

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2015

N° 058

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Gynécologie Médicale

par

Tiphaine LEFEBVRE

née le 18/01/1985 à Saint-Nazaire (44)

Présentée et soutenue publiquement le 09/04/2015

**L'IMPACT DES FACTEURS MÉTABOLIQUES SUR LE TAUX
SÉRIQUE DE L'HORMONE ANTI-MÜLLÉRIENNE (AMH) CHEZ
LES FEMMES NORMALES OU AVEC OVAIRES POLYKYSTIQUES.**

Président : Monsieur le Professeur BARRIÈRE
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur DEWAILLY
Membres du Jury : Monsieur le Professeur KREMPF
Madame le Docteur COLOMBEL

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	2
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES ANNEXES	6
INTRODUCTION	7
I- L'hormone anti-müllérienne (AMH).....	9
II- Les variations de l'AMH sérique.	15
III- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	17
IV- L'obésité.	25
V- Relation entre l'IMC et le taux sérique d'AMH dans la littérature.....	28
VI- Objectif de l'étude.	35
MATÉRIELS ET MÉTHODES	36
I- Population étudiée.	36
II- Déroulement de l'étude	39
a) Variables de l'étude.....	39
b) Analyses statistiques.	42
RÉSULTATS	44
I- Caractéristiques des femmes dans les différents groupes de population.....	44
II- Effet de l'IMC sur le taux d'AMH sérique.	45
a) Dans la population générale.....	45
b) Au sein de chaque groupe.	46
III- Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez.....	49
les femmes témoins.	49
IV- Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez	51
les femmes OPK asymptomatiques.....	51
V- Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez les femmes SOPK.	53
DISCUSSION	57
I- Validité extrinsèque de notre étude.	58
II- Force et faiblesse de l'étude.....	60
III- En pratique.	60
IV- Explications sur le lien entre l'AMH sérique et l'IMC : hypothèses physiopathologiques.....	61
CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES	73
Annexe 1 : Abstract ESHRE 2015.....	73
Annexe 2 : proposition d'article avant traduction en anglais et soumission à une revue anglophone.	75

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

AMHR (I ou II) : Récepteur de l'Hormone Anti-Müllérienne (type I ou II)

ARNm : Acide Ribonucléique messager

ASEM : American Society for Reproductive Medicine

CFA : Compte des Follicules Antraux

CG : Cellules de la Granulosa

CCPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

DSL : Diagnostic System Laboratories

E2 : Oestradiol

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

FIV : Fécondation In Vitro

FNPO : Follicule Number Per Ovary

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

HA : Hyperandrogénie

IMC : Indice de Masse Corporelle

IOT : Dosage Immunotech

kDA : kiloDalton

LH : Hormone Lutéinisante

OA : Oligoanovulation

OPKM : Ovaires Polykystiques Morphologiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPK : Ovaires Polykystiques

OPK-L : Ovaires Polykystiques-Like Abnormalities

SDHEA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone

SHBG : Sex-Hormone-Binding Globulin

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

T : Testostérone

TGF β : Transforming Growth Factor β

17OHP : 17-Hydroxyprogestérone

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Croissance folliculaire et sécrétion d'AMH par les follicules.....	11
<u>Figure 2</u> : Rôles supposés de l'AMH lors de la folliculogénèse.....	12
<u>Figure 3</u> : Évolution du taux d'AMH sérique chez la femme au cours de la vie : de la naissance à la ménopause.....	13
<u>Figure 4</u> : Score de Ferriman et Gallwey.....	18
<u>Figure 5</u> : Rationnel pour l'utilisation du dosage de l'AMH sérique comme une sonde pour les ovaires polykystiques.....	21
<u>Figure 6</u> : Proposition de stratégie par les auteurs Lillois pour établir le diagnostic de SOPK.....	22
<u>Figure 7</u> : Étude ObépiRoche 2012.	
<u>a.</u> Étude ObépiRoche 2012 : évolution de 1997 à 2012 de la répartition de la population féminine en pourcentage par niveau d'IMC.....	26
<u>b.</u> Étude ObépiRoche 2012 : évolution de la prévalence de l'obésité de la population générale dans la région Nord Pas de Calais de 1997 à 2012.....	26
<u>Figure 8</u> : Revue de la littérature de 2007 à 2014 sur le thème corrélation AMH/IMC.....	31

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques globales des femmes dans les différents groupes de population.....	44
<u>Tableau 2</u> : Comparaison des moyennes du taux d'AMH sérique selon l'IMC	
<u>a)</u> dans la population générale.....	45
<u>b)</u> dans le groupe femmes témoins.....	46
<u>c)</u> dans le groupe OPK asymptomatique.....	46
<u>d)</u> dans le groupe SOPK.....	47
<u>Tableau 3</u> : Comparaison des moyennes du taux sérique d'AMH selon l'IMC au sein de chaque groupe : femmes témoins, femmes OPK asymptomatiques et femmes SOPK.....	48
<u>Tableau 4</u> : Corrélation bivariée simple chez les femmes témoins.....	50
<u>Tableau 5</u> : Corrélation bivariée simple chez les femmes OPK asymptomatiques.....	52
<u>Tableau 6</u> : Corrélation bivariée simple chez les femmes SOPK.....	54
<u>Tableau 7</u> : Régression multiple pas à pas chez les femmes SOPK avec le taux sérique d'AMH comme variable dépendante.....	55

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Abstract ESHRE 2015.....73

Annexe 2 : Proposition d'article avant traduction pour soumission à une revue anglophone..75

INTRODUCTION

Découverte en 1947 par Alfred Jost (1), l'hormone anti-müllérienne (AMH) est une hormone sécrétée dès la vie embryonnaire chez l'homme, par les cellules de Sertoli testiculaires. Elle est responsable de la régression des canaux de Müller (2,3). Il a ensuite été démontré que cette hormone est sécrétée chez la femme par les cellules de la granulosa des petits follicules en croissance, dès la vie embryonnaire (4–6). Depuis cette découverte, l'AMH est devenue un marqueur ovarien fondamental.

En pratique clinique, le dosage de l'AMH sérique est actuellement utilisé à visée diagnostique dans certaines pathologies telles que le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) et à visée pronostique comme marqueur de la réserve ovarienne et comme marqueur prédictif de la réponse ovarienne à la stimulation en Médecine de la Reproduction (7).

Certains évènements physiologiques, pathologiques et environnementaux, peuvent faire varier le taux d'AMH sérique (8).

Le but de ce travail est d'analyser le taux d'AMH sérique en fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), chez des femmes témoins et des femmes avec des ovaires polykystiques, afin de mieux comprendre le retentissement du surpoids et de l'obésité sur le taux d'AMH sérique.

Après un rappel sur l'AMH, sa régulation et son rôle en Médecine de la Reproduction, nous ferons un rappel sur le SOPK et l'obésité. Nous présenterons ensuite les objectifs, les patientes, les méthodes de recueil et d'analyse des données, ainsi que les résultats de cette

étude. Enfin, nous analyserons l'impact de ces résultats dans la prise en charge des patientes en Médecine de la Reproduction.

I- L'hormone anti-müllérienne (AMH).

L'AMH est une glycoprotéine homodimérique de 140 kDA, constituée de deux sous-unités. Elle appartient à la superfamille des Transforming Growth Factor β (TGF β). Son rôle a d'abord été mis en évidence en 1947 par Alfred Jost, dans la différenciation sexuelle mâle au cours de la vie embryonnaire : sécrétée par les cellules de Sertoli testiculaires, elle permet la régression des canaux de Müller (2,3).

En 1984, Vigier et al (9) ont découvert que l'AMH est également produite chez la femme. Sécrétée par les cellules de la granulosa de l'ovaire dès la mise en place de la folliculogénèse, elle est détectable de la 25^{ème} semaine in utero jusqu'à la ménopause (10,11).

Comme les autres membres de la superfamille des TGF β (activines, inhibines, BMP, GDF), l'action de cette hormone est exercée via sa liaison à deux types de récepteurs transmembranaires sérine/thréonine kinase : un récepteur de type I et un récepteur de type II qui lui est spécifique (AMH R I et II) (12,13). La liaison entre l'AMH et le récepteur II active le récepteur I, qui induit à son tour la phosphorylation des protéines cytoplasmiques Smad. Les protéines phosphorylées se lient à la protéine Smad 4 pour former un complexe qui est transloqué vers le noyau où il permet l'activation ou l'inhibition de la transcription de gènes spécifiques. Chez la femelle, l'AMH R II est détectable dans les cellules de la granulosa, les cellules de la thèque, les cellules de l'épithélium de l'ovaire, mais aussi au niveau de l'utérus, de l'endomètre, du sein, et du système nerveux suggérant un rôle potentiel de l'AMH sur ces différentes cellules (14).

Au niveau des lignées de cellules mammaires, utérines et endométriales, les études décrivent principalement des effets antiprolifératifs de cette hormone (14).

Au niveau du système nerveux, les études suggèrent que l'AMH pourrait être impliquée dans l'orientation sexuelle du cerveau et serait exprimée au niveau de l'hypophyse où elle pourrait contrôler l'expression des gonadotrophines (14).

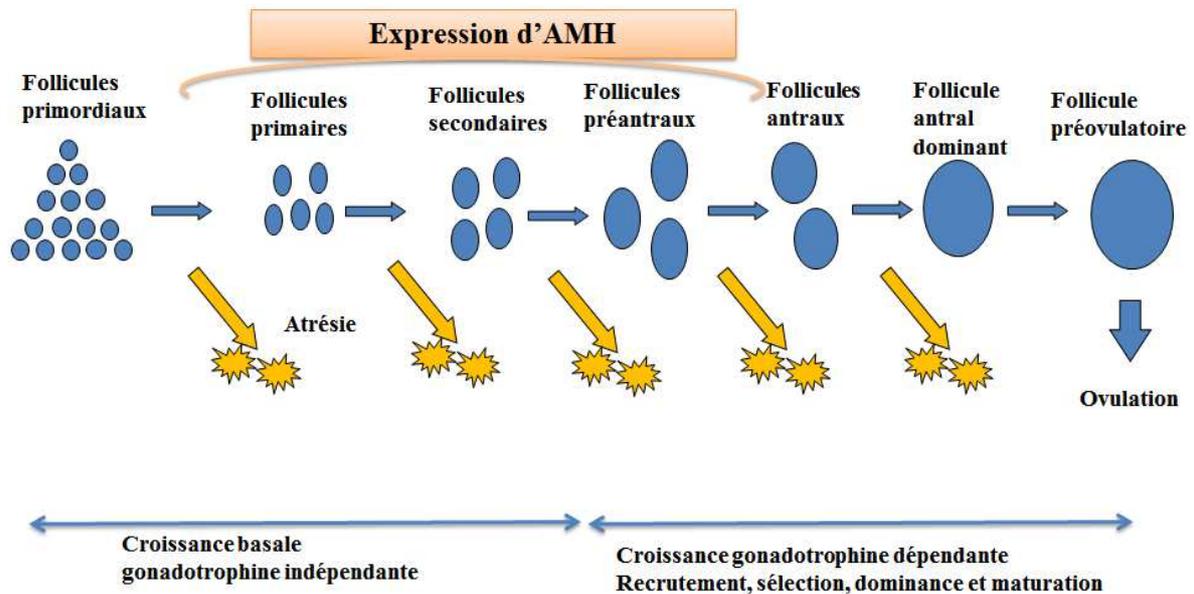
Dans la physiologie ovarienne, le rôle de l'AMH est bien connu chez les rongeurs, avec notamment un effet inhibiteur sur le recrutement cyclique dépendant de la FSH. Chez la femme, le rôle physiologique n'est pas encore totalement élucidé.

Au niveau ovarien, l'expression de l'AMH commence au stade du follicule primaire jusqu'au stade du follicule antral précoce (follicule de diamètre inférieur à 6 mm). Elle est maximale dans les follicules préantraux et petits antraux et devient presque indétectable dans les follicules de plus de 8 mm (15). Bien que le follicule exprime moins d'AMH pendant la phase de maturation folliculaire précoce, cette hormone reste détectable jusqu'au stade préovulatoire dans les cellules du cumulus (16). L'AMH n'est ni exprimée par les follicules primordiaux, ni les follicules atrétiques ni le corps jaune (6) (Figure 1).

Le rôle de l'AMH chez la femelle a été mis en évidence par les modèles de souris femelles dont le gène de l'AMH a été invalidé (17–19). Ces souris AMH $-/-$ présentent un plus grand nombre de follicules en croissance mais des follicules primordiaux plus rapidement recrutés avec comme conséquence une diminution prématurée de la réserve folliculaire. Ce modèle montre que l'AMH inhibe le recrutement cyclique dépendant de la FSH. Cela conforte les résultats *in vitro* sur les cellules de la granulosa démontrant un effet inhibiteur de l'AMH sur différents marqueurs de la folliculogénèse (diminution de l'activité aromatasase, diminution de l'expression des récepteurs à la LH, inhibition de la croissance folliculaire induite par la FSH) (20) (Figure 2).

Chez la femme, différentes études *in vitro* suggèrent ces mêmes rôles de l'AMH sur la folliculogénèse (21,22).

Figure 1 : Croissance folliculaire et sécrétion d'AMH par les follicules.



Modèle schématique de la croissance folliculaire et de la sécrétion de l'AMH.

La phase de croissance initiale permet de transformer les follicules primordiaux en follicules primaires. Elle est indépendante des gonadotrophines.

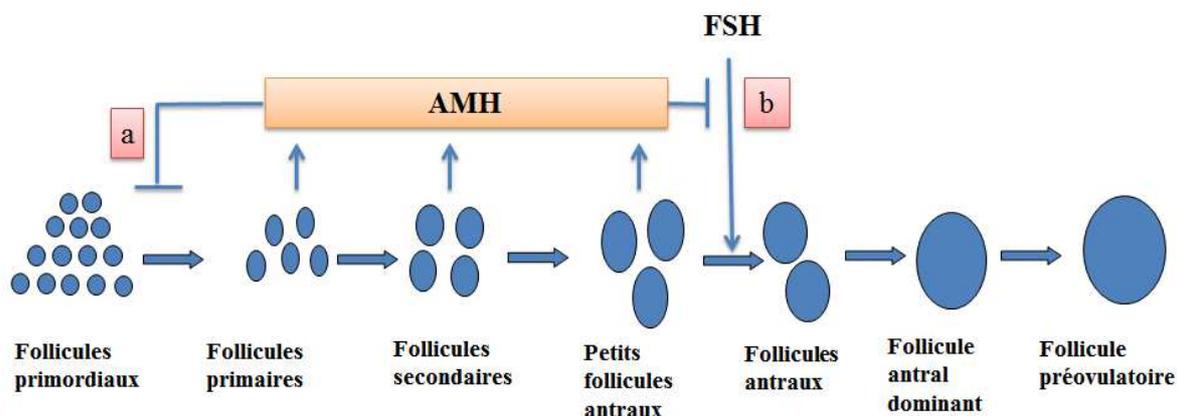
Au delà du stade préantral, les follicules deviennent sensibles aux gonadotrophines. Survient alors le recrutement, une poursuite de la croissance de certains follicules et la sélection et maturation d'un seul follicule (le follicule dit dominant) chez la femme.

Tout au long de ce parcours : il existe des phénomènes d'atrésie folliculaire.

L'AMH est sécrétée par les follicules primaires jusqu'au stade de petits follicules antraux (follicule de diamètre inférieur à 6 mm). Cette sécrétion devient presque indétectable dans les follicules de diamètre de plus de 8 mm. Bien que le follicule exprime moins l'AMH pendant la phase de maturation folliculaire précoce, cette hormone reste détectable jusqu'au stade préovulatoire dans les cellules du cumulus. L'AMH n'est ni exprimée par les follicules primordiaux, ni les follicules atrétiques ni le corps jaune.

Figure adaptée de Mc Gee et al, MCE, 2000.

Figure 2 : Rôles supposés de l'AMH lors de la folliculogénèse.



Modèle schématique des rôles de l'AMH au niveau ovarien.

L'AMH est produite par les cellules de la granulosa (CG) des petits follicules en croissance. Elle possède un rôle inhibiteur sur deux mécanismes de la folliculogénèse chez les rongeurs :

a. l'AMH exerce un effet inhibiteur sur le recrutement initial des follicules primordiaux.

b. l'AMH exerce un effet inhibiteur sur la sensibilité des follicules antraux à la FSH. L'AMH a donc un effet inhibiteur sur la croissance et la sélection, FSH-dépendante, des follicules antraux et petits follicules antraux.

Ces rôles sont également supposés chez la femme.

Figure adaptée de Durlinger et al, Reprod (Camb, Engl), 2002.

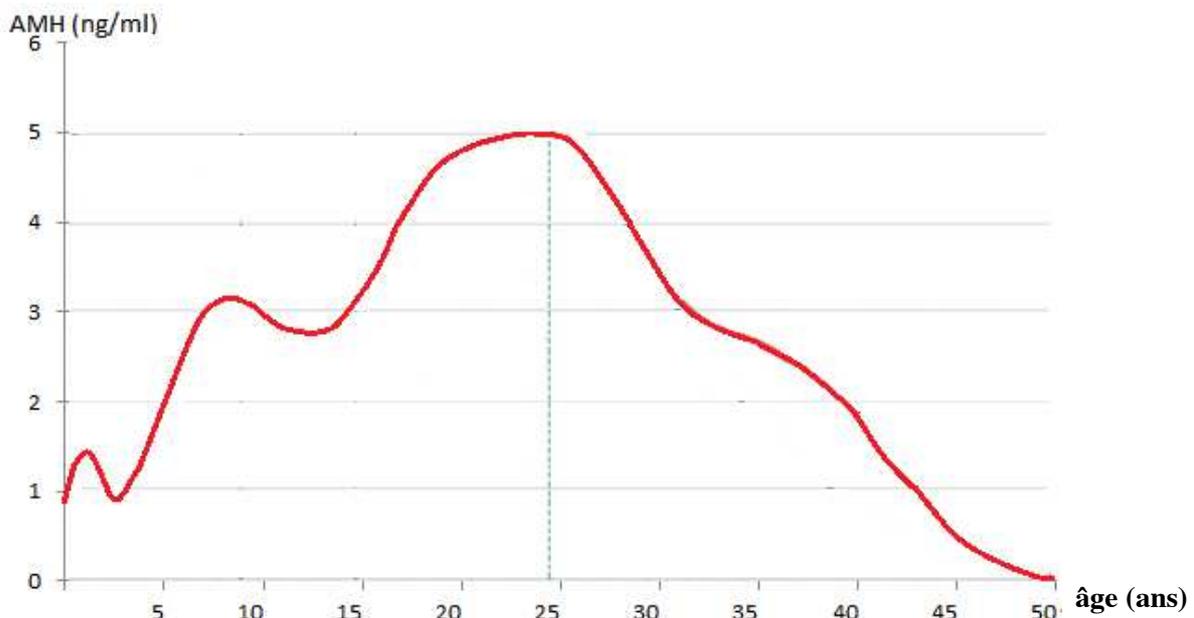
Le nombre de follicules primordiaux est le principal marqueur de la durée de vie reproductive chez la femme et donc de la réserve ovarienne. Il diminue en permanence avec l'âge. À la naissance, le nombre de ces follicules est supérieur à un million, alors qu'il devient quasi inexistant après la ménopause. Actuellement, il est impossible de mesurer directement le nombre et la qualité de ces follicules de réserve. Ainsi, plusieurs marqueurs dosés en début de phase folliculaire tels que les taux sériques d'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH), d'Inhibine B et d'Oestradiol (E2), ont été proposés afin d'évaluer cette réserve ovarienne (7). Cependant, il existe des variations inter et intra-cycliques significatives de ces trois hormones, qui dépendent de l'axe hypothalamo-hypophysaire et qui sont intimement reliées entre elles

par des mécanismes de rétrocontrôle. Le compte des follicules antraux (CFA) en échographie pelvienne entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle est également utilisé comme marqueur de la réserve ovarienne. Mais, il nécessite un examen échographique par voie endovaginale et est très opérateur et appareil dépendant.

Un marqueur plus stable, indépendant des gonadotrophines et reproductible a donc fait l'objet de nombreuses recherches : l'AMH circulante. Cette hormone semble être le meilleur reflet du pool des follicules primordiaux. En effet (7) :

- le timing de l'expression de l'AMH par les petits follicules en croissance sortis du pool des follicules de réserve jusqu'au stade antral précoce est en faveur de cette hypothèse.
- le taux sérique d'AMH est détectable dès la naissance, augmente progressivement pour atteindre un maximum vers l'âge de 25 ans (23) ; puis diminue progressivement à partir de l'âge adulte pour devenir indosable à la ménopause (24–26) (Figure 3).

Figure 3 : Evolution du taux d'AMH sérique chez la femme au cours de la vie : de la naissance à la ménopause.



L'AMH sérique est détectable dès la naissance, augmente progressivement pour atteindre un maximum vers l'âge de 25 ans ; puis diminue progressivement pour devenir indosable à la ménopause.

