

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2552

Le syndrome des ovaires polykystiques chez les adolescentes obèses

Etudiant

Adelina Ameti

Tuteur

Prof. Nelly Pitteloud

Dpt Endocrinologie - Diabétologie, CHUV

Co-tuteur

Dr. Eglantine Elowe-Gruau

Dpt Endocrinologie, Diabétologie et Obésité pédiatrique, HEL

Expert

Dr. Saira-Christine Renteria

Dpt de Gynécologie - Obstétrique, CHUV et UMSA

Lausanne, décembre 2015

Abstract

Introduction : Le syndrome des ovaires polykystiques (polycystic ovarian syndrome, PCOS) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer avec une prévalence estimée à plus de 8 % (1). Il s'agit d'une entité clinique et paraclinique hétérogène, de physiopathologie mal connue, et pour laquelle il n'existe actuellement pas de définition universelle. Il est associé à une prévalence plus élevée de troubles métaboliques.

Objectifs : Le but de cette étude est d'étudier la prévalence du PCOS chez les adolescentes obèses suivies à la consultation d'obésité au sein de la Division d'Endocrinologie Diabétologie et Obésité Pédiatrique (DEDOP) de l'Hôpital de l'Enfance à Lausanne et de caractériser les profils cliniques, endocriniens et métaboliques au sein de cette population.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle prospective. Nous avons inclus 21 patientes obèses âgées de 11 ans à 17 ans, adressées au DEDOP pour prise en charge d'une obésité. Ont été incluses les patientes avec BMI > 2SDS, et à partir de l'âge de la ménarche/ou avec aménorrhée primaire. Les patientes présentant une hyperprolactinémie, une hypothyroïdie, une hyperplasie congénitale des surrénales de forme tardive, une grossesse, ou toute autre cause d'hyperandrogénie, telle qu'une tumeur d'origine ovarienne ou surrénalienne sécrétant des androgènes ont été exclues de cette étude.

Résultats : La prévalence du PCOS parmi les adolescentes obèses est de 43% dans notre étude. Les patientes avec PCOS comparées aux contrôles obèses non-PCOS présentent de façon significative un cholestérol total plus élevé. Notre étude ne montre pas de différence significative entre ces 2 groupes concernant la prévalence de prédiabète ou de diabète de type 2, mais une tendance à un indice HOMA-IR plus élevé dans le groupe PCOS. Les valeurs de la LH, l'inhibine B, l'AMH, la testostérone totale et l'androstènedione sont significativement plus élevées dans le groupe de PCOS. La densité minérale osseuse au niveau de la colonne lombaire est significativement plus faible chez les PCOS.

Discussion : La prévalence de PCOS, estimée dans la littérature à 10% parmi les femmes en âge de procréer, en se basant sur les critères de l'AES, les mêmes qu'utilisés dans notre étude, est de 43% dans la population d'adolescentes obèses étudiées. Elle est ainsi plus élevée parmi les adolescentes obèses, ce qui rejoint les données préexistantes de la littérature. De plus, la prévalence de PCOS est également probablement sous-estimée dans cette étude. En effet, 33% des participantes présentaient une hyperandrogénie idiopathique. Il est ainsi probable que certaines d'entre elles présentaient un aspect échographique d'ovaires polykystiques, qui n'aurait pas été détecté en raison d'une perte de sensibilité (associée à la voie transabdominale dans le contexte d'obésité). Cette étude montre une tendance à la résistance à l'insuline et à l'hypercholestérolémie. L'augmentation de prévalence des autres troubles métaboliques n'a pas pu être mise en évidence dans ce travail, bien qu'il soit retrouvé dans la littérature. Une des limites de cette étude est la petite taille de l'échantillon, qui ne nous permet pas d'obtenir plus de résultats significatifs, notamment en ce qui concerne les troubles métaboliques. Ceci nous incite à poursuivre cette étude, afin d'augmenter la taille de l'échantillon.

Conclusion : Le PCOS chez les adolescentes obèses est donc une pathologie extrêmement fréquente, qu'il convient de rechercher activement afin de leur proposer une prise en charge appropriée.

