



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Quels sont les facteurs cliniques, hormonaux et métaboliques
associés à la dysfonction de la granulosa chez les femmes
souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques ?
Analyse rétrospective d'une cohorte de 1101 patientes**

Présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 2024
au Pôle Formation

par Clara PALSKY

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Docteur Camille GRYSOLE

Madame le Docteur Héloïse TURCK

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

AVERTISSEMENT

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

Liste des Abréviations

AMH Hormone anti müllérienne

CFA Compte des follicules antraux

CHU Centre Hospitalier Universitaire

Delta 4 Delta-4-androstènedione

FSH Hormone folliculo-stimulante

HDL High density lipoprotein

HOMA Homeostatic model assessment

HTA Hypertension artérielle

IMC Indice de masse corporelle

LH Hormone lutéinisante

OSM Oligospanioménorrhée

SDHEA Sulfate de déhydroépiandrosterone

SBP Sex Binding Protein

SOPK Syndrome des ovaires polykystiques

TG Triglycérides

17 OHP 17-hydroxy progestérone

Table des matières

<i>Résumé</i>	1
<i>Introduction</i>	2
<i>Matériel et méthodes</i>	4
<i>Analyses statistiques</i>	10
<i>Résultats</i>	11
<i>Discussion</i>	16
<i>Conclusion</i>	23
<i>Références</i>	24

Résumé

Introduction : L'hormone antimüllérienne (AMH) joue un rôle important dans la physiopathologie du Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et est étroitement corrélée au compte des follicules antraux (CFA). Les patientes atteintes de SOPK présentent des taux d'AMH plus élevés ainsi qu'une augmentation du nombre de follicules antraux. Ces taux élevés d'AMH résulteraient en partie d'une surproduction d'AMH par les cellules de la granulosa. Le ratio AMH/CFA serait le reflet de la dysfonction intrinsèque de la granulosa. L'enjeu de cette étude était d'étudier les différents facteurs impliqués dans la production d'AMH par follicule chez les patientes souffrant de SOPK.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective de données collectées prospectivement au CHU de Lille entre le 04/01/2008 et le 20/05/2022. Au total 1101 femmes atteintes de SOPK selon les critères de Rotterdam modifiés ont été incluses dans l'étude. L'association des différents facteurs sur le ratio AMH/CFA a été analysée. Nous avons également voulu comparer les différents facteurs entre le groupe correspondant au 1^{er} quartile du ratio AMH/CFA et celui correspondant au 4^{ème} quartile afin de déterminer deux populations distinctes de patientes présentant un SOPK.

Résultats : Parmi les facteurs cliniques, l'association avec le ratio AMH/CFA est significative pour les antécédents familiaux métaboliques ($p=0,0042$), le type de troubles du cycle ($p=0,0392$), le tabac ($p=0,0179$), le phénotype ($p=0,0025$) et la surface moyenne ovarienne ($p=0,0007$). Concernant les facteurs hormonaux, on retrouve une association significative pour la LH ($r=0,14$, $p<0,0001$), la testostérone totale ($r=0,07$, $p<0,0197$), la delta 4 androstènedione ($r=0,24$, $p<0,0001$), la 17OHP ($r=0,12$, $p<0,0001$), l'œstradiol ($r=0,08$, $p=0,0084$), la SBP ($r=0,07$, $p=0,0128$). Quand le taux de ces hormones augmente, le ratio AMH/CFA augmente. En revanche l'association n'est pas significative pour la FSH ($r=-0,04$, $p=0,1654$) et le SDHEA ($r=-0,05$, $p=0,0759$). Pour ce qui est des facteurs métaboliques, l'association est significative pour tous les facteurs à l'exception du LDL. Quand l'insulinémie ($r=-0,15$, $p<0,0001$), le HOMA ($r=-0,15$, $p<0,0001$), la glycémie ($r=-0,09$, $p=0,0047$), les TG ($r=-0,09$, $p=0,0048$) diminuent, le rapport AMH/CFA augmente. Quand l'IMC ($r=-0,14$, $p<0,0001$) et le tour de taille ($r=-0,14$, $p<0,0001$) diminuent, le rapport AMH/CFA augmente. Quand l'HDL ($r=0,08$, $p=0,0065$) augmente, le rapport augmente. Concernant l'analyse en quartile, on pouvait constater un profil plus métabolique dans le groupe Q1 et un profil neuroendocrinien avec une dysfonction plus marquée de la granulosa dans le groupe Q4.

Conclusion : Plusieurs facteurs sont associés à la surproduction d'AMH par follicule chez les patientes atteintes de SOPK. Cette étude met également en lumière deux profils bien distincts de patientes présentant un SOPK : un profil plus métabolique dans lequel la dysfonction de la granulosa est moins marquée et un profil neuroendocrinien qui correspond à une atteinte ovarienne plus sévère.

Mots clés : Syndrome des ovaires polykystiques – AMH – CFA

I- Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie endocrinienne fréquente qui concerne entre 4 et 20% de la population (1). Il représente la cause la plus répandue de trouble de l'ovulation et d'hyperandrogénie chez les femmes en âge de procréer (2).

Le consensus de Rotterdam (3) a permis de définir des critères permettant de faciliter le diagnostic de SOPK en utilisant une approche globale et en prenant en compte plusieurs caractéristiques cliniques, hormonales et échographiques.

Selon ce consensus, au moins deux des trois critères suivants doivent être présents : des troubles du cycle (cycles longs, oligospanioménorrhée (OSM), aménorrhée), une hyperandrogénie (clinique et/ou biologique) et la présence d'ovaires polykystiques en échographie. L'hormone antimüllérienne (AMH) sérique serait un équivalent biologique du compte des follicules antraux (CFA) (4). Selon Dewailly et al (5) un dosage d'AMH élevé permettrait de s'exempter du critère échographique. Cette donnée a d'ailleurs été mise en exergue dans les toutes récentes recommandations internationales dédiées à la prise en charge du SOPK, pilotées par Teede et al (6), même si aucun seuil consensuel n'a pu être déterminé en raison d'une certaine hétérogénéité des techniques de dosages utilisés (7).

Le SOPK résulterait d'interactions entre des facteurs environnementaux et génétiques (8) mais sa physiopathologie reste complexe et n'est pas encore entièrement élucidée à ce jour (9) .

L'AMH joue un rôle important dans la physiopathologie du SOPK. Elle est produite dans les cellules de la granulosa des follicules pré antraux et petits follicules antraux (10)(11)(12). Chez les patientes souffrant de SOPK, on sait qu'il y a plus de follicules en croissance et que les taux d'AMH sont plus élevés que dans le reste de la population (13). L'AMH a différentes actions. Elle inhibe l'expression de l'ARNm du récepteur de la FSH et réduit donc la sensibilité des follicules antraux à la FSH endogène ce qui empêche la sélection d'un follicule dominant (14)(15)(16). Elle inhibe l'expression de l'aromatase et diminue ainsi la production d'œstradiol

(12)(17). Elle joue également un rôle protecteur sur la folliculogenèse en inhibant l'atrésie des follicules (16). Enfin, elle permet une augmentation de la LH en agissant directement sur les neurones à GnRH (18).