Figure adaptée de Fleming et al, Fertility and Sterility, 2012.

- une relative stabilité des taux sériques d'AMH est observée au cours du cycle menstruel (27–30).
- bien que les mécanismes impliqués dans la régulation de la production d'AMH ne soient pas totalement élucidés, la littérature indique que le taux d'AMH plasmatique n'est pas influencé par le pic intercyclique de la FSH, contrairement aux taux d'Oestradiol et d'Inhibine B (31).
- les taux sériques d'AMH sont très fortement corrélés au CFA (32), qui est un très bon marqueur de la réserve ovarienne. De plus, l'AMH serait plus sensible que le CFA puisqu'elle reflèterait la présence de très petits follicules non visibles en échographie (33,34).

Les différentes caractéristiques physiologiques de l'AMH et de sa régulation, sa facilité d'interprétation, sa reproductibilité font du dosage de cette hormone le meilleur marqueur connu actuellement de la réserve ovarienne chez la femme (34,35). Mais il est nécessaire d'attendre la consolidation et l'automatisation des dosages actuellement disponibles pour définir des seuils d'AMH circulante consensuels et universels.

En Médecine de la Reproduction, il a été clairement établi que le taux d'AMH sérique présente une bonne valeur prédictive de la réponse ovarienne à la stimulation et également du risque d'hyperstimulation ovarienne. Ce dosage peut donc être utilisé afin d'adapter les différents protocoles de stimulation. Cependant, bien que l'AMH soit un marqueur pertinent du statut folliculaire ovarien, son dosage n'est pas prédictif de la fertilité spontanée (6,36).

Au niveau physiopathologique, la découverte de la sécrétion de l'AMH par les cellules de la granulosa a révolutionné les connaissances sur le SOPK. De nombreuses études montrent que le taux d'AMH sérique est élevé chez les femmes atteintes de SOPK par rapport aux femmes témoins. Le dosage de l'AMH a un rôle diagnostique dans cette pathologie avec de bonnes sensibilités et spécificités.

II- Les variations de l'AMH sérique.

Les facteurs initiant l'expression de l'AMH dans les follicules primaires sont inconnus et ceux la régulant au cours de la folliculogénèse sont encore pour la plupart controversés. Étudier les variations physiologiques de l'AMH au cours de la vie, du cycle menstruel ou d'une grossesse ainsi qu'étudier ses fluctuations dans certains modèles pathologiques ou pharmacologiques, permettent d'apporter un éclairage différent sur la régulation de l'AMH.

Des variations de l'AMH au cours de la vie sont actuellement connues. D'autres sont liées au mode de vie et à certains facteurs environnementaux (8).

Ainsi, au cours de la vie de la femme, on note une augmentation du taux d'AMH les premiers mois de vie, probablement imputable à une mini puberté physiologique, suivie d'une brève chute précédant une réaugmentation à partir de 2 ans, avec une relative stabilité en période prépubertaire. À partir de 25 ans, l'AMH sérique diminue avec l'âge pour devenir indétectable à la ménopause (24–26).

Au cours du cycle menstruel, la plupart des études observe une relative stabilité inter et intra-cyclique de l'AMH circulante ; bien que certains auteurs notent des fluctuations statistiquement significatives de l'AMH sérique mais très faibles (14,27–30).

On observe une diminution de l'AMH circulante lors de conditions physiologiques ou pharmacologiques induisant une suppression des gonadotrophines, telles que la grossesse (37) ou la prise de contraception oestroprogestative (38,39). Ces modifications semblent réversibles en post partum (40), ou à l'arrêt de la contraception (8).

Concernant les fumeurs, les études de la littérature rapportent des résultats contradictoires (8) : certaines études retrouvent une corrélation significative négative entre

l'AMH sérique et le tabagisme (41), contrairement à d'autres qui ne rapportent aucune relation significative (25,42).

L'AMH semble varier selon les ethnies avec des taux d'AMH inférieurs chez les femmes afro-américaines et hispaniques en comparaison aux femmes caucasiennes (14,43,44).

L'AMH est augmentée dans des modèles physiopathologiques tels que dans le SOPK et, situation très rare, dans les tumeurs de la granulosa.

Quelques études portant sur de faibles populations trouvent une corrélation négative entre l'IMC et les taux sériques d'AMH. Ces résultats sont actuellement controversés dans la littérature ; ce que nous détaillerons et analyserons plus loin.

Les résultats parfois discordants des études sur les variations de l'AMH laissent encore place à de nombreuses zones d'interrogations sur les mécanismes de régulation de la production de cette hormone. Il semble donc nécessaire d'améliorer nos connaissances sur l'AMH et sa régulation afin d'optimiser son utilisation en pratique clinique.

III- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la cause la plus commune et la plus fréquente de dysovulation, d'infertilité et d'hyperandrogénie féminine. Ce syndrome touche 5 à 10 % des femmes en âge de procréer dans le monde. La prévalence varie selon la définition utilisée et la population étudiée (45). Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1935 par Stein-Leventhal.

Actuellement, le diagnostic de SOPK, établi lors de la conférence de consensus de Rotterdam en Mai 2003 (46,47), organisée par l'American Society for Reproductive Medicine (ASEM) et l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), s'appuie sur trois critères :

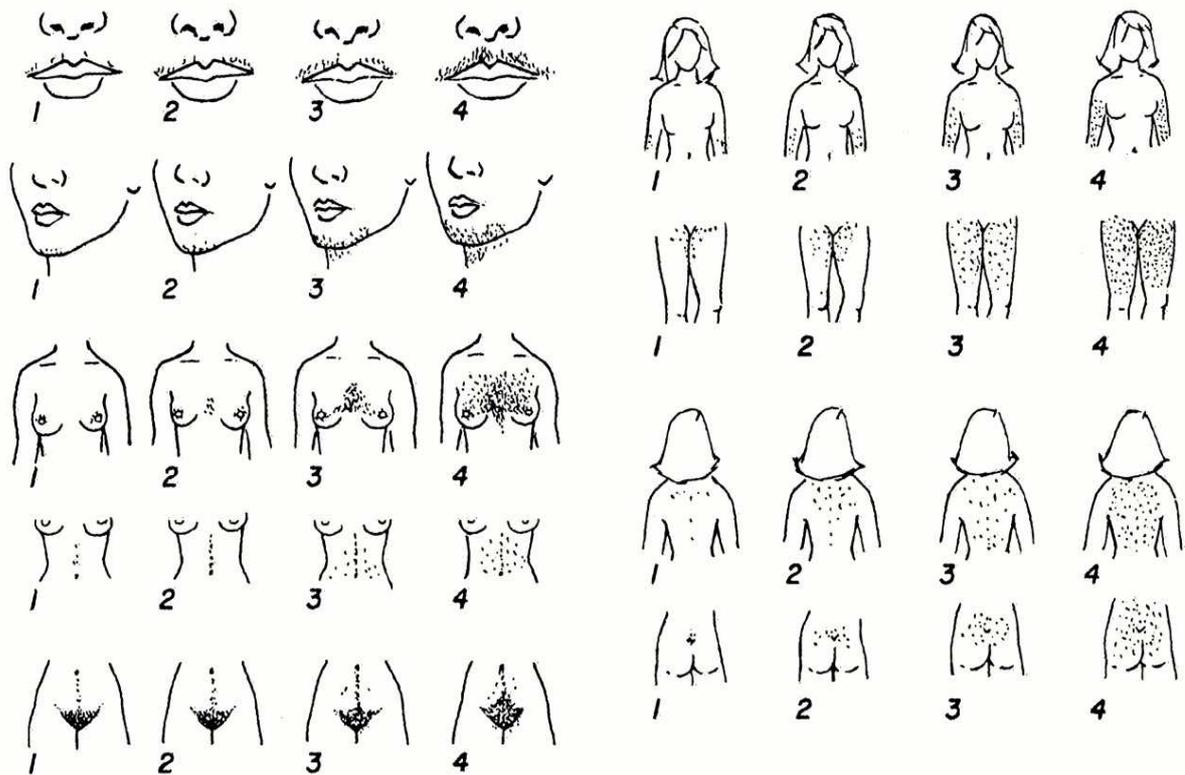
- **L'oligoanovulation (OA) ou des troubles du cycle liés à une dysovulation :**
existence d'une aménorrhée (cycles > à 3 mois), d'une oligospanioménorrhée (cycles de 45 jours à 3 mois), de cycles longs (cycles de 35 à 45 jours), de cycles anovulatoires ou dysovulatoires.
- **L'hyperandrogénie (HA) clinique et/ou biologique :** qui est caractérisée par la présence d'un hirsutisme défini par un score de Ferriman et Gallwey \geq à 6 (Figure 4) et/ou d'une acné ou séborrhée sévère et/ou par la présence d'une HA biologique (soit un taux sérique excessif des androgènes tels que la testostérone et/ou l'androstènedione).
- **Des ovaires micropolykystiques morphologiques en échographie (OPKM) :**
qui sont caractérisés par un volume ovarien \geq à 10 cm³ ou une surface ovarienne \geq à 5.5 cm² et/ou par la présence d'un nombre de follicules antraux \geq à 12 follicules de 2 à 9 mm par ovaire.

La présence de deux items sur les trois permet d'établir le diagnostic de SOPK, après exclusion des diagnostics différentiels tels qu'une hyperprolactinémie, un syndrome de Cushing, une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase ou une tumeur sécrétant des androgènes.

Selon les items associés, 4 phénotypes de ce syndrome peuvent être distingués (48,49) :

- OA + HA + OPKM
- OA + HA
- OA + OPKM
- HA + OPKM

Figure 4 : Score de Ferriman et Gallwey.



La pilosité est cotée de 1 à 4 en fonction de sa présence et de son intensité au niveau de 9 zones. Le score de Ferriman et Gallwey correspond à la somme de ces cotations. Un hirsutisme est défini par un score ≥ 6 .

Figure issue du service de gynécologie endocrinienne du CHRU de Lille
 Ferriman D, Gallwey JD, J Clin Endocrinol Metab, 1961

La littérature montre que le taux d'AMH sérique chez les femmes avec un SOPK est élevé par rapport aux femmes témoins (50,51). Cette augmentation semble liée au nombre accru de follicules notamment ceux de 2 à 5 mm. Elle est également dûe à une augmentation de l'expression et de la sécrétion de l'AMH par les cellules de la granulosa (CG) de ces follicules (52), suggérée par des taux d'AMH élevés dans le liquide folliculaire des femmes avec un SOPK, surtout chez les patientes en oligoanovulation.

Le taux d'AMH circulante, reflet du stock de follicules préantraux et petits antraux, est deux à quatre fois plus élevé chez les femmes avec un SOPK par rapport aux femmes témoins (50,51). Au départ, cette augmentation du taux d'AMH sérique a été attribuée uniquement à l'augmentation du nombre de petits follicules antraux dont la production d'AMH était la plus élevée. En effet, l'expression d'AMH est observée principalement dans les follicules préantraux et les petits follicules antraux dont le diamètre est inférieur à 6 mm puis elle diminue progressivement pour disparaître complètement dans les follicules dont le diamètre est supérieur à 8 mm. Cependant, lors de la comparaison de la production d'AMH par les CG entre les ovaires normaux de femmes témoins et les OPK de femmes avec et sans dysovulation (53), la production d'AMH a été retrouvée en moyenne soixante-quinze fois plus élevée dans les CG des femmes avec un SOPK et une dysovulation et vingt fois plus élevée chez celles avec un SOPK sans dysovulation. L'augmentation de l'AMH dans le SOPK serait ainsi dûe à une propriété intrinsèque des CG, propriété qui persisterait même après une stimulation dans le cadre d'une Fécondation In Vitro (FIV) (52). Ces augmentations du taux d'AMH sont également constatées dans le liquide folliculaire (54–56).

On note également une surexpression du récepteur de l'AMH de type II (AMH R II) dans les CG des femmes avec un SOPK par rapport aux femmes témoins.

D'autre part, in vitro, l'expression des ARNm de l'AMH des CG lutéinisées est induite par la LH uniquement chez les femmes avec un SOPK et une dysovulation en comparaison aux femmes témoins et à celles avec un SOPK sans dysovulation. Et une diminution de l'expression de l'ARNm de l'AMHR II de ces CG est induite par la LH uniquement chez les femmes contrôles ou avec un SOPK sans dysovulation, contrairement aux femmes avec un SOPK et une dysovulation (57).

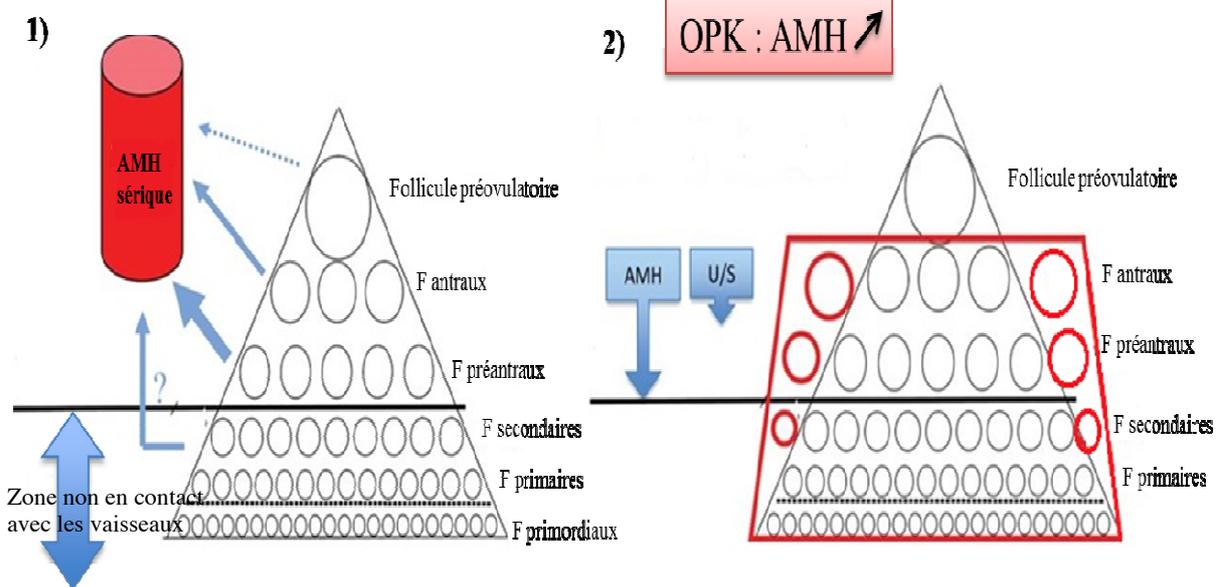
Ainsi, non seulement l'augmentation du nombre de follicules antraux mais également l'augmentation de la production par les CG, contribuent à ce taux élevé d'AMH sérique chez les femmes avec un SOPK.

Beaucoup d'auteurs ont rapporté une forte corrélation entre le taux sérique d'AMH et le compte des follicules antraux (CFA) en échographie pelvienne. Cette relation est encore plus importante avec les appareils d'échographie récents permettant de compter les follicules de 1 et 2 mm (58). Mais l'AMH serait plus sensible que le CFA puisqu'elle reflèterait la présence de très petits follicules non visibles en échographie (33,34) ; ce qui explique l'intérêt pour les cliniciens d'utiliser l'AMH sérique pour le diagnostic du SOPK (Figure 5).

En effet, l'association forte entre le taux sérique d'AMH et le CFA a amené certains auteurs à comparer les performances de l'un et l'autre dans le diagnostic du SOPK. Mais les résultats sont inhomogènes dans la littérature (59) du fait d'une hétérogénéité des populations, des appareils d'échographie, du seuil d'excès folliculaire utilisé et des dosages de l'AMH. Des concordances sont difficiles à établir. Il est donc actuellement impossible de proposer un seuil diagnostique consensuel et universel du taux d'AMH sérique prédictif du SOPK mais il est raisonnable de proposer que l'augmentation de l'AMH sérique soit utilisée comme substitution du terme OPKM dans la classification de Rotterdam (56,59). Ainsi, pour les auteurs Lillois, on peut remplacer le 3^{ème} critère de la classification de Rotterdam par un

critère mixte appelé "OPK like abnormalities" (OPK-L), associant un critère morphologique (OPKM) et un critère biologique (le taux d'AMH sérique élevé) (56,60). L'utilisation de l'AMH dans la classification de Rotterdam rend celle-ci plus flexible et plus utilisable notamment dans les cas où l'échographie pelvienne est impossible, ininterprétable ou non informative (par exemple chez les adolescentes ou les femmes obèses) (34).

Figure 5 : Rationnel pour l'utilisation du dosage de l'AMH sérique comme une sonde pour les ovaires polykystiques.



AMH : hormone anti-müllérienne ; F : follicules ; OPK : ovaires polykystiques ; U/S : ultrasons.

1- Tous les follicules en croissance sécrètent de l'AMH mais le taux sérique de l'AMH reflète surtout la sécrétion des plus gros follicules qui sont en contact avec les vaisseaux sanguins. Ainsi, les follicules de 5 à 8 mm contribuent pour 60% de l'AMH sérique chez la femme et l'AMH sérique ne reflète pas le nombre de follicules primordiaux puisqu'ils ne sécrètent pas d'AMH.

2- L'utilisation du dosage de l'AMH est un peu l'équivalent d'une sonde échographique pour le compte des follicules antraux mais plus profonde puisqu'elle reflète la présence de très petits follicules non visibles en échographie.

Figure adaptée de Dewailly and al, Human Reprod Update, 2014.

En conséquence, pour établir le diagnostic de SOPK, après exclusion des diagnostics différentiels, les critères d'oligoanovulation (OA) et d'hyperandrogénie (HA) clinique et/ou biologique sont les premiers requis. En cas d'absence de l'un de ces critères, on peut utiliser le critère d'OPK-L (34,56) (Figure 6). Mais il faut noter que les seuils d'AMH sérique et de CFA doivent être revus et validés selon les populations et ethnies, ainsi qu'en fonction des nouveaux dosages et nouveaux appareils, avec la possibilité d'utiliser des seuils locaux.

Figure 6 : Proposition de stratégie par les auteurs Lillois pour établir le diagnostic de SOPK.

OA ou troubles du cycle	HA clinique et/ou biologique	OPK-L	Diagnostic
+	+	+	SOPK
+	+	-	SOPK
+	-	+	SOPK
-	+	+	SOPK
-	-	+	Femmes normales avec OPK-L = Femmes OPK asymptomatiques
+	-	-	autres cause d'OA
-	+	-	autres causes d'HA

OA : oligoanovulation ; HA : hyperandrogénie ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
OPK-L = OPK like abnormalities : > 19 follicules par ovaires en échographie et/ou taux d'AMH sérique > 35 pmol/l.

Figure adaptée de Catteau-Jonard and al, mt/ Médecine de la Reproduction Gynécologie Endocrinologie 2014.

Au CHRU de Lille, avec l'utilisation d'appareils d'échographie plus récents (type GE Healthcare Voluson E8 Expert) depuis Janvier 2009, le seuil de 12 follicules pour le diagnostic du SOPK n'est plus valide. Avec l'amélioration des équipements et techniques, il a été fixé à 19 follicules par ovaire, de façon uni ou bilatérale (58).

Concernant les dosages sériques d'AMH, on note une variabilité des résultats (59). En effet, jusqu'en 2010, les études publiées utilisaient soit le dosage DSL (Diagnostic System Laboratories), soit le dosage Immunotech (61). Ces deux techniques utilisent des paires d'anticorps différents et des normes différentes d'où une concordance entre les études difficile à établir (59). Des études plus récentes utilisent le kit Gen II ; mais celui-ci souffrait au départ d'une sous-estimation des valeurs en raison d'une interférence avec le complément sérique dans les échantillons non dilués. Ces variabilités expliquent l'impossibilité de proposer un seuil consensuel universel du taux d'AMH sérique et la difficulté pour comparer les études publiées. Le développement de dosages automatisés semble nécessaire (56,62).

Au CHRU de Lille, concernant le dosage de l'AMH sérique avec la technique immunoenzymatique de Beckman Coulter Immunotech 2^{ème} génération utilisée depuis 2005, les travaux réalisés ont permis d'établir que ce dosage est plus performant que le CFA, avec une excellente sensibilité et spécificité pour un seuil de 35 pmol/l (ou 5 ng/ml) (58).

Le taux d'AMH sérique est également corrélé à la sévérité des symptômes du SOPK, et en particulier à la sévérité de l'hyperandrogénie (63) et de l'oligoanovulation (51,64,65). En effet, les femmes avec un SOPK présentant une hyperandrogénie ont un taux d'AMH sérique supérieur aux femmes avec un SOPK normoandrogéniques. Il en est de même pour les femmes avec un SOPK dysovulantes par rapport aux femmes avec un SOPK normo-ovulantes.