Mots-clés : syndrome des ovaires polykystiques, obésité, hyperandrogénie

Table des matières

Remerciements	1
Liste des abréviations	1
1. Introduction	2
1.1 Pathogenèse	2
1.1.1 Défaut au niveau de la stéroïdogénèse	2
1.1.2 Effets sur l'axe gonadotrope	4
1.1.3 Hyperinsulinémie et PCOS	5
1.1.4 Rôle de l'AMH et PCOS	5
1.1.5 Rôle de l'obésité et PCOS	6
1.2 Critères diagnostiques et tableau clinique	6
1.3 Diagnostic à l'adolescence	8
1.4 Troubles métaboliques et cardiovasculaires	8
1.5 Infertilité et cancers gynécologiques	8
1.6 Prise en charge thérapeutique	9
1.6.1 Prise en charge hygiéno-diététique	9
1.6.2 Traitement médicamenteux (35)	9
2. Objectifs	10
3. Patients et Méthodes	11
3.1 Patientes	11
3.2 Méthodes	11
3.3 Analyses statistiques	13
4. Résultats	15
4.1 Prévalence du syndrome des ovaires polykystiques	16
4.2 Comparaison des caractéristiques cliniques et morphologiques dans les 2 groupes étudiés	17
4.3 Caractéristiques métaboliques	18
4.4 Caractéristiques hormonales	21
4.5 DXA- densitométrie osseuse	24
5. Discussion	26
Bibliographie	29

Remerciements

Par ces quelques mots, je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de mon travail de master :

- Prof. Nelly Pitteloud, ma tutrice que je remercie énormément pour m'avoir proposé ce sujet, pour tout le temps qu'elle m'a consacrée, pour ses conseils avisés, et ses corrections.
- Dr. Eglantine Elowe-Gruau, ma co-tutrice, que je remercie chaleureusement pour ses conseils, les corrections apportées à ce travail, le temps qu'elle y a consacré et enfin son soutien tout au long de ces deux années.
- Dr. Saira-Christine Renteria, experte de ce travail, que je remercie pour sa relecture du travail.
- Dr. Sara Santini, pour son aide précieuse dans la rédaction du protocole soumis à la Commission d'Éthique, et, dans l'utilisation de la base de données slims.
- Mme Silvia Pichard, pour la création de mes accès à Slims, et toute l'aide qu'elle m'a apportée pour la réalisation des étiquettes de nos participantes.
- Toute l'équipe médicale de la division d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique de l'hôpital de l'enfance pour avoir participé au recrutement des participantes à l'étude. Je tiens notamment à remercier la Dresse Gaël Vadnaï pour tout le temps qu'elle y a accordé.
- Le service informatique de l'UNIL pour m'avoir fourni une clé de licence pour SPSS, logiciel de statistique.
- Mon cousin, Ali Ameti, pour m'avoir appris à utiliser le programme Excel, et à effectuer les graphiques illustrant les données de ce travail.
- Mes parents et mes frères, que je remercie de tout cœur pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté depuis le début de mes études de médecine.

Liste des abréviations

- AMH (anti-Müllerian hormone): hormone anti-müllérienne
- BMI (body mass index) : indice de masse corporelle
- DHEA : déhydroépiandrostérone
- DHEAS: déhydroépiandrostérone sulfate
- DMO: densitométrie minérale osseuse
- DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry): Absorptiométrie biphotonique à rayons X
- FSH (Follicule Stimulating Hormone): hormone folliculo-stimulante
- GnRH (gonadotrophin releasing hormone): hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, ou gonadolibérine
- HTA: hypertension artérielle
- HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of insulin resistance): modèle HOMA permettant de quantifier la résistance à l'insuline
- LH (luteinizing hormone): hormone lutéinisante
- OGTT (Oral Glucose Tolerance Test): test d'hyperglycémie provoquée par voie orale
- PCOS (polycystic ovarian syndrome) : syndrome des ovaires polykystiques
- Ratio TT/T : ratio tour de taille sur taille
- RCIU : retard de croissance intra-utérine
- SDS (Standard Deviation Score): déviation standard
- SHBG (sex hormon binding globulin) : protéine de liaison aux hormones sexuelles
- US : ultrasonographie

1. Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (polycystic ovarian syndrome, PCOS) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer avec une prévalence estimée à plus de 8 % (1).

