

LES NOUVEAUX CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DES OVAIRES POLYMICROKYSTIQUES

par **Didier DEWAILLY** ⁽¹⁾, **Héloïse GRONIER** ⁽¹⁾, **Edouard PONCELET** ⁽²⁾,
Geoffroy ROBIN ⁽¹⁾, **Maryse LEROY** ⁽¹⁾, **Pascal PIGNY** ⁽³⁾, **Alain DUHAMEL** ⁽⁴⁾
et **Sophie CATTEAU-JONARD** ⁽¹⁾ (Lille)

■ L'aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques (OPMK) est actuellement utilisé
■ pour les classifications diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques
■ (SOPMK). Toutefois, la valeur seuil pour définir l'excès folliculaire, à savoir douze folli-
■ cules < à 10 mm par ovaire, n'est plus valide du fait de l'évolution technologique. Dans
■ une étude récente, nous avons donc revu les seuils pour le comptage folliculaire antral
■ (CFA) et pour le taux plasmatique d'hormone anti-müllérienne (AMH), remplaçant
■ possible du CFA pour la définition de l'OPMK. Par l'analyse statistique des clusters,
■ utilisant une série de variables (androgènes, LH, FSH, AMH, CFA et volume ovarien)
■ sans aucun seuil déterminé à l'avance, nous avons été capable de distinguer au sein du
■ groupe contrôle une population incluant les femmes asymptomatiques avec OPMK.
■ Après exclusion de ces dernières, l'analyse par courbe ROC a permis de définir un seuil
■ optimal pour le CFA à 19 avec une aire sous la courbe à 0,949, une sensibilité à 81 % et
■ une spécificité à 92 %. Pour l'AMH, le seuil optimal était à 35 pmol/l (5 ng/ml) avec une
■ surface sur la courbe à 0,973, une sensibilité à 92 % et une spécificité à 97 %. En conclu-
■ sion, pour la définition de l'OPMK, le seuil actuellement utilisé pour le CFA (> 12) n'est
■ plus valable. Un taux plasmatique d'AMH > 35 pmol/l (5 ng/ml) apparaît plus sensible
■ et plus spécifique qu'un CFA > 19. Le dosage de l'AMH mériterait donc d'être inclus
■ dans les classifications actuelles du SOPMK.

Mots-clé : syndrome des ovaires polymicrokystiques, hormone anti-müllérienne, follicule ovarien, échographie, diagnostic.

ÉTAT DE LA QUESTION

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) correspond à la plus fréquente des endocrinopathies, touchant près de 10 % des femmes en âge de procréer (1). La prévalence du SOPMK varie selon la définition utilisée et selon la population de référence (2, 3, 4).

Les signes du SOPMK sont l'hyperandrogénie (HA) et l'oligoanovulation. Les anomalies métaboliques fréquemment associées à ce syndrome (obésité, insulino-résistance, hyperinsulinisme, dyslipidémie) ne sont pas incluses dans la définition du syndrome car il n'est toujours pas clair qu'elles soient intrinsèques à la maladie (5). Les classifications actuelles (6, 7) incluent l'HA, l'oligoanovulation et l'aspect morphologique d'ovaires polymicrokystiques (OPMK) à l'échographie. Pour certains, l'HA est un critère nécessaire à la définition du SOPMK (6) mais ce point reste controversé. En permettant le diagnostic avec seulement deux critères sur trois (HA, oligoanovulation, OPMK), la classification de Rotterdam permet d'inclure des patientes sans HA évidente (8), ce qui est discuté (9, 10).

Nous avons récemment rapporté que cette controverse n'est en fait qu'apparente car la présence d'OPMK (principalement définie par un excès de follicules ovariens < 10 mm à l'échographie) se révèle être en elle-même un signe d'HA (11). Nous avons fait la même constatation au sujet de l'élévation du taux plasmatique d'hormone anti-müllérienne (AMH) (11), peptide produit par les cellules de la granulosa dont le taux plasmatique est étroitement corrélé à l'excès du nombre de follicules chez les patientes avec SOPMK (12, 13, 14). Nous avons donc proposé une classification simplifiée pour le diagnostic du SOPMK : l'association oligoanovulation et HA suffit, à condition que les autres étiologies d'HA et/ou d'oligoanovulation aient été exclues. Quand l'un de ces deux critères est absent, le comptage folliculaire antral (CFA) ou l'AMH peuvent être utilisés en remplacement de l'HA ou de l'oligoanovulation (11) (tableau 1).