Enfin, le SOPK est très souvent associé à des facteurs de risque métaboliques. Ainsi, près de 60% (38 à 88%) des patientes présentent une obésité, 40% une intolérance au glucose, et 10% un diabète de type 2. Les anomalies métaboliques chez les femmes présentant un SOPK sont proches du syndrome métabolique qui est un ensemble de facteurs de risque de

développement de pathologies cardiovasculaires. En effet, le syndrome métabolique comprend une obésité abdominale (avec un tour de taille supérieur à 88 cm chez les femmes en France) associée à la présence d'au moins deux critères parmi les suivants : une hypertriglycémie, un taux bas de HDL sérique, une hypertension artérielle, une intolérance au glucose ou un diabète. Les femmes avec un SOPK présentent donc probablement une augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires. Le SOPK représente donc non seulement un dysfonctionnement de la fonction de reproduction mais peut également présenter des implications cardiovasculaires plus ou moins sévères pour la santé.

Ainsi, bien que non entièrement élucidée, l'étiologie du SOPK est intimement liée à l'obésité et à l'adiposité abdominale qui sont considérées comme aggravant le phénotype clinique, particulièrement l'hyperandrogénie et la dysovulation.

IV- L'obésité.

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (ou IMC qui correspond au poids en kilogrammes sur la taille en mètres au carré) supérieur à 30 kg/m^2 , concerne en 2014 plus de cinq cent millions de personnes dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

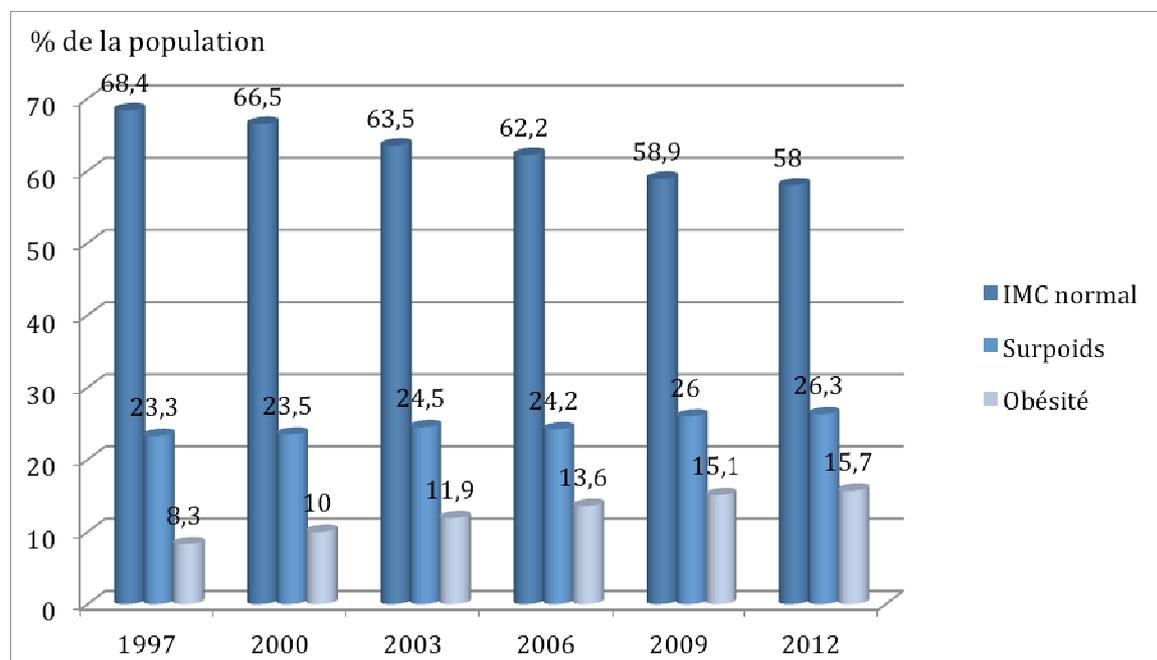
En France, 32,2% des adultes de plus de 18 ans sont en surpoids et 15% présentent une obésité d'après l'étude Obépi-Roche en 2012 (66). Depuis 1997, l'obésité s'est fortement accrue, bien qu'un ralentissement significatif de la progression de la prévalence soit observé depuis 2009. Chez les femmes, la prévalence de l'obésité est plus élevée (15,7%) avec une tendance à une augmentation de l'obésité féminine plus importante depuis 2003 (Figure 7a). Il existe également un gradient décroissant Nord-Sud et Est-Ouest. Le Nord-Pas-de-Calais est la première région de France atteinte avec 21,3 % d'adultes obèses, dont un grand nombre de femmes en âge de procréer (Figure 7b). Selon l'étude Obépi-Roche en 2012 en France, le tour de taille des femmes, marqueur associé à une insulino-résistance et à des complications métaboliques, est passé de 79,8 cm en 1997 à 86,5 cm en 2012 soit une augmentation de 6,7 cm en 15 ans.

L'OMS a défini l'IMC comme le standard pour évaluer les risques liés à l'excès pondéral chez l'adulte. L'IMC permet de classer l'excès de poids en 4 groupes : du surpoids (IMC entre 25 et $29,9 \text{ kg/m}^2$) à l'obésité de grade 3 (IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Ces catégories sont surtout utiles pour identifier des groupes à risque de morbi-mortalité.

En effet, l'obésité est associée à des complications métaboliques, cardio-vasculaires et à certains cancers ; elle a donc un impact sur la morbidité et la qualité de vie.

Figure 7 : Etude ObépiRoche 2012.

a. Etude ObépiRoche 2012 : Evolution de 1997 à 2012 de la répartition de la population féminine en pourcentage par niveau d'IMC.



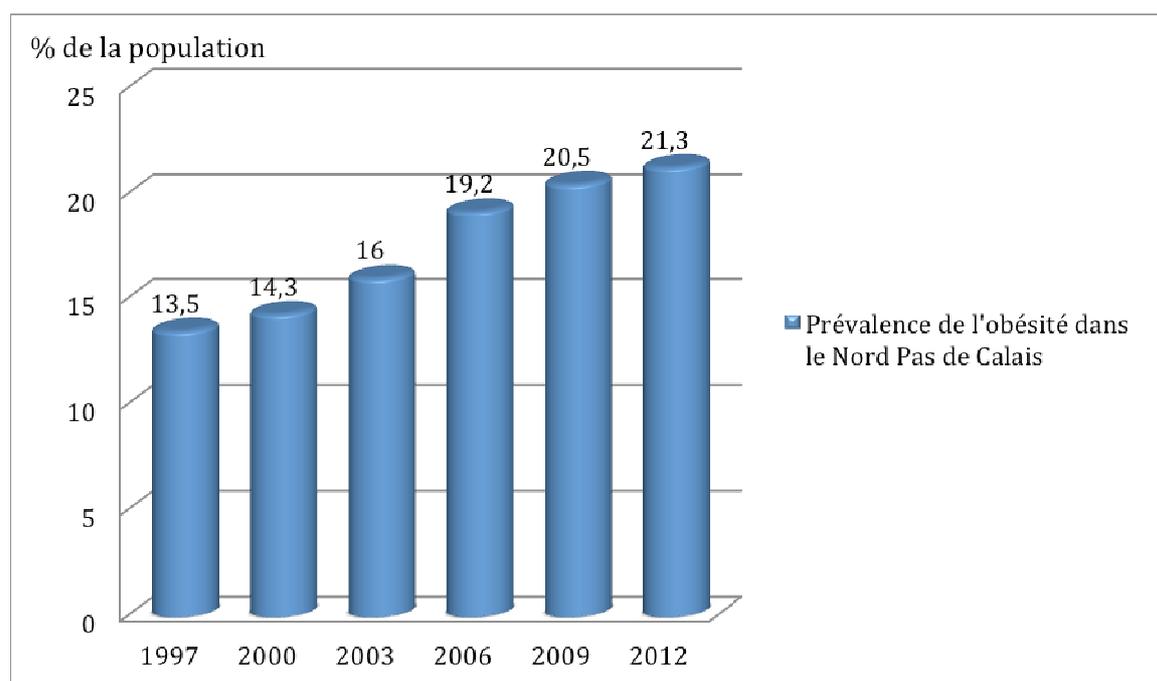
IMC : indice de masse corporelle

IMC normal : IMC entre 18 et 24,9 kg/m²

Surpoids : IMC entre 25 et 29,9 kg/m²

Obésité : IMC \geq à 30kg/m².

b. Etude ObépiRoche 2012 : évolution de la prévalence de l'obésité de la population générale dans la région Nord Pas de Calais de 1997 à 2012.



Sur le plan gynécologique, le surpoids et l'obésité sont impliqués dans l'infertilité par des troubles de l'ovulation, une aggravation des symptômes du SOPK, une augmentation du nombre de fausses couches spontanées (67), une diminution de la qualité ovocytaire, une altération de la réceptivité endométriale (68,69) et une diminution des chances de grossesse spontanée (70).

En Médecine de la Reproduction, l'obésité est associée à des stimulations ovariennes plus difficiles et des ponctions ovariennes plus compliquées.

Sur le plan obstétrical, l'obésité est associée à un risque accru de complications obstétricales et fœtales telles que le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle gravidique, la prééclampsie, une macrosomie fœtale, l'hémorragie de la délivrance et à une augmentation du nombre de déclenchement du travail et d'accouchement par césarienne (71,72).

Ainsi, l'obésité est considérée comme un véritable problème de société et de santé publique grandissant.

V- Relation entre l'IMC et le taux sérique d'AMH dans la littérature.

La relation entre le taux d'AMH circulante et les facteurs métaboliques n'est pas totalement élucidée. Le taux d'AMH sérique est un marqueur qualitatif et quantitatif de l'activité des CG et du pool des follicules ovariens. Tout facteur perturbant les fonctions des CG peut affecter la production d'AMH. Ainsi, il est régulièrement discuté de l'impact de l'obésité et de l'insulinorésistance sur le taux d'AMH sérique. Cet impact est très controversé et le mécanisme n'est pas totalement compris actuellement.

Ainsi, des résultats contradictoires sur la relation entre l'AMH circulante et l'IMC ont été rapportés dans la littérature comme le décrivent La marca et al (8), Di Clemente et al (14) et Dewailly et al (34).

Des études rapportent une relation négative entre l'IMC et le taux d'AMH sérique. D'autres travaux n'ont pas mis en évidence de corrélation. Mais les résultats de ces différentes études sont probablement biaisés par un nombre limité de femmes étudiées, par des différences d'ethnies, par des phénotypes mal définis, par des techniques de dosages différentes et par une approche statistique inappropriée négligeant en particulier le biais de confusion lié à l'âge. De plus, les populations et phénotypes étudiés sont extrêmement différents.

Ainsi, Freeman et al (73) en accord avec les résultats de Gracia et al (74), retrouve une corrélation négative entre l'AMH circulante et l'IMC chez des patientes en bonne santé sans SOPK en fin de vie reproductive. Mais dans cette étude, 21% des patientes ont des taux d'AMH indétectables. Piouka et al (63), Cui et al (75), Lin et al (76) et Chen et al (77) notent cette corrélation négative de l'IMC avec l'AMH circulante chez des patientes en bonne santé

ou infertiles selon les études, avec ou sans SOPK. Mais certaines études portent sur de faibles effectifs. Cette relation négative a également été notée par Steiner et al (78) sur un groupe de femmes plus jeunes sous contraception hormonale orale et par Van Dorp et al (79) sur une population de femmes ayant un antécédent de cancer dans l'enfance. Buyuk et al (80) rapporte la même conclusion dans son étude, sur des femmes avec une diminution de la réserve ovarienne, qui sont physiologiquement proches des femmes en fin de vie reproductive ; mais il note une absence de relation entre les deux paramètres chez les patientes avec une réserve ovarienne normale. Son étude est réalisée avec exclusion des femmes avec un IMC entre 25 à 30 kg/m². Su et al (81) démontre qu'à CFA égal, il existe une corrélation négative entre ces deux paramètres ; suggérant que le taux diminué d'AMH circulante chez les femmes obèses est lié à des raisons physiopathologiques secondaires à l'obésité et non nécessairement à une baisse de la réserve ovarienne.

Par ailleurs, les populations étudiées dans les différents papiers de la littérature présentent des tranches d'âge très variables. Or ce facteur influence fortement l'IMC et le taux d'AMH sérique. Ainsi, deux études récentes de La Marca et al (25,27) sur une large population de femmes en bonne santé montrent une corrélation négative entre l'IMC et l'AMH circulante, mais qui est âge dépendant : l'AMH diminue avec l'âge, l'IMC augmente avec l'âge, et la relation entre l'AMH circulante et l'IMC est secondaire, avec une corrélation plus forte de ces deux variables avec l'âge.

Certaines études suggèrent que le lien entre le taux d'AMH et l'IMC serait plus marqué dans les populations de femmes atteintes d'un SOPK.

D'autres travaux n'ont au contraire démontré aucune relation entre l'IMC et l'AMH sérique. L'étude de Nardo et al (82) démontre une absence de corrélation entre ces deux

paramètres chez des patientes avec SOPK et sans SOPK mais après l'exclusion des femmes ayant un IMC > à 30 kg/m². Skalba et al (82) confirme ce résultat sur un nombre limité de patientes avec SOPK et sans SOPK. Halawaty et al (84) ne retrouve pas de relation entre l'AMH circulante et l'IMC au sein d'une population de femmes en bonne santé, sans SOPK. Mais son étude porte sur un faible effectif de femmes avec un âge moyen de 46 ans. Overbeek et al (85) et Thomson et al (86) dont les études n'ont pas pour objectif principal l'étude de l'impact de l'IMC sur l'AMH, notent une absence de relation entre les deux paramètres sur de faibles effectifs de femmes sans SOPK.

Enfin, une étude récente de E. Leonie Van Houten et al (non publiée à l'heure actuelle) (87), constate une corrélation négative mais faible ($r=-0,219$) entre le taux sérique d'AMH et l'IMC, sur un grand nombre de patientes avec SOPK ; de façon similaire à l'étude de Cui et al (75).

Articles	Population	Dosage AMH	Résultats	Commentaires	Corrélation IMC/AMH
<i>Association of AMH levels with obesity in late reproductive age women.</i> - Fertility and Sterility, 2007 - Freeman and al (73)	35-47 ans Cycles normaux de 22 à 35 jours Africaines et caucasiennes	DSL	- corrélation négative AMH/âge - corrélation négative AMH/IMC	- Petite population - âge moyen 45,8 ans - 21% de femmes avec AMH indétectable - Pas de femmes avec SOPK	S négative
<i>The relationship between anti mullerian hormone, androgen and insulinoreistance on the number of antral follicules in women with polycystic ovary syndrome</i> - Human Reprod, 2008 - Chen and al (77)	F Taiwanaïses de 21 à 35 ans avec un SOPK <ul style="list-style-type: none"> • 35 F avec IMC > 25 • 60 F avec IMC normal 	IOT	- corrélation du CFA avec AMH, T, FAI - pas de corrélation du CFA avec IMC, HOMA et âge ; mais corrélation positive CFA / IMC et IR après ajustement sur âge et AMH - corrélation négative AMH/IMC (r=-0,212) et AMH/HOMA IR	- uniquement F SOPK - corrélation AMH/IMC : n'est pas l'objectif principal de l'étude - petite population - Taiwanaïses (différences ethniques ?) - critère d'HA clinique non pris en compte parmi les critères diagnostiques de SOPK	S négative
<i>The relationships bewteen AMH, androgens, insulinoreistance and basal ovarian follicular status in non obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome</i> - Human Reprod 2009 -G Nardo and al (82)	22-41 ans F avant FIV (pour infertilité tubaire, masculine ou inexplicquée) 232 F dont 49 avec SOPK IMC: 19-30	IOT	- Pas de corrélation AMH/IMC chez les F non obèses SOPK et non SOPK	- exclusion des F obèses (IMC <30) - F SOPK: petite population	NS
<i>AMH levels reflect severity of POCS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels</i> - Am J Physiol Endocrinol Metab 2009 - Piouka and al (63)	- 50 F témoins : <ul style="list-style-type: none"> • 25 F avec IMC normal et 25 F avec IMC>25 -200 F SOPK séparées en 4 groupes de 50 F selon le phénotype avec dans chaque groupe: <ul style="list-style-type: none"> • 25 F avec IMC normal et 25 F avec IMC>25 	DSL	- Corrélation positive AMH/HA - Corrélation négative AMH/IMC (r=-0,310) chez F avec SOPK et chez F témoins - Régression multiple à 4 modèles (avec AMH variable dépendante) : LH + T +IMC+CFA	- pas de description de la sélection des groupes : appariement ?	S négative
<i>The effect of weight loss on AMH levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment</i> - Human Reprod 2009 - Thomson and al (86)	52 F avec SOPK IMC moyen = 36 (surpoids et obèses) âge moyen = 29 ans => régime pendant 20 semaines	IOT	- pas de différence d'AMH avec la perte de poids -meilleure amélioration sur la vie reproductive et meilleure perte de poids chez les F avec AMH plus basse au départ.	- la relation IMC/AMH : est un objectif secondaire - étude avec régime de courte durée	NS

Figure 8 : Revue de la littérature de 2007 à 2014 sur le thème corrélation AMH/IMC

AMH : hormone Anti-Müllérienne ; OA : oligoanovulation ; CFA : compte des follicules antraux ; COC : contraception orale combinée oestroprogestative ; DSL : diagnostic Laboratories System ; F: femmes ; FAI : free androgen index ; FIV : Fécondation In Vitro ; FSH : hormone folliculo stimulante ; HA : hyperandrogénie ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IOT Immunotech ; IR : insulinorésistance ; LH : hormone luteïnante ; NS corrélation non significative ; OPKM : ovaires polykystiques morphologiquement (en échographie) ; RO : réserve ovarienne/ DOR : réserve ovarienne diminuée ; S: corrélation significative ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques ; T : testostérone ; THS : traitement hormonal substitutif

<p><i>Body size effects measure of ovarian reserve in late reproductive age women.</i></p> <p>- Menopause 2010</p> <p>- Su and al (81)</p>	<p>F 40-52 ans Caucasiennes et afroaméricaines En bonne santé 18 F avec IMC > 30 (dont 6 caucasiennes) 18 F avec IMC < 25 (dont 15 caucasiennes)</p>	DSL	<p>- à CFA égal, AMH diminuée chez les obèses (77% inférieure pour IMC>30 par rapport à IMC <25)</p>	<p>- âge > 40 ans - différence ethnique entre les 2 groupes - petite population - nombreux kystes (44%) sur les échos (mais groupes comparables) - exclusion SOPK</p>	<p>S</p> <p>négative</p>
<p><i>Normal serum concentration of AMH in women with regular menstrual cycle</i></p> <p>- Reproductive biomedecine online 2010</p> <p>- La Marca and al (27)</p>	<p>F 18-50 ans, Caucasiennes 277 F en bonne santé avec cycles réguliers (25-35 jours)</p>	IOT	<p>Corrélation négative IMC/AMH (r = -0,14) Mais IMC augmente avec âge et AMH diminue avec âge (corrélation significative forte) => relation IMC/AMH ^{2ndaire} aux relations âge/IMC et âge/AMH</p>	<p>- exclusion SOPK - âge jusqu'à 50 ans</p>	<p>S</p> <p>négative</p>
<p><i>Effect of obesity on parameters of ovarian reserve</i></p> <p>- J Obstet Gynecol Can 2010</p> <p>- Halawaty and al (84)</p>	<p>F en Egypte de 38 à 48 ans avec cycles de 22 à 35 jours 50 F avec IMC<30 • 50 F avec IMC 30-35</p>	DSL	<p>Pas de corrélation IMC/AMH</p>	<p>- F en préménopause avec AMH basse, CFA bas, FSH élevée, âge moyen = 46,1ans - pas de SOPK - surpoids inclus dans population témoin -exclusion IMC>35</p>	<p>NS</p>
<p><i>Is the plasma AMH level associated with BMI and metabolic and hormonal disturbances in women with and without SOPK ?</i></p> <p>- European J ournal of Obst and Gynecology and reproductive biology 2011</p> <p>- Skalba and al (83)</p>	<p>18-35 ans - F témoins (bonne santé) : • 28 F avec IMC normal • 22 F avec IMC>25 - F avec SOPK : • 54 F avec IMC normal • 33 F avec IMC>25</p>	IOT	<p>- pas de corrélation IMC/AMH (ni chez témoins ni chez SOPK ni dans population totale) - Corrélation AMH/IR et AMH/HA</p>	<p>- petit groupe</p>	<p>NS</p>
<p><i>AMH and obesity: insights in oral contraceptive users.</i></p> <p>-Contraception 2011</p> <p>- Steiner and al (78)</p>	<p>F 18-35 ans sous COC 20 ug pendant 2 cycles • 10 F avec IMC<25 • 10 F avec IMC>30</p>	DSL	<p>- Pas de variations significatives de l'AMH sous COC - AMH diminuée chez F obèses (34% plus basses que F de poids normales)</p>	<p>-petite population -sous COC, à faible dose, sur une courte durée -exclusion des F avec IMC 25-30</p>	<p>S</p> <p>négative</p>
<p><i>Elevated body mass index is associated with lower serum anti mullerian hormone levels in infertile woemn with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve.</i></p> <p>- Fertility and Sterility 2011</p> <p>- Buyuk and al (80)</p>	<p>290 F avec infertilité prises en charge en FIV • 138 F avec RO normale • 152 F avec RO diminuée (DOR) (3 FSH >10UI/L)</p>	DSL	<p>-Corrélation négative IMC/AMH chez les F avec RO diminuée (r=-0,26) - pas de corrélation IMC/AMH chez les F avec RO normale - pas de corrélation AMH/IMC pour population totale - même conclusion pour la relation IMC/nombre ovocytes ponctionnés</p>	<p>- exclusion F avec SOPK - objectif : évaluer relation IMC et marqueurs RO -âge moyen = 38 ans</p>	<p>S</p> <p>négative (pour DOR)</p> <p>NS (pour RO normale)</p>