Il a été décrit pour la première fois en 1935 dans une publication de Stein et Leventhal, qui rapporte leurs observations sur 7 patientes présentant une aménorrhée, un hirsutisme, une obésité, et un aspect morphologique d'ovaires polykystiques (2). Le PCOS est alors défini comme une hyperandrogénie associée à des troubles du cycle menstruel.

Il s'agit d'une entité clinique et paraclinique hétérogène, de physiopathologie encore incomplètement connue, et pour laquelle il n'existe actuellement pas de définition universelle.

1.1 Pathogenèse

Le syndrome des ovaires polykystiques résulte de l'interaction entre une prédisposition génétique et l'environnement.

Il existe, en effet, une répartition en « cluster » familial, c'est-à-dire que la prévalence de ce syndrome est augmentée chez les femmes apparentées au premier degré à des patientes souffrant de PCOS (3). Une étude effectuée chez des jumelles a montré une concordance du PCOS élevée, d'environ 70 % chez les jumelles monozygotes, alors que la concordance chez les jumelles dizygotes était d'environ 40% (4). Il semblerait qu'il s'agisse d'une maladie de transmission complexe multigénique (5). Les gènes d'intérêt actuellement recherchés sont ceux impliqués dans la stéroïdogénèse au niveau des cellules de la thèque ovarienne, ceux régulant l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ainsi que les gènes impliqués dans la résistance à l'insuline (5).

Concernant les facteurs environnementaux, les études réalisées au cours de ces dernières années ont montré tout l'impact de la vie intra-utérine sur l'état de santé à l'âge adulte. En effet, l'environnement intra-utérin induit des modifications épigénétiques sur des gènes régulant à titre d'exemple l'insuline, ce qui influence le profil métabolique adulte (6). Quant au PCOS, le poids à la naissance a notamment un impact sur le développement du syndrome. La macrosomie, (définie par un poids supérieur à 4000g à terme) est associée à une fréquence plus élevée d'aspect échographique évocateur d'ovaires polykystiques (7). Et, un faible poids pour l'âge gestationnel à la naissance (défini par un poids inférieur à 2500g à terme), est associé au développement d'une hyperandrogénie (7). Les études d'Ibanez et al., montrent notamment une association entre un faible poids de naissance avec reprise de poids rapide dans la petite enfance (« catch up »), et la survenue à l'adolescence ou à l'âge adulte d'une résistance à l'insuline, d'une pubarche précoce (apparition de la pilosité pubienne sous influence des androgènes d'origine surrénalienne avant l'âge de 8 ans), et le développement d'une hyperandrogénie ovarienne (8).