Il est couramment admis qu'il existe une forte corrélation entre l'AMH et le CFA (19) et que l'augmentation de la masse de la granulosa secondaire à l'excès des follicules en croissance est au moins en partie responsable de la surexpression d'AMH (17,20). Par ailleurs, des études récentes ont mis en évidence que le taux plus élevé d'AMH chez les patientes atteintes de SOPK n'était pas uniquement due au nombre accru de follicules. Il existerait également une surproduction d'AMH par les cellules de la granulosa des follicules des patientes souffrant de SOPK qui serait vraisemblablement due à un dysfonctionnement interne des cellules (21–24). Plusieurs auteurs suggèrent qu'il existe différents profils de patientes présentant un SOPK. Celles présentant un profil métabolique aurait probablement une surproduction d'AMH moins marquée que les femmes ayant un profil non métabolique (25,26).

L'enjeu de cette étude était de déterminer les facteurs cliniques/échographiques, hormonaux et métaboliques, influençant le ratio AMH/ CFA, reflet de la dysfonction intrinsèque de la granulosa, chez les patientes présentant un SOPK.

Le ratio AMH/CFA était utilisé comme marqueur de la production d'AMH par follicule. En effet, le CFA est un bon reflet « indirect » du nombre de follicules pré-antraux et des petits follicules antraux, majoritairement impliqués dans la sécrétion d'AMH dans l'ovaire (19). Nous avons également voulu analyser la distribution du ratio AMH /CFA dans la population étudiée et comparer les différents facteurs entre le groupe correspondant au 1^{er} quartile du ratio AMH/CFA et celui correspondant au 4^{ème} quartile.

II- Matériel et méthodes

Les patientes de l'étude sont des femmes souffrant de SOPK, âgées de plus de 18 ans. Elles ont été admises en Hôpital de jour de gynécologie endocrinienne à l'hôpital Jeanne de Flandres du CHU de Lille entre le 04/01/2008 et le 20/05/2022.

Les motifs de consultations initiaux de ces patientes étaient des troubles du cycle (cycles longs, oligospanioménorrhée, aménorrhée), une infertilité (primaire ou secondaire du couple) et/ou une hyperandrogénie.

Puisque cette étude était rétrospective et non interventionnelle, l'approbation du comité d'éthique n'était pas requise. Avant toute analyse, toutes les patientes avaient consenti à l'utilisation de leurs dossiers cliniques, hormonaux et échographiques. Le 16 décembre 2019, l'Institutional Review Board du CHU de Lille a donné son accord sans restriction pour l'utilisation anonymisée des dossiers cliniques, hormonaux et échographiques de toutes les patientes (référence DEC20150715-0002).

Nous avons inclus dans notre étude les patientes ayant un diagnostic de SOPK établi selon les critères de Rotterdam (3) à la suite du bilan en Hôpital de jour.

Les critères d'exclusion étaient la réalisation d'une échographie sus pubienne (en raison du peu de fiabilité du CFA), l'absence de CFA exacte et la difficulté de visualisation d'un des deux ovaires, l'antécédent de chirurgie pelvienne ou ovarienne et l'antécédent de trouble endocrinien antérieur ou actuel autre que le SOPK.

Aucune patiente ne prenait de contraception hormonale lors de la réalisation du bilan en Hôpital de jour.

Sur la base de nos critères d'inclusion et d'exclusion, 1101 femmes ont été incluses dans l'étude.

Selon les critères de Rotterdam modifiés (3)(6), 2 critères sur 3 sont nécessaires pour le diagnostic du SOPK parmi :

- 1) Trouble de l'ovulation (cycles longs, OSM, aménorrhée) (27)
- 2) Hyperandrogénie clinique (hirsutisme et/ou acné sévère sur au moins deux zones du corps et/ou alopécie) et/ou biologique (définie par une testostéronémie totale ≥ 0.39 ng/ml et/ou une delta 4-androstènedionémie ≥ 1.75 ng/ml (7)(5))
- 3) Ovaires polykystiques en échographie sur au moins un des deux ovaires :
 - ≥ 20 follicules de 2-9 mm sur au moins un des deux ovaires (28)
 - Et/ou volume ovarien ≥ 10 cm³ (20)
 - Et/ou surface ovarienne (mode tracé) $\geq 5,5$ cm² , qui a, dans notre expérience, une meilleure performance diagnostique que le volume ovarien dans le diagnostic d'un OPK échographique (29)

Une modification des critères de Rotterdam a été suggérée en 2011 par Dewailly et al (5) en intégrant l'AMH en tant que paramètre alternatif au critère échographique. Cette donnée a également été mise en exergue dans les toutes récentes recommandations internationales consacrées à la prise en charge des femmes souffrant de SOPK (6)(30).

Le seuil d'AMH permettant de se substituer au critère échographique a fait l'objet de nombreux débats. Le seuil d'AMH au CHU de Lille a été établi à 35 pmol/l jusqu'au 31/12/2015 puis réduit à 30 pmol/L à partir du 01/01/2016 suite à un changement de la méthode de dosage (30).

Le SOPK étant un diagnostic d'élimination, tous les diagnostics différentiels ont été scrupuleusement éliminés (hyperprolactinémie, dysfonction thyroïdienne, déficit hypothalamo-hypophysaire (dont les anovulations hypothalamiques fonctionnelles), bloc en 21 hydroxylase à révélation tardive, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes et syndrome de Cushing) à l'aide d'un bilan complet (25).

Les patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques ont été ensuite réparties en 4 phénotypes (A, B, C ou D) (Tableau 1) conformément à l'extension de la classification de Rotterdam des NIH (National Institutes of Health) de 2012 (31).

Phénotype	Phénotype A	Phénotype B	Phénotype C	Phénotype D
Trouble du cycle	X	X		X
Hyperandrogénie	X	X	X	
Critère échographique	X		X	X

Tableau 1 : Différents phénotypes du SOPK

La même méthode a été suivie chez toutes les patientes souffrant de SOPK pendant toute la durée de l'inclusion. Le bilan en Hôpital de jour a comporté un examen clinique, une échographie pelvienne ainsi qu'un bilan hormonal réalisés en phase folliculaire entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour d'un cycle menstruel spontané, d'une hémorragie de privation induite par un traitement progestatif séquentiel par Dydrogestérone (10 à 20 mg pendant 7 à 10 jours) ou de façon aléatoire chez les patientes en aménorrhée malgré la prise d'un tel traitement.

Des mesures anthropométriques (poids, taille, IMC, tour de taille) ainsi qu'une mesure automatique de la tension au repos ont été réalisées.

Ensuite, un examen clinique a été effectué comprenant la recherche d'un hirsutisme en utilisant le score modifié de Ferriman et Gallwey (32,33). Un score au moins égal à 7 est considéré comme pathologique (34).

Le seuil de tour de taille pour définir l'obésité abdominale chez les femmes européennes est ≥ 80 cm (35) (selon les critères de la fédération international du diabète 2005).

De plus, le tour de taille augmenté est un critère indispensable mais non suffisant pour établir la présence d'un syndrome métabolique.