Figure 8 : Revue de la littérature de 2007 à 2014 sur le thème corrélation AMH/IMC

AMH : hormone Anti-Müllérienne ; OA : oligoanovulation ; CFA : compte des follicules antraux ; COC : contraception orale combinée oestrogénique ; DSL : diagnostic Laboratories System ; F : femmes ; FAI : free androgen index ; FIV : Fécondation In Vitro ; FSH : hormone folliculo stimulante ; HA : hyperandrogénie ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IOT Immunotech ; IR : insulino-résistance ; LH : hormone lutéinisante ; NS corrélation non significative ; OPKM : ovaires polykystiques morphologiquement (en échographie) ; RO : réserve ovarienne/ DOR : réserve ovarienne diminuée ; S : corrélation significative ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques ; T : testostérone ; THS : traitement hormonal substitutif

<p>Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome - Fertility and Sterility 2011 - Lin and al (76)</p>	<p>290 F Taiwanaïses infertiles et volontaires en bonne santé de 18 à 45 ans Age moyen 27,7ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • 126 SOPK en 4 sous groupes selon le phénotypes • 164 non SOPK en 4 sous groupes (F avec HA, OPKM, OA, normales) 	DSL	<p>-AMH reflète sévérité clinique du SOPK -Corrélation positive de l'AMH avec LH, Testostérone, Androsténone, Cholestérol, volume ovarien -corrélation négative de l'AMH avec âge, troubles du cycle et IMC (r=-0,166) - pas de corrélation avec HOMA IR</p>	<p>- groupe sans SOPK : hétérogène et pas contrôles pures - Taiwanaïses (différences ethniques ?) - F issues d'un centre tertiaire de soin ne reflétant pas la population générale</p>	S négative
<p>Normal serum antimüllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history - European Journal of obstetrics and Gynecology and reproductive biology 2012 - La Marca and al (25)</p>	<p>416 F 18-51 ans en bonne santé avec cycles réguliers (25-35 jours)</p>	IOT	<p>- corrélation négative AMH/âge -corrélation négative AMH/IMC (r=-0,1) mais IMC n'apparaît pas dans les modèles de régression multiple : corrélation liée à corrélation AMH/âge -pas de corrélation AMH/tabac</p>	<p>- corrélation AMH/IMC : n'est pas l'objectif principal -exclusion F avec SOPK - la corrélation négative AMH/IMC est secondaire à une corrélation plus forte AMH/âge et IMC/âge</p>	S négative
<p>Intracycle fluctuations of AMH in normal women with regular cycle : a reanalysis. - Reproductive biomedecine Online 2012 -Overbeek and al (85)</p>	<p>44 F caucasiennes 25-46 ans en bonne santé Prise de sang au cours du cycle à différents moments du cycle</p>	DSL	<p>-Pas de variation pendant le cycle -Pas de corrélation AMH/IMC</p>	<p>- L'évaluation IMC/AMH : est un objectif secondaire - âge moyen 38,3 ans avec fréquentes AMH basses (m = 1,05 ng/ml) - 5/44 F seulement ont un IMC>30 - exclusion F avec SOPK</p>	NS
<p>Decreased ovarian function is associated with obesity in very long term female survivors of childhood cancer. - European Journal of endocrinology 2013 - Van Dorp and al (79)</p>	<p>191 F 18-50 ans avec antécédent de cancer dans l'enfance, >5 ans après l'arrêt des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 F IMC<18 • 121 F IMC normal • 25 F IMC 25-29 • 20 F IMC >30 	IOT	<p>- Corrélation négative AMH/IMC pour IMC>30 - Pas de corrélation CFA/IMC donc AMH corrélée à l'obésité indépendamment d'une diminution de la RO</p>	<p>- exclusion F avec SOPK - population particulière : post cancer/chimio avec des taux d'AMH bas - peu de F obèses avec des données sur CFA - 51,8% sont sous COC et 8,4% sous THS</p>	S négative
<p>Age specific serum AMH levels in women with and without SOPK. - Fertil and steril 2014 - Cui and al (75)</p>	<p>Chinoises F de 20-47 ans, avant FIV</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1896 témoins en 3 groupes selon âge • 304 SOPK en 2 groupes selon âge 	IOT	<p>- Pas de corrélation AMH/syndrome métabolique - Pas de corrélation AMH/IR - Témoins : corrélation négative AMH/IMC (r=-0,064) - SOPK : corrélation négative AMH/IMC (r=-0,148)</p>	<p>- Chinoises (différences ethniques?) - association IMC/AMH faible sans association de l'AMH avec les autres facteurs métaboliques</p>	S négative

Figure 8 : Revue de la littérature de 2007 à 2014 sur le thème corrélation AMH/IMC

AMH : hormone Anti-Müllérienne ; OA : oligoanovulation ; CFA : compte des follicules antraux ; COC : contraception orale combinée oestroprogestative ; DSL : diagnostic Laboratories System ; F: femmes ; FAI : free androgen index ; FIV : Fécondation In Vitro ; FSH : hormone folliculo stimulante ; HA : hyperandrogénie ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IOT Immunotech ; IR : insulino-résistance ; LH : hormone lutéinisante ; NS corrélation non significative ; OPKM : ovaires polykystiques morphologiquement (en échographie) ; RO : réserve ovarienne/DOR : réserve ovarienne diminuée ; S: corrélation significative ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques ; T : testostérone ; THS : traitement hormonal substitutif

<p><i>AMH serum levels are negatively associated with risk factors of the metabolic syndrome in women with Polycystic Ovary Syndrome</i> - Thèse de science, non encore publiée à l'heure actuelle, 2014 - E Leonie Van Houten and al (87)</p>	<p>522 F caucasiennes avec SOPK</p>	<p>DSL</p>	<p>- corrélation négative faible AMH/IMC (r=-0,219) - corrélation négative de l'AMH avec la sévérité du syndrome métabolique et avec l'âge - corrélation positive forte AMH/CFA et androgènes.</p>	<p>- population importante mais uniquement F avec SOPK.</p>	<p>S négative</p>
--	-------------------------------------	------------	--	---	------------------------

Figure 8 : Revue de la littérature de 2007 à 2014 sur le thème corrélation AMH/IMC

AMH : hormone Anti-Müllérienne ; ANOV : oligoanovulation ; CFA : compte des follicules antraux ; COC : contraception orale combinée oestroprogestative ; DSL : diagnostic Laboratories System ; F: femmes ; FAI : free androgen index ; FIV : Fécondation In Vitro ; FSH : hormone folliculo stimulante ; HA : hyperandrogénie ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IOT Immunotech ; IR : insulino-résistance ; LH : hormone luteinisante ; NS corrélation non significative ; PCOM : ovaires polykystiques en échographie ; RO : réserve ovarienne ; S: corrélation significative ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques ; T : testostérone ; THS : traitement hormonal substitutif

VI- Objectif de l'étude.

Face à ces controverses sur l'impact de l'obésité sur le taux d'AMH circulante, l'objectif de l'étude est de dégager les facteurs de confusion tels que l'âge pour étudier au mieux la relation entre les facteurs métaboliques et le taux d'AMH sérique chez les femmes atteintes d'un SOPK et les femmes ne présentant pas de SOPK (femmes normales et femmes avec OPK asymptomatiques).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I- Population étudiée.

Les données utilisées pour cette étude ont été extraites d'une base de données incluant des éléments cliniques, hormonaux et échographiques obtenus entre Janvier 2009 et Juillet 2014 chez toutes les femmes ayant consulté, dans le service de Gynécologie Endocrinienne du CHRU de Lille, pour bilan hormonal (pour troubles du cycle et/ou pour hyperandrogénie) ou pour bilan d'infertilité, et qui ont bénéficié d'un dosage sanguin d'AMH. Les données ont été recueillies après obtention du consentement des patientes. L'étude a été approuvée par le CCPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) de Lille. Cette base de données a fait l'objet d'une inspection minutieuse avec vérification des informations afin de n'utiliser que des données sans erreur et d'éliminer les critères d'exclusion.

Notre population étudiée comprenait 866 femmes. Dans les analyses statistiques, le nombre de patientes variait, de façon minime, du fait de l'absence de quelques données dans certains dossiers. Les femmes ont été réparties en trois groupes:

1. **Femmes témoins** : groupe de femmes sans hyperandrogénie clinique ni biologique, sans trouble du cycle (cycles réguliers de 26 à 35 jours), sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers, présentant une infertilité tubaire et/ou d'origine strictement masculine. La population témoin comprenait 137 femmes.

2. **Femmes avec ovaires polykystiques asymptomatiques (OPK asyptomatiques)** : groupe de femmes défini selon les critères suivants : absence de trouble du cycle ou d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique, avec présence d'ovaires polykystiques en

échographie et/ou un taux sérique d'AMH > à 35 pmol/l. La population OPK asymptomatique étudiée comprenait 175 femmes.

3. **Femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :** ce groupe comprenait 554 femmes. Le diagnostic de SOPK a été établi d'après la conférence de consensus de Rotterdam de Mai 2003 (47), après exclusion des diagnostics différentiels, devant la coexistence de deux critères sur trois parmi :

- l'oligoanovulation.
- l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique.
- des ovaires micropolykystiques en échographie (OPKM) (≥ 12 follicules de 2 à 9 mm par ovaire et/ou une surface ovarienne $\geq 5,5$ cm²).

Comme décrit précédemment dans l'introduction, beaucoup d'auteurs ont rapporté une forte corrélation entre le taux sérique d'AMH et le CFA, ce qui a amené certains auteurs à comparer les performances de l'un et l'autre dans le diagnostic du SOPK. Les résultats sont inhomogènes dans la littérature avec des concordances difficiles à établir. Il est donc actuellement impossible de proposer un seuil diagnostique consensuel et universel du taux d'AMH sérique prédictif du SOPK mais il est raisonnable de proposer que l'augmentation de l'AMH sérique soit utilisée comme substitution du terme OPKM dans la classification de Rotterdam (56,59). D'après les auteurs Lillois, on peut ainsi remplacer le 3^{ème} critère de cette classification, par un critère mixte appelé "OPK like abnormalities" (OPK-L), associant un critère morphologique (l'OPKM) et un critère biologique (le taux d'AMH sérique élevé) (56,60). Les seuils de CFA et d'AMH sérique doivent être revus et validés en fonction des nouveaux appareils et dosages avec la possibilité d'utiliser des seuils locaux. Ainsi, au CHRU de Lille, avec l'utilisation d'appareil d'échographie plus récents (type GE Healthcare Voluson E8 depuis janvier 2009), le seuil du CFA pour le diagnostic d'OPKM a été fixé à 19 follicules de moins de 9 mm par ovaire. Concernant le dosage de l'AMH sérique avec la technique

immunoenzymatique de Beckman Coulter Immunotech 2^{ème} génération utilisé depuis 2005, les travaux Lillois ont permis d'établir que ce dosage est plus performant que le CFA avec une excellente sensibilité et spécificité pour un seuil de 35 pmol/l (58).

Ainsi, pour les auteurs Lillois et donc pour le recueil et l'analyse de notre base de données, le groupe SOPK comprenait des femmes présentant, après exclusion des diagnostics différentiels, la coexistence de deux critères sur trois parmi :

- **une oligoanovulation ou des troubles du cycle liés à une dysovulation** : existence d'une aménorrhée (cycles > à 3 mois), d'une oligospanioménorrhée (cycles de 45 jours à 3 mois), de cycles longs (cycles de 35 à 45 jours), ou de cycles anovulatoires ou dysovulatoires.
- **une hyperandrogénie clinique** (caractérisé par un hirsutisme défini par un score de Ferriman et Gallwey \geq à 6, d'acné ou d'une séborrhée sévère) **et/ou biologique** (présence d'un taux sérique de testostérone > à 0,5 ng/ml, et/ou d'androstènedione > à 2,02 ng/ml) avec exclusion des autres causes d'hyperandrogénie.
- **un critère mixte dit OPK-L** : caractérisé par la présence d'ovaires polykystiques en échographie uni ou bilatéralement (au moins un ovaire avec une surface > à 5,5 cm² et/ou un nombre de follicules par ovaire entier (FNPO) \geq à 19 follicules de moins de 9 mm avec l'appareil Voluson E8 Expert), et/ou par la présence d'un taux sérique d'AMH > à 35 pmol/l.

Ont été exclues les femmes :

- de moins de 18 ans ou de plus de 35 ans (pour éliminer le biais de confusion que représente l'âge).
- présentant des troubles du cycle isolés ou une hyperandrogénie isolée sans indice d'OPK-L.

- avec une endométriose, une infertilité inexplicée, une grossesse ou un allaitement en cours, ou des antécédents de chirurgie ovarienne type ovariectomie et/ou d'hystérectomie.
- avec une pathologie endocrinienne ou systémique pouvant affecter la physiologie de la reproduction.
- utilisant des médicaments dont une contraception hormonale, pouvant interférer avec les fonctions hypothalamo-hypophyso-gonadiques.
- présentant une baisse de réserve ovarienne avec un taux sérique de FSH > à 12 UI/l et/ou un nombre de follicules par ovaire entier < à 6 avec l'appareil Voluson E8 Expert et/ou un taux sérique d'AMH < à 5 pmol/l.
- avec la présence d'un follicule > à 9 mm sur un ovaire en échographie et/ou un taux d'oestradiolémie > à 100 pg/ml.
- avec un kyste ovarien ou une tumeur ovarienne, ou une suspicion échographique ou biologique de tumeur ovarienne ou surrénalienne.
- avec une hyperprolactinémie (prolactinémie > à 20 ng/ml sur 2 dosages) et/ou une galactorrhée.
- avec une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase (17OHP ou 17-hydroxyprogestéronémie > à 2 ng/ml).

II- Déroulement de l'étude

a) Variables de l'étude.

Toutes les femmes ont fait l'objet entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle, le même jour, d'un examen clinique, d'une prise de sang à jeûn à 8h et d'une échographie pelvienne. Chez les

patientes présentant une oligospanioménorrhée ou une aménorrhée, le cycle menstruel a été induit par l'administration de didrogestérone (10 mg/jour pendant 7 jours).

L'examen clinique comprenait un interrogatoire complet, le poids, la taille, le tour de taille et de hanche, une évaluation de l'hirsutisme par le score de Ferriman et Gallwey (88). Le poids était mesuré en habits légers avec un pèse-personne, en kilogrammes à 0,5 kg près et la taille en centimètres avec une toise verticale à 0,5 cm près. L'IMC était calculé d'après la formule : poids en kilogrammes sur la taille en mètres au carré.

Les dosages sanguins consistaient en une mesure par analyse radioimmunologique de l'oestradiol (E), l'androstènedione, la testostérone (T), la 17-hydroxyprogestérone (17OHP), le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA), l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la sex-hormone-binding globulin (SHBG), la glycémie et l'insulinémie à jeûn. De Janvier 2009 à Juillet 2014, les kits de dosage pour chaque hormone sont restés identiques ou ont été changés au maximum 2 fois. Les variations des valeurs de ces dosages ont été estimées par le laboratoire du CHRU de Lille à moins de 5%.

Le dosage de l'AMH a été réalisé avec la trousse de dosage immunoenzymatique AMH-EIA (réf A16507) issue de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France) (décrit précédemment dans l'article de Catteau-Jonard et al (89)). La plage de mesure était de 0 à 150 pg/ml avec une sensibilité fonctionnelle à 2,5 pmol/l (62). Pour le critère d'OPK-L, le seuil de l'AMH avec cette technique a été fixé au CHRU de Lille à 35 pmol/l (ou 5 ng/ml) (58).

De Janvier 2009 à Juillet 2014, l'échographie pelvienne a été réalisée avec un Voluson E8 Expert (General Electric Healthcare System, Velizy, France), équipé d'une sonde

endovaginale de 5-9 MHz. Toutes les patientes incluses ont eu une échographie pelvienne sur le même appareil mais les examens ont été réalisés par des opérateurs différents. Pour le FNPO, le coefficient de variation interobservateur était < à 10 % (il a été déterminé par des mesures indépendantes de deux opérateurs sur 140 femmes). Les mesures échographiques ont été prises en temps réel selon un protocole standardisé. Seules deux dimensions ont été utilisées. Le plus fort grossissement était utilisé pour examiner les ovaires. Après avoir déterminé le plus grand axe de l'ovaire, la largeur et l'épaisseur ont été mesurées et la surface ovarienne calculée par une ellipse manuelle ou automatique. La surface ovarienne présente une spécificité et sensibilité supérieures au volume ovarien, d'où le choix de cette variable (90). Tous les follicules inférieurs à 9 mm de diamètre ont été comptés. Le diamètre de quelques follicules était mesuré en réalisant la moyenne des diamètres longitudinaux et antéropostérieurs puis le compte des follicules antraux était établi en balayant chaque ovaire lentement du bord interne au bord externe dans le sens longitudinal.

D'après la conférence de consensus de Rotterdam en 2003 (46), le seuil diagnostique d'OPKM a été fixé à 12 follicules minimum par ovaire, de façon unilatérale ou bilatérale. Mais du fait d'une grande hétérogénéité des appareils échographiques et des opérateurs dans les études dans la littérature, les seuils de CFA doivent être revus et validés en fonction du matériel utilisé. Au CHRU de Lille, avec les appareils échographiques récents type GE Voluson E8 Expert utilisés depuis Janvier 2009, le seuil a été fixé à 19 follicules de moins de 9 mm par ovaire (58).

b) Analyses statistiques.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS version 22.0. Pour analyser les éventuelles associations entre l'AMH circulante et les différents facteurs métaboliques, nous avons utilisé des comparaisons de moyennes de l'AMH circulante puis des analyses univariées simples et enfin des analyses en régression multiple pas à pas.

Les caractéristiques de base des groupes de femmes témoins, OPK asymptomatiques et SOPK ont été comparées par analyse de variance (ANOVA). Chaque variable a été présentée comme une moyenne +/- son écart-type (SD). En cas de comparaison entre plus de deux groupes, la correction de Bonferroni a été appliquée (analyse "post-hoc" pour comparaisons multiples).

Au sein de la population générale puis au sein de chaque groupe, nous avons ensuite réalisé une comparaison de moyennes du taux d'AMH sérique selon l'IMC ; comparaison entre les femmes avec un IMC normal < à 25 kg/m² et les femmes en surpoids ou obèses avec un IMC ≥ à 25 kg/m².

Afin de déterminer les corrélations entre le taux d'AMH sérique et les différents paramètres étudiés (IMC, tour de taille, âge, FNPO, glycémie, insulinémie, taux sériques de LH, FSH, E, Testostérone, Androstènedione, SDHEA, 17OHP et SHBG), un test non paramétrique avec un calcul du coefficient de corrélation de Spearman a été effectué. Ce calcul a été réalisé au sein de chaque sous population : femmes témoins, femmes OPK asymptomatiques et femmes SOPK.

Ensuite, une analyse en régression multiple linéaire étape par étape a été réalisée dans les groupes où une corrélation bivariée significative a été retrouvée entre le taux d'AMH sérique et les facteurs métaboliques afin d'éliminer les facteurs de confusion et de classer les variables selon la force du coefficient de corrélation. Ainsi, dans le groupe SOPK, une analyse en régression multiple pas à pas a été effectuée ; avec le taux sérique d'AMH comme variable dépendante et l'ensemble des facteurs suivants comme variables indépendantes : l'IMC, le tour de taille, le FNPO, l'insulinémie, la glycémie, les taux sériques de LH, FSH, E, T, androstènedione et de 17OHP. Le critère de probabilité F pour introduire un paramètre dans le modèle était : $F < 0,05$ et celui pour éliminer le paramètre : $F > 0,1$.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

I- Caractéristiques des femmes dans les différents groupes de population.

Nous avons comparé les caractéristiques de base des trois groupes : femmes témoins, OPK asymptomatique et SOPK par analyse de variance (ANOVA). Chaque variable a été présentée comme une moyenne +/- son écart-type (tableau 1).

Tableau 1 - Caractéristiques des femmes dans les différents groupes de population.