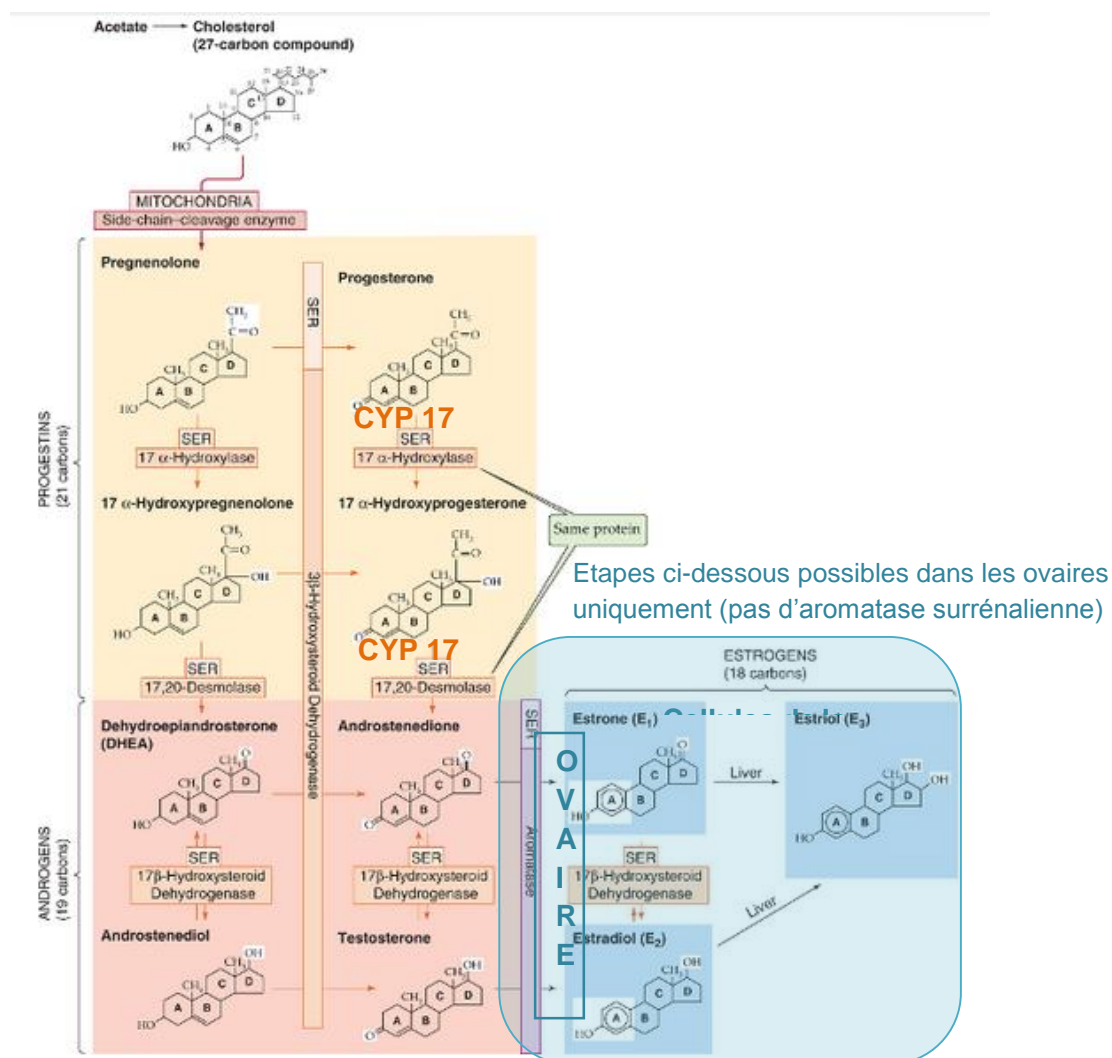
L'étiologie du PCOS est actuellement inconnue. Un défaut intrinsèque de la stéroïdogénèse, de l'axe gonadique, et l'hyperinsulinémie sont les trois hypothèses étiologiques actuelles.

1.1.1 Défaut au niveau de la stéroïdogénèse

La biosynthèse des androgènes chez la femme se fait par deux organes endocriniens : les glandes surrénales (au niveau de la zone réticulaire du cortex), et les ovaires (au niveau des

cellules thécales). Elle est illustrée dans la figure 1, ci-dessous. Il existe quatre types d'androgènes principaux ; la déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS), la déhydroépiandrostérone (DHEA), l'androstènedione, et la testostérone. Cette dernière est l'androgène avec la plus grande activité métabolique. La DHEAS est d'origine exclusivement surrénalienne, la DHEA est synthétisée à 80% au niveau surrénalien et 20 % ovarien, l'androstènedione est produite dans des proportions égales par les 2 organes endocriniens, et la testostérone est sécrétée au niveau des ovaires à 70% et des surrénales à 30%. Ces androgènes circulent en majorité dans le sang liés à la SHBG, sex hormon binding globulin (9).

L'hyperandrogénie est définie par une augmentation du taux d'un ou de plusieurs androgènes au niveau plasmatique. Les androgènes ovariens sont produits en réponse à une stimulation par l'hormone lutéinisante (LH), hypophysaire. L'une des hypothèses étiologique avancée serait un excès d'activité des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse ovarienne. Chez les patientes atteintes de PCOS, la couche de cellules thécales est épaissie produisant des quantités excessives d'androgènes sous des conditions standards de stimulation par la LH(5).



