement au BMI, à l'insuline et à la LH dans les deux groupes.

L'AMH était corrélée positivement à la  $\Delta$ 4-androsténone et à la LH, et négativement à l'insuline dans Q1 (**Table 8**). Dans Q4, l'AMH était liée à tous les androgènes et leur précurseur (TT, A, 17OHP) et aux paramètres échographiques (surface ovarienne, FNPO) (**Table 9**). L'AMH était non corrélée au FNPO dans Q1 (**Table 8**).

La LH était corrélée à la testostérone et à l'AMH dans Q1 (**Table 8**). Elle était également liée positivement à tous les androgènes dans Q4 (**Table 9**). LH et IMC étaient corrélés négativement dans Q1 et Q4.

Table 8 : Test de corrélation de Spearman dans Q1

	Q1	AGE	IMC	Tour taille	I	A	17- OHP	E2	AMH	LH	FSH	SHBG	Ins.	Surf. ov.	FNPO
<b>Age</b>	Coefficient corrélation	1	-0,095	-0,028	-0,139	-0,215**	-0,234**	-0,03	0,04	-0,061	-0,012	0,154	-0,138	-0,016	-0,13
	Sig. (bilatéral)	.	0,233	0,723	0,078	0,006	0,003	0,708	0,612	0,445	0,883	0,052	0,084	0,837	0,103
<b>IMC</b>	Coefficient corrélation	-0,095	1	,891**	,310**	-0,072	-0,04	0,141	-0,121	-,159*	-,168*	-,608**	,698**	0,100	0,088
	Sig. (bilatéral)	0,233	.	0	0	0,367	0,613	0,074	0,127	0,044	0,033	0	0	0,206	0,272
<b>Tour taille</b>	Coefficient corrélation	-0,028	,891**	1	,307**	-0,084	-0,003	0,125	-0,118	-0,145	-0,137	-,577**	,680**	0,085	0,131
	Sig. (bilatéral)	0,723	0	.	0	0,294	0,967	0,116	0,139	0,069	0,086	0	0	0,286	0,104
<b>T</b>	Coefficient corrélation	-0,139	,310**	,307**	1	,427**	,460**	,252**	0,078	,265**	-0,021	-,214**	,317**	0,140	0,224**
	Sig. (bilatéral)	0,078	0	0	.	0	0	0,001	0,327	0,001	0,792	0,007	0	0,077	0,004
<b>A</b>	Coefficient corrélation	-,215**	-0,072	-0,084	,427**	1	,541**	,165*	,159*	0,151	0,093	-0,068	0,044	0,165*	-0,062
	Sig. (bilatéral)	0,006	0,367	0,294	0	.	0	0,036	0,044	0,056	0,24	0,393	0,581	0,036	0,436
<b>17-OHP</b>	Coefficient corrélation	-,234**	-0,04	-0,003	,460**	,541**	1	0,071	0,083	,246**	0,029	-0,078	0,095	0,132	0,173*
	Sig. (bilatéral)	0,003	0,613	0,967	0	0	.	0,368	0,294	0,002	0,711	0,325	0,234	0,095	0,029
<b>E2</b>	Coefficient corrélation	-0,03	0,141	0,125	,252**	,165*	0,071	1	0,091	0,128	0,041	0,068	0,099	0,174*	0,033
	Sig. (bilatéral)	0,708	0,074	0,116	0,001	0,036	0,368	.	0,25	0,105	0,605	0,39	0,217	0,027	0,680
<b>AMH</b>	Coefficient corrélation	0,04	-0,121	-0,118	0,078	,159*	0,083	0,091	1	,187*	-0,027	0,112	-,214**	0,059	-0,025
	Sig. (bilatéral)	0,612	0,127	0,139	0,327	0,044	0,294	0,25	.	0,017	0,737	0,16	0,007	0,457	0,751
<b>LH</b>	Coefficient corrélation	-0,061	-,159*	-0,145	,265**	0,151	,246**	0,128	,187*	1	,416**	0,101	-0,15	0,029	0,060
	Sig. (bilatéral)	0,445	0,044	0,069	0,001	0,056	0,002	0,105	0,017	.	0	0,204	0,06	0,71	0,454
<b>FSH</b>	Coefficient corrélation	-0,012	-,168*	-0,137	-0,021	0,093	0,029	0,041	-0,027	,416**	1	0,147	-0,119	-0,024	-0,190*
	Sig. (bilatéral)	0,883	0,033	0,086	0,792	0,24	0,711	0,605	0,737	0	.	0,064	0,136	0,763	0,016
<b>SHBG</b>	Coefficient corrélation	0,154	-,608**	-,577**	-,214**	-0,068	-0,078	0,068	0,112	0,101	0,147	1	-,582**	-0,134	-0,157*
	Sig. (bilatéral)	0,052	0	0	0,007	0,393	0,325	0,39	0,16	0,204	0,064	.	0	0,09	0,048
<b>Ins.</b>	Coefficiente corrélation	-0,138	,698**	,680**	,317**	0,044	0,095	0,099	-,214**	-0,15	-0,119	-,582**	1	0,146	0,172*
	Sig. (bilatéral)	0,084	0	0	0	0,581	0,234	0,217	0,007	0,06	0,136	0	.	0,066	0,032
<b>Surf. ov.</b>	Coefficient corrélation	-0,016	0,1	0,085	0,14	,165*	0,132	,174*	0,059	0,029	-0,024	-0,134	0,146	1,000	0,257**
	Sig. (bilatéral)	0,837	0,206	0,286	0,077	0,036	0,095	0,027	0,457	0,71	0,763	0,09	0,066	.	0,001
<b>FNPO</b>	Coefficient corrélation	-0,13	0,088	0,131	,224**	-0,062	,173*	0,033	-0,025	0,06	-,190*	-,157*	,172*	0,257**	1,000
	Sig. (bilatéral)	0,103	0,272	0,104	0,004	0,436	0,029	0,68	0,751	0,454	0,016	0,048	0,032	0,001	.