Tableau 1.

OLIGO-ANOVLATION	HA clinique et/ou biologique	CFA>19 et/ou AMH sérique > 35 pMol/l (5 ng/ml)	Diagnostic
+	+	(+/-)**	SOPMK
+	-	+	SOPMK
-	+	+	SOPMK
-	-	+	femme normale avec OPMK**
+	-	-	anovulation idiopathique
-	+	-	hyperandrogénie idiopathique

* : non indispensable pour le diagnostic ;

** : prendre en compte le risque d'hyperstimulation ovarienne.

En pratique, cette classification ne peut être utilisée que si nous disposons de seuils spécifiques pour l'AMH et le CFA, au-delà desquels ces deux paramètres peuvent être considérés comme des marqueurs d'OPMK. Des valeurs seuils ont été proposées antérieurement (14, 15) mais leur validité est maintenant remise en question depuis les récentes évolutions technologiques. Par exemple, quand sont utilisés les nouveaux équipements échographiques, l'utilisation du seuil pour le CFA proposé en 2003 (15) (12 follicules par ovaire) entraîne une augmentation importante mais en fait artificielle de la prévalence de l'OPMK dans les populations normales, en particulier chez les femmes âgées de moins de 30 ans (17, 18, 19). Cela a conduit certains auteurs à conclure récemment que l'aspect d'OPMK n'a aucune signification pathologique (18) tandis que d'autres ont recommandé de revoir le seuil du CFA (19).

Il est en effet urgent de revoir ces marqueurs mais établir des seuils pour définir l'OPMK est particulièrement difficile. Cela est principalement dû à la forte prévalence de femmes asymptomatiques avec OPMK à l'échographie dans la population générale (10 à 30 % selon l'équipement et selon la définition utilisée) (in 18). Dans beaucoup d'études, ces femmes ont été incluses dans les groupes contrôles, ce qui limite la puissance de certaines procédures statistiques telles que la courbe ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) (20), utilisée pour appréhender la sensibilité et la spécificité des marqueurs de l'OPMK.

NOS RÉSULTATS RÉCENTS

Dans un récent travail (21), nous avons réussi à contourner cette difficulté en utilisant l'analyse par clusters (22). Nous avons utilisé de façon rétrospective les données cliniques, hormonales et échographiques recueillies entre 2008 et 2010 chez 240 patientes qui nous avaient été adressées pour exploration d'une HA, d'un trouble du cycle et/ou d'une

infécondité secondaire à un problème masculin et/ou des anomalies tubaires. Les patientes avec infécondité inexplicée ou endométriose ont été exclues. Les autres critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans, la suspicion d'une diminution de réserve ovarienne définie par une FSH >12 UI/l, l'hyperprolactinémie ou l'existence d'un déficit en 21-hydroxylase dans sa forme non classique. Les causes tumorales d'hyperandrogénie ont également été exclues ainsi que les anovulations hypothalamiques fonctionnelles. Pour chaque patiente, l'échographie fut réalisée avec un appareil de dernière génération (VOLUSON E8 Expert, General Electric), selon notre procédure habituelle (16). La méthodologie statistique s'est appuyée principalement sur l'analyse par clusters qui permet de reconnaître des sous-groupes dans une population hétérogène, de façon non subjective et non définie *a priori* (22). Nous avons ensuite utilisé la méthode ROC (20) pour analyser la performance diagnostique d'un paramètre donné. L'analyse des données de la courbe ROC permet de choisir le seuil optimal donnant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité.