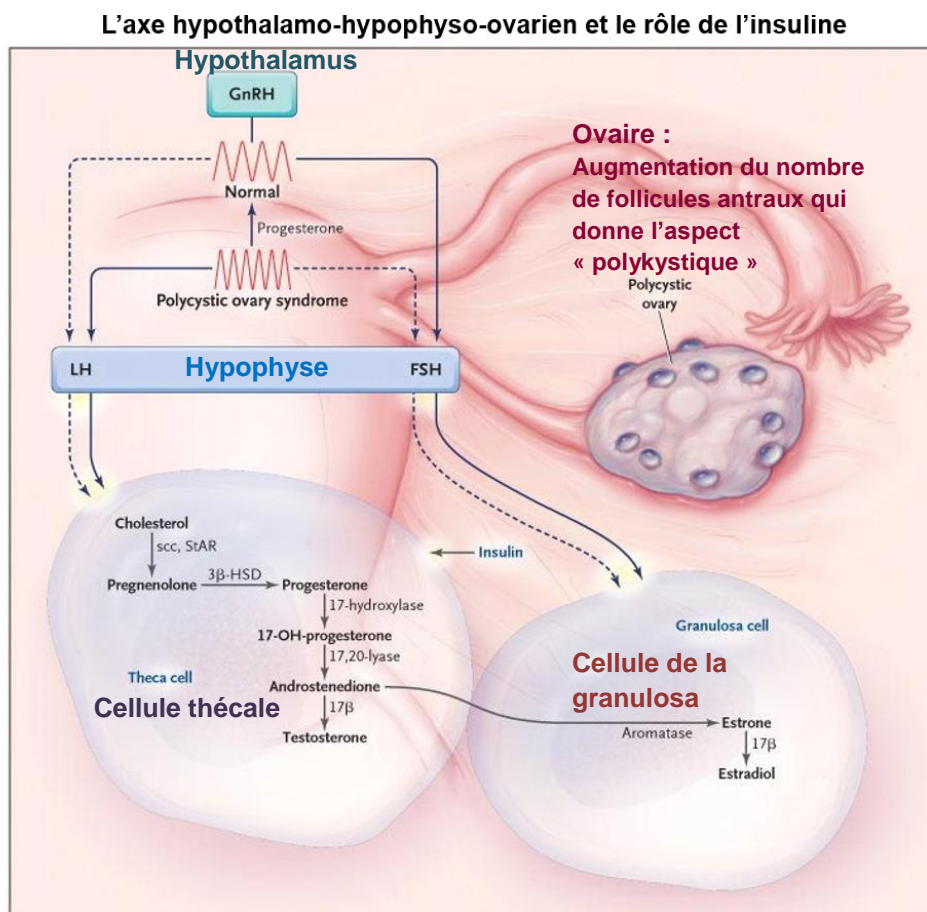
D'après Medical Physiology, Boron and Boulpaep (10)

Figure 1 : La biosynthèse des androgènes dans les ovaires et les glandes surrénales

1.1.2 Effets sur l'axe gonadotrope

La stéroïdogénèse ovarienne est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète (de manière pulsatile) la gonadolibérine, (GnRH), qui détermine les proportions relatives de LH, et de FSH, hormone folliculo-stimulante, produites par l'hypophyse. En effet, une haute fréquence des pics de sécrétion de GnRH induira une augmentation préférentielle de la sécrétion de LH par rapport à la FSH, alors qu'une fréquence de pulsativité de la GnRH faible favorisera une sécrétion prépondérante de FSH. Au niveau des ovaires, la LH stimule directement la sécrétion d'androgènes par action sur les cellules thécales, et la FSH stimule les cellules de la granulosa, qui convertissent les androgènes en œstrogènes par l'action d'une enzyme, l'aromatase (CYP19a1).

Chez les patientes souffrant de PCOS, il existe une augmentation de la fréquence des pics de sécrétion du GnRH, induisant une élévation préférentielle de la sécrétion de LH, et donc une augmentation du rapport LH/FSH caractéristique. Cette élévation de la LH induit une stimulation des cellules thécales et ainsi, une augmentation de la production d'androgènes ovariens (5). Il semblerait qu'il y ait également chez ces patientes une altération de la sensibilité de l'hypothalamus au feed back négatif de la progestérone sur la sécrétion de GnRH (11). Ceci est illustré par la figure 2.