Le syndrome métabolique se définit selon les critères suivants (Tableau 2). Il nécessite la présence d'un tour de taille augmenté associé à au moins 2 des 4 critères restants (35).

Critère obligatoire	Tour de taille	≥ 80 cm chez la femme
Autres critères diagnostiques	Tension artérielle	≥ 130/85 mmHg
	TG à jeun	≥ 1,5 g/l
	HDL à jeun	< 0,5 g/l chez les femmes
	Trouble de la tolérance glucidique	Glycémie à jeun (GAJ) ≥ 1 g/L
Et/ou DT2 avéré		
Et/ou GAJ ≥ 1,4 g/L 2 h après hyperglycémie provoquée par voie orale		

Tableau 2 : Définition du syndrome métabolique

Pour la réalisation de l'échographie pelvienne, un système d'échographie Voluson E8 Expert (GE Medical system France) a été utilisé, équipé d'une sonde endovaginale à haute fréquence (>8 MHz). L'échographie comprenait un compte des follicules antraux (CFA) mesurant entre 2 et 9 mm (comptage folliculaire dynamique 2D en temps réel), comme décrit par Coelho Netto et al (36) ainsi qu'une mesure de la surface moyenne des ovaires par mesure manuelle via la méthode de tracé (29).

Un bilan hormonal complet a été réalisé en parallèle en phase folliculaire le même jour que l'échographie et comprenait les dosages de FSH, LH, œstradiol, AMH, testostérone, delta 4 androstènedione SDHEA, 17 OHP, SBP ainsi qu'un bilan lipidique à jeun.

Les taux de LH, FSH, œstradiol, testostérone et 17 OHP ont été évalués grâce à des dosages radio-immunologiques réalisés avec un analyseur automatique (Architect, Abbott laboratories, USA) (27). Quant au SDHEA, son dosage a été effectué à l'aide de l'analyseur Dxi (Beckman

Coulter, USA). En ce qui concerne la delta 4 androstènedione, elle était mesurée par chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse.

Jusqu'au 31 décembre 2015, la mesure de l'AMH était effectuée à l'aide d'un kit immunoenzymatique de deuxième génération AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France). A partir du 1^{er} janvier 2016, une méthode différente de dosage était mise en œuvre, utilisant le système Access- Dxi (Beckman Coulter, USA). Les valeurs sont présentées en pmol/l. La présence d'un laboratoire sur place a rendu le taux d'AMH plus fiable avec une courte durée de stockage des prélèvements.

Pour un bilan réalisé avant 2016, le taux d'AMH a été converti selon la formule suivante :

$$\text{AMH} = 0,77 \times \text{AMH} + 0,44 \quad (30).$$

L'AMH en ng/ml a été convertie en pmol/l selon la formule suivante : 1 ng/ml = 7,14 pmol/L (30).

Le score de HOMA, quant à lui, est un outil utilisé pour évaluer la résistance à l'insuline et la fonction des cellules bêta du pancréas dans le contexte du métabolisme du glucose.

On le calcule en utilisant les valeurs de la glycémie à jeun et de l'insulinémie à jeun selon la formule suivante (37) :

$$\text{HOMA} = (\text{Glycémie à jeun}(\text{mmol/L}) \times \text{insulinémie à jeun}(\text{mUI/L})) / 22,5.$$

L'enjeu de cette étude était de déterminer les facteurs influençant le ratio AMH/ CFA c'est-à-dire la surexpression d'AMH par follicule chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques.

Les facteurs étaient classés en trois grands groupes. Les facteurs cliniques/échographiques, hormonaux et métaboliques.

- Parmi les **facteurs cliniques (et échographiques)**, nous retrouvions l'âge des patientes, les antécédents familiaux de SOPK, les antécédents familiaux métaboliques, le type de trouble du cycle, l'hirsutisme, le tabac, le phénotype de SOPK ainsi que la surface moyenne des ovaires.
- Parmi les **facteurs hormonaux** étaient testés la LH (en Ui/ml), la FSH (en Ui/ml), l'œstradiol (en pg/ml), la testostérone (ng/ml), la 17 OHP (en ng/ml), la delta 4 androstènedione (en ng/ml), le SDHEA (en micromole/l) et la SBP (en nmol/l).
- Parmi les **facteurs métaboliques** nous avons l'IMC (kg/m²), le tour de taille (en cm), l'insulinémie à jeun (mUI/ml), la glycémie à jeun (en g/l), le HDL (en g/l), le LDL (en g/l), les TG (en g/l).

L'objectif principal de l'étude était de déterminer les facteurs influençant le ratio AMH/ CFA c'est-à-dire la surexpression d'AMH par follicule chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Nous avons également voulu comparer les différents facteurs entre le groupe correspondant au 1^{er} quartile et celui correspondant au 4^{ème} quartile.

Le seuil de 0,69 a été retenu pour la population dont le ratio est inférieur au 1^{er} quartile et le seuil de 1,28 a été retenu pour celle dont le ratio est supérieur au 4^{ème} quartile.

III- Analyses statistiques

Les données qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type ou la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

L'association des facteurs cliniques, hormonaux et métaboliques sur le ratio AMH/CFA est analysée à l'aide des tests de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis pour les paramètres qualitatifs et par l'analyse du coefficient de corrélation de Spearman pour les paramètres quantitatifs.

Le premier et le dernier quartile du ratio AMH/CFA sont comparés sur les divers facteurs sus-cités en utilisant les tests du Chi-deux ou du Fisher exact sur les paramètres qualitatifs et par le test U de Mann-Whitney sur les paramètres quantitatifs.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

IV- Résultats

1) Descriptif de l'étude

La population étudiée comprenait 1101 patientes présentant un SOPK. Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 3.

Facteurs		Valeurs*
Âge		27 (24-30)
Antécédents familiaux de SOPK		463 (42,3%)
Antécédents familiaux métaboliques		917 (83,8%)
Trouble du cycle		980 (89%)
Type de trouble du cycle	Cycles réguliers	121 (11%)
	Cycles longs	202 (18,4%)
	OSM	544 (49,5%)
	Aménorrhée	232 (21,1%)
HTA		177 (16,2%)
Tabac		339 (30,9%)
Phénotype	Phénotype A	570 (51,8%)
	Phénotype B	53 (4,8%)
	Phénotype C	120 (10,9%)
	Phénotype D	358 (32,5%)
Hirsutisme (score modifié de Ferriman et Gallwey)		347 (31,6%)
Tour de taille		778 (72%)
LH (UI/l)		5 (3,4-7,6)
FSH (UI/l)		4,7 (4,1-5,6)
Œstradiol (pg/ml)		39 (31-48)
Testostérone totale (ng/ml)		0,4 (0,3-0,5)
Delta 4 androstènedione (ng/ml)		1,6 (1,2-2,2)
SDHEA (µmol/l)		5 (3,6-6,8)
17 OHP (ng/ml)		0,5 (0,4-0,7)
AMH (pmol/l)		46,4 (34,2-67,2)
SBP (nmol/l)		33,3 (21,6-49,1)
Surface moyenne ovarienne (cm ²)		5,5 (4,5-6,5)
CFA total		50 (39-66)
AMH/CFA		0,95 (0,69-1,28)
IMC (kg/m ²)		29,5 (23-34,9)
Glycémie (g/l)		0,8 (0,8-0,9)
Insulinémie		6,2 (3,5-10,7)
HOMA		1,3 (0,7-2,2)
HDL (g/l)		0,5 (0,4-0,6)
LDL (g/l)		1,1 (0,9-1,3)
Triglycérides (g/l)		0,8 (0,6-1,2)

Tableau 3 : Descriptif des facteurs cliniques/échographiques, hormonaux et métaboliques étudiés. *Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage) et les variables quantitatives sont exprimées en médiane (rang interquartile)

2) Analyse statistique : corrélation entre le ratio AMH/CFA et les facteurs cliniques/échographiques, hormonaux et métaboliques

L'effet des différents facteurs étudiés sur le ratio AMH/CFA est résumé dans le tableau 4 et 5.