Les 240 patientes ont été réparties en trois groupes selon leurs symptômes : le groupe 1 « non-SOPMK » (n = 105) incluait des femmes sans HA clinique ou biologique et avec cycles réguliers, le groupe 2 « SOPMK présumé » (n = 73) incluait les femmes avec seulement HA ou seulement oligoanovulation et le groupe 3 (n = 62) incluait des femmes avec HA et oligoanovulation, soit des femmes avec un authentique SOPMK selon les classifications actuelles. Les données échographiques n'ont pas été utilisées pour cette classification.

Après soumission du groupe 1 à l'analyse par clusters, utilisant la testostérone, l'androsténone, la LH, l'AMH et le CFA comme variables classantes, deux sous-groupes se sont individualisés, comprenant respectivement 66 et 39 femmes. Les paramètres les plus pertinents pour ce regroupement ont été l'AMH et le CFA, sans aucun seuil pré-défini. Dans le groupe 1B, les valeurs individuelles de ces deux paramètres étaient nettement plus élevées que dans le groupe 1A, ainsi que les valeurs individuelles du volume ovarien. En revanche, les taux des androgènes et de LH étaient similaires. Les caractéristiques du groupe 1B permettent de supposer qu'il représente un groupe de femmes avec OPMK asymptomatique. Dès lors, ces femmes ont été exclues du groupe contrôle et seul le groupe 1A fut testé contre le groupe 3 par la méthode ROC.

Tableau 2. – **Etablissement des seuils à partir des données de la courbe ROC.**

En gras, meilleur compromis entre sensibilité et spécificité.

	<i>surface sous la courbe ROC [95 % CI]</i>	<i>seuil</i>	<i>Sensibilité (%)</i>	<i>Spécificité (%)</i>
Nombre de follicules <10 mm	0,949 [0,915-0,982]	17	87	83
		19	81	92
		21	78	92
Volume Ovarien	0,923 [0,874-0,973]	7 ml	87	89
		8 ml	75	92
		9 ml	63	95
		10 ml	50	99,5
AMH sérique	0,973 [0,947-0,998]	30 pmol/l	92	82
		35 pmol/l	92	97
		40 pmol/l	85	100

Comme l'indique le tableau 2, les aires sous la courbe ROC ont des valeurs très satisfaisantes, permettant d'obtenir un bon compromis entre sensibilité et spécificité, tant pour le CFA que pour l'AMH. Le meilleur compromis est obtenu avec une valeur-seuil de CFA à 19 et une valeur seuil d'AMH à 35 pmol/l. Avec chacun de ces deux seuils, la prévalence d'OPMK dans le groupe 2 est soit de 59 %, soit de 78 %, respectivement.

DISCUSSION

Ainsi, l'analyse par clusters permet de reconnaître et d'isoler un sous-groupe de femmes avec OPMK asymptomatique. La similitude des valeurs moyennes de CFA et d'AMH de ce groupe avec celle du groupe 2 indique que les femmes appartenant à ce sous-groupe ne constituent pas une variante de la normale mais présentent réellement un état de SOPMK latent, contrairement à ce que d'autres prétendent (18).

Une fois ce sous-groupe exclu du groupe contrôle, la séparation entre femmes avec ovaires normaux et femmes avec SOPMK devient beaucoup plus nette, permettant d'avoir des seuils avec très bonne performance diagnostique. Pour le comptage folliculaire, avec notre matériel, le seuil se situe à 19, soit une valeur nettement plus élevée que le seuil proposé antérieurement en 2003 (7, 15). D'autres auteurs avaient proposé antérieurement un seuil à 20, sur une très petite population, en échographie 3D (23). Cette évolution du seuil n'est pas imputable à la technique 3D puisque nous l'avons observée dans notre expérience en échographie 2D et que d'autres ont montré que les résultats du comptage folliculaire sont superposables en échographie 2D ou 3D (24). Le relèvement du seuil s'explique en fait par le comptage d'un plus grand nombre de petites images inférieures à 2 mm. Il pourrait être objecté que ces petites images sont des artéfacts ou des coupes vasculaires. Nous pensons qu'il s'agit en fait d'authentiques follicules car le comptage folliculaire incluant ces petites images est étroitement corrélé au taux plasmatique d'AMH avec un coefficient de corrélation plus fort qu'il ne l'était auparavant quand seules les images > 2 mm étaient prises en compte (21). Cette constatation est en accord avec les données immunohistochimiques indiquant que l'expression d'AMH au sein des cellules de la granulosa est maximale dans les follicules antraux de 1 à 4 mm (25).