Ehrmann DA. N Engl J Med 2005;352:1223-1236.

Figure 2 : L'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien et le rôle de l'insuline

1.1.3 Hyperinsulinémie et PCOS

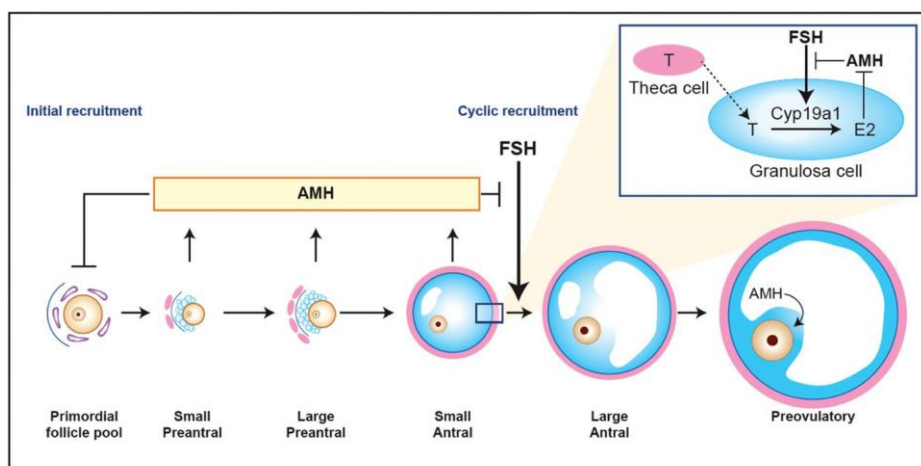
Plus de 60% des patientes avec PCOS présentent une élévation des taux d'insuline avec une résistance à l'insuline (12). L'hyperinsulinémie chronique contribue à la pathogenèse de l'hyperandrogénie à deux niveaux. D'une part, elle agit directement sur la synthèse des androgènes, par stimulation des cellules thécales des ovaires, en synergie avec la LH. D'autre part, elle inhibe la production hépatique de SHBG, qui est la protéine de liaison des androgènes dans le sang, ce qui induit une augmentation de la proportion d'androgènes plasmatiques circulant sous forme libre et donc active (5).

1.1.4 Rôle de l'AMH et PCOS

L'hormone anti-mullérienne, (AMH) est une glycoprotéine, appartenant à la famille des TGF- β . Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux (primaires et secondaires) et des petits follicules antraux. Mis à part son rôle dans la différenciation des organes sexuels pendant la vie intra-utérine, l'AMH participe également à la régulation du cycle menstruel chez la femme. Les rôles de l'AMH actuellement connus sont : l'inhibition du recrutement des follicules primordiaux, l'inhibition de la croissance folliculaire FSH-dépendante par modulation de la sensibilité à la FSH, et l'inhibition de la biosynthèse de l'aromatase (CYP19a1) (13).

Les taux sériques d'AMH sont corrélés au nombre de follicules en développement (pré-antraux et antraux). Ils permettent ainsi en pratique clinique d'estimer la réserve folliculaire ovarienne. Le PCOS est caractérisé notamment par des troubles du cycle menstruel, avec anovulation chronique et augmentation du nombre de follicules en développement, qui donne un aspect caractéristique à l'ultrasonographie (US). Les patientes avec PCOS ont 2 à 6 fois plus de follicules primaires, secondaires et antraux que les témoins (14). Les taux d'AMH sont augmentés de 2 à 4 fois, en raison du nombre plus élevé de follicules en croissance et d'une propriété intrinsèque des cellules de la granulosa des patientes avec PCOS à sécréter plus d'AMH (13). L'AMH pourrait ainsi jouer un rôle dans la physiopathologie des dysfonctions ovariennes.

L'AMH pourrait ainsi être utilisée comme marqueur diagnostique du PCOS, voire remplacer l'US, notamment chez les patientes pour lesquelles un examen transvaginal n'est pas envisageable, telles que les adolescentes (12).