	Groupe témoins	Groupe OPK asymptomatique	Groupe SOPK
	Moyenne ± Ecart type		
AMH sérique (pmol/l)	21,3 ± 7,3 ^{b,c}	45,7 ± 16,4 ^{a,c}	74,7 ± 46,5 ^{a,b}
Age (ans)	29,1 ± 3,7 ^c	28,3 ± 3,5 ^c	26,9 ± 3,8 ^{a,b}
IMC	24,8 ± 5,5 ^c	26 ± 6,3 ^c	28,1 ± 7,3 ^{a,b}
Tour de taille (cm)	79,2 ± 13,2 ^{b,c}	83,9 ± 16,2 ^{a,c}	88,5 ± 17,4 ^{a,b}
FNPO	10,7 ± 2,7 ^{b,c}	19,5 ± 5,8 ^{a,c}	27,4 ± 11,7 ^{a,b}
LH (UI/l)	3,4 ± 1,3 ^c	3,7 ± 1,4 ^c	5,4 ± 3,2 ^{a,b}
FSH (UI/l)	5,6 ± 1,3 ^{b,c}	5,1 ± 1,1 ^{a,c}	4,7 ± 1 ^{a,b}
Oestradiolémie (pg/ml)	36 ± 10 ^c	38 ± 13	39 ± 13 ^a
Testostéronémie (nmol/l)	0,19 ± 0,09 ^c	0,22 ± 10 ^c	0,38 ± 0,19 ^{a,b}
Androstènedionémie (ng/ml)	1,19 ± 0,36 ^c	1,31 ± 0,37 ^c	2,1 ± 0,89 ^{a,b}
SDHEA (umol/l)	4,2 ± 1,7 ^c	4,5 ± 2 ^c	5,3 ± 2,5 ^{a,b}
17OHP (ng/l)	0,43 ± 0,16 ^c	0,45 ± 0,16 ^c	0,64 ± 0,27 ^{a,b}
SHBG (nmol/l)	51,1 ± 22,1 ^c	49,8 ± 22,3 ^c	39,1 ± 21,5 ^{a,b}
Glycémie (g/l)	0,83 ± 0,09	0,85 ± 0,11	0,86 ± 0,37
Insulinémie (uU/l)	3,8 ± 3,2 ^c	3,9 ± 3,3 ^c	6,3 ± 7,3 ^{a,b}
N	137	175	554

AMH : hormone anti-müllérienne ; LH : hormone lutéinisante ; FNPO : follicule number per ovary ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; N : Nombre de sujets ; SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone ; SHBG : sex-hormone-binding globulin ; 17OHP : 17-hydroxyprogestérone.

Différence moyenne significative lorsque $p < 0.05$ en comparaison avec ^a le groupe femmes témoins, ^b le groupe OPK asymptomatiques et ^c le groupe SOPK.

Ce tableau a fait apparaître une augmentation graduelle entre les groupes de femmes témoins, OPK asymptomatiques et SOPK, des paramètres suivants : l'AMH sérique et le FNPO ; ainsi qu'une diminution graduelle du taux sérique de FSH.

On a remarqué que le groupe SOPK est significativement différent des autres groupes sur les paramètres suivants : l'âge, l'IMC, les taux sérique de LH, T, androstènedione, SDHEA, 17 OHP, SHBG, et d'insuline.

II- Effet de l'IMC sur le taux d'AMH sérique.

a) Dans la population générale.

La population totale étudiée comprenait 866 femmes. Nous avons réalisé une comparaison de moyennes du taux d'AMH sérique entre les femmes présentant un IMC normal ($IMC < 25$) et celles en surpoids ou obèses ($IMC \geq 25$). Le taux moyen d'AMH sérique était de 62,4 pmol/l pour le groupe avec un $IMC < 25$ et de 58,8 pmol/l pour le groupe avec un $IMC \geq 25$, avec un $p=0,21$ soit non significatif (Tableau 2a). Il n'existait donc pas de différence significative du taux d'AMH circulante entre les femmes non obèses et les femmes en surpoids et obèses au sein de notre population générale.

Tableau 2 a : Comparaison des moyennes du taux d'AMH sérique selon l'IMC dans la population générale.

		Moyenne \pm Ecart-type	Moyenne erreur standard	N	<i>p</i>
AMH sérique (pmol/l)	IMC < 25	62,44 \pm 46,69	2,49	398	0,21
	IMC \geq 25	58,75 \pm 36,58	1,69	467	
AMH : hormone anti-müllérienne ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; N : nombre de sujets.					

b) Au sein de chaque groupe.

Au sein des trois groupes étudiés : femmes témoins, femmes OPK asymptomatiques et femmes SOPK, nous avons réalisé une comparaison de moyennes des taux d'AMH sérique entre les femmes avec un IMC < à 25 et les femmes avec un IMC ≥ à 25.

Dans le groupe de femmes témoins, le taux moyen d'AMH sérique était de 21,2 pmol/l pour les femmes avec un IMC < à 25 et de 21,6 pmol/l pour les femmes avec un IMC ≥ à 25, avec un $p=0,794$ soit non significatif (Tableau 2b).

Tableau 2 b : Comparaison des moyennes du taux d'AMH sérique selon l'IMC dans le groupe de femmes témoins.

		Moyenne ± Ecart-type	Moyenne erreur standard	N	<i>p</i>
AMH sérique (pmol/l)	IMC < 25	21,21 ± 6,59	0,72	84	0,794
	IMC ≥ 25	21,55 ± 8,36	1,15	53	
AMH : hormone anti-müllérienne ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; N : nombre de sujets.					

Dans le groupe OPK asymptomatique, le taux moyen d'AMH sérique était de 47,1 pmol/l pour les femmes avec un IMC < à 25 et de 44,2 pmol/l pour les femmes avec un IMC ≥ à 25 avec un $p=0,246$ soit non significatif (Tableau 2c).

Tableau 2 c : Comparaison des moyennes du taux d'AMH sérique selon l'IMC dans le groupe OPK asymptomatique.

		Moyenne ± Ecart-type	Moyenne erreur standard	N	<i>p</i>
AMH sérique (pmol/l)	IMC < 25	47,1 ± 18,29	1,9	93	0,246
	IMC ≥ 25	44,21 ± 13,8	1,52	82	
AMH : hormone anti-müllérienne ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; N : nombre de sujets.					

Dans le groupe SOPK, le taux moyen d'AMH sérique était de 84,6 pmol/l pour les femmes avec un IMC < à 25 et de 68,3 pmol/l pour les femmes avec un IMC ≥ à 25 avec un $p < 0,05$ soit significatif (Tableau 2d).

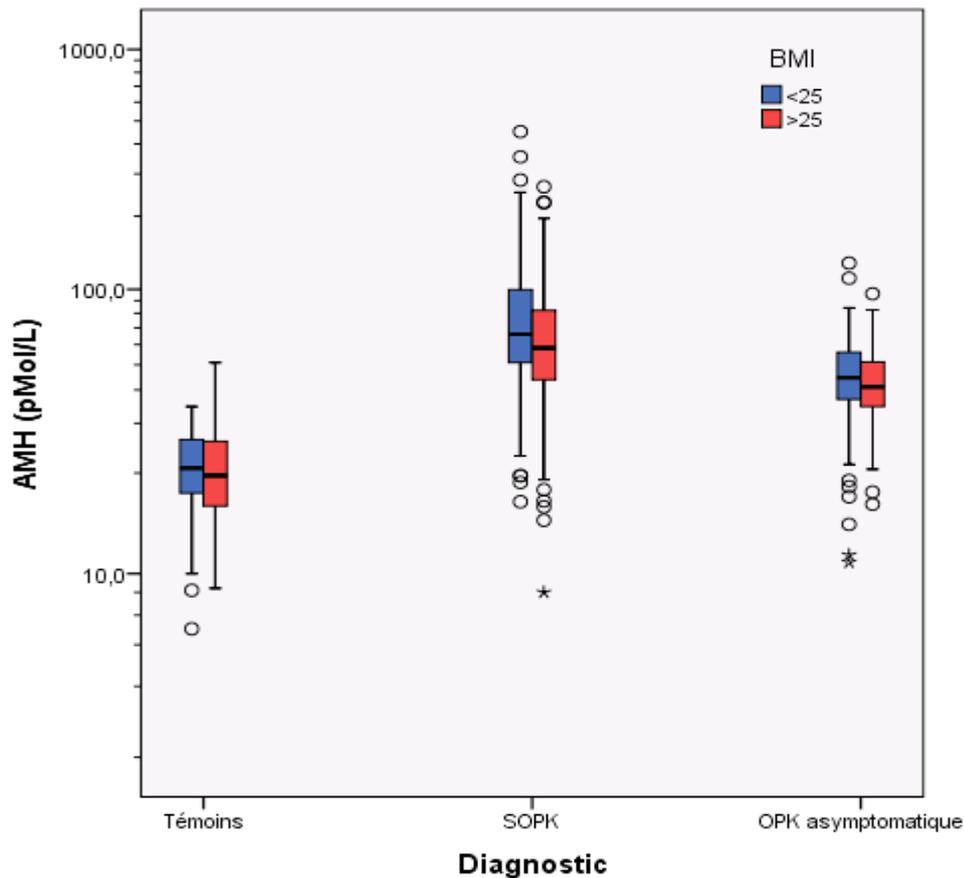
Tableau 2 d : Comparaison des moyennes du taux d'AMH sérique selon l'IMC dans le groupe SOPK.

		Moyenne ± Ecart-type	Moyenne erreur standard	N	<i>p</i>
AMH sérique (pmol/l)	IMC < 25	84,57 ± 55,32	3,7	221	0,001
	IMC ≥ 25	68,28 ± 38,23	2,1	332	
AMH : hormone anti-müllérienne ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; N : nombre de sujets					

L'obésité n'influçait donc l'AMH circulante que dans le groupe des femmes SOPK

(Tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison des moyennes du taux sérique d'AMH selon l'IMC au sein de chaque groupe : femmes témoins, femmes OPK asymptomatiques et femmes SOPK.



AMH : Hormone anti-müllérienne ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques ; OPK : ovaires polykystiques

Les symboles ° et * représentent des valeurs individuelles extrêmes.

Nous avons noté une différence significative du taux d'AMH sérique entre les femmes non obèses et les femmes en surpoids ou obèses uniquement dans le groupe SOPK.

III- Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez les femmes témoins.

Notre population témoin étudiée comprenait 137 femmes. La comparaison de moyennes du taux d'AMH sérique entre les femmes avec un IMC normal et celles avec un $IMC \geq 25$ n'a pas retrouvé de différence significative du taux d'AMH circulante selon l'IMC.

Une analyse bivariée simple avec calcul du coefficient de Spearman a été réalisée. Dans notre population, le taux d'AMH sérique chez les femmes témoins était corrélé de façon significative avec le FNPO ($r=0,36$), l'âge ($r=-0,226$) et le taux sérique de LH ($r=0,18$) (Tableau 4). Ces corrélations sont déjà connues et étudiées. Aucune autre corrélation n'a été constatée ; à savoir aucune corrélation significative entre l'AMH et les paramètres suivants : l'IMC, le tour de taille, la glycémie, l'insulinémie, les taux sériques de testostérone, d'androstèdione, de SDHEA, de 17 OHP, d'E, de FSH, et de SHBG.

Ainsi, l'analyse bivariée simple de Spearman n'a retrouvé aucune corrélation significative entre le taux sérique d'AMH et les paramètres métaboliques étudiés. Nous n'avons donc pas réalisé d'analyse en régression multiple.

Tableau 4 - Corrélation bivariée simple chez les femmes témoins.

			AGE	IMC	Tour taille	T	Androstè nedione	SDHEA	17 OHP	E	LH	FSH	SHBG	Glycé mie	Insulin émie	FNPO
Rho de Spear man	AMH	Coefficient de corrélacion	-0,226**	-0,09	-0,115	0,070	-0,003	0,137	0,167	-0,034	0,181*	-0,102	-0,010	0,047	0,066	0,360**
		Sig. (bilatéral)	0,008	0,296	0,188	0,415	0,971	0,109	0,051	0,69	0,034	0,235	0,910	0,591	0,444	0,000
		N	137	137	134	137	137	137	137	137	137	137	137	137	132	137
* La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral)																
** La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral)																

Analyse avec coefficient de corrélation de Spearman entre l'AMH (hormone anti-müllérienne) et différents paramètres : IMC (indice de masse corporelle), âge, Tour de taille, FNPO (follicule number per ovary) et taux sériques de T (testostérone), SDHEA (sulfate de déhydroépiandrostérone), 17 OHP (17-hydroxyprogestérone), Androstènedione, LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculo-stimulante), SHBG (sex-homone-binding globulin), glycémie à jeun et insulinémie.

Les paramètres avec corrélation statistiquement significative avec les taux d'AMH sérique sont présentés en gras.

IV- Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez les femmes OPK asymptomatiques.

La population étudiée comprenait 175 femmes OPK asymptomatiques. La comparaison de moyennes du taux d'AMH sérique entre les femmes avec un IMC normal et celles avec un $IMC \geq 25$ n'a pas retrouvé de différence significative du taux d'AMH circulante selon l'IMC.

Une analyse bivariée simple avec calcul du coefficient de Spearman a été réalisée. En analyse bivariée simple, le taux d'AMH sérique était corrélé significativement avec le FNPO ($r=0,317$), et avec les taux de 17-OHP ($r=0,221$), d'androstènedione ($r=0,219$) et de FSH ($r=-0,170$) (Tableau 5). Ces corrélations sont typiquement retrouvées dans le SOPK ; ce qui confirme que le statut des femmes OPK asymptomatiques se rapproche de celui des femmes avec un SOPK.

Aucune corrélation significative avec l'AMH circulante n'a été constatée pour les autres paramètres ; à savoir l'âge, l'IMC, le tour de taille, la glycémie, l'insulinémie, les taux sériques de testostérone, de SDHEA, d'E, de LH et de SHBG.

Ainsi, l'analyse bivariée simple de Spearman n'a retrouvé aucune corrélation significative entre le taux sérique d'AMH et les paramètres métaboliques étudiés. Nous n'avons donc pas réalisé d'analyse en régression multiple.

Tableau 5 - Corrélation bivariée simple chez les femmes OPK asymptomatiques.

			AGE	IMC	Tour taille	T	Androst ènedione	SDHEA	17 OHP	E	LH	FSH	SHBG	Glycé mie	Insulin émie	FNPO
Rho de Spear man	AMH	Coefficient de corrélation	-0,07	-0,045	-0,041	0,115	0,219**	0,074	0,221**	-0,129	0,092	-0,170*	-0,032	0,037	0,038	0,317**
		Sig. (bilatéral)	0,359	0,551	0,590	0,129	0,004	0,331	0,003	0,089	0,227	0,025	0,670	0,636	0,624	0,000
		N	175	175	171	175	175	175	175	175	175	175	175	170	173	170
* La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral).																
** La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).																

Analyse avec coefficient de corrélation de Spearman entre l'AMH (hormone anti-müllérienne) et différents paramètres : IMC (indice de masse corporelle), âge, Tour de taille, FNPO (follicule number per ovary) et taux sériques de T (testostérone), SDHEA (sulfate de déhydroépiandrostérone), 17 OHP (17-hydroxyprogestérone), Androstènedione, LH (hormone lutéinisante) , FSH (hormone folliculo-stimulante), SHBG (sex-hormone-binding globulin), glycémie à jeun et insulinémie.

Les paramètres avec corrélation statistiquement significative avec les taux d'AMH sérique sont présentés en gras.

V- Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez les femmes SOPK.

La population étudiée comprenait 554 femmes avec un SOPK. La comparaison de moyennes du taux d'AMH sérique entre les femmes avec un IMC normal et celles avec un $IMC \geq 25$ a retrouvé une différence significative du taux d'AMH circulante selon l'IMC avec un $p < 0,05$.

L'analyse bivariée simple avec calcul du coefficient de Spearman a mis en évidence une corrélation significative entre le taux sérique d'AMH et l'IMC ($r = -0,177$), le tour de taille ($r = -0,134$), le FNPO ($r = 0,570$), l'insulinémie ($r = -0,121$), la glycémie ($r = -0,109$), les taux sériques de LH ($r = 0,414$), de FSH ($r = -0,144$), de 17 OHP ($r = 0,306$), d'androstènedione ($r = 0,384$), de testostérone ($r = 0,326$) et d'oestradiol ($r = 0,187$) (Tableau 6). Aucune corrélation significative n'a été constatée avec l'âge, les taux sériques de SDHEA et de SHBG.

Nous avons ensuite analysé en régression multiple étape par étape l'ensemble des facteurs significativement corrélés au taux d'AMH sérique en analyse bivariée simple, avec l'AMH comme variable dépendante. Cette analyse en régression multiple étape par étape a proposé 5 modèles expliquant 38,6 à 45,4 % de la variance du taux sérique d'AMH. Le FNPO représentait à lui seul 38,6% de la variance de l'AMH circulante. L'IMC était le seul paramètre métabolique qui apparaissait parmi les variables ; il est arrivé en troisième position et n'expliquait que 1,4 % de la variance totale de l'AMH. Le FNPO, le taux sérique d'androstènedione, de LH et de FSH apportait respectivement 38,6%, 3,4%, 0,7% et 1,4% de la variance totale (Tableau 7).

Tableau 6 - Analyse bivariée simple chez les femmes SOPK.

			AGE	IMC	Tour taille	T	Androst ènedione	SDHEA	17 OHP	E	LH	FSH	SHBG	Glycé mie	Insulin émie	FNPO
Rho de Spear man	AMH	Coefficient de corrélacion	0,007	-0,177 **	-0,134 **	0,326 **	0,384 **	-0,015	0,306 **	0,187 **	0,414 **	-0,144 **	0,030	-0,109 *	-0,121 **	0,570 **
		Sig. (bilatéral)	0,868	0,000	0,002	0,000	0,000	0,731	0,000	0,000	0,000	0,001	0,477	0,011	0,005	0,000
		N	554	554	545	554	553	553	552	554	554	554	552	543	551	532
** La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral)																
* La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral)																

Analyse avec coefficient de corrélation de Spearman entre l'AMH (hormone anti-müllérienne) et différents paramètres : IMC (indice de masse corporelle), âge, Tour de taille, FNPO (follicule number per ovary) et taux sériques de T (testostérone), SDHEA (sulfate de déhydroépiandrostérone), 17 OHP (17-hydroxyprogestérone), Androstènedione, LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculo-stimulante), SHBG (sex-hormone-binding globulin), glycémie à jeun et insulinémie.

Les paramètres avec corrélation statistiquement significative avec les taux d'AMH sérique sont présentés en gras.

Tableau 7 - Régression multiple pas à pas chez les femmes SOPK avec le taux d'AMH sérique comme variable dépendante.

Modèle	1	2	3	4	5
Variables introduites	FNPO	Androstènedione	IMC	LH	FSH
a. Variable dépendante : AMH					
Méthode : Pas à pas (Critère : Probabilité de F pour introduire < 0,05, Probabilité de F pour éliminer > 0,10).					

Récapitulatif des modèles					
Modèle	R	R-deux	R-deux ajusté	Erreur standard de l'estimation	Variation de R-deux
1	0,621 ^a	0,386	0,384	36,6588	0,386
2	0,647 ^b	0,419	0,417	35,6782	0,034
3	0,658 ^c	0,434	0,430	35,2679	0,014
4	0,663 ^d	0,440	0,436	35,0962	0,007
5	0,674 ^e	0,454	0,448	34,7022	0,014
a. Prédicteurs : (Constante), FNPO					
b. Prédicteurs : (Constante), FNPO, Androstènedione					
c. Prédicteurs : (Constante), FNPO, Androstènedione, IMC					
d. Prédicteurs : (Constante), FNPO, Androstènedione, IMC, LH					
e. Prédicteurs : (Constante), FNPO, Androstènedione, IMC, LH, FSH					

En conclusion, ces différentes analyses ont montré l'absence d'influence du statut métabolique sur le taux sérique d'AMH, chez les patientes témoins et chez les patientes asymptomatiques présentant des ovaires polykystiques.

Par contre, dans notre population de femmes avec un SOPK, il existait une corrélation négative entre les paramètres métaboliques et le taux sérique d'AMH mais cette relation restait très faible.

DISCUSSION

L'AMH n'est pas uniquement une simple hormone mais également un outil d'évaluation offrant de nouvelles possibilités pour l'étude de la fonction ovarienne dans l'enfance, l'adolescence et tout au long de la vie reproductive. Bien que les connaissances sur son rôle précis dans la physiologie ovarienne nécessitent encore de nouvelles études cliniques et fondamentales, il est clair que l'AMH est indispensable dans le maintien du tempo de la folliculogénèse ovarienne. Ainsi, l'AMH est une des hormones ovariennes les plus importantes et un des facteurs de fertilité féminine les plus utiles. Il semble donc nécessaire d'approfondir les connaissances concernant cette hormone.