Variables (effectif)		Ratio AMH/CFA	
		Médiane (Q1-Q3)	P value
Antécédents familiaux de SOPK	Non (631)	0,95 (0,69-1,25)	0,3871
	Oui (462)	0,96 (0,7-1,32)	
Antécédents familiaux métaboliques	Non (177)	1,04 (0,77-1,43)	0,0042
	Oui (916)	0,94 (0,69-1,26)	
Type de troubles du cycle	Cycles réguliers (121)	0,96 (0,71-1,24)	0,0392
	Cycles longs(202)	0,91 (0,68-1,16)	
	OSM (544)	0,95 (0,71-1,29)	
	Aménorrhée(231)	1 (0,7-1,5)	
Hirsutisme	Non (748)	0,96 (0,71-1,26)	0,6421
	Oui (349)	0,93 (0,67-1,31)	
Tabac	Non (759)	0,98 (0,7-1,34)	0,0179
	Oui (339)	0,89 (0,69-1,2)	
Phénotype	Phénotype A (569)	0,94 (0,69-1,33)	0,0025
	Phénotype B (53)	1,23 (0,93-1,78)	
	Phénotype C (120)	0,97 (0,7-1,25)	
	Phénotype D (358)	0,94 (0,69-1,23)	

Tableau 4 : Corrélation entre le ratio AMH/CFA et les facteurs cliniques dans la population étudiée

AMH/CFA		Coefficient de corrélation de Spearman	p value
Facteurs cliniques/échographiques	Âge	0,027	0,3716
	Surface moyenne ovarienne	0,102	0,0007
Facteurs hormonaux	LH	0,14	<0,0001
	FSH	-0,04	0,1654
	œstradiol	0,08	0,0084
	Testostérone	0,07	0,0197
	Delta 4 androstènedione	0,24	<0,0001
	17OHP	0,12	<0,0001
	SDHEA	-0,05	0,0759
	SBP	0,07	0,0128
Facteurs métaboliques	IMC	-0,14	<0,0001
	Tour de taille	-0,14	<0,0001
	Insulinémie	-0,15	<0,0001
	HOMA	-0,15	<0,0001
	Glycémie à jeun	-0,09	0,0047
	HDL	0,08	0,0065
	LDL	0	0,9741
	TG	-0,09	0,0048

Tableau 5 : Corrélation entre le ratio AMH/CFA et les différents facteurs dans la population étudiée.

La surexpression d'AMH par follicule, représentée par le ratio AMH/CFA semble significativement moins importante chez les patientes SOPK ayant des antécédents familiaux métaboliques.

Le ratio AMH/CFA est d'autant plus important que le trouble du cycle est sévère.

Concernant le tabac, le rapport AMH/CFA est significativement plus élevé dans le groupe des patientes non fumeuses. Concernant les facteurs hormonaux, on retrouve une association significative pour la LH, la testostérone totale, la delta 4 androstènedione, la 17OHP, l'œstradiol et la SBP. Quand le taux de ces hormones augmente, le ratio AMH/CFA augmente. En revanche l'association n'est pas significative pour la FSH et le SDHEA.

Pour ce qui est des facteurs métaboliques, l'association est significative pour tous les facteurs à l'exception du LDL. Quand l'IMC, le tour de taille, l'insulinémie, le HOMA, la glycémie et/ou les TG diminuent, le rapport AMH/CFA augmente. En revanche, quand l'HDL augmente, le rapport augmente.

3) Analyse statistique : comparaison des différents facteurs entre le groupe correspondant au 1^{er} quartile du ratio AMH/CFA et le groupe correspondant au 4^{ème} quartile.

La distribution du ratio AMH/CFA a été étudiée dans la population analysée grâce à un diagramme de type boîte à moustache (figure 1).

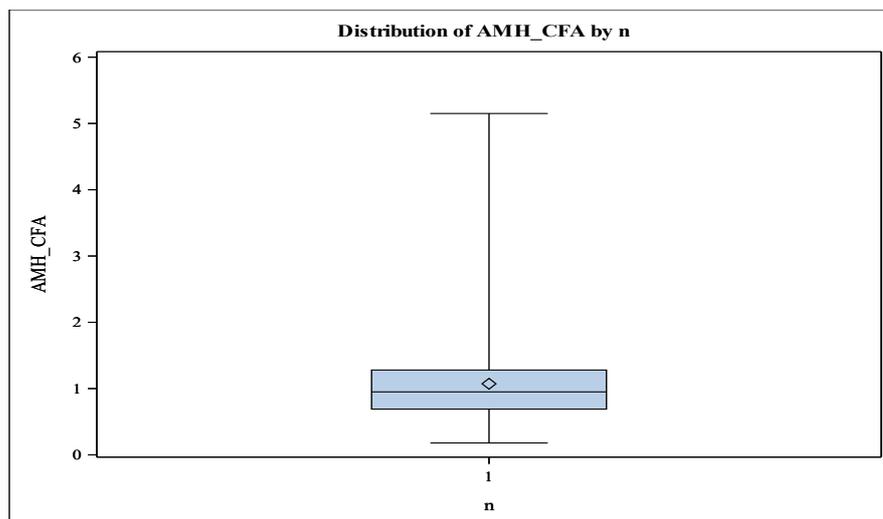


Figure 1 : Distribution du ratio AMH/CFA dans la population analysée

Les différents facteurs suscités ont été ensuite comparés entre le groupe qui correspond au 1^{er} quartile de ce ratio et celui qui correspond au 4^{ème} quartile (tableau 6). Dans le groupe Q1, on constate un profil plus métabolique avec des patientes ayant un IMC et un tour de taille plus élevés de façon significative par rapport au groupe Q4. De la même façon, l'insulinémie, la glycémie à jeun, les triglycérides et le score de HOMA sont plus élevés dans le groupe Q1.

Dans le groupe Q4, on retrouve un profil neuroendocrinien avec une dysfonction plus marquée de la granulosa. On constate moins d'antécédents familiaux métaboliques et une corrélation

positive significative entre la production d'AMH par follicule et la LH, la testostérone, la delta 4 androstènedione, la 17 OHP et l'œstradiol. Sur le plan métabolique, l'HDL est également plus élevé.