Didier Dewailly et al. Hum. Reprod. Update 2014;20:370-385

Figure 3 : Rôle de l'AMH dans la croissance folliculaire

1.1.5 Rôle de l'obésité et PCOS

Il existe une relation étroite entre obésité et PCOS. La prévalence de l'obésité chez les patientes avec PCOS est actuellement estimée entre 30 et 80% (15). Les patientes avec PCOS ont un risque plus élevé d'obésité abdominale, par le biais de l'hyperandrogénie qui induit une modification de la répartition des graisses qui devient alors androïde, ce qui est associé à un plus grand risque métabolique.

De plus, l'obésité, par le biais de l'hyperinsulinémie, majore en elle-même l'hyperandrogénie, par stimulation des cellules thécales et diminution des taux sériques de SHBG(15). L'obésité est ainsi à la fois une conséquence et un facteur aggravant de l'hyperandrogénie dans le PCOS.

1.2 Critères diagnostiques et tableau clinique

Il n'existe actuellement pas de consensus concernant les critères diagnostiques du PCOS. Les critères les plus fréquemment utilisés sont résumés dans le tableau 1.

Ils sont basés sur trois caractéristiques:

- L'hyperandrogénie,
- L'anovulation chronique
- L'aspect évocateur à l'US pelvien.

L'hyperandrogénie est l'un des critères principaux et le plus fréquemment associé au PCOS (16). C'est un critère obligatoire pour le diagnostic du PCOS selon les critères du NIH et de l'AES. Elle se présente cliniquement par un hirsutisme, établi par un score de Ferriman-Gallwey supérieur à 8 (17), par une acné, et parfois par une alopécie. L'hyperandrogénie biologique est déterminée par le dosage sérique de la testostérone totale, de la DHEAS (qui bien qu'étant un androgène surrénalien est augmenté chez 25 % des patientes souffrant de PCOS (14)), et de l'androstènedione.

L'anovulation chronique, qui se présente cliniquement par une oligoménorrhée, définie par un nombre de cycles menstruels inférieur à 9 par an, ou par une aménorrhée, qui peut être primaire (absence de menstruation chez les jeunes filles après l'âge de 15 ans), ou secondaire, (interruption des menstruations pendant plus de 6 mois, après la ménarche).

Le troisième critère repose sur l'US pelvien. Les patientes avec PCOS ont un nombre augmenté de follicules pré-antraux et antraux qui donne cet aspect d'ovaires polykystiques. Les critères échographiques actuellement utilisés sont la présence d'au moins 12 follicules d'un diamètre de 2-9 mm par ovaire et/ou d'un ovaire au moins dont le volume est supérieur à 10 ml (18).

Le diagnostic du PCOS implique également pour toutes les définitions l'exclusion de toute autre cause d'hyperandrogénie, tels que l'hyperplasie congénitale des surrénales, une tumeur sécrétant des androgènes, un syndrome de Cushing, une dysfonction thyroïdienne, et une hyperprolactinémie.

Critères diagnostiques du PCOS à l'âge adulte	
Critères NIH (National Institute Health), 1990 (19)	Les deux critères sont exigés 1) Oligoménorrhée (< 9 cycles/an) ou aménorrhée 2) Hyperandrogénie clinique (acné, hirsutisme, alopecie) et/ou biologique
Critères conférence de consensus de Rotterdam, 2003 (20)	2 critères sur 3 sont exigés 1) Oligo-/ aménorrhée 2) Hyperandrogénie clinique et/ou biologique 3) Aspect évocateur d'ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne
Critères de l' Androgen Excess Society, 2006 (21)(22)	Les deux critères sont exigés 1) Hyperandrogénie : clinique et/ou biologique 2) Dysfonction ovarienne : - oligoménorrhée ou aménorrhée - et/ou aspect évocateur d'ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne

Tableau 1 : Critères diagnostiques du PCOS

Ces différents critères diagnostiques définissent 4 phénotypes du PCOS (présentés dans le tableau ci-dessous)(22).