L'AMH circulante est un marqueur qualitatif et quantitatif de l'activité des CG et du pool des follicules ovariens. Ainsi, tout facteur pouvant perturber les fonctions des CG peut potentiellement affecter la production de l'AMH. Or les facteurs métaboliques dont l'obésité ont un effet néfaste sur les CG ; d'où les différentes études sur l'impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH. Ainsi, bien que la relation causale reste à établir, l'obésité pourrait affecter le taux sérique d'AMH. Étant donné l'importance en pratique clinique de l'AMH sérique comme marqueur de la fonction ovarienne, la compréhension de la régulation de l'AMH dans des conditions physiologiques et pathologiques est indispensable.

Au sein de notre population étudiée, nous avons rapporté une corrélation négative entre le taux d'AMH sérique et le statut métabolique des femmes, uniquement chez les patientes présentant un SOPK. Mais cette relation était faible et restait inférieure à la corrélation du taux sérique d'AMH avec les androgènes circulants. Chez les femmes avec un SOPK, dans notre analyse en régression multiple, après le FNPO qui présentait le plus fort

taux de corrélation avec l'AMH sérique, le plus fort modèle était expliqué par la dysrégulation au niveau de la stéroïdogénèse, bien connue dans le SOPK. Les paramètres métaboliques n'apparaissent que secondairement et étaient représentés par l'IMC. Dans le créneau d'âge étudié, la corrélation négative entre l'AMH sérique et les paramètres métaboliques était faible ($r=-0,177$). L'effet du statut métabolique sur l'AMH circulante restait donc négligeable. Nous pensons donc qu'il n'est pas utile de tenir compte de l'IMC dans l'interprétation du taux sérique d'AMH.

I- Validité extrinsèque de notre étude.

Les résultats constatés dans la littérature sur l'impact des facteurs métaboliques sur le taux d'AMH sérique sont contradictoires. Les résultats obtenus dans notre étude sont entre les deux courants d'idée ; à savoir nous avons noté l'existence d'une corrélation significative négative entre l'IMC et l'AMH sérique uniquement chez les femmes avec un SOPK et cette relation est restée faible avec un coefficient de corrélation r à $-0,177$.

Dans la littérature, certaines études ne retrouvent aucune corrélation significative entre l'IMC et l'AMH circulante (82–85). Cette absence de lien est probablement liée à un manque d'effectif ou à une sélection d'une population avec un phénotype particulier.

Au contraire, d'autres études rapportent une forte corrélation significative négative entre l'AMH sérique et l'IMC chez des femmes témoins et/ou des femmes avec un SOPK (63,73,81). Le caractère fort de cette relation ou l'existence de ce lien chez des femmes témoins sont peut-être secondaires à un biais de sélection avec notamment des populations avec une moyenne d'âge plus élevée et des taux d'AMH circulante faibles voir inférieurs au

seuil de sensibilité des dosages. D'ailleurs, La Marca et al (25,27) observe une corrélation entre l'AMH sérique et l'IMC significative négative chez des femmes témoins, mais qui semble être secondaire à une relation plus forte entre l'âge et l'IMC et entre l'âge et l'AMH sérique ; d'où la nécessité de réaliser des études avec élimination du probable biais de l'âge.

Notre étude rapporte des résultats semblables chez les femmes avec SOPK à ceux de l'étude de Cui et al (75), à savoir une corrélation négative avec un coefficient de corrélation r faible à -0,148. Contrairement aux études précédentes, Cui et al présente une population de femmes avec SOPK avec un gros effectif (304 femmes avec SOPK). Par contre, dans cette étude, il est également rapporté une corrélation significative négative très faible avec un coefficient de corrélation r à -0,064 chez les femmes témoins ; relation que nous ne retrouvons pas dans notre étude. L'effectif des femmes témoins de leur population étudiée est certes très important ($n=1896$) mais il comprend des femmes allant de 20 à 47 ans donc plus âgées, pouvant induire un potentiel biais. De plus, leur étude a été réalisée sur une population de femmes chinoises présentant probablement un phénotype clinique différent de notre population. Nous pouvons donc nous poser ici la question du rôle des différences ethniques sur le taux d'AMH sérique.

Enfin, nos résultats sont identiques à ceux rapportés par l'étude Norvégienne de Leonie Van Houten et al (non publiée à l'heure actuelle) (87) réalisée sur un important effectif ($n=522$ soit similaire à notre effectif) de femmes caucasiennes avec SOPK. Cette étude montre que les taux d'AMH circulante sont corrélés négativement aux paramètres métaboliques, avec une représentation majoritaire de l'IMC. La relation entre l'IMC et l'AMH sérique est négative avec un coefficient de corrélation faible r à -0,219, proche de nos propres résultats.

II- Force et faiblesse de l'étude.

Notre étude a été réalisée sur un gros effectif avec la comparaison de trois groupes. Il s'agit avec l'étude de Leonie Van Houten et al (étude non publiée à l'heure actuelle) de la plus grosse cohorte de femmes atteintes d'un SOPK dans la littérature sur laquelle a été analysé l'impact des facteurs métaboliques sur le taux d'AMH sérique.

Dans notre étude, nous avons éliminé le biais de l'âge par le choix de notre population, à savoir par l'exclusion des femmes de moins de 18 ans et de plus de 35 ans. En effet, l'objectif est de savoir s'il existe une influence de l'IMC sur l'AMH circulante pour pouvoir interpréter correctement le taux d'AMH sérique chez les femmes. En Médecine de la Reproduction, l'implication clinique principale de l'AMH est sur une population de femmes jeunes de 18 à 42 ans avec une grande majorité de femmes de moins de 40 ans ; d'où la nécessité d'éliminer l'âge qui est un potentiel facteur de confusion.

Néanmoins notre population avec un SOPK s'est avérée être significativement plus jeune que les deux autres groupes. Cependant, l'absence de corrélation significative entre l'âge et l'IMC au sein de chaque groupe indique que cette différence d'âge ne représente pas un biais pour nos résultats.

III- En pratique.

Notre étude a rapporté un lien significatif mais faible entre l'AMH sérique et les facteurs métaboliques, au sein de la population de femmes avec un SOPK. En pratique clinique, nous pensons qu'il n'est pas nécessaire d'établir un seuil différent selon l'IMC des

femmes et qu'il n'est pas utile d'établir des normes différentes pour les femmes obèses ou non obèses dans la prise en charge de l'infertilité.

IV- Explications sur le lien entre l'AMH sérique et l'IMC : hypothèses physiopathologiques.

Notre étude n'a pas été élaborée pour répondre à la question du mécanisme physiopathologique de l'impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH, mais certains auteurs ont émis des hypothèses.

Les variations du taux d'AMH circulante chez les femmes avec un SOPK sont probablement liées majoritairement à des anomalies des gonadotrophines et des stéroïdes et secondairement à une obésité ou à des facteurs métaboliques (86).

Tout d'abord, la diminution du taux d'AMH sérique n'est pas le reflet d'une réserve ovarienne diminuée secondairement à l'obésité. En effet, dans son étude, Su et al (81) rapporte qu'à CFA égal, il existe une corrélation négative entre l'IMC et l'AMH circulante ; suggérant que la diminution de l'AMH est liée à des raisons physiopathologiques chez les femmes obèses et non à une baisse de la réserve ovarienne. Leonie Van Houten et al (étude non publiée à l'heure actuelle) (87) démontre dans son étude récente sur la relation entre l'AMH circulante et les facteurs métaboliques chez les femmes avec un SOPK, que les femmes présentant un syndrome métabolique ont un taux d'AMH sérique diminué en comparaison aux femmes sans syndrome métabolique. Cependant, dans cette étude le CFA ne varie pas entre les femmes avec et celles sans syndrome métabolique. De plus, le CFA ne contribue pas au modèle de prédiction du syndrome métabolique. Ces résultats suggèrent donc que l'existence d'un syndrome métabolique est responsable d'une diminution de la production d'AMH sans

affecter le CFA. La variance de l'AMH sérique chez les femmes avec un SOPK n'est donc pas uniquement dûe au nombre de follicules, mais également aux propriétés intrinsèques des CG.

Un effet négatif de l'IMC sur le taux sérique d'AMH pourrait être le reflet d'une altération du métabolisme hormonal chez les femmes obèses (altération de la production d'hormone ovarienne, de la clairance ou de l'élimination, de la séquestration ou du stockage et/ou du transport des hormones) mais aussi le reflet d'un dysfonctionnement folliculaire. Cette dernière hypothèse est soutenue par le fait que les femmes obèses présentent plus de cycles anovulatoires, de troubles du cycle, de taux de gonadotrophines bas et de taux de progestéronémie bas que les femmes non obèses (91). De plus, tout facteur, tel que l'obésité, ayant un effet néfaste sur les fonctions des CG, peut perturber la production de l'AMH, marqueur de l'activité de ces cellules. Ainsi, un effet négatif de l'IMC sur le taux sérique d'AMH pourrait être le reflet des facteurs métaboliques sur les fonctions des CG (77). Mais le mécanisme n'est actuellement pas totalement élucidé.

L'obésité affecte également les fonctions des adipocytes aboutissant à des modifications du taux des adipokines, avec une diminution du taux sérique de l'adiponectine et une augmentation du taux sérique de la leptine (92).

L'effet central de la leptine sur la sécrétion de GnRH est déjà bien connu. Dans la littérature, il a été suggéré que les adipokines affectent également directement la fonction ovarienne (92). Chez les rongeurs, les études rapportent une diminution de la croissance folliculaire et du taux d'ovulation secondaire à l'administration de leptine (93). Chez les femmes témoins, dans les cultures de CG et de cellules de la thèque, la leptine antagonise la stéroïdogénèse induite par l'Insuline-like Growth Factor 1 (IGF1) (92). Il a aussi été rapporté récemment que dans les CG lutéinisées des femmes infertiles non SOPK, la leptine diminue

l'expression de l'AMH (94). Bien que ces résultats nécessitent d'être confirmés, ils suggèrent que l'obésité affecte le taux d'AMH via notamment une augmentation du taux sérique de la leptine.

Plusieurs hypothèses ont donc actuellement été avancées pour expliquer le mécanisme physiopathologique de l'impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH, mais elles restent à confirmer par la réalisation de nouvelles études.

CONCLUSION

Au sein de notre population étudiée, il existe une corrélation négative entre le taux d'AMH sérique et le statut métabolique des femmes, uniquement chez les patientes présentant un SOPK. Mais cette relation est faible. L'effet du statut métabolique sur l'AMH circulante reste donc négligeable. En pratique clinique, il n'est donc pas utile de tenir compte de l'IMC dans l'interprétation du taux sérique d'AMH et donc d'établir des normes différentes selon l'IMC des femmes dans la prise en charge de l'infertilité. La variance de l'AMH sérique chez les femmes avec un SOPK est probablement liée majoritairement à des anomalies des gonadotrophines et des stéroïdes et secondairement à des facteurs métaboliques dont l'IMC. Des études restent nécessaires pour expliquer le mécanisme physiopathologique expliquant la corrélation bien que faible entre les facteurs métaboliques et l'AMH sérique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jost A. The age factor in the castration of male rabbit fetuses. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1947;66(2):302.
2. Josso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular anti-Müllerian hormone : history, genetics, regulation and clinical applications. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3(4):347–58.
3. Josso N. Professor Alfred Jost: the builder of modern sex differentiation. *Sex Dev.* 2008;2(2):55–63.
4. Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol.* 2000;31(10):1202–8.
5. Visser JA, de Jong FH, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone : a new marker for ovarian function. *Reprod Camb Engl.* 2006;131(1):1–9.
6. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. Anti-Müllerian hormone (AMH) : what do we still need to know? *Hum Reprod.* 2009;24(9):2264–75.
7. Sonigo C. Hormone anti-müllérienne (AMH) sérique chez les femmes en hyperprolactinémie [Thèse d'exercice]. [France]: Université Pierre et Marie Curie (Paris). UFR de médecine Pierre et Marie Curie; 2012.
8. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int J Endocrinol.* 2013;2013:959487.
9. Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-Müllerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology.* 1984;114(4):1315–20.
10. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans : normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):571–6.
11. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3836–44.
12. Massagué J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev.* 2000;14(6):627–44.
13. Josso N, di Clemente N, Gouédard L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179(1-2):25–32.

14. Clemente N di, Seroka A, Sonigo C, Pierre A, Taieb J, Grynberg M. Anti-müllerian hormone: advances on its regulation and biological effects in women. *mt/Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*. 2014;16(1):3–15.
15. 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*. 2004;10(2):77–83.
16. Salmon NA, Handyside AH, Joyce IM. Oocyte regulation of anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. *Dev Biol*. 2004;266(1):201–8.
17. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*. 1999;140(12):5789–96.
18. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2001;142(11):4891–9.
19. 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*. 2002;143(3):1076–84.
20. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;234(1-2):81–6.
21. 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*. 2006;21(9):2223–7.
22. Grossman MP, Nakajima ST, Fallat ME, Siow Y. Müllerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. *Fertil Steril*. 2008;89(5 Suppl):1364–70.
23. Fleming R, Kelsey TW, Anderson RA, Wallace WH, Nelson SM. Interpreting human follicular recruitment and antimüllerian hormone concentrations throughout life. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1097–102.
24. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PloS One*. 2011;6(7):e22024.
25. La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(2):180–4.
26. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4650–5.

27. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, et al. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(4):463–9.
28. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007;22(7):1837–40.
29. Deb S, Campbell BK, Clewes JS, Pincott-Allen C, Raine-Fenning NJ. Intracycle variation in number of antral follicles stratified by size and in endocrine markers of ovarian reserve in women with normal ovulatory menstrual cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):216–22.
30. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3103–7.
31. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reprod Camb Engl*. 2002;124(5):601–9.
32. 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*. 2006;91(3):941–5.
33. 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*. 2013;19(8):519–27.
34. 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*. 2014;20(5):804.
35. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003;18(2):323–7.
36. Fertié-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. L'évaluation de la réserve ovarienne. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010;39(8):S27–S33.
37. Nelson SM, Stewart F, Fleming R, Freeman DJ. Longitudinal assessment of antimüllerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1356–8.
38. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard Ø, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(6):612–9.
39. Dólleman M, Verschuren WMM, Eijkemans MJC, Dollé MET, Jansen EHJM, Broekmans FJM, et al. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):2106–15.

40. Köninger A, Kauth A, Schmidt B, Schmidt M, Yerlikaya G, Kasimir-Bauer S, et al. Anti-Müllerian-hormone levels during pregnancy and postpartum. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:60.
41. Freour T, Masson D, Dessolle L, Allaoua D, Dejoie T, Mirallie S, et al. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(4):1177–82.
42. Waylen AL, Jones GL, Ledger WL. Effect of cigarette smoking upon reproductive hormones in women of reproductive age: a retrospective analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(6):861–5.
43. Schuh-Huerta SM, Johnson NA, Rosen MP, Sternfeld B, Cedars MI, Reijo Pera RA. Genetic variants and environmental factors associated with hormonal markers of ovarian reserve in Caucasian and African American women. *Hum Reprod*. 2012;27(2):594–608.
44. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, et al. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1674–8.
45. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685–97.
46. 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*. 2004;19(1):41–7.
47. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19–25.
48. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1717–23.
49. Głuszek O, Stopińska-Głuszek U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:569862.
50. 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*. 2003;88(12):5957–62.
51. 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*. 2004;89(1):318–23.
52. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-Müllerian 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.* 2008;93(11):4456–61.

53. 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.* 2007;92(1):240–5.

54. Das M, Gillott DJ, Saridogan E, Djahanbakhch O. Anti-Müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2122–6.

55. Desforges-Bullet V, Gallo C, Lefebvre C, Pigny P, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Increased anti-Müllerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94(1):198–204.

56. Catteau-Jonard S, Dewailly didier. L'hormone anti-müllérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod Gynécologie Endocrinol.* 2014;16(1):21–8.

57. 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.* 2013;28(3):762–9.

58. 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.* 2011;26(11):3123–9.

59. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3332–40.

60. 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.* 2012;97(11):4236–43.

61. Nelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(4):411–20.

62. Pigny P. Le dosage plasmatique de l'hormone anti-müllérienne : où en est-on en 2013 ? *mt/Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie.* 2014;16(1):16–20.

63. 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.* 2009;296(2):E238–243.

64. 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.* 2012;40(2):223–9.
65. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril.* 2004;82(4):970–2.
66. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France. Consulté le 22 janvier 2015 sur : http://www.roche.fr/home/recherche/domaines_therapeutiques/cardio_metabolisme/enquete_nationale_obepi_2012.html
67. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 2008;90(3):714–26.
68. Sarfati J, Young J, Christin-Maitre S. Obesity and female reproduction. *Ann Endocrinol.* 2010;71 Suppl 1:S49–53.
69. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev.* 2013;71 Suppl 1:S3–8.
70. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23(2):324–8.
71. Nelson SM, Fleming RF. The preconception contraception paradigm: obesity and infertility. *Hum Reprod.* 2007;22(4):912–5.
72. Linné Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev.* 2004;5(3):137–43.
73. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC-L, Strauss JF. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril.* 2007;87(1):101–6.
74. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause.* 2005;12(5):559–66.
75. Cui Y, Shi Y, Cui L, Han T, Gao X, Chen Z-J. Age-specific serum antimüllerian hormone levels in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2014;102(1):230–236.e2.
76. Lin Y-H, Chiu W-C, Wu C-H, Tzeng C-R, Hsu C-S, Hsu M-I. Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;96(1):230–5.

77. Chen M-J, Yang W-S, Chen C-L, Wu M-Y, Yang Y-S, Ho H-N. The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(4):952–7.
78. Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimüllerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. *Contraception.* 2010;81(3):245–8.
79. Van Dorp W, Blijdorp K, Laven JSE, Pieters R, Visser JA, van der Lely AJ, et al. Decreased ovarian function is associated with obesity in very long-term female survivors of childhood cancer. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(6):905–12.
80. Buyuk E, Seifer DB, Illions E, Grazi RV, Lieman H. Elevated body mass index is associated with lower serum anti-müllerian hormone levels in infertile women with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2364–8.
81. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause.* 2008;15(5):857–61.
82. 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.* 2009;24(11):2917–23.
83. Skalba P, Cygal A, Madej P, Dąbkowska-Huć A, Sikora J, Martirosian G, et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):254–9.
84. Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(7):687–90.
85. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, van Disseldorp J, van Dulmen-den Broeder E, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(6):664–9.
86. Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. The effect of weight loss on anti-Müllerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. *Hum Reprod.* 2009;24(8):1976–81.
87. Leonie Van Houten, Kevenaer, Louwers, Van Dorp, Themmen, Laven et al. Anti-müllerian hormone serum levels are negatively associated with risk factors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. Etude issue d'une thèse de sciences de l'université Erasmus de Rotterdam, non encore publiée à l'heure actuelle.
88. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440–7.
89. Catteau-Jonard S, Pigny P, Reyss A-C, Decanter C, Poncelet E, Dewailly D. Changes in serum anti-müllerian hormone level during low-dose recombinant follicular-stimulating

hormone therapy for anovulation in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4138–43.

90. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2893–8.

91. Santoro N, Lasley B, McConnell D, Allsworth J, Crawford S, Gold EB, et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2622–31.

92. Comminos AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):153–74.

93. Swain JE, Dunn RL, McConnell D, Gonzalez-Martinez J, Smith GD. Direct effects of leptin on mouse reproductive function: regulation of follicular, oocyte, and embryo development. *Biol Reprod.* 2004 ;71(5):1446–52.

94. 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.* 2013;28(6):1661–9.

ANNEXES

Annexe 1 : Abstract ESHRE 2015.

TITLE

Impact of obesity and its related metabolic factors on serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) levels in normal women and in women with polycystic ovary.

AUTHORS

Lefebvre T.¹ ; Pigny P.² ; Dewailly D.³

¹ Department of Reproductive Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

² Biochemistry and Hormonology Laboratory, Hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

³ Department of Endocrine Gynaecology and Reproductive Medicine, Hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

KEYWORDS

Anti-Müllerian Hormone (AMH), Obesity, Body Mass Index (BMI), Insulin, Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

STUDY QUESTION

The aim of the study was to investigate the relation between serum AMH levels and BMI (Body Mass Index) and/or related metabolic factors, in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and in asymptomatic women with or without Polycystic Ovarian Morphology (PCOM).

SUMMARY ANSWER

Our study showed no significant influence of the metabolic status on the serum AMH level in normal women with and without PCOM. In contrast, in women with PCOS, there was a significant, although weak, negative correlation between serum level of AMH and BMI.

WHAT IS KNOWN ALREADY

AMH is a marker of the growing follicle pool and of activity of granulosa cells (GC). Any factor, such as obesity, disrupting CG functions can affect the production of AMH. Some studies indicated a negative relationship between BMI and serum AMH levels but this finding is controversial. Many studies had important drawbacks such as limited numbers of patients and/or controls, ill-defined phenotypes and inappropriate statistical approach neglecting in particular the confounding effect of age.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION

This comparative prospective cohort study included 866 women aged 18-35 years referred to our endocrine gynaecology department between 2009 and 2014. Three groups of women were included : 137 women without symptom and with normal ovaries (controls), 175 asymptomatic women with PCOM and 554 women with PCOS.