Variables		Q1 (AMH/CFA < 0,69) N= 263	Q4 (AMH/CFA>1,28) N = 277	P value
Antécédents familiaux SOPK		111 (43%)	122 (44%)	0,6968
Antécédents familiaux métaboliques		227 (87%)	220 (80%)	0,0227
Type de trouble du cycle	Cycles réguliers	28 (11 %)	25 (9%)	0,0327
	Cycles longs	55 (21%)	34 (12%)	
	OSM	123 (47%)	141 (51%)	
	Aménorrhée	57 (22%)	76 (28%)	
Hirsutisme		94 (36%)	91 (33%)	0,5374
Tabac		81 (31%)	67 (24%)	0,0899
Phénotype	Phénotype A	141 (54%)	152 (55%)	0,1337
	Phénotype B	8 (3%)	20 (7%)	
	Phénotype C	28 (11%)	25 (9%)	
	Phénotype D	86 (33%)	80 (29%)	
Âge		27 (23-30)	27 (24-30)	0,5697
Surface moyenne		5,25 (4,35-6,48)	5,81 (4,95-6,73)	0,0002
LH		4,4 (2,9-6,8)	5,9 (3,7-8)	<0,0001
FSH		4,8 (4,1-5,7)	4,7 (4-5,4)	0,0720
Œstradiol		38 (31-46)	41 (32-50)	0,0331
Testostérone		0,39 (0,28-0,52)	0,44 (0,3-0,56)	0,0108
Delta 4 androstènedione		1,4 (1,03-1,78)	1,94 (1,38-2,45)	<0,0001
17OHP		0,51 (0,37-0,69)	0,6 (0,45-0,8)	0,0001
SDHEA		5,3 (3,8-7,1)	4,8 (3,4-6,8)	0,0963
SBP		28,5 (19-46,1)	33,7 (21,9-47,9)	0,0577
IMC		32 (25,6-36,9)	27,8 (22-34)	<0,0001
Tour de taille		98 (83-108)	89 (75-103)	<0,0001
Insulinémie		8,3 (4,7-13,8)	5,9 (3,3-10,5)	<0,0001
HOMA		1,58 (0,96-2,93)	1,18 (0,63-2,14)	<0,0001
Glycémie		0,84 (0,78-0,92)	0,82 (0,77-0,89)	0,0234
HDL		0,45 (0,39-0,53)	0,49 (0,4-0,61)	0,0016
LDL		1,1 (0,92-1,32)	1,09 (0,92-1,29)	0,9783
Triglycérides		0,9 (0,65-1,34)	0,79 (0,57-1,14)	0,0051

Tableau 6 : Comparaison des différents facteurs étudiés entre le groupe correspondant au 1^{er} quartile du ratio AMH/CFA et celui correspondant au 4^{ème} quartile

V- Discussion

1) Facteurs cliniques/échographiques

En ce qui concerne l'âge des patientes, il n'y a aucune corrélation observée entre l'âge et la surproduction d'AMH par follicule chez les patientes souffrant de SOPK. Cette constatation est en accord avec plusieurs études antérieures qui ont également montré l'absence de lien entre l'âge et les niveaux d'AMH chez les patientes atteintes de SOPK telles que les travaux de Pigny et al en 2003 (38) ou encore ceux publiés par notre équipe en 2021 (25). En revanche une étude de cohorte observationnelle rétrospective menée par Lie Fong et al (39) avait démontré que l'âge avait un impact significatif sur les niveaux d'AMH entre les patientes souffrant de SOPK et les témoins. De la même façon, une diminution de 11 fois le ratio AMH/CFA avait été observée chez les femmes de plus de 45 ans par rapport aux patientes plus jeunes dans l'étude prospective de Robertson et al (40).

Cependant, il est important de noter que le groupe de patientes de notre étude était principalement composé de femmes jeunes avec seulement huit patientes âgées de 40 ans ou plus dont une seule ayant plus de 45 ans. Il est donc possible que l'âge relativement jeune de nos patientes ait contribué à ces différences. Comme l'ont suggéré Robertson et al (40), l'augmentation de la FSH à la fin de la période reproductive pourrait exercer une influence sur l'AMH ce qui entraînerait une diminution significative de la production d'AMH par les follicules.

En ce qui concerne l'exposition au tabac, notre étude révèle une augmentation significative du rapport AMH/CFA chez les patientes non fumeuses. Il semble que le tabagisme puisse entraîner une réduction de la production d'AMH par follicule estimée à environ 10%. Ces résultats ne sont cependant pas corroborés par l'analyse en quartiles de notre étude. Contrairement à nos résultats, une étude transversale antérieure menée par Bothou et al (41) n'avait pas identifié de

lien significatif entre le taux d'AMH et le tabagisme chez les patientes atteintes de SOPK. Cependant d'autres études menées chez les femmes fumeuses et non fumeuses avaient retrouvé un impact négatif du tabac sur l'AMH avec notamment une baisse de 3,6 % de l'AMH chez les fumeuses dans l'étude transversale de Dolleman et al (42) ou encore une baisse de 2,29 ng/ml de l'AMH chez les fumeuses dans l'étude de Fuentes et al (43). Une hypothèse intéressante était mise en exergue dans l'étude de Fuentes et al (43) : les auteurs mettaient en avant un possible effet direct toxique du tabac sur les cellules de la granulosa.

Concernant le phénotype, des études antérieures sur les phénotypes des patientes atteintes de SOPK ont révélé des associations intéressantes avec l'AMH.

Une étude menée par l'équipe de Piouka (44) avait établi une forte corrélation entre les taux d'AMH et la sévérité des symptômes du SOPK, indiquant que des taux élevés d'AMH étaient liés à un profil plus androgénique et à une fréquence accrue d'oligo-anovulation, en particulier dans le phénotype A par rapport au phénotype C ovulatoire.

De manière similaire, Pellat et al (12) avaient mis en évidence que les cellules de la granulosa des patientes SOPK anovulatoires produisaient 18 fois plus d'AMH que celles des patientes SOPK ovulatoires. Cette surproduction d'AMH chez les patientes anovulatoires pourrait être liée à une diminution de la sensibilité à la FSH, contribuant ainsi à l'anovulation (12).

Alebic et al (45) avaient suggéré, que les patientes présentant une oligo-aménorrhée avaient une production d'AMH par follicule plus élevée, indépendamment de leur statut androgénique et/ou métabolique.

Cette suggestion avait été étayée par Dewailly et al (20) qui avaient démontré que les femmes présentant un phénotype normo-ovulatoire hyperandrogène avaient un taux d'AMH sérique médian inférieur à celui des femmes présentant un phénotype oligo-anovulatoire non hyperandrogène.

Bhide et al (46) avaient observé une production d'AMH par follicule plus élevée dans les phénotypes oligo-anovulatoires (A et D) par rapport aux OPK échographiques seul, de façon significative et par rapport au phénotype C, mais de façon non significative.

Cette étude avait également montré une corrélation négative non significative avec la FSH et une corrélation positive significative avec la LH dans les phénotypes A et D par rapport aux phénotypes C et aux OPK échographiques seuls.