Nos résultats indiquent que l'AMH est un marqueur plus sensible et plus spécifique de la présence d'OPMK que le comptage folliculaire. Le seuil optimal nous paraît devoir être placé à 35 pmol/l (5 ng/ml), soit une valeur plus basse que celle que nous avons publiée antérieurement (14). Cette évolution s'explique par une meilleure définition du groupe contrôle grâce à l'analyse par clusters.

CONCLUSION

Le seuil à 12 follicules par ovaire proposé antérieurement à la Conférence de Rotterdam doit être considéré comme obsolète. Il convient toutefois d'insister sur le fait que notre étude a utilisé un appareil très sensible et que l'extrapolation de ce seuil à d'autres machines peut poser problème. En revanche, il existe moins de variabilité d'un centre à l'autre en ce qui concerne le dosage de l'AMH, bien qu'il existe actuellement deux techniques de dosage dont les résultats ne sont pas totalement superposables (26). Il n'empêche que l'avènement du dosage de l'AMH plasmatique représente une avancée majeure en Endocrinologie Clinique de la Reproduction. Un taux élevé d'AMH est un excellent marqueur d'OPMK, palliant l'insuffisance et/ou l'imprécision de l'échographie ovarienne lorsqu'elle est mal maîtrisée. Le seuil que nous proposons (35 pmol/l soit 5 ng/ml) demande toutefois à être validé par d'autres équipes avant d'en élargir son utilisation.

(1) Service de Gynécologie Endocrinienne
et de Médecine de la Reproduction,
Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille

(2) Service de Radiologie,
Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille

(3) Laboratoire de Biochimie et Hormonologie,
CHRU de Lille

(4) Unité de Biostatistiques, EA2694,
Université Lille Nord de France

Adresse pour la correspondance : e-mail : didier.dewailly@chru-lille.fr

THE NEW DIAGNOSTIC CRITERIA
FOR THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

by **Didier DEWAILLY** ⁽¹⁾, **Héloïse GRONIER** ⁽¹⁾, **Edouard PONCELET** ⁽²⁾,
Geoffroy ROBIN ⁽¹⁾, **Maryse LEROY** ⁽¹⁾, **Pascal PIGNY** ⁽³⁾,
Alain DUHAMEL ⁽⁴⁾ and **Sophie CATTEAU-JONARD** ⁽¹⁾ (Lille, France)

(1) Service de Gynécologie Endocrinienne et de Médecine de la Reproduction, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille - (2) Service de Radiologie ; Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille - (3) Laboratoire de Biochimie et Hormonologie, CHRU de Lille - (4) Unité de Biostatistiques, EA2694, Université Lille Nord de France

ABSTRACT

Polycystic Ovarian Morphology at ultrasound (PCOM) is currently used in the diagnostic classifications for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). However, the previously proposed threshold value of 12 for the excessive number of follicle per ovary (FN) is no longer appropriate because of current technological developments. In a recent study, we have revisited the thresholds for FN and for the serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) level (a possible surrogate for FN) for the definition of PCOM. By cluster analysis using a set of variables (androgens, LH, FSH, AMH, FN and ovarian volume - OV) without any pre-determined threshold, we have been able to distinguish among our control group a non-PCOM non-PCOS subgroup from a PCOM non-PCOS subgroup, i.e. asymptomatic women with PCOM. After exclusion of this last subgroup, the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis yielded an area under the curve (AUC) of 0.949 for FN and the best compromise between sensitivity (Se) (81 %) and specificity (Spe) (92 %) was obtained with a threshold value of 19. For serum AMH, the AUC was 0.973. A Se of 92 % and a Spe of 97 % were obtained with a threshold value of 35 pmol/l (5 ng/ml). In conclusion, for the definition of PCOM, the former threshold for FN (> 12) is no longer valid. A serum AMH > 35 pmol/l (5 ng/ml) appears more sensitive and specific than a FN > 19 and should be therefore included in the current diagnostic classifications for PCOS.