PARTICIPANTS, MATERIALS, SETTINGS, METHODS

Each woman underwent a clinical examination, fasting serum sampling at 8:00 am and a pelvic ultrasound examination between cycle days 2 and 5 after either spontaneous or progestin-induced menses. PCOS was diagnosed according to the Rotterdam classification. PCOM was defined using our revisited threshold for follicle count and serum AMH.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE

Any significant difference was found between the average serum AMH levels from women with normal BMI (BMI < 25) and from women with overweight or obesity (BMI ≥ 25) in the total population, in the control group and in the PCOM group while this difference was significant in the PCOS group.

No significant correlation between BMI and AMH was found in the control and PCOM groups by bivariate analysis. In the PCOS group, this relationship was significant but the correlation coefficient was weak ($r=-0.177$). In this last group, stepwise multiple regression analysis yielded a significant model including five variables explaining 45.5% of the total serum AMH variance. Follicle count, androstenedione, BMI, LH and FSH accounted for 38.6%, 3.4%, 1.4%, 0.7% and 1.4% of the total serum AMH variance, respectively.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION

The effect of age did not appear significant in this study excluding women under 18 and over 35 years. We did not use indexes of insulin resistance. Waist circumference and fasting serum Insulin level were not retained as significant variables by the multivariate analysis.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS

Our study confirms that the negative effect of obesity on serum AMH level is significant only in women with PCOS, but this relationship is weak, in agreement with the most recent studies. Therefore, we think there is no need in clinical practice to establish different AMH standards in obese and non-obese women. Whatsoever, it would be interesting to explore further the mechanism(s) through which obesity and related metabolic factors influence the circulating AMH level.

Annexe 2 : proposition d'article avant traduction en anglais et soumission à une revue anglophone.

L'impact des facteurs métaboliques sur le taux d'hormone anti-müllérienne (AMH) sérique chez les femmes normales ou avec ovaires polykystiques.

T.Lefebvre¹, P.Pigny², D.Dewailly³

¹ Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Faculté de Médecine de Nantes.

² Laboratoire de biochimie et hormonologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

³ Service de gynécologie endocrinienne et médecine de la reproduction du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Abstract:

INTRODUCTION

L'Hormone Anti-Müllérienne (AMH) est un marqueur du pool de follicules en croissance et de l'activité des cellules de la granulosa (CG). Tout facteur, tel que l'obésité, perturbant les fonctions des CG peut affecter la production de l'AMH. Quelques études ont rapporté une corrélation négative entre l'AMH circulante et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) mais ces résultats sont très controversés et de nombreuses études présentent d'importants biais comme un nombre limité de patientes, des phénotypes mal définis et une approche statistique inappropriée négligeant en particulier l'effet confusionnel de l'âge.

OBJECTIF

L'objectif de notre étude est d'étudier la relation entre le taux d'AMH sérique et l'IMC et/ou autres paramètres métaboliques chez des femmes avec un Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) et des femmes asymptomatiques avec ou sans ovaires polykystiques (OPK).

MATÉRIELS et MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective sur 866 femmes de 18 à 35 ans ayant consulté dans le service de gynécologie endocrinienne du CHRU de Lille entre 2009 et 2014. Ont été incluses: 137 femmes asymptomatiques avec des ovaires normaux (témoins), 175 femmes asymptomatiques avec OPK et 554 femmes avec SOPK.

RÉSULTATS

En analyse bivariée simple, aucune corrélation significative entre l'IMC et l'AMH circulante n'est apparue dans les groupes de femmes témoins et femmes OPK asymptomatiques ; contrairement au groupe SOPK, dans lequel il a été retrouvé une relation significative mais faible ($r=-0,177$). Dans ce groupe, l'analyse en régression multiple étape par étape a proposé un modèle significatif avec 5 variables expliquant 45,5% de la variance de l'AMH. L'IMC, arrivant en 3ème position, n'apportait que 1,4% de la variance totale de l'AMH.

DISCUSSION

Notre étude a confirmé que l'impact négatif de l'obésité sur le taux sérique d'AMH est significatif uniquement chez les femmes avec SOPK mais cette corrélation était faible, en accord avec les études les plus récentes. En conséquence, nous pensons qu'il est inutile d'établir des normes différentes d'AMH circulante pour les femmes obèses par rapport aux femmes non obèses.

Introduction

Le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) est la cause la plus commune et la plus fréquente de dysovulation, d'infertilité et d'hyperandrogénie féminine. Ce syndrome touche 5 à 10 % des femmes en âge de procréer dans le monde. La littérature montre que le taux d'Hormone Anti-Müllérienne (AMH) sérique chez les femmes avec un SOPK est élevé par rapport aux femmes témoins (1,2). Cette augmentation semble liée au nombre accru de follicules, notamment ceux de 2 à 5 mm, et à une augmentation de l'expression et de la sécrétion de l'AMH par les cellules de la granulosa (CG) de ces follicules (3). D'autre part, le

SOPK est très souvent associé à des facteurs de risque métaboliques. Près de 38 à 88% des patientes présentent une obésité, 40% une intolérance au glucose, et 10% un diabète de type 2.

Le taux d'AMH sérique est un marqueur qualitatif et quantitatif de l'activité des CG et du pool des follicules ovariens. Tout facteur, tel que l'obésité, perturbant les fonctions des CG peut affecter la production d'AMH. Ainsi, il est régulièrement discuté de l'impact des facteurs métaboliques sur le taux d'AMH sérique. Le mécanisme n'est actuellement pas totalement élucidé et des résultats contradictoires sur la relation entre l'AMH circulante et l'Indice de Masse

Corporelle (IMC) ont été rapportés dans la littérature comme le décrivent La Marca et al (4), Di Clemente et al (5) et Dewailly et al (6). Mais les résultats des différentes études sont probablement biaisés par un nombre limité de femmes étudiées, par des différences d'ethnies, par des phénotypes mal définis, par des techniques de dosages différentes et par une approche statistique inappropriée négligeant en particulier l'effet confusionnel de l'âge.

Ainsi, Freeman et al (7) en accord avec les résultats de Gracia et al (8), retrouve une corrélation négative entre l'AMH circulante et l'IMC chez des patientes en bonne santé sans SOPK en fin de vie reproductive. Mais dans cette étude, 21% des patientes ont des taux d'AMH indétectables. Piouka et al (9), Cui et al (10), Lin et al (11) et Chen et al (12) notent cette corrélation négative de l'IMC avec l'AMH circulante chez des patientes en bonne santé ou infertiles selon les études, avec ou sans SOPK. Mais certaines études portent sur de faibles effectifs. Cette relation négative a également été notée par Steiner et al (13) sur un groupe de femmes plus jeunes sous contraception hormonale orale et par Van Dorp et al (14) sur une population de femmes ayant un antécédent de cancer dans l'enfance. Buyuk et al (15) rapporte la même conclusion dans son étude, sur des femmes avec une diminution de la réserve ovarienne, qui sont physiologiquement proches des femmes en fin de vie reproductive ; mais il note une absence de relation des deux paramètres chez les patientes avec réserve ovarienne normale. Son étude est réalisée avec exclusion des femmes avec un IMC entre 25 à 30 kg/m².

Par ailleurs, les populations étudiées dans les différents papiers de la littérature présentent des tranches d'âge très variables. Or ce facteur influence fortement l'IMC et le taux d'AMH sérique. Ainsi, deux études récentes de La Marca et al (16,17) sur une large population de femmes en bonne santé montrent une corrélation négative entre l'IMC et l'AMH circulante, mais qui est âge dépendant : l'AMH diminue avec l'âge, l'IMC augmente avec l'âge, et la relation entre l'AMH circulante et l'IMC est secondaire, avec une corrélation plus forte de ces deux variables avec l'âge.

Certaines études suggèrent que le lien entre le taux d'AMH et l'IMC serait plus marqué dans les populations de femmes atteintes d'un SOPK.

D'autres travaux n'ont au contraire démontré aucune relation entre l'IMC et l'AMH sérique. L'étude de Nardo et al (18) démontre une absence de corrélation entre ces deux paramètres

chez des patientes avec SOPK et sans SOPK mais avec exclusion des femmes ayant un IMC > à 30 kg/m². Skalba et al (19) confirme ce résultat sur un nombre limité de patientes avec SOPK et sans SOPK. Halawaty et al (20) ne retrouve pas de relation entre l'AMH circulante et l'IMC au sein d'une population de femmes en bonne santé, sans SOPK. Mais son étude porte sur un faible effectif de femmes avec un âge moyen de 46 ans.

Enfin, des études récentes telles que celle de Cui et al (10) et celle de Leonie Van Houten et al (étude norvégienne non publiée à l'heure actuelle) (21), constate une corrélation négative mais faible ($r=-0,219$) entre le taux sérique d'AMH et l'IMC, sur un grand nombre de patientes avec un SOPK.

L'objectif de notre étude est donc de dégager les facteurs de confusion tels que l'âge pour étudier au mieux la relation entre les facteurs métaboliques et le taux d'AMH sérique sur un gros effectif comprenant des femmes atteintes d'un SOPK et des femmes ne présentant pas de SOPK (femmes normales et femmes avec OPK asymptomatiques).

Matériels et méthodes

a) Population étudiée.

Les données utilisées pour cette étude ont été obtenues à partir d'une base de données incluant des éléments cliniques, hormonaux et échographiques obtenus entre Janvier 2009 et Juillet 2014 chez 866 femmes ayant consulté en gynécologie endocrinienne au CHRU de Lille pour bilan hormonal (pour troubles du cycle et/ou pour hyperandrogénie) ou pour bilan d'infertilité, et qui ont bénéficié d'un dosage d'AMH. Les données ont été recueillies après obtention de leur consentement. L'étude a été approuvée par le CCPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) de Lille.

Les femmes ont été réparties en 3 groupes :

Femmes témoins : femmes sans hyperandrogénie clinique ni biologique, sans trouble du cycle (cycles réguliers de 26 à 35 jours), sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers, présentant une infertilité tubaire et/ou d'origine strictement masculine. La population témoin comprenait 137 femmes.

Femmes avec ovaire polykystiques asymptomatiques (OPK asymptomatiques) : population définie selon les critères suivants: absence de trouble du cycle ou d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique, avec présence d'ovaires polykystiques échographiques et/ou un taux sérique d'AMH > 35 pmol/l. La population OPK asymptomatique étudiée comprenait 175 femmes.

Femmes avec syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : ce groupe comprenait 554 femmes. Le diagnostic de SOPK est défini par la Conférence de consensus de Rotterdam en 2003 (22) et adaptée avec l'utilisation de seuils locaux (23,24). Ainsi, le diagnostic a été établi, après exclusion des diagnostics différentiels, devant la coexistence de 2 critères sur 3 parmi les critères suivants :

- troubles du cycle avec oligoanovulation.
- hyperandrogénie clinique (score de Ferriman et Gallwey ≥ 6) et/ou biologique (taux sérique de testostérone $> 0,5$ ng/ml, et/ou androstènedione $> 2,02$ ng/ml).
- OPK-L : ovaires polykystiques en échographie unilatéral ou bilatéral (au moins un ovaire avec une surface $> 5,5$ cm² et/ou nombre de follicules par ovaire entier (FNPO) \geq à 19 follicules par ovaire de 9 mm avec l'appareil Voluson E8 Expert), et/ou un taux sérique d'AMH > 35 pmol/l.

Ont été exclues les femmes :

- de moins de 18 ans ou plus de 35 ans.
- présentant des troubles du cycle isolés, ou une hyperandrogénie isolée, sans indice d'OPK-L.
- avec endométriose, infertilité inexplicée, grossesse ou allaitement en cours, antécédents de chirurgie ovarienne type ovariectomie et/ou d'hystérectomie.
- avec pathologie endocrinienne ou systémique affectant la physiologie de la reproduction.
- utilisant des médicaments dont une contraception hormonale, interférant avec les fonctions hypothalamo-hypophyso-gonadiques.
- avec suspicion de baisse de réserve ovarienne (FSH > 12 UI/l et/ou un nombre de follicules par ovaire entier < 6 avec l'appareil Voluson E8 Expert et/ou un taux d'AMH < 5 pmol/l).
- avec un follicule > 9 mm sur un ovaire et/ou un taux d'oestradiolémie > 100 pg/ml, un kyste ou une tumeur ovarienne.
- avec hyperprolactinémie (prolactinémie > 20 ng/ml sur 2 dosages et/ou une galactorrhée).
- avec une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase (17OHprogestéronémie > 2 ng/ml).

b) Déroulement de l'étude.

Toutes les femmes ont fait l'objet entre le 2^{ème} et 5^{ème} jour du cycle, le même jour, d'un examen clinique, d'une prise de sang à jeûn à 8h et d'une échographie pelvienne. Chez les patientes présentant une oligospanioménorrhée ou une aménorrhée, le cycle menstruel a été induit par l'administration de didrogestérone (10 mg/jour pendant 7 jours).

L'examen clinique comprenait un interrogatoire complet, le poids, la taille, le tour de taille et de hanche en centimètres, une évaluation de l'hirsutisme par le score de Ferriman et Gallwey. Le poids était mesuré en habits légers, avec un pèse personne, en kilogrammes à 0,5 kg près et la taille en centimètres, avec une toise verticale à 0,5 cm près. L'IMC était calculé d'après la formule poids en kilogrammes sur la taille en mètres au carré.

Les dosages sanguins consistent en une mesure par analyse radioimmunologique de l'Oestradiol (E), l'Androstènedione, la Testostérone (T), la 17-Hydroxyprogestérone (17OHP), le Sulfate de Déhydroépiandrostérone (SDHEA), l'Hormone Lutéinisante (LH), l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH), la Sex-Hormone-Binding Globulin (SHBG), la Glycémie et l'Insulinémie. De Janvier 2009 à Juillet 2014, les kits de dosage pour chaque hormone sont restés identiques ou ont été changé au maximum deux fois. Les variations des valeurs de ces dosages sont estimées par le laboratoire du CHRU de Lille à moins de 5%.

Le dosage de L'AMH est réalisé avec la trousse de dosage immunoenzymatique AMH-EIA (réf A16507) issue de Beckman Coulter Immunotech, (Villepinte, France). La plage de mesure est de 0 à 150 pg/ml avec une sensibilité fonctionnelle à 2,5 pmol/l (25). Pour le critère d'OPK-L, le seuil de l'AMH avec cette technique a été fixé au CHRU de Lille à 35 pmol/l (ou 5 ng/ml).

Pour l'examen des femmes dans le service de gynécologie endocrinienne au CHRU de Lille, de Janvier 2009 à Juillet 2014, l'échographie pelvienne a été réalisée avec un Voluson E8 Expert (General Electric System, Velizy, France), équipé d'une sonde endovaginale de 5-9 MHz. Toutes les patientes incluses ont eu une échographie pelvienne sur le même appareil mais les examens ont été réalisés par des opérateurs différents.

Le coefficient de variation interobservateur était < 10 % pour le compte des follicules antraux (déterminé par des mesures indépendantes de deux opérateurs sur 140 femmes).

Les mesures échographiques ont été prises en temps réel selon un protocole standardisé. Seules deux dimensions ont été utilisées. Le plus fort grossissement était utilisé pour examiner les ovaires. Après avoir déterminé le plus grand axe de l'ovaire, la largeur et l'épaisseur ont été mesurées et la surface ovarienne calculée par une ellipse manuelle ou automatique. La surface ovarienne présente une spécificité et sensibilité supérieures au volume, d'où le choix de cette variable (26). Tous les follicules inférieurs à 9 mm de diamètre sont comptés. Le diamètre de quelques follicules étaient mesurés en réalisant la moyenne des diamètres longitudinaux et antéropostérieurs puis le compte des follicules antraux était établi en balayant

chaque ovaire lentement du bord interne au bord externe dans le sens longitudinal.

c) Analyse statistique.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS version 22.0.

Les caractéristiques de bases des groupes témoin, SOPK et OPK asymptomatique ont été comparées par analyse de variance (ANOVA). Chaque variable a été présentée comme une moyenne +/- son écart-type. En cas de comparaison entre plus de deux groupes, la correction de Bonferroni a été appliquée (analyse post-hoc pour comparaisons multiples).

Au sein de la population générale puis au sein de chaque sous groupe, nous avons ensuite réalisé une comparaison de moyennes du taux d'AMH sérique selon l'IMC ; comparaison entre les femmes avec un IMC normal < 25 et les femmes en surpoids ou obèses avec un IMC \geq 25.

Afin de déterminer les corrélations entre le taux d'AMH sérique et les différents paramètres étudiés (IMC, tour de taille, âge, FNPO, LH, FSH, E, Testostérone, Androstènedione, SDHEA, 17OHP, SHBG, Glycémie, Insulinémie), un test non paramétrique avec un calcul du coefficient de corrélation de Spearman a été effectué. Ce calcul a été réalisé au sein de chaque groupe : témoin, OPK asymptomatique et SOPK.

Ensuite, une analyse en régression multiple linéaire étape par étape a été réalisée dans les sous-groupes où une corrélation bivariée significative a été retrouvée entre le taux d'AMH sérique et les facteurs métaboliques afin d'éliminer les facteurs de confusion et de classer les variables selon la force du coefficient de corrélation. Le critère de probabilité F pour introduire un paramètre dans le modèle était < 0,05 et celui pour éliminer le paramètre > 0,1.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Notre population générale étudiée comprenait 866 femmes. Nous avons réalisé une comparaison de moyennes du taux d'AMH sérique entre les femmes présentant un IMC normal (IMC < 25) et celles en surpoids ou obèses (IMC \geq 25) au sein de la population générale puis au sein de chaque groupe.

Pour la population générale, le taux moyen d'AMH sérique était de 62,4 pmol/l pour les femmes avec IMC < 25 et de 58,8 pmol/l pour les

femmes avec IMC \geq 25 avec un $p=0,21$ soit non significatif.

Pour le groupe témoin, le taux moyen d'AMH sérique était de 21,2 pmol/l pour les femmes avec IMC < 25 et de 21,6 pmol/l pour les femmes avec IMC \geq 25 avec un $p=0,794$ soit non significatif.

Pour le groupe OPK asymptomatique, le taux moyen d'AMH sérique était de 47,1 pmol/l pour les femmes avec IMC < 25 et de 44,2 pmol/l pour les femmes avec IMC \geq 25 avec un $p=0,246$ soit non significatif.

Pour le groupe SOPK, le taux moyen d'AMH sérique était de 84,6 pmol/l pour les femmes avec IMC < 25 et de 68,3 pmol/l pour les femmes avec IMC \geq 25 avec un $p<0,05$ soit significatif.

L'obésité n'influçait donc l'AMH circulante que dans le groupe de femmes SOPK (Tableau 1).

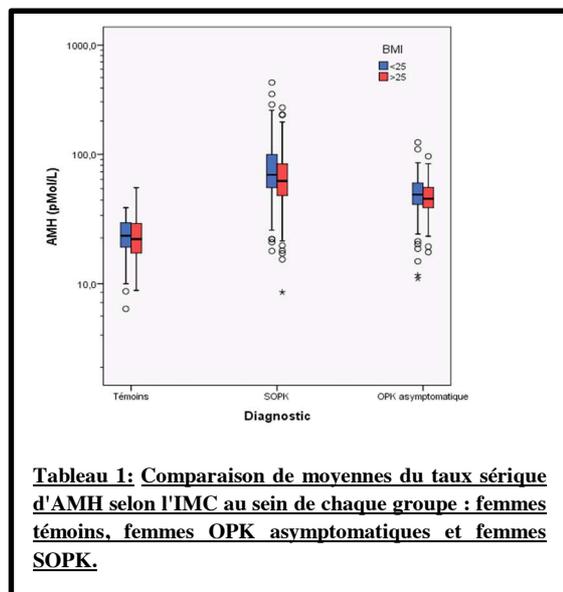


Tableau 1: Comparaison de moyennes du taux sérique d'AMH selon l'IMC au sein de chaque groupe : femmes témoins, femmes OPK asymptomatiques et femmes SOPK.

a) Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez les femmes normales.

Notre population témoin étudiée comprenait 137 femmes. En analyse bivariée simple avec calcul du coefficient de Spearman, le taux d'AMH sérique chez les femmes témoins était corrélé de façon significative avec le FNPO ($r=0,36$), l'âge ($r=-0,226$), et le taux sérique de LH ($r=0,18$). Ces corrélations sont déjà connues et étudiées. Aucune autre corrélation significative n'a été constatée. Ainsi, l'analyse bivariée simple de Spearman n'a retrouvé aucune corrélation significative entre le taux sérique d'AMH et les paramètres métaboliques étudiés.

b) Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez les femmes OPK asymptomatiques.