Dans la première partie de notre étude, nous avons constaté une surexpression de l'AMH par follicule dans le phénotype B. Il est important de noter que le phénotype B n'était pas pris en compte dans les études citées ci-dessus du fait d'un effectif limité (25,45,46). Notre étude comporte 53 patientes ayant un phénotype B, ce qui est considéré comme un échantillon représentatif. Dans l'étude en quartile, il n'y a en revanche pas de corrélation mise en évidence concernant le phénotype.

2) Facteurs hormonaux

Dans notre étude nous pouvons observer une corrélation positive entre la LH et la surproduction d'AMH par follicule. Des liens étroits entre l'AMH et la LH avait déjà été mis en évidence dans d'autres études (19,25). Huang et al (47) avaient rapporté que près de la moitié des femmes atteintes de SOPK présentaient des taux élevés de LH avec une prévalence encore plus marquée en l'absence de trouble métabolique. Les travaux de Bhide et al en 2015 (21) avaient également mis en évidence une concentration significativement plus élevée de LH chez les patientes atteintes de SOPK par rapport aux patientes témoins ou à celles présentant uniquement un OPK échographique. Un certain nombre de données expérimentales animales (modèles murins) et humaines suggèrent en effet que l'AMH exerce une action activatrice sur les neurones à GnRH (16)(18). Ainsi, l'augmentation des taux d'AMH au niveau hypothalamique serait accompagnée d'une augmentation dose-dépendante de la sécrétion et de la pulsativité de la LH.

L'association entre la FSH et le ratio AMH/CFA n'est pas significative dans notre étude. L'équilibre entre la FSH et l'AMH est crucial pour la transition des follicules sous l'influence des androgènes vers ceux sous l'influence des œstrogènes (17). Une corrélation négative entre la FSH et l'AMH est suggérée depuis longtemps dans le SOPK (38,48,49). Dans l'étude transversale de Bhide et al (21), la FSH était similaire entre les patientes souffrant de SOPK et les patientes ayant un OPK échographique seul mais était significativement plus faible que chez les témoins.

Des données contradictoires montrent que chez les patientes avec une insuffisance gonadotrope, l'AMH est diminuée et le taux augmente sous FSH exogène (50). Tout ceci indique une relation complexe entre l'AMH et la FSH qui n'est pas encore entièrement comprise.

Dans notre étude l'œstradiol est corrélé positivement avec la production d'AMH par follicule, et est plus élevé dans le 4^{ème} quartile lors de la seconde partie de notre étude. Cela semble être en contradiction avec certaines données de la littérature. En effet une corrélation négative avait été mise en évidence entre l'œstradiol et l'AMH chez les femmes atteintes de SOPK (51,52). De manière similaire, une étude in vitro antérieure chez la souris avait démontré une réduction de l'AMH en réponse à la FSH et à l'œstradiol (53).

Cette conclusion reste étonnante en premier lieu mais la corrélation reste très faible.

Une des hypothèses, suggérée par certaines données expérimentales, serait un effet positif des œstrogènes sur la croissance folliculaire globale. Selon Homer et al (54), l'œstradiol améliorerait la sensibilité des follicules à la FSH et donc augmenterait la production d'AMH par follicule.

Pour ce qui est des androgènes, une corrélation positive est retrouvée dans notre étude avec des taux plus élevés dans le 4^{ème} quartile. On sait qu'il existe une corrélation positive entre l'AMH et les androgènes (19,38).

L'action principale des androgènes aurait lieu pendant les premiers stades de la folliculogénèse (17). Comme l'ont démontré Catteau-Jonard et al en 2008 (22), il existe une plus forte expression du gène du récepteur aux androgènes dans les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux précoces par rapport aux grands follicules pré-ovulatoires. Selon Eldar-Geva et al (55), les femmes SOPK souffrant d'hyperandrogénie avaient des concentrations d'AMH plus élevées que les femmes souffrant de SOPK avec des concentrations normales d'androgènes. Cependant Homburg et al (56) ont démontré que l'AMH et le ratio AMH/CFA étaient similaires entre le phénotype C ovulatoire hyperandrogénique et les patientes ayant un OPK échographique seul, ovulatoire et normo androgénique. De manière similaire, la diminution du taux d'AMH chez les patientes SOPK qui recevaient des doses élevées d'acétate de cyprotérone, un progestatif avec de puissantes propriétés anti-gonadotropes et anti-androgènes, était comparable à celle observée lors de l'utilisation d'autres traitement anti-gonadotropes comme les contraceptifs oestroprogestatifs (57,58). Cela témoignait d'un rôle direct probablement limité des androgènes sur la production d'AMH par follicule.

Concernant la SBP, on retrouve une corrélation positive non retrouvée dans l'analyse en quartile. Les patientes ayant les taux de SBP les plus élevés ont des profils métaboliques moins sévères et donc un ratio AMH/CFA plus élevé. En effet la SBP est un marqueur du risque métabolique et selon Robin et al (25), dans les formes de SOPK avec une SBP plus élevée, la production d'AMH est plus importante.

3) Facteurs métaboliques

Dans notre étude, lorsque l'insulinémie, le HOMA, la glycémie à jeun, l'IMC, le tour de taille et/ou les TG diminuent, le rapport AMH/CFA augmente.

Robin et al (25) avaient révélé, après une analyse en quartiles, que les patientes souffrant de SOPK ayant les taux d'AMH les plus élevés présentaient moins de troubles métaboliques que celles ayant les taux d'AMH plus bas. Les patientes atteintes de SOPK appartenant au 4^{ème} quartile avaient des phénotypes plus sévères (AMH et LH plus élevées, plus d'hyperandrogénie et d'Oligo anovulation et donc plus de phénotype A) mais moins de troubles métaboliques (IMC, tour de taille et insuline plus bas) que les patientes du 1^{er} quartile (plus de phénotype C et D). Ainsi, le 1^{er} quartile associé à une AMH plus basse correspondait à un profil métabolique plus prononcé chez les patientes souffrant de SOPK tandis que le 4^{ème} quartile avec une AMH plus élevée correspondait à un profil neuroendocrinien caractérisé par une maladie ovarienne plus marquée.

Néanmoins, cette association n'était pas constante car l'étude retrouvait environ 1/3 des patientes avec une AMH très élevée présentant une obésité et 1/3 des patientes du 1^{er} quartile ayant un phénotype A.

De manière similaire, l'étude menée par Jaswa et al (59) avait mis en évidence une corrélation négative entre le tour de taille et l'IMC par rapport au ratio AMH/CFA. En outre, les données de cette étude ne fournissaient pas de preuve en faveur du rôle de l'hémodilution dans cette relation.

Ces éléments suggèrent un impact négatif de l'excès de tissu adipeux et donc d'un IMC élevé sur la production de l'AMH par les cellules de la granulosa des follicules ovariens.

L'idée selon laquelle il existerait 2 sous-groupes (un groupe « métabolique » et un groupe « reproductif ») de patientes présentant un SOPK a été détaillé dans l'étude de Dapas et al en 2020 (26).