\* Corrélation significative au niveau 0.01

\*\* Corrélation significative au niveau 0.05

Table 9 : Test de Corrélation de Spearman dans Q4

	<u>Q4</u>	<u>AGE</u>	<u>IMC</u>	<u>Tour taille</u>	<u>T</u>	<u>A</u>	<u>17- OHP</u>	<u>E2</u>	<u>AMH</u>	<u>LH</u>	<u>FSH</u>	<u>SHBG</u>	<u>Ins.</u>	<u>Sur. ov.</u>	<u>FNPO</u>
<b>Age</b>	Coefficient corrélation	1	0,022	0,048	0,001	-0,029	-0,13	0,141	0,028	0,058	0,062	,163*	-0,057	0,059	-0,015
	Sig. (bilatéral)	.	0,777	0,542	0,986	0,709	0,099	0,073	0,718	0,46	0,433	0,038	0,472	0,452	0,848
<b>IMC</b>	Coefficient corrélation	0,022	1	,921**	,282**	-0,111	-0,102	0,144	-0,09	-,173*	-,193*	-,567**	,716**	0,107	0,033
	Sig. (bilatéral)	0,777	.	0	0	0,157	0,194	0,067	0,25	0,027	0,013	0	0	0,172	0,683
<b>Tour taille</b>	Coefficient corrélation	0,048	,921**	1	,300**	-0,117	-0,049	0,116	-0,097	-0,143	-0,146	-,602**	,719**	,172*	0,007
	Sig. (bilatéral)	0,542	0	.	0	0,138	0,535	0,14	0,221	0,069	0,063	0	0	0,029	0,933
<b>T</b>	Coefficient corrélation	0,001	,282**	,300**	1	,353**	,292**	,453**	,276**	,220**	-0,043	-,189*	,294**	,214**	,452**
	Sig. (bilatéral)	0,986	0	0	.	0	0	0	0	0,005	0,585	0,016	0	0,006	0
<b>A</b>	Coefficient corrélation	0,029	-0,111	-0,117	,353**	1	,513**	,201**	,273**	,299**	-0,014	-,154*	-0,042	,245**	,260**
	Sig. (bilatéral)	0,709	0,157	0,138	0	.	0	0,01	0	0	0,861	0,05	0,598	0,002	0,001
<b>17-OHP</b>	Coefficient corrélation	-0,13	-0,102	-0,049	,292**	,513**	1	0,121	,226**	,373**	0,066	-,273**	0,019	,175*	0,132
	Sig. (bilatéral)	0,099	0,194	0,535	0	0	.	0,125	0,004	0	0,402	0	0,807	0,026	0,098
<b>E2</b>	Coefficient corrélation	0,141	0,144	0,116	,453**	,201**	0,121	1	0,077	,287**	0,038	0,049	0,145	,212**	,289**
	Sig. (bilatéral)	0,073	0,067	0,14	0	0,01	0,125	.	0,326	0	0,626	0,538	0,064	0,007	0
<b>AMH</b>	Coefficient corrélation	0,028	-0,09	-0,097	,276**	,273**	,226**	0,077	1	0,121	-0,089	-0,029	-0,074	,225**	,368**
	Sig. (bilatéral)	0,718	0,25	0,221	0	0	0,004	0,326	.	0,124	0,257	0,716	0,345	0,004	0
<b>LH</b>	Coefficient corrélation	0,058	-,173*	-0,143	,220**	,299**	,373**	,287**	0,121	1	,445**	-0,026	-,195*	0,153	0,111
	Sig. (bilatéral)	0,46	0,027	0,069	0,005	0	0	0	0,124	.	0	0,744	0,013	0,05	0,165
<b>FSH</b>	Coefficient corrélation	0,062	-,193*	-0,146	-0,043	-0,014	0,066	0,038	-0,089	,445**	1	0,143	,259**	0,073	-,169*
	Sig. (bilatéral)	0,433	0,013	0,063	0,585	0,861	0,402	0,626	0,257	0	.	0,069	0,001	0,356	0,034
<b>SHBG</b>	Coefficient corrélation	,163*	-,567**	-,602**	-,189*	-,154*	-,273**	0,049	-0,029	-0,026	0,143	1	,476**	-0,092	-0,023
	Sig. (bilatéral)	0,038	0	0	0,016	0,05	0	0,538	0,716	0,744	0,069	.	0	0,242	0,776
<b>Ins.</b>	Coefficient corrélation	0,057	,716**	,719**	,294**	-0,042	0,019	0,145	-0,074	-,195*	-,259**	-,476**	1	0,095	0,108
	Sig. (bilatéral)	0,472	0	0	0	0,598	0,807	0,064	0,345	0,013	0,001	0	.	0,227	0,18
<b>Surf. ov.</b>	Coefficient corrélation	0,059	0,107	,172*	,214**	,245**	,175*	,212**	,225**	0,153	0,073	-0,092	0,095	1	,243**
	Sig. (bilatéral)	0,452	0,172	0,029	0,006	0,002	0,026	0,007	0,004	0,05	0,356	0,242	0,227	.	0,002
<b>FNPO</b>	Coefficient corrélation	0,015	0,033	0,007	,452**	,260**	0,132	,289**	,368**	0,111	-,169*	-0,023	0,108	,243**	1
	Sig. (bilatéral)	0,848	0,683	0,933	0	0,001	0,098	0	0	0,165	0,034	0,776	0,18	0,002	.

\* Corrélation significative au niveau 0.01

\*\* Corrélation significative au niveau 0.05

## IV. Corrélation multivariée

### A. Testostérone, marqueur de dysfonction thécale

Après analyse de régression linéaire multiple pas à pas utilisant la testostérone comme variable dépendante et l'insuline, la LH et l'AMH, comme variables indépendantes, 2 modèles significatifs ont été obtenus dans Q1, le 1<sup>er</sup> n'incluant que l'insuline et le 2<sup>ème</sup>, l'insuline et la LH (**Table 10**). Dans Q4, la même analyse retrouvait 3 modèles significatifs, le 1<sup>er</sup> n'incluant que l'insuline, le 2<sup>ème</sup>, l'AMH et l'insuline, et le 3<sup>ème</sup>, l'insuline, l'AMH et la LH (**Table 11**).

Des résultats similaires ont été obtenus utilisant la  $\Delta$ 4-androstènedione à la place de la testostérone, et l'IMC à la place de l'insuline (données non fournies).

**Table 10 : Régression multivariée utilisant T comme variable dépendante dans Q1**

<u>Modèle</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>2</sup> ajusté</u>	<u>Erreur standard de l'estimation</u>	<u>Variation de R<sup>2</sup></u>	<u>Variation de F</u>	<u>ddl1</u>	<u>ddl2</u>	<u>Sig. de variation de F (p)</u>
<u>1</u>	0.331a	0.110	0.104	82.492976	0.110	19.195	1	156	< 0.001
<u>2</u>	0.447b	0.200	0.190	78.444503	0.090	17.518	1	155	< 0.001

a. Prédicteur : Insuline  
b. Prédicteurs : Insuline, LH

**Table 11 : Régression multivariée utilisant T comme variable dépendante dans Q4**

<u>Modèle</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>2</sup> ajusté</u>	<u>Erreur standard de l'estimation</u>	<u>Variation de R<sup>2</sup></u>	<u>Variation de F</u>	<u>ddl1</u>	<u>ddl2</u>	<u>Sig. de variation de F (p)</u>
<u>1</u>	0.299a	0.090	0.084	82.828339	0.090	15.850	1	161	< 0.001
<u>2</u>	0.442b	0.195	0.185	78.124590	0.105	20.971	1	160	< 0.001
<u>3</u>	0.512c	0.262	0.248	75.030762	0.067	14.467	1	159	< 0.001

a. Prédicteur : Insuline  
b. Prédicteurs : Insuline, AMH  
c. Prédicteurs : Insuline, AMH, LH

## B. AMH, marqueur de dysfonction folliculaire

Après une analyse de régression linéaire multiple pas à pas utilisant l'AMH comme variable dépendante, et troubles du cycle, LH,  $\Delta$ 4-androsténone et insuline, comme variables indépendantes, 2 modèles significatifs ont été obtenus dans Q1, le 1<sup>er</sup> n'incluant que l'insuline et le 2<sup>ème</sup>, l'insuline et la  $\Delta$ 4-androsténone ( $r^2 = 0.046$  et  $r^2 = 0.074$  respectivement (**Table 12**)). Dans Q4, un seul modèle significatif a été retenu par l'analyse, n'incluant que la  $\Delta$ 4-androsténone ( $r^2 = 0.074$  (**Table 13**)).