Notre population étudiée comprenait 175 femmes OPK asymptomatiques. En analyse bivariée simple avec calcul du coefficient de corrélation de Spearman, le taux d'AMH sérique était corrélé significativement avec le FNPO ($r=0,317$) et avec les taux de 17 OHP ($r =0,221$), d'Androstènedione ($r=0,219$) et de FSH ($r=-0,170$). Ces corrélations sont typiquement retrouvées dans le SOPK; ce qui confirme que le statut des OPK asymptomatiques se rapproche du SOPK.

Par contre, aucune autre corrélation significative avec l'AMH circulante n'a été constatée. Ainsi, l'analyse bivariée simple n'a retrouvé aucune corrélation significative entre le taux sérique d'AMH et les paramètres métaboliques étudiés.

c) Impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH chez les femmes avec SOPK.

Notre population étudiée comprenait 554 femmes avec un SOPK. L'analyse bivariée simple avec calcul du coefficient de Spearman a mis en évidence une corrélation significative entre le taux sérique d'AMH et l'IMC ($r=-0,177$), le tour de taille ($r=-0,134$), le FNPO ($r=0,570$), l'insulinémie ($r=-0,121$), la glycémie ($r=-0,109$), les taux sériques de LH ($r=0,414$), de FSH ($r=-0,144$), de 17OHP ($r=0,306$), d'androstènedione ($r=0,384$), de testostérone ($r=0,326$), et d'oestradiol ($r=0,187$). Aucune corrélation significative n'a été constatée avec l'âge, les taux sériques de SDHEA et de SHBG (tableau 2).

Nous avons ensuite analysé en régression multiple étape par étape l'ensemble des facteurs significativement corrélés au taux d'AMH sérique en analyse bivariée simple ; avec l'AMH comme variable dépendante. Cette analyse en régression multiple étape par étape a proposé 5 modèles expliquant 38,6 à 45,4 % de la variance du taux sérique d'AMH. Le FNPO représentait à lui seul 38,6% de la variance de l'AMH circulante. L'IMC était le seul paramètre métabolique qui apparaissait parmi les variables ; il est arrivé en 3ème position et n'expliquait que 1,4 % de la variance totale de

l'AMH. La LH apportait moins de 1 % de la variance (tableau 3).

En conclusion, ces différentes analyses ont donc montré l'absence d'influence du statut métabolique sur le taux sérique d'AMH, chez les patientes témoins et chez les patientes asymptomatiques présentant des ovaires polykystiques.

Dans la population des femmes avec SOPK, il existait une corrélation négative entre les paramètres métaboliques et le taux sérique d'AMH mais cette relation restait très faible.

Discussion

Au sein de notre population étudiée, nous avons rapporté une corrélation négative entre le taux d'AMH sérique et le statut métabolique des femmes, uniquement chez les patientes présentant un SOPK. Mais cette relation était faible et restait inférieure à la corrélation du taux sérique d'AMH avec les androgènes circulants. Chez les femmes avec un SOPK, dans notre analyse en régression multiple, après le FNPO qui présentait le plus fort taux de corrélation avec l'AMH sérique, le plus fort modèle était expliqué par la dysrégulation au niveau de la stéroïdogénèse, bien connue dans le SOPK. Les paramètres métaboliques n'apparaissent que secondairement et étaient représentés par l'IMC. Dans le créneau d'âge étudié, la corrélation négative entre l'AMH sérique et les paramètres métaboliques était faible ($r=-0,177$). L'effet du statut métabolique sur l'AMH circulante restait donc négligeable.

a) Validité extrinsèque de notre étude.

Les résultats constatés dans la littérature sur l'impact des facteurs métaboliques sur le taux d'AMH sérique sont contradictoires. Les résultats obtenus dans notre étude sont entre les deux courants d'idée ; à savoir nous avons noté l'existence d'une corrélation significative négative entre l'IMC et l'AMH sérique uniquement chez les femmes avec un SOPK et cette relation est restée faible avec un coefficient de corrélation r à $-0,177$.

Tableau 2- Analyse bivariée simple chez les femmes SOPK

		AGE	IMC	Tour taille	T	Androstènedione	DHAS	17 OHP	Glycémie	Insulinémie	FNPO	E	LH	FSH
Rho de Spearman	r	0,007	-0,177 **	-0,134 **	0,326 **	0,384 **	-0,015	0,306 **	-0,109 *	-0,121 **	0,187 **	0,414 **	0,030	-0,144 **
	p	0,868	0,000	0,002	0,000	0,000	0,731	0,000	0,011	0,005	0,000	0,000	0,477	0,001
AMH	N	554	554	545	554	553	553	552	543	551	554	554	552	554

** La corrélation est significative au niveau $p < 0,01$ (bilatéral).

* La corrélation est significative au niveau $p < 0,05$ (bilatéral).

Analyse avec coefficient de corrélation (r) de Spearman entre l'AMH et différents paramètres : IMC, âge, Tour de taille, FNPO et taux sériques de T, SDHEA, 17 OHP, Androstènedione, LH, FSH, SHBG, Glycémie à jeun et insulinémie .

Les paramètres avec corrélation statistiquement significative avec les taux d'AMH sérique sont présentés en gras.

Tableau 3 - Régression multiple pas à pas chez les femmes avec un SOPK avec l'AMH sérique comme variable dépendante.

Modèle	1	2	3	4	5
Variables introduites	FNPO	Androstènedione	IMC	LH	FSH
a. Variable dépendante : AMH					
Méthode : Pas à pas (Critère : Probabilité de F pour introduire $\leq 0,05$, Probabilité de F pour éliminer $\geq 0,10$).					
Récapitulatif des modèles					
Modèle	R	R-deux	R-deux ajusté	Erreur standard de l'estimation	Variation de R-deux
1	0,621 ^a	0,386	0,384	36,6588	0,386
2	0,647 ^b	0,419	0,417	35,6782	0,034
3	0,658 ^c	0,434	0,430	35,2679	0,014
4	0,663 ^d	0,440	0,436	35,0962	0,007
5	0,674 ^e	0,454	0,448	34,7022	0,014
a. Prédicteurs : (Constante), FNPO					
b. Prédicteurs : (Constante), FNPO, Androstènedione					
c. Prédicteurs : (Constante), FNPO, Androstènedione, IMC					
d. Prédicteurs : (Constante), FNPO, Androstènedione, IMC, LH					
e. Prédicteurs : (Constante), FNPO, Androstènedione, IMC, LH, FSH					

Dans la littérature, certaines études ne retrouvent aucune corrélation significative entre l'IMC et l'AMH circulante (18-20,27). Cette absence de lien est probablement liée à un manque d'effectif ou à une sélection d'une population avec un phénotype particulier.

Au contraire, d'autres études rapportent une forte corrélation significative négative entre l'AMH sérique et l'IMC chez des femmes témoins et/ou des femmes avec un SOPK (7,9,28). Le caractère fort de cette relation ou l'existence de ce lien chez des femmes témoins sont peut-être secondaires à un biais de sélection avec notamment des populations avec une moyenne d'âge plus élevée et des taux d'AMH circulante faibles voir inférieurs au seuil de sensibilité des dosages. D'ailleurs La Marca et al (16,17) observe une corrélation entre l'AMH sérique et l'IMC significative négative chez des femmes témoins, mais qui semble être secondaire à une relation plus forte entre l'âge et l'IMC et entre l'âge et l'AMH sérique ; d'où la nécessité de réaliser des études avec élimination du potentiel biais de l'âge.

Notre étude rapporte des résultats semblables chez les femmes SOPK à ceux de l'étude de Cui et al (10), à savoir une corrélation négative avec un coefficient de corrélation r faible à $-0,148$. Contrairement aux études précédentes, Cui et al présente une population de femmes avec un SOPK avec un gros effectif (304 femmes avec un SOPK). Par contre, dans cette étude, il est également rapporté une corrélation significative négative très faible avec un coefficient de

corrélation r à $-0,064$ chez les femmes témoins ; relation que nous ne retrouvons pas dans notre étude. L'effectif des femmes témoins de leur population étudiée est certes très important ($n=1896$) mais il comprend des femmes allant de 20 à 47 ans donc plus âgées, pouvant induire un potentiel biais. De plus, leur étude a été réalisée sur une population de femmes chinoises présentant probablement un phénotype clinique différent de notre population. Nous pouvons donc nous poser ici la question du rôle des différences ethniques sur le taux d'AMH sérique.

Enfin, nos résultats sont identiques à ceux rapportés par une étude récente de Leonie Van Houten et al (thèse de sciences non publiée à l'heure actuelle) réalisée sur un important effectif ($n=522$ soit similaire à notre effectif) de femmes caucasiennes avec un SOPK. Cette étude montre que les taux d'AMH circulante sont corrélés négativement aux paramètres métaboliques, avec une représentation majoritaire de l'IMC. La relation entre l'IMC et l'AMH sérique est significative négative avec un coefficient de corrélation faible r à $-0,219$, proche de nos propres résultats.

b) Force et faiblesse de l'étude.

Notre étude a été réalisée sur un gros effectif avec la comparaison de trois groupes. Il s'agit avec l'étude de Leonie Van Houten et al, de la plus grosse cohorte de femmes atteintes d'un SOPK dans la littérature sur laquelle a été analysé l'impact des facteurs métaboliques sur le taux d'AMH sérique.

Dans notre étude, nous avons éliminé le biais de l'âge par le choix de notre population, à savoir par l'exclusion des femmes de moins de 18 ans et de plus de 35 ans. En effet, l'objectif est de savoir s'il existe une influence de l'IMC sur l'AMH circulante pour pouvoir interpréter correctement le taux d'AMH sérique chez les femmes. En Médecine de la Reproduction, l'implication clinique principale de l'AMH est sur une population de femmes jeunes de 18 à 42 ans avec une grande majorité de femmes de moins de 40 ans. ; d'où la nécessité d'éliminer l'âge qui est un potentiel facteur de confusion.

Néanmoins notre population avec un SOPK s'est avérée être significativement plus jeune que les deux autres groupes. Cependant, l'absence de corrélation significative entre l'âge et l'IMC au sein de chaque groupe indique que cette différence d'âge ne représente pas un biais pour nos résultats.

c) En pratique clinique.

Notre étude a rapporté un lien significatif mais faible entre l'AMH sérique et les facteurs métaboliques, au sein de la population de femmes avec un SOPK. Nous pensons donc qu'en pratique clinique, il n'est pas nécessaire d'établir un seuil différent selon l'IMC des femmes et qu'il n'est pas utile d'établir des normes différentes pour les femmes obèses ou non obèses dans la prise en charge de l'infertilité.

d) Explications sur le lien entre l'AMH sérique et l'IMC : hypothèses physiopathologiques.

Notre étude n'a pas été élaborée pour répondre à la question du mécanisme physiopathologique de l'impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH, mais certains auteurs ont émis des hypothèses.

Les variations du taux d'AMH circulante chez les femmes avec un SOPK sont probablement liées majoritairement à des anomalies des gonadotrophines et des stéroïdes et secondairement à une obésité ou à des facteurs métaboliques (29).

Tout d'abord, la diminution du taux d'AMH sérique n'est pas le reflet d'une réserve ovarienne diminuée secondairement à l'obésité. En effet, dans son étude, Su et al (28) rapporte qu'à CFA égal, il existe une corrélation négative entre l'IMC et l'AMH circulante ; suggérant que la diminution de l'AMH est liée à des raisons physiopathologiques chez les femmes obèses et non à une baisse de la réserve ovarienne. Leonie Van Houten et al (étude non publiée à l'heure actuelle) démontre dans son étude récente sur la relation entre l'AMH circulante et les facteurs métaboliques chez les femmes avec un SOPK, que les femmes

présentant un syndrome métabolique ont un taux d'AMH sérique diminué en comparaison aux femmes sans syndrome métabolique. Cependant, dans cette étude le CFA ne varie pas entre les femmes avec et celles sans syndrome métabolique. Ces résultats suggèrent donc que l'existence d'un syndrome métabolique est responsable d'une diminution de la production d'AMH sans affecter le CFA. La variance de l'AMH sérique chez les femmes avec un SOPK n'est donc pas uniquement due au nombre de follicules, mais également aux propriétés intrinsèques des CG.

Un effet négatif de l'IMC sur le taux sérique d'AMH pourrait être le reflet d'une altération du métabolisme hormonal chez les femmes obèses (altération de la production d'hormone ovarienne, de la clairance ou de l'élimination, de la séquestration ou du stockage et/ou du transport des hormones) mais aussi le reflet d'un dysfonctionnement folliculaire. Cette dernière hypothèse est soutenue par le fait que les femmes obèses présentent plus de cycles anovulatoires, de troubles du cycle, de taux de gonadotrophines bas et de taux de progestéronémie bas que les femmes non obèses (30). De plus, tout facteur, tel que l'obésité, ayant un effet néfaste sur les fonctions des CG, peut perturber la production de l'AMH, marqueur de l'activité de ces cellules. Ainsi, un effet négatif de l'IMC sur le taux sérique d'AMH pourrait être le reflet des facteurs métaboliques sur les fonctions des CG (12). Mais le mécanisme n'est actuellement pas totalement élucidé.

L'obésité affecte également les fonctions des adipocytes menant à des modifications du taux des adipokines, avec une diminution du taux sérique de l'adiponectine et une augmentation du taux sérique de la leptine (31).

L'effet central de la leptine sur la sécrétion de GnRH est déjà bien connu. Dans la littérature, il a été suggéré que les adipokines affectent également directement la fonction ovarienne (31). Chez les rongeurs, les études rapportent une diminution de la croissance folliculaire et du taux d'ovulation secondaire à l'administration de leptine (32). Chez les femmes témoins, dans les cultures de CG et de cellules de la thèque, la leptine antagonise la stéroïdogénèse induite par l'Insuline-like Growth Factor 1 (IGF1) (31). Il a aussi été rapporté récemment que dans les CG lutéinisées des femmes infertiles non SOPK, la leptine diminue l'expression de l'AMH (33). Bien que ces résultats nécessitent d'être confirmés, ils suggèrent que l'obésité affecte le taux d'AMH via notamment une augmentation du taux sérique de la leptine.

Plusieurs hypothèses ont donc actuellement été avancées pour expliquer le mécanisme physiopathologique de l'impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique d'AMH,

mais elles restent à confirmer par la réalisation de nouvelles études.

Conclusion

Au sein de notre population étudiée, il existe une corrélation négative entre le taux d'AMH sérique et le statut métabolique des femmes, uniquement chez les patientes présentant un SOPK. Mais cette relation est faible. L'effet du statut métabolique sur l'AMH circulante reste donc négligeable. En pratique clinique, il n'est donc pas utile de tenir compte de l'IMC dans l'interprétation du taux sérique d'AMH et donc d'établir des normes différentes selon l'IMC des femmes dans la prise en charge de l'infertilité. La variance de l'AMH sérique chez les femmes avec un SOPK est probablement liée majoritairement à des anomalies des gonadotrophines et des stéroïdes et secondairement à des facteurs métaboliques dont l'IMC. Des études restent nécessaires pour expliquer le mécanisme physiopathologique expliquant la corrélation bien que faible entre les facteurs métaboliques et l'AMH.

Bibliographie

1. 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.* 2003 ; 88(12):5957–62.
2. 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.* 2004 ; 89(1):318–23.
3. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-Müllerian 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.* 2008 ; 93(11):4456–61.
4. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int J Endocrinol.* 2013 ; 2013:959487.
5. Clemente N di, Seroka A, Sonigo C, Pierre A, Taieb J, Grynberg M. Anti-müllerian hormone : advances on its regulation and biological effects in women. *mt / Médecine de la Reproduction Gynécologie Endocrinologie.* 2014 ; 16(1):3–15.
6. 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.* 2014 ; 20(5):804.
7. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC-L, Strauss JF. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril.* 2007 ; 87(1):101–6.
8. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause.* 2005 ; 12(5):559–66.
9. 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.* 2009 ; 296(2):E238–243.
10. Cui Y, Shi Y, Cui L, Han T, Gao X, Chen Z-J. Age-specific serum antimüllerian hormone levels in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2014 ; 102(1):230–236.e2.
11. Lin Y-H, Chiu W-C, Wu C-H, Tzeng C-R, Hsu C-S, Hsu M-I. Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011 ; 96(1):230–5.
12. Chen M-J, Yang W-S, Chen C-L, Wu M-Y, Yang Y-S, Ho H-N. The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008 ; 23(4):952–7.
13. Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimüllerian hormone and obesity : insights in oral contraceptive users. *Contraception.* 2010 ; 81(3):245–8.
14. Van Dorp W, Blijdorp K, Laven JSE, Pieters R, Visser JA, van der Lely AJ, et al. Decreased ovarian function is associated with obesity in very long-term female survivors of childhood cancer. *Eur J Endocrinol.* 2013 ; 168(6):905–12.
15. Buyuk E, Seifer DB, Illions E, Grazi RV, Lieman H. Elevated body mass index is associated with lower serum anti-müllerian hormone levels in infertile women with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2011 ; 95(7):2364–8.

16. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, et al. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(4):463–9.
17. La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 ; 163(2):180–4.
18. 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*. 2009 ; 24(11):2917–23.
19. Skałba P, Cygal A, Madej P, Dąbkowska-Huó A, Sikora J, Martirosian G, et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 ; 158(2):254–9.
20. Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 ; 32(7):687–90.
21. Leonie Van Houten, Kevenaar, Louwers, Van Dorp, Themmen, Laven et al. Anti-müllerian hormone serum levels are negatively associated with risk factors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. Issue d'une thèse de sciences de l'université Erasmus de Rotterdam, non publiée à l'heure actuelle.
22. 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*. 2004 ; 19(1):41–7.
23. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, Catteau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 ; 95(9):4399–405.
24. Catteau-Jonard S, Dewailly D. L'hormone anti-müllérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. *mt / Médecine de la Reproduction Gynécologie Endocrinologie*. 2014 ; 16(1):21–8.
25. Pigny P. Le dosage plasmatique de l'hormone anti-müllérienne : où en est-on en 2013 ? *mt / Médecine de la Reproduction Gynécologie Endocrinologie*. 2014 ; 16(1):16–20.
26. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2005 ; 20(10):2893–8.
27. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, van Disseldorp J, van Dulmen-den Broeder E, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012 ; 24(6):664–9.
28. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause*. 2008 ; 15(5):857–61.
29. Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. The effect of weight loss on anti-Müllerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. *Hum Reprod*. 2009 ; 24(8):1976–81.
30. Santoro N, Lasley B, McConnell D, Allsworth J, Crawford S, Gold EB, et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 ; 89(6):2622–31.
31. Comminos AN, Jayasena CN, Dhillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod*. 2014 ; 20(2):153–74.
32. Swain JE, Dunn RL, McConnell D, Gonzalez-Martinez J, Smith GD. Direct effects of leptin on mouse reproductive function : regulation of follicular, oocyte, and embryo development. *Biol Reprod*. 2004 ; 71(5):1446–52.
33. 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*. 2013 ; 28(6):1661–9.

NOM : LEFEBVRE

PRÉNOM : Tiphaine

Titre de thèse:

L'impact des facteurs métaboliques sur le taux sérique de l'hormone anti-müllérienne (AMH) chez les femmes normales ou avec ovaires polykystiques.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION :

Il a été rapporté dans la littérature une corrélation négative entre l'hormone anti-müllérienne (AMH) circulante et l'indice de masse corporelle (IMC) mais ces résultats sont très controversés et de nombreuses études présentent d'importants biais. L'objectif de notre étude est d'étudier la relation entre le taux d'AMH sérique et l'IMC chez des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et des femmes asymptomatiques avec ou sans ovaires polykystiques (OPK).

MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective sur 866 femmes de 18 à 35 ans ayant consulté dans le service de gynécologie endocrinienne du CHRU de Lille entre 2009 et 2014. Ont été incluses : 137 femmes témoins, 175 femmes asymptomatiques avec OPK et 554 femmes avec SOPK.

RÉSULTATS :

En analyse bivariée simple, aucune corrélation significative entre l'IMC et l'AMH circulante n'est apparue dans les groupes témoins et OPK asymptomatiques ; contrairement au groupe SOPK où nous avons retrouvé une relation significative mais faible ($r=-0,177$). Dans ce dernier groupe, l'analyse en régression multiple a proposé un modèle avec 5 variables expliquant 45,5% de la variance de l'AMH. L'IMC, arrivant en troisième position, n'apportait que 1,4% de la variance totale de l'AMH circulante.

DISCUSSION :

Notre étude a confirmé que l'impact négatif de l'obésité sur le taux d'AMH sérique est significatif mais uniquement chez les femmes avec un SOPK et cette corrélation est faible, en accord avec les études récentes. Nous pensons donc qu'il est inutile d'établir des normes différentes d'AMH sérique pour les femmes obèses par rapport aux femmes non obèses.

MOTS-CLÉS

Hormone Anti-Müllérienne (AMH) - Obésité - Indice de Masse Corporelle (IMC) - Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) - Ovaires Polykystiques (OPK)