Key words : polycystic ovary syndrome, anti-müllerian hormone, ovarian follicle, ultrasonography, diagnosis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Norman R.J., D. Dewailly, R.S. Legro et al. : Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007, **370** : 685-697.
- 2. Azziz R., K.S. Woods, Reyna et al. : The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 2745-2749.
- 3. Diamanti-Kandarakis E., C.R. Kouli, A.T. Bergiele et al. : A Survey of the Polycystic Ovary Syndrome in the Greek Island of Lesbos : Hormonal and Metabolic Profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 4006-4011.
- 4. Asuncion M., R.M. Calvo, S.L. San Millan et al. : A Prospective Study of the Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 2434-2438.
- 5. Moran L., H. Teede : Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2009, **15** : 477-488.
- 6. Azziz R., E. Carmina, D. Dewailly et al. : Position statement : criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome : an Androgen Excess

Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 4237-4245. – **7. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group** : Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004, **19** : 41-47 – **8. Dewailly D., S. Catteau-Jonard, A.C. Reyss et al.** : Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3922-3927. – **9. Azziz R.** : Controversy in clinical endocrinology : diagnosis of polycystic ovarian syndrome : the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 781-785. – **10. Franks S.** : Controversy in clinical endocrinology : diagnosis of polycystic ovarian syndrome : in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 786-789. – **11. Dewailly D., P. Pigny, B. Soudan et al.** : Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome : the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 4399-4405. – **12. Pigny P., E. Merlen, Y. Robert et al.** : Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome : relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 5957-5962. – **13. Laven J.S., A.G. Mulders, J.A. Visser et al.** : Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 318-323. – **14. Pigny P., S. Jonard, Y. Robert et al.** : Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 941-945. – **15. Balen A. H., J.S. Laven S.L. Tan, D. Dewailly** : Ultrasound assessment of the polycystic ovary : international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003, **9** : 505-514. – **16. Catteau-Jonard S., P. Pigny, A.C. Reyss et al.** : Changes in serum anti-mullerian hormone level during low-dose recombinant follicular-stimulating hormone therapy for anovulation in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 4138-4143. – **17. Duijkers I.J., C. Klipping** : Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria, are found to be very common in young healthy women. *Gynecol Endocrinol* 2009, **26** : 152-160. – **18. Johnstone E.B., M.P. Rosen, R. Neril et al.** : The Polycystic Ovary Post-Rotterdam : A Common, Age-Dependent Finding in Ovulatory Women without Metabolic Significance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 4965-4972. – **19. Kristensen S.L., C.H. Ramlau-Hansen, E. Ernst et al.** : A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries : is a revision of the Rotterdam criteria needed? *Hum Reprod* 2010, **25** : 3117-3122. – **20. Zweig M.H., G. Campbell** : Receiver-operating characteristic (ROC) plots : a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993, **39** : 561-577. – **21. Dewailly D., H. Gronier, E. Poncelet 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, in press. – **22. Hartigan J.A.** : Statistical Theory in Clustering. *J Classif* 1985, **2** : 63-76. – **23. Allemand M.C., I.S. Tummon, J.L. Phy et al.** : Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 2006, **85** : 214-219. – **24. Jayaprasakan K., N. Hilwah, N.R. Kendall et al.** : Does 3D ultrasound offer any advantage in the pretreatment assessment of ovarian reserve and prediction of outcome after assisted reproduction treatment? *Human Reproduction* 2007, **22** : 1932-1941. – **25. Weenen C., J.S. Laven, A.R. Von Bergh et al.** : Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary : potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004, **10** : 77-83. – **26. Kumar A, B. Kalra, A. Patel et al.** : Development of a second generation anti-Mullerian hormone (AMH) ELISA. *J Immunol Methods* 2010, **362** : 51-59.