**Table 12 : Régression multivariée avec AMH, variable dépendante dans Q1**

<u>Modèle</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>2</sup> ajusté</u>	<u>Erreur standard de l'estimation</u>	<u>Variation de R<sup>2</sup></u>	<u>Variation de F</u>	<u>ddl1</u>	<u>ddl2</u>	<u>Sig. de variation de F (p)</u>
<u>1</u>	0.214a	0.046	0.040	45.983213	0.046	7.518	1	156	0.007
<u>2</u>	0.272b	0.074	0.062	45.450224	0.028	4.680	1	155	0.032

a. Prédicteur : insuline

b. Prédicteurs : insuline,  $\Delta$ 4-androsténone

**Table 13 : Régression multivariée avec AMH, variable dépendante dans Q4**

<u>Modèle</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>2</sup> ajusté</u>	<u>Erreur standard de l'estimation</u>	<u>Variation de R<sup>2</sup></u>	<u>Variation de F</u>	<u>ddl1</u>	<u>ddl2</u>	<u>Sig. de variation de F (p)</u>
<u>1</u>	0.272a	0.074	0.068	45.834729	0.074	12.945	1	162	< 0.001

a. Prédicteur :  $\Delta$ 4-androsténone

### C. Oligo-anovulation, marqueur de dysfonction ovarienne

Dans la **table 14**, l'OA, en tant que marqueur de la maladie ovarienne a été étudiée. L'analyse n'a pu être faite que dans Q1, l'effectif des patientes normo-ovulantes étant trop faible dans Q4. Les variables liées à l'OA dans le groupe Q1 étaient la LH, puis FSH et AMH. L'IMC n'a pas été inclus dans les 3 modèles significatifs.

**Table 14 : Régression multivariée avec OA comme variable dépendante dans Q1**

<u>Modèle</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>2</sup> ajusté</u>	<u>Erreur standard de l'estimation</u>	<u>Variation de R<sup>2</sup></u>	<u>Variation de F</u>	<u>ddl1</u>	<u>ddl2</u>	<u>Sig. de variation de F (p)</u>
<u>1</u>	0.193a	0.037	0.031	0.43374	0.037	6.021	1	154	0.015
<u>2</u>	0.281b	0.079	0.067	0.42570	0.041	6.912	1	154	0.009
<u>3</u>	0.319c	0.102	0.084	0.42166	0.023	3.963	1	153	0.048

a. \*LH,

b. \*LH, \*FSH

c. \*LH, \*FSH, AMH

## DISCUSSION

Cette étude comparait les caractéristiques des patientes SOPK en fonction des valeurs « extrêmes » de l'AMH plasmatique (1<sup>er</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles). Des différences cliniques, biologiques et échographiques étaient présentes entre les groupes de patientes.

### I. Phénotypes de SOPK

Notre population représentait une large cohorte de patientes présentant un SOPK, dont les caractéristiques étaient comparables à celles décrites dans la littérature (1). Les caractéristiques phénotypiques des patientes différaient selon leur taux d'AMH plasmatique. Un taux d'AMH plasmatique élevé était associé à un profil plus androgénique, sans différence significative concernant l'hirsutisme, à l'image de l'étude de Mumford et al. (51). Inversement, un taux d'AMH plasmatique plus bas était associé à plus d'obésité et d'IR, comme récemment décrit par Feldman et al. (52).

Plus de la moitié des patientes étudiées présentaient un phénotype A, les autres patientes étaient réparties équitablement entre les phénotypes C et D. Le phénotype B a été supprimé par manque d'effectif, soit 2 cas sur les 639 patientes initiales (19). La méta-analyse de Liznevia et al. (2) retrouvait, comme dans notre étude, deux tiers des patientes dans le phénotype A. Ce résultat est à nuancer par la variabilité des phénotypes de SOPK entre les populations étudiées (2). Certaines études présentent un biais de sélection. En effet, les patientes « sélectionnées » dans notre étude et celle de Liznevia et al. (2), consultaient pour raisons médicales. Ce qui pourrait conduire à surestimer les phénotypes sévères et en surpoids (53). En réalité, deux tiers de la population SOPK non-sélectionnée pourraient appartenir aux phénotypes C et D. De plus, l'imprécision de certaines techniques de dosage des androgènes classerait à tort des patientes dans le phénotype D (2).

Différentes anomalies métaboliques étaient retrouvées selon le phénotype de SOPK, en lien avec l'augmentation de l'IMC (40,54). En concordance avec l'étude de Fraissinet et al. (19), il est admis dans la littérature qu'une AMH plasmatique élevée est souvent associée à un phénotype A de SOPK ou « full-blown » (55,56). Dans notre étude, la majorité de ces patientes (Q4) présentait moins d'excès de poids et moins d'IR. A l'inverse, Alebic et al. (55) trouvaient plus d'IR et un IMC plus élevé chez ces patientes. Une gradation de l'IR selon la sévérité du phénotype du D au A a été décrite par Moghetti et al. (57,58). Romualdi et al. (56) ne montraient pas de différence significative d'IMC entre les phénotypes de SOPK.

Les phénotypes « mild » sont souvent décrits comme ayant des caractéristiques endocriniennes et métaboliques proches de celles des témoins, à l'exception d'une AMH plasmatique élevée (55,59). Les caractéristiques des phénotypes C et D font encore l'objet de controverses, au point que l'inclusion du phénotype D dans la définition du SOPK ait fait débat pour certains (60). Les patientes ayant un phénotype « mild » présentaient un taux d'AMH plasmatique fréquemment plus bas et étaient plus souvent obèses. L'étude de Mumford et al. (51) retrouvait cette tendance. Dans notre travail, en continuité avec celui de Fraissinet et al. (19), les patientes de phénotype C présentaient des troubles métaboliques similaires à celles de phénotype A, moins marqués dans le phénotype D (**Annexe 2** (19)).