Dans cette étude il existait un groupe « reproductif » (23% des patientes de l'étude) avec des taux de LH et de SBP plus élevés, un IMC et une insuline plus faible. Le groupe « métabolique » était composé de 37% des patientes et l'IMC, la glycémie et l'insuline y étaient plus élevés au détriment des taux de LH et de SBP qui étaient plus faibles. Le dernier groupe était le groupe « indéterminé » et concernait 40% des patientes situées entre ces deux profils extrêmes. Puis des tests d'association à l'échelle du génome (GWAS) avaient été réalisés dans ces différents groupes. Cela mettait en évidence des associations de polymorphismes génétiques différents selon les sous-groupes de SOPK. Cependant dans cette étude, l'AMH n'était pas prise en compte.

4) Forces et limites de l'étude

Les forces de l'étude sont l'effectif important de 1101 patientes et la standardisation du bilan avec des méthodes de recueil identiques chez toutes les femmes incluses dans cette étude.

L'étude présente néanmoins certaines limites notamment le fait qu'il s'agisse d'une étude monocentrique et rétrospective. Une autre limite potentielle de l'étude pourrait être l'absence de groupe témoin. Cependant nous savons déjà que la production d'AMH par follicule est plus élevée dans le SOPK (12,24).

Le ratio AMH/CFA était utilisé comme marqueur de substitution de la production moyenne d'AMH par follicule comme cela avait déjà été utilisé dans diverses études (21,45,60). L'échographie et le CFA peuvent être soumis à la subjectivité de l'opérateur. Cependant, on

peut considérer que sur une population de cet effectif, il donne une bonne tendance, même avec les réserves liées au caractère opérateur-dépendant.

La variabilité inter et intra observateur du CFA aurait pu être réduite par l'utilisation du son AVC mais cela aurait nécessité une formation spécifique de l'opérateur et cette technique peut générer des artefacts ce qui nécessite un post traitement manuel de l'image (36).

Conclusion

En conclusion, divers facteurs semblent associer à la surproduction d'AMH par follicule chez les patientes atteintes de SOPK. Cette étude met également en lumière des profils bien distincts parmi les patientes présentant un SOPK : un profil plus métabolique dans lequel la dysfonction de la granulosa est moins marquée et un profil neuroendocrinien qui correspond à une atteinte ovarienne plus sévère. Ce travail renforce l'idée qu'il n'existe pas un seul type de SOPK, mais plutôt plusieurs formes de SOPK présentant des physiopathologies intrinsèques distinctes.

References

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* juill 2016;106(1):6-15.
2. Norman, R.J., Dewailly, D., Legro, R.S., Hickey, T.E. Syndrome des ovaires polykystiques. *Lancet* 2007 ; 370 : 685-697.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 1 janv 2004;19(1):41-7.
4. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Müllerian 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.
5. 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.* 1 nov 2011;26(11):3123-9.
6. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod.* 5 sept 2023;38(9):1655-79.
7. Peigne m. Peigné M, Robin G, Catteau-Jonard S, et al. [How to deal with the different serum AMH kits in France in 2017?] *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie.* 2017 Oct;45(10):558-565. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.08.008. PMID: 28964730.
8. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016 Oct;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27459230; PMCID: PMC5045492.
9. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev.* 25 nov 2022;43(6):927-65.
10. Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of antimüllerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology* 1984;114:1315–2.
11. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod.* 1 août 2013;19(8):519-27.
12. 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.
13. Homburg R, Ray A, Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, et al. The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 1 avr 2013;28(4):1077-83.
14. Pellatt L, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, et al. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril.* nov 2011;96(5):1246-1251.e1.

15. Grossman MP, Nakajima ST, Fallat ME, Siow Y. Müllerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. *Fertil Steril*. mai 2008;89(5):1364-70.
16. Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, Catteau-Jonard S, Robin G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol*. 9 sept 2020;11:641.
17. 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.
18. 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*. 12 janv 2016;7:10055.
19. 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*. 1 janv 2004;89(1):318-23.
20. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 1 mai 2014;20(3):370-85.
21. 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.
22. 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*. 1 nov 2008;93(11):4456-61.
23. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *REPRODUCTION*. mai 2010;139(5):825-33.
24. Das M, Gillott DJ, Saridogan E, Djahanbakhch O. Anti-Mullerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 20 juin 2008;23(9):2122-6.
25. Robin G, Deknuydt M, Barbotin AL, Pigny P, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone as a driving force of polycystic ovary syndrome, independently from insulin resistance. *Reprod Biomed Online*. mai 2021;42(5):1023-31.
26. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, Sisk R, Legro RS, Urbanek M, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med*. 23 juin 2020;17(6):e1003132.
27. 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*. août 2017;32(8):1716-22.
28. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. août 2018;110(3):364-79.
29. Jonard, S., Robert, Y., Dewailly, D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for

polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 2005 ; 20 : 2893-2898.

30. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, Dewailly D. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016 Apr;105(4):1063-1069.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.023. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26769302.

31. National Institutes of Health (NIH) (2012) Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome: Final Report. National Institutes of Health, Bethesda, 1-14.

32. Teede. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, M Redman L, A Boyle J, Norman RJ, Mousa A, Joham AE; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2023 Oct;120(4):767-793. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37589624.

33. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012 Mar-Apr;18(2):146-70. doi: 10.1093/humupd/dmr042. Epub 2011 Nov 6. Erratum in: *Hum Reprod Update.* 2013 Mar-Apr;19(2):207. PMID: 22064667.

34. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1 août 1981;140(7):815-30.

35. Eckel RH. The Metabolic Syndrome. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw-Hill; 2015. pp. 2449–54.

36. Coelho Neto. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, da Silva Costa F, Condous G, Alcazar JL, Jokubkiene L, Guerriero S, Van den Bosch T, Martins WP. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jan;51(1):10-20. doi: 10.1002/uog.18945. PMID: 29080259.

37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-19.

38. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated Serum Level of Anti-Müllerian Hormone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to the Ovarian Follicle Excess and to the Follicular Arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2003;88(12):5957-62.

39. Lie Fong S, Laven JSE, Duhamel A, Dewailly D. Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis. *Hum Reprod.* 2017 Aug 1;32(8):1723-1731. doi: 10.1093/humrep/dex226. PMID: 28854584.

40. Robertson DM, Lee CH, Baerwald A. Interactions between serum FSH, inhibin B and antral follicle count in the decline of serum AMH during the menstrual cycle in late reproductive age. *Endocrinol Diabetes Metab [Internet].* avr 2021

41. Bothou A, Koutlaki N, Iatrakis G, Mastorakos G, Tsikouras P, Liberis V, Galazios G, Liberis A, Lykeridou A, Zervoudis S. ANTIMÜLLERIAN HORMONE AS INDICATOR OF OVARIAN DYSFUNCTION. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2017 Apr-Jun;13(2):237-245. doi: 10.4183/aeb.2017.237.