## II. Oligo-anovulation et hyperandrogénie

La prévalence des troubles de l'ovulation et de l'HA entre Q1 et Q4 pourrait nous interroger. L'OA était plus fréquente dans Q4, 92.1% vs 74.2% dans Q1. Plus de patientes dysovulantes se trouvaient dans Q4, comme le décrivait aussi Catteau-Jonard et al. (36). Selon Alebic et al. (55), le taux d'AMH par follicule est proportionnel au trouble du cycle (55). In vitro, plus d'AMH était produite par les cellules de la granulosa, chez les patientes SOPK anovulantes (24).

En analyse multivariée, l'étude de l'OA, marqueur de la « maladie ovarienne », n'a été possible que dans Q1 car l'effectif de patientes normo-ovulantes était

insuffisant dans Q4. La LH était la variable la plus liée à l'OA, excluant l'IMC. La LH pourrait donc avoir plus d'effet que le poids sur l'OA.

Curieusement, la corrélation entre LH et AMH plasmatique n'était positive que dans Q1. Dans la littérature, cette corrélation semble majorée en cas de poids normal (39,54,61). L'excès d'androgènes, par défaut de feedback négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, conduirait à une augmentation de la pulsatilité de la LH. Un effet direct de l'AMH sur les neurones à GnRH pourrait également contribuer à l'augmentation de la LH (62). Pierre et al. (63) ont montré que la LH augmentait l'expression d'AMH, seulement chez les SOPK avec OA. La LH, associée à l'AMH, aurait un rôle dans le « follicular arrest ».

Dans notre étude, la LH était significativement plus basse dans Q1. Une corrélation négative entre LH et IMC était retrouvée dans les deux groupes. Katsikis et al. (64) retrouvaient une LH plus basse chez les femmes en surpoids, par diminution des androgènes secondaire à l'aromatase périphérique. Une obésité peut parfois conduire à un tableau d'anovulation par suppression des pulses de LH, comme un hypogonadisme hypogonadotrope, plus qu'à la maladie ovarienne (65).

Bien que plus fréquente dans Q4, la prévalence d'HA restait élevée dans Q1, respectivement 82,7% vs 62,3%. Dans Q1 et Q4, une corrélation positive était retrouvée entre AMH plasmatique et androgènes, comme décrite antérieurement par Pigny et al. (17). L'AMH inhiberait la conversion d'androgènes en estrogènes par down-régulation du gène de l'aromatase (66). De plus, une diminution de la SHBG, en lien avec l'hyperinsulinisme, favoriserait la plus grande biodisponibilité de la testostérone. Cela expliquerait une part de l'HA chez les patientes obèses (67). Certains auteurs suggèrent que l'HA, interférant avec le métabolisme du glucose et de l'insuline, favoriserait l'IR (41,68). Selon la méta-analyse de Lim et al. (69), l'obésité amplifierait toutes les caractéristiques du SOPK à l'exception de l'hirsutisme. En effet, en concordance avec ces résultats, il n'y avait pas de différence significative concernant la prévalence d'hirsutisme entre les deux groupes, dans notre étude (37).

Finalement, une AMH basse n'empêche pas l'expression de l'OA ni de l'HA. La maladie ovarienne semble potentialisée dans Q1 par d'autres facteurs tels que la LH, l'excès de poids et une IR.

### III. Effets de l'IR et de l'obésité

Dans notre étude, l'AMH plasmatique était négativement corrélée à l'insuline dans le groupe Q1, comparativement à d'autres études (3,52). Dans ce groupe, l'IMC moyen était plus élevé et associé à plus d'obésité abdominale. Une corrélation inverse entre AMH et IMC a également été retrouvée dans la littérature, chez les patientes SOPK obèses ou en surpoids (48,70). A contrario, d'autres études trouvaient une corrélation positive entre AMH et IR, mais il s'agissait préférentiellement de patientes avec un phénotype classique de SOPK (selon la NIH, A et/ou B), souvent associé à une obésité (55). De ce fait, cette corrélation est discutée dans la littérature (71). Feldman et al. (52) suggéraient qu'une AMH « plus basse » chez les patientes jeunes SOPK, serait prédictive d'un plus grand risque métabolique, et serait de ce fait un marqueur péjoratif de risque cardiovasculaire.

Sur le plan physiopathologique, l'expression de l'AMH et de son récepteur AMHR-II semblent négativement corrélés à l'IMC, contrairement à l'expression des récepteurs aux androgènes (72). D'après Chen et al. (3) l'obésité ou l'insuline pourraient affecter la production d'AMH en modifiant sa clairance. L'action négative, directe ou indirecte, de l'IR et/ ou obésité sur la sécrétion d'AMH par sur les cellules de la granulosa a également été évoquée. Aussi, la leptine a récemment été incriminée dans la down-régulation de la production d'AMH chez les patientes obèses (73).

### IV. AMH, testostérone et dysfonction ovarienne

Les corrélations positives entre AMH, FNPO et androgènes témoignent de la sévérité de la maladie ovarienne dans le groupe Q4, comme l'ont montré Dewailly et al. (42). Contrairement à d'autres études (17,18), la corrélation AMH/FNPO n'apparaissait pas dans Q1. Cela pourrait s'expliquer par un excès folliculaire moins important dans ce groupe de patientes majoritairement obèses, du fait d'un OPK modéré et/ou d'une sous-estimation du FNPO en raison de l'obésité.

La dysfonction ovarienne pourrait s'aggraver sous l'influence de facteurs tels que l'insuline ou un excès de poids. Cette hypothèse est renforcée par la corrélation

négative entre l'insuline et la FSH dans Q4. Cela empêcherait la croissance folliculaire (74). D'après Diamanti et al. (28), l'insuline, en synergie avec la LH, ciblerait prématurément l'expression du récepteur à la LH dans les petits follicules. Cela entraînerait une différenciation des cellules de la granulosa, contribuant à l'arrêt de croissance folliculaire et à la dysovulation.

En effet, notre étude révèle que la testostérone subirait majoritairement l'influence de l'insuline ou de l'IMC dans Q1, sans lien avec l'AMH. Dans Q4, la testostérone serait influencée par l'insuline et l'AMH. Cela suggère que l'hyperandrogénie serait conditionnée par la maladie métabolique et la LH dans Q1, tandis qu'elle dépendrait de la maladie métabolique, de la maladie ovarienne et de la LH dans Q4. Chen et al. (3) suggéraient qu'en plus de l'AMH, l'IR et l'obésité détermineraient le volume ovarien et le CFA par le biais de la testostérone. Il y aurait une aggravation de l'arrêt de croissance folliculaire par majoration de l'HA (22). Des études *in vivo* ont montré que l'insuline stimulait la prolifération des cellules de la thèque en augmentant la sécrétion d'androgènes médiées par la LH via l'expression des récepteurs à la LH et à l'Insuline-like growth factor-1 (27). L'absence de corrélation entre l'AMH et testostérone dans Q1 pose question.