42. Dolleman M, Dólleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ, Dollé ME, Jansen EH, Broekmans FJ, van der Schouw YT. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):2106-15. doi: 10.1210/jc.2012-3995. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23533229.
43. Fuentes A, Escalona J, Céspedes P, Repetto V, Iñiguez G. El hábito de fumar se asocia a baja concentración plasmática de hormona antimülleriana en mujeres infértiles [Effects of smoking on plasma antimüllerian hormone concentrations among infertile women]. *Rev Med Chil.* 2013 Jan;141(1):23-7. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872013000100003. PMID: 23732410.
44. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Feb;296(2):E238-43. doi: 10.1152/ajpendo.90684.2008. Epub 2008 Oct 28.
45. Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* août 2015;30(8):1927-33.
46. Bhide P, Kulkarni A, Dilgil M, Dhir P, Shah A, Gudi A, et al. Phenotypic variation in anti-Mullerian hormone (AMH) production per follicle in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and isolated polycystic ovarian morphology (PCOM): an observational cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol.* 3 oct 2017;33(10):801-6.
47. Huang CC, Tien YJ, Chen MJ, Chen CH, Ho HN, Yang YS. Symptom patterns and phenotypic subgrouping of women with polycystic ovary syndrome: association between endocrine characteristics and metabolic aberrations. *Hum Reprod.* 1 avr 2015;30(4):937-46.
48. Hall, J.E., Taylor, A.E., Hayes, F.J., Crowley, W.F. Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 1998 ; 21 : 602-611.
49. Catteau-Jonard S, Pigny P, Reyss AC, Decanter C, Poncelet E, Dewailly D. Changes in serum anti-mullerian hormone level during low-dose recombinant follicular-stimulating hormone therapy for anovulation in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4138-43. doi: 10.1210/jc.2007-0868. Epub 2007 Aug 14. PMID: 17698904.
50. Bry-Gaillard H, Larrat-Ledoux F, Levailant JM, Massin N, Maione L, Beau I, Binart N, Chanson P, Brailly-Tabard S, Hall JE, Young J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1102-1111. doi: 10.1210/jc.2016-3799.
51. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis*. *Fertil Steril.* 1997;67(5).
52. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: Relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril.* oct 2004;82(4):970-2.
53. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, Grootegoed JA. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology.* 1995 Nov;136(11):4951-62.

54. Homer MV, Rosencrantz MA, Shayya RF, Chang RJ. The effect of estradiol on granulosa cell responses to FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Feb 10;15(1):13. doi: 10.1186/s12958-017-0230-0. PMID: 28187771; PMCID: PMC5303291.
55. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod*. 1 juill 2005;20(7):1814-9.
56. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1 juill 2009;24(7):1548-55.
57. Kallio S, Puurunen J, Ruukonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril*. avr 2013;99(5):1305-10.
58. Plouvier P, Peigné M, Gronier H, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Is the suppressive effect of cyproterone acetate on serum anti-Müllerian-hormone levels in women with polycystic ovary syndrome stronger than under oral contraceptive pill? *Gynecol Endocrinol*. 2016 Aug;32(8):612-616. doi: 10.3109/09513590.2016.1145647. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26890873.
59. Jaswa EG, Rios JS, Cedars MI, Santoro NF, Pavone MEG, Legro RS, et al. Increased Body Mass Index Is Associated With A Nondilutional Reduction in Antimüllerian Hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2020;105(10):3234-42.
60. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, Pemberton P, Laing I. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1 nov 2009;24(11):2917-23.

AUTEURE : Nom : PALSKY

Prénom : Clara

Date de soutenance : 23 janvier 2024

Titre de la thèse : Quels sont les facteurs cliniques, hormonaux et métaboliques associés à la dysfonction de la granulosa chez les femmes souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques ? Analyse rétrospective d'une cohorte de 1101 patientes.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : *Gynécologie-Endocrinologie*

DES + FST/option : *Gynécologie médicale, FST médecine de la reproduction*

Mots-clés : *Syndrome des ovaires polykystiques- AMH- CFA*

Introduction : L'hormone antimüllérienne (AMH) joue un rôle important dans la physiopathologie du Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et est étroitement corrélée au compte des follicules antraux (CFA). Les patientes atteintes de SOPK présentent des taux d'AMH plus élevés ainsi qu'une augmentation du nombre de follicules antraux. Ces taux élevés d'AMH résulteraient en partie d'une surproduction d'AMH par les cellules de la granulosa. Le ratio AMH/CFA serait le reflet de la dysfonction intrinsèque de la granulosa. L'enjeu de cette étude était d'étudier les différents facteurs impliqués dans la production d'AMH par follicule chez les patientes souffrant de SOPK.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective de données collectées prospectivement au CHU de Lille entre le 04/01/2008 et le 20/05/2022. Au total 1101 femmes atteintes de SOPK selon les critères de Rotterdam modifiés ont été incluses dans l'étude. L'association des différents facteurs sur le ratio AMH/CFA a été analysée. Nous avons également voulu comparer les différents facteurs entre le groupe correspondant au 1^{er} quartile du ratio AMH/CFA et celui correspondant au 4^{ème} quartile afin de déterminer deux populations distinctes de patientes présentant un SOPK.

Résultats : Parmi les facteurs cliniques, l'association avec le ratio AMH/CFA est significative pour les antécédents familiaux métaboliques ($p=0,0042$), le type de troubles du cycle ($p=0,0392$), le tabac ($p=0,0179$), le phénotype ($p=0,0025$) et la surface moyenne ovarienne ($p=0,0007$). Concernant les facteurs hormonaux, on retrouve une association significative pour la LH ($r=0,14$, $p<0,0001$), la testostérone totale ($r=0,07$, $p<0,0197$), la delta 4 androstènedione ($r=0,24$, $p<0,0001$), la 17OHP ($r=0,12$, $p<0,0001$), l'œstradiol ($r=0,08$, $p=0,0084$), la SBP ($r=0,07$, $p=0,0128$). Quand le taux de ces hormones augmente, le ratio AMH/CFA augmente. En revanche l'association n'est pas significative pour la FSH ($r=-0,04$, $p=0,1654$) et le SDHEA ($r=-0,05$, $p=0,0759$). Pour ce qui est des facteurs métaboliques, l'association est significative pour tous les facteurs à l'exception du LDL. Quand l'insulinémie ($r=-0,15$, $p<0,0001$), le HOMA ($r=-0,15$, $p<0,0001$), la glycémie ($r=-0,09$, $p=0,0047$), les TG ($r=-0,09$, $p=0,0048$) diminuent, le rapport AMH/CFA augmente. Quand l'IMC ($r=-0,14$, $p<0,0001$) et le tour de taille ($r=-0,14$, $p<0,0001$) diminuent, le rapport AMH/CFA augmente. Quand l'HDL ($r=0,08$, $p=0,0065$) augmente, le rapport augmente. Concernant l'analyse en quartile, on pouvait constater un profil plus métabolique dans le groupe Q1 et un profil neuroendocrinien avec une dysfonction plus marquée de la granulosa dans le groupe Q4.

Conclusion : Plusieurs facteurs sont associés à la surproduction d'AMH par follicule chez les patientes atteintes de SOPK. Cette étude met également en lumière deux profils bien distincts de patientes présentant un SOPK : un profil plus métabolique dans lequel la dysfonction de la granulosa est moins marquée et un profil neuroendocrinien qui correspond à une atteinte ovarienne plus sévère.

Composition du Jury :

Président : Pr Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs : Dr Camille GRYSOLE, Dr Héloïse TURCK

Directeur de thèse : Dr Geoffroy ROBIN