Schématiquement, il y aurait d'un côté l'AMH, marqueur de la dysfonction folliculaire, et de l'autre les androgènes, signant la dysfonction thécale. L'obésité et l'insuline amplifieraient la maladie ovarienne, c'est-à-dire la dysfonction thécale et folliculaire, contribuant à l'HA et l'OA. Cet effet serait exacerbé sur les valeurs basses de l'AMH. L'effet de l'obésité ou de l'insuline, s'exerçant sur les phénotypes « mild », expliquerait la plus grande majorité de phénotypes C et D dans le groupe Q1 (54,69).

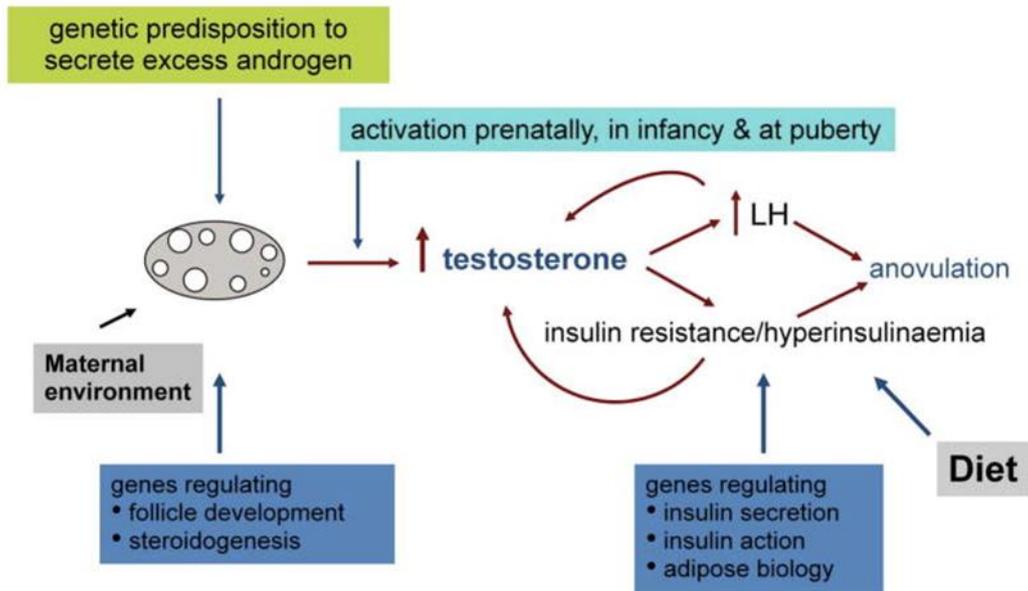
Tosi et al. (58) ont récemment avancé que l'IR décrite dans le SOPK semblait s'aggraver graduellement en fonction du phénotype. Pourtant, la prévalence du diabète de type 2 n'est pas augmentée chez les SOPK de poids normal, tout phénotype confondu (75,76). Il semblerait que ce soit l'excès de poids et/ou l'IR associée qui accentueraient la sévérité du SOPK (3,44,45,64,69,77). En effet, les patientes SOPK obèses ayant une AMH plasmatique plus basse, peuvent retrouver des cycles normaux après réduction pondérale (27).

## V. Hypothèses physiopathologiques du SOPK

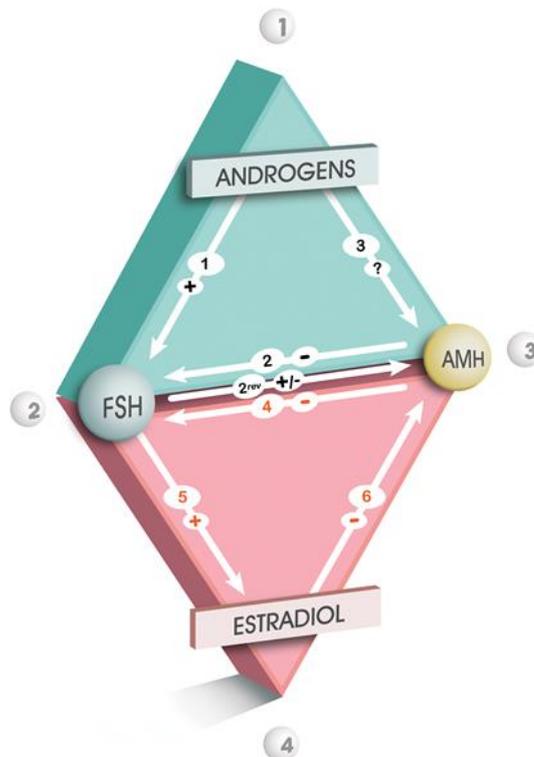
La question d'un contingent génétique prédisposant au SOPK reste en suspens. Les données de Genome-Wide Association Study (37) suggèrent l'existence d'une susceptibilité génétique au SOPK, avec des polymorphismes génétiques plus à risque, ciblant les gènes de la synthèse et de la régulation des androgènes ainsi que ceux du métabolisme de l'insuline (78). Chez des patientes non obèses avec un SOPK anovulatoire, 2 gènes de la région LHCGR (récepteurs de la LH) seraient surexprimés (79). Les femmes obèses auraient davantage d'altérations du gène du récepteur à l'insuline. De plus, l'existence de variants d'AMH mettant en jeu le CYP 17, prédisposerait à un polymorphisme de réponse, expliquant le phénotype de SOPK (80).

Très récemment, l'hypothèse de facteurs épigénétiques et environnementaux influençant la génèse du SOPK, a été évoquée. Une exposition fœtale aux androgènes maternels pourrait favoriser la survenue d'une dysfonction ovarienne dès la vie fœtale (81).

Finalement, la maladie ovarienne résulterait d'une dysfonction des cellules de la thèque ovarienne productrices d'un excès androgènes, stimulées par la LH. En accord avec la théorie de Franks et al. (20), cette dysfonction thécale serait aggravée par un hyperinsulinisme, intrinsèquement présent ou acquis, créant un cercle vicieux (**Figure 18**). L'excès d'androgènes participerait à une dysrégulation des cellules de la granulosa, responsable d'une expression excessive d'AMH (82). L'AMH inhiberait la sensibilité à la FSH des follicules pré-antraux et empêcherait leur croissance. Les follicules resteraient alors bloqués à chaque étape de leur développement, par inhibition de l'aromatase FSH-dépendante. Dewailly et al. (23) proposaient une hypothèse physiopathologique qui regroupe ces différentes théories, concernant l'interaction entre FSH, AMH et estradiol (**Figure 19**).



**Figure 18 : Rôle de la LH et de l'insuline dans la production d'AMH par les cellules de la thèque ovarienne**, d'après Franks et al., Fertil. Steril. 2012 (20)



**Figure 19 : Relation entre FSH, AMH et estradiol**, d'après Dewailly et al., Hum.

Reprod. 2016 (23) Pendant la phase indépendante des gonadotrophines (triangle vert), l'AMH inhiberait l'effet promoteur de la FSH sur la croissance folliculaire (2). Pendant la phase dépendante des gonadotrophines (triangle rouge), l'AMH inhiberait les différenciations cellulaires induites par la FSH (4), dont l'action de l'aromatase (5). L'effet inhibiteur diminuerait progressivement permettant l'action de l'aromatase et en conséquence la synthèse d'estradiol. Celle-ci accélérerait l'extinction de la sécrétion d'AMH dans les grands follicules antraux (6).

## VI. Forces et limites de l'étude

Notre étude reposait sur une large cohorte de patientes, bien que ces patientes aient été « sélectionnées » car référées dans notre centre pour le motif « OA » et/ou « HA », ce qui peut représenter un biais de sélection. L'utilisation des critères de Rotterdam a permis un meilleur screening des patientes avec un SOPK, contrairement à celles utilisant les critères classiques de la NIH (phénotype A et/ou B). De plus les données utilisées avaient été prospectivement collectées à partir d'un protocole standardisé, inchangé à travers l'étude et stable au cours du temps.

Concernant les limites de notre étude, les critères utilisés pour définir l'OPK échographique, étaient propres au centre lillois, bien que validés dans la littérature (9). L'AMH plasmatique était utilisée en substitut du CFA  $\geq 19$ , avec un cut-off à 35 pmol/L (16). Le dosage de l'AMH rattraperait les faux-négatifs de l'échographie et réciproquement (19). Le seuil d'AMH plasmatique déterminant l'OPK échographique a changé depuis notre étude car le kit de dosage utilisé n'est plus commercialisé. Autre limite, le kit de dosage de la  $\Delta 4$ -androsténedione a été modifié en cours d'étude, mais cela a été pris en compte dans le diagnostic d'HA biologique.

## CONCLUSION

Notre étude montre l'influence du taux d'AMH plasmatique sur l'expression du phénotype de SOPK. Une AMH plasmatique élevée, marqueur de dysfonction folliculaire, signe une maladie ovarienne plus marquée. La maladie ovarienne associe dysfonction folliculaire et dysfonction thécale. Cependant, une AMH plasmatique basse n'exclue pas la présence de troubles de l'ovulation ni d'une HA.

L'IMC et l'insulinémie sont majorés chez les patientes SOPK ayant une AMH plasmatique plus basse. Ces paramètres sont fortement associés à la testostéronémie. Ainsi, l'insuline paraît déterminante dans l'HA. L'effet aggravant de l'IMC et/ou de l'insuline sur la maladie ovarienne semble plus évident chez les patientes avec un phénotype « mild ».

Finalement, l'anomalie de la folliculogénèse dans le SOPK serait le résultat d'une exagération d'un processus physiopathologique, soumis aux variations ethniques, individuelles, génétiques et environnementales.

Le rôle de l'IR dans l'HA et la régulation de l'activité de l'AMH renforcent l'idée qu'une perte de poids et la correction d'un hyperinsulinisme pourraient atténuer la sévérité du SOPK.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Lond Engl.* 25 août 2007;370(9588):685-97.
2. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1 juill 2016;106(1):6-15.
3. Chen M-J, Yang W-S, Chen C-L, Wu M-Y, Yang Y-S, Ho H-N. The relationship between anti-Mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2008;23(4):952-7.
4. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2016;31(12):2841-55.
5. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Dunaif JR Haseltine FP Merriam GR Eds *Polycystic Ovary Syndr Boston Blackwell Sci* 377–384. 1992;
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2004;19(1):41-7.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2006;91(11):4237-45.
8. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2011;26(11):3123-9.
9. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* juin 2014;20(3):334-52.
10. Kuiri-Hänninen T, Kallio S, Seuri R, Tyrväinen E, Liakka A, Tapanainen J, et al. Postnatal Developmental Changes in the Pituitary-Ovarian Axis in Preterm and Term Infant Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2011;96(11):3432-9.

11. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reprod Camb Engl*. nov 2002;124(5):601-9.
12. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. févr 2004;10(2):77-83.
13. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. juin 2014;20(3):370-85.
14. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*. mars 2002;143(3):1076-84.
15. van Rooij I a. J, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LFJMM, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2002;17(12):3065-71.
16. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2006;91(3):941-5.
17. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2003;88(12):5957-62.
18. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum Reprod Oxf Engl*. août 2012;27(8):2494-502.
19. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. 01 2017;32(8):1716-22.
20. Franks S, Berga SL. A Debate: Does PCOS Have Developmental Origins? *Fertil Steril*. janv 2012;97(1):2.
21. Catteau-Jonard S, Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. *Front Horm Res*. 2013;40:22-7.
22. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. avr 2004;10(2):107-17.
23. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update*. nov 2016;22(6):709-24.

24. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2007;92(1):240-5.
25. Bhide P, Dilgil M, Gudi A, Shah A, Akwaa C, Homburg R. Each small antral follicle in ovaries of women with polycystic ovary syndrome produces more antimüllerian hormone than its counterpart in a normal ovary: an observational cross-sectional study. *Fertil Steril.* févr 2015;103(2):537-41.
26. Carlsson IB, Scott JE, Visser JA, Ritvos O, Themmen APN, Hovatta O. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2006;21(9):2223-7.
27. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol RBE [Internet].* 16 juill 2016 [cité 11 févr 2018];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947298/>
28. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev.* déc 2012;33(6):981-1030.
29. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity Differentially Affects Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol [Internet].* 2012 [cité 18 mars 2018];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399368/>
30. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2007;92(7):2500-5.
31. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 21 nov 2016;31(11):2619-31.
32. Cree-Green M, Rahat H, Newcomer BR, Bergman BC, Brown MS, Coe GV, et al. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Mitochondria Dysfunction in Nonobese Girls With Polycystic Ovarian Syndrome. *J Endocr Soc.* 1 juill 2017;1(7):931-44.
33. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an update in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 2016;207:214-9.
34. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-Müllerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2013;170(1):157-61.

35. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):318-23.
36. Catteau-Jonard S, Bancquart J, Poncelet E, Lefebvre-Maunoury C, Robin G, Dewailly D. Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2012;40(2):223-9.
37. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2005;20(7):1814-9.
38. Sahmay S, Aydın Y, Atakul N, Aydoğan B, Kaleli S. Relation of antimüllerian hormone with the clinical signs of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* févr 2014;30(2):130-4.
39. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* févr 2009;296(2):E238-243.
40. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2012;27(2):541-9.
41. Yang R, Yang S, Li R, Liu P, Qiao J, Zhang Y. Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE [Internet].* 18 oct 2016 [cité 11 févr 2018];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069996/>
42. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A-C, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2006;91(10):3922-7.
43. Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil Steril.* août 2010;94(3):826-32.
44. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2006;91(12):4842-8.
45. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* janv 2012;97(1):28-38.e25.

46. Tian X, Ruan X, Mueck AO, Wallwiener D, Wang J, Liu S, et al. Serum anti-Müllerian hormone and insulin resistance in the main phenotypes of non-obese polycystic ovarian syndrome women in China. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. nov 2014;30(11):836-9.
47. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. A case-control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Reprod Health*. 16 janv 2015;12:7.
48. Hwang YI, Sung NY, Koo HS, Cha SH, Park CW, Kim JY, et al. Can high serum anti-Müllerian hormone levels predict the phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic disturbances in PCOS patients? *Clin Exp Reprod Med*. sept 2013;40(3):135-40.
49. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 1961;21:1440-7.
50. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, Lefebvre-Maunoury C, Pigny P, Duhamel A, et al. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2012;97(11):4236-43.
51. Mumford SL, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, Steiner AZ, Schlaff WD, et al. Baseline AMH Level Associated With Ovulation Following Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2016;101(9):3288-96.
52. Feldman RA, O'Neill K, Butts SF, Dokras A. Antimüllerian hormone levels and cardiometabolic risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1 janv 2017;107(1):276-81.
53. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. nov 2016;106(6):1510-1520.e2.
54. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab TEM*. mars 2015;26(3):136-43.
55. Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. août 2015;30(8):1927-33.
56. Romualdi D, Di Florio C, Tagliaferri V, De Cicco S, Gagliano D, Immediata V, et al. The Role of Anti-Müllerian Hormone in the Characterization of the Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. mai 2016;23(5):655-61.
57. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman J-M, et al. Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2013;98(4):E628-37.

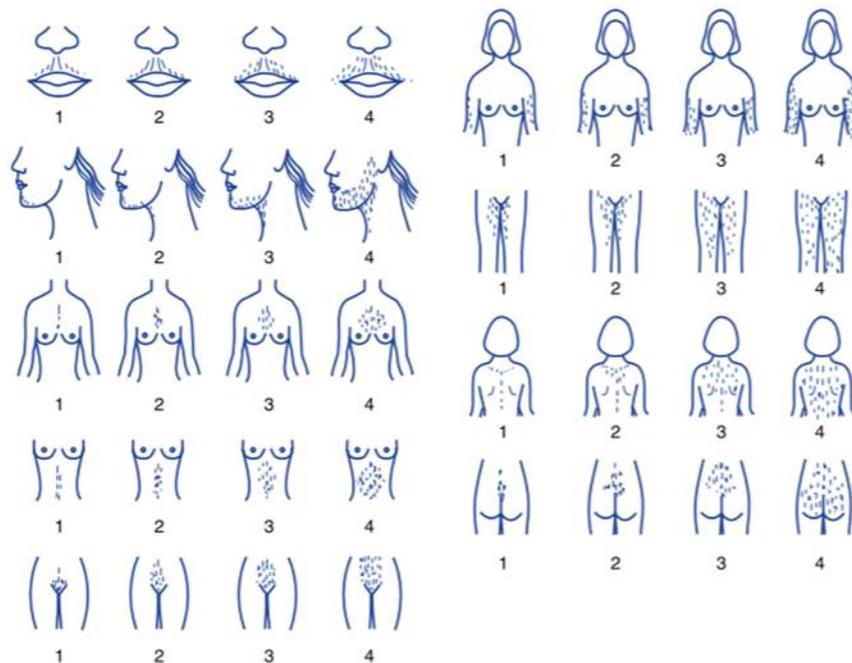
58. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod.* 1 déc 2017;32(12):2515-21.
59. Dewailly D, Alebić MŠ, Duhamel A, Stojanović N. Using cluster analysis to identify a homogeneous subpopulation of women with polycystic ovarian morphology in a population of non-hyperandrogenic women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2014;29(11):2536-43.
60. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* févr 2009;91(2):456-88.
61. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* oct 2016;37(5):467-520.
62. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun [Internet].* 2016 [cité 8 oct 2017];7. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC4729924/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC4729924/)
63. Pierre A, Peigné M, Grynberg M, Arouche N, Taieb J, Hesters L, et al. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2013;28(3):762-9.
64. Katsikis I, Karkanaki A, Misichronis G, Delkos D, Kandaraki EA, Panidis D. Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2011;156(2):181-5.
65. Misichronis G, Georgopoulos NA, Marioli DJ, Armeni AK, Katsikis I, Piouka AD, et al. The influence of obesity on androstenedione to testosterone ratio in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenemia. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* avr 2012;28(4):249-52.
66. Vigier B, Forest MG, Eychenne B, Bézard J, Garrigou O, Robel P, et al. Anti-Müllerian hormone produces endocrine sex reversal of fetal ovaries. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mai 1989;86(10):3684-8.
67. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oct 2006;113(10):1148-59.
68. Alpañés M, Luque-Ramírez M, Martínez-García MÁ, Fernández-Durán E, Álvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* mars 2015;103(3):795-801.e2.

69. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* févr 2013;14(2):95-109.
70. Lefebvre T, Dumont A, Pigny P, Dewailly D. Effect of obesity and its related metabolic factors on serum anti-Müllerian hormone concentrations in women with and without polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online.* sept 2017;35(3):325-30.
71. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 1 janv 2012;27(1):14-24.
72. Nouri M, Aghadavod E, Khani S, Jamilian M, Amiri Siavashani M, Ahmadi S, et al. Association between BMI and gene expression of anti-Müllerian hormone and androgen receptor in human granulosa cells in women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 oct 2016;85(4):590-5.
73. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A, Israel DD, Chua S, et al. Leptin suppresses anti-Müllerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2013;28(6):1661-9.
74. Malini NA, Roy George K. Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) – Clinical based case control study. *Gen Comp Endocrinol.* 1 mai 2018;260:51-7.
75. Pelanis R, Mellembakken JR, Sundström-Poromaa I, Ravn P, Morin-Papunen L, Tapanainen JS, et al. The prevalence of Type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS. *Hum Reprod.* 1 nov 2017;32(11):2279-86.
76. Goyal M, Dawood AS. Debates Regarding Lean Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(3):154-61.
77. Tziomalos K, Katsikis I, Papadakis E, Kandaraki EA, Macut D, Panidis D. Comparison of markers of insulin resistance and circulating androgens between women with polycystic ovary syndrome and women with metabolic syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2013;28(3):785-93.
78. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet.* sept 2012;44(9):1020-5.
79. Jones MR, Brower MA, Xu N, Cui J, Mengesha E, Chen Y-DI, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. *PLoS Genet.* août 2015;11(8):e1005455.
80. Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, Sisk R, Legro RS, Hayes MG, et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2017;102(8):2862-72.
81. Filippou P, Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Hum Reprod Update.* 1 juill 2017;23(4):421-32.

82. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2008;93(11):4456-61.
83. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2006;20(2):167-76.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Score de Ferriman et Gallwey modifié, d'après Yildiz et al., Best practice and Research, 2006 (83).



Chacune des 6 zones du corps est cotée de 0 (absence de pilosité) à 4 (pilosité étendue), les chiffres sont ensuite additionnés pour obtenir un score total.

Un score de FG modifié  $\geq 6$  définit l'hirsutisme.

**Annexe 2 : Caractéristiques des patientes selon les phénotypes,**

d'après Fraissinet et al., 2016 et Human. Reprod. 2017 (19)

Variables	PHÉNOTYPE A Médianes (5 <sup>ème</sup> - 95 <sup>ème</sup> percentiles)	PHÉNOTYPE C Médianes (5 <sup>ème</sup> - 95 <sup>ème</sup> percentiles)	PHÉNOTYPE D Médianes (5 <sup>ème</sup> - 95 <sup>ème</sup> percentiles)	p
Âge	27 (20-34) <sub>a</sub>	28 (20-34) <sub>a</sub>	27 (20-33) <sub>a</sub>	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (18,5-41,7) <sub>a</sub>	29,2 (18,4-41,6) <sub>a</sub>	26 (19-39) <sub>a</sub>	0,024
TT (cm)	90 (66-124) <sub>a</sub>	92 (66-115) <sub>a,b</sub>	83,5 (63,7-117,2) <sub>b</sub>	0,007
Insulinémie à jeun (mUI/L)	5,50 (1,11-17,55) <sub>a</sub>	4,95 (0,76-16,54) <sub>a</sub>	4,05 (0,9-16,28) <sub>a</sub>	NS
SBP (nmol/L)	31,1 (10,5-75,9) <sub>a</sub>	33,9 (12,1-85,7) <sub>a,b</sub>	39 (15-81,2) <sub>b</sub>	0,000
CFA moyen	29 (15-55) <sub>a</sub>	22,5 (10,5-41,9) <sub>b</sub>	23 (14-41,6) <sub>b</sub>	0,000
AMH (pmol/L)	72 (32,6-185,4) <sub>a</sub>	53 (29,1-114,5) <sub>b</sub>	55,2 (24,1-101,7) <sub>b</sub>	0,000
LH (UI/L)	5,5 (2-13) <sub>a</sub>	3,6 (1,8-9,9) <sub>b</sub>	4 (2-10,4) <sub>b</sub>	0,000
FSH (UI/L)	4,5 (3,2-6,6) <sub>a</sub>	4,6 (3,2-6,6) <sub>a</sub>	4,7 (3,2-6,5) <sub>a</sub>	NS
T (ng/mL)	0,46 (0,16-0,8) <sub>a</sub>	0,35 (0,12-0,73) <sub>b</sub>	0,26 (0,08-0,46) <sub>c</sub>	0,000
A (ng/mL)	2,22 (1,08-3,87) <sub>a</sub>	2,11 (0,95-3,43) <sub>b</sub>	1,41 (0,69-1,87) <sub>c</sub>	0,000

\* L'indice se situant à côté de l'effectif dans chaque case du tableau permet de comparer chaque groupe entre eux. Si cet indice est identique, les groupes ne sont pas différents de manière significative. Si les indices sont différents les groupes sont significativement différents ( $p < 0,05$ ).

**AUTEUR : Nom :** Deknuydt

**Prénom :** Marie

**Date de Soutenance :** 05 Avril 2018

**Titre de la Thèse :** Comparaison des caractéristiques phénotypiques des patientes appartenant aux premier et quatrième quartiles de répartition des taux plasmatiques d'hormone anti-müllérienne dans une large population de femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** Gynécologie Endocrinienne

**DES + spécialité :** Gynécologie Médicale

**Mots-clés :** SOPK, AMH, oligo-anovulation, hyperandrogénie, phénotype, IMC

### **Résumé**

**Contexte :** Le taux plasmatique d'hormone anti-müllérienne (AMH) est augmenté dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Il est lié à la sévérité de l'oligo-anovulation (OA) et de l'hyperandrogénie (HA). La relation entre AMH plasmatique et expression du phénotype de SOPK est complexe. L'objectif était de comparer les caractéristiques phénotypiques des patientes ayant un SOPK en fonction des taux plasmatiques d'AMH.

**Méthode :** Etude rétrospective monocentrique, utilisant les données, collectées prospectivement, de patientes ayant consulté en gynécologie endocrinienne au CHRU de Lille pour OA et/ou HA, de janvier 2009 à janvier 2016. 639 patientes ayant un SOPK selon les critères de Rotterdam étaient réparties selon les quartiles de distribution de l'AMH plasmatique. L'étude comparait les données entre les 1<sup>er</sup> et 4<sup>ème</sup> quartiles, Q1 et Q4.

**Résultats :** Q1 et Q4 incluaient respectivement 161 et 164 patientes. OA et HA étaient plus fréquentes dans Q4 ( $p < 0.0001$ ). Le phénotype A (OA + HA + ovaires polykystiques (OPK)) prévalait dans Q4 et les phénotypes « mild » C (HA + OPK) et D (OA+OPK), dans Q1 ( $p < 0.0001$ ). Dans Q4, testostérone totale (T),  $\Delta$ 4-androsténedione (A), lutéinizing hormone (LH), comptage des follicules antraux et surfaces ovariennes étaient significativement plus élevés. L'IMC, le tour de taille et l'insulinémie (I) étaient significativement plus importants et l'obésité plus fréquente dans Q1. T était corrélée positivement à l'IMC, l'I et à la LH dans Q1 et Q4. En analyse multivariée, les variables significativement corrélées à T étaient I et LH dans Q1 et I, AMH et LH dans Q4. Des résultats similaires étaient obtenus en utilisant A et IMC à la place de T et I. L'AMH était corrélée positivement à tous les androgènes dans Q4. Dans Q1, elle était corrélée à l'A et la LH mais négativement à l'I. En analyse multivariée, les variables significatives corrélées à l'AMH étaient I et A dans Q1 et A dans Q4.

**Conclusion :** Un taux d'AMH plasmatique élevé reflète une maladie ovarienne marquée. L'IMC et I sont majorés en présence d'un taux sérique d'AMH plus bas (Q1) et fortement associés à T. Cela suggère qu'ils aggraveraient la maladie ovarienne par le biais de l'HA, surtout dans les phénotypes « mild ».

### **Composition du Jury**

**Président :** Professeur Didier Dewailly

**Asseseurs :** Professeur Pascal Pigny, Professeur Sophie Catteau-Jonard, Docteur Geoffroy Robin, Docteur Alice Fraissinet (directrice de thèse)