Critères diagnostiques	Phénotype 1 : PCOS complet	Phénotype 2 : PCOS avec anovulation hyperandrogénique	Phénotype 3 : PCOS ovulatoire	Phénotype 4 : PCOS non hyperandrogénique
Hyperandrogénie clinique ou biologique	+	+	+	-
Oligo-/ aménorrhée	+	+	-	+
Morphologie polykystique à l'échographie	+	-	+	+
Critères NIH	←—————→			
Critères de l'AES	←—————→			
Critères de Rotterdam	←—————→			

Tableau 2 : Phénotypes du PCOS définis par les critères diagnostiques

La prévalence du PCOS varie ainsi en fonction des critères utilisés. Selon l'étude de March et al., de 2010, au sein de la population de femmes en âge de procréer, elle est de 8.5% en

utilisant les critères du NIH, qui sont les plus restrictifs. Elle est de 12% selon les critères de Rotterdam, qui incluent le plus de phénotypes (et de 10.2% selon les critères de l'AES, qui exige le critère hyperandrogénie comme critère obligatoire et ainsi par rapport aux critères de Rotterdam, exclut le phénotype PCOS non hyperandrogénique (1).

1.3 Diagnostic à l'adolescence

Ces critères diagnostiques ont cependant été définis dans une population de femmes adultes, et le diagnostic de PCOS chez les adolescentes reste délicat. En effet, il existe un large recoupement entre les critères du PCOS et la puberté physiologique, avec une difficulté à définir certaines normes biochimiques (7).

En effet, il y a une certaine difficulté dans la définition de l'hyperandrogénie clinique. L'acné peut être considérée comme une manifestation physiologique et fréquente chez les adolescentes.

En outre, les irrégularités du cycle menstruel sont fréquentes durant les deux premières années post-ménarche. Cependant parmi les adolescentes présentant une oligoménorrhée, on retrouve une persistance de l'oligoménorrhée à l'âge adulte chez plus de 50% d'entre elles (23).

Enfin, une autre difficulté chez l'adolescente réside dans le fait que l'échographie pelvienne réalisée par voie transvaginale, bien qu'ayant une meilleure résolution, est souvent impossible à réaliser chez ces patientes de par leur virginité. L'examen par voie transabdominale est alors privilégié dans cette population, et peut induire une perte de sensibilité. L'obésité représente également une difficulté supplémentaire lors de cet examen.

1.4 Troubles métaboliques et cardiovasculaires

Le PCOS est associé à une prévalence plus élevée de troubles métaboliques (dyslipidémie, diabète de type 2, hypertension artérielle) (24)(25), et par conséquent, de maladies cardiovasculaires (26). Une prévalence plus élevée de stéatose hépatique non alcoolique et à un âge plus précoce que dans la population générale est décrite (27)(28). Il y a également une prévalence plus élevée de syndrome d'apnées du sommeil (29).

Cette augmentation du risque métabolique est en partie liée à l'obésité, mais semble également liée au PCOS en lui-même, indépendamment du BMI des sujets. Ce risque est augmenté dès l'adolescence (30).

Il est donc primordial d'identifier précocement cette pathologie, d'en dépister les troubles métaboliques associés et d'initier, ainsi, une prise en charge adéquate.

1.5 Infertilité et cancers gynécologiques

Le PCOS est l'une des causes les plus fréquentes d'infertilité chez la femme, avec une prévalence de plus de 75% parmi les cas d'infertilité anovulatoire (31). Il existe également un risque plus élevé de cancer de l'endomètre (32).

1.6 Prise en charge thérapeutique

1.6.1 Prise en charge hygiéno-diététique

La prise en charge thérapeutique, consiste en une amélioration de l'hygiène de vie, avec mise en place d'une activité physique régulière et d'une alimentation équilibrée. Car, mis à part son efficacité sur la surcharge pondérale, l'adiposité viscérale et les troubles métaboliques, elle permet également une amélioration de l'hyperandrogénie, et de l'hyperinsulinémie (33)(34).

1.6.2 Traitement médicamenteux (35)

- Pilule œstro-progestative

Les pilules œstro-progestatives sont le traitement de première intention pour la prise en charge des signes cliniques du PCOS, et permettent une régulation du cycle menstruel et une amélioration de l'acné et de l'hirsutisme (36). La recherche de contre-indication éventuelle est une étape nécessaire avant la mise en route du traitement, et notamment la présence d'antécédents personnels ou familiaux de pathologie thrombo-embolique, de cancers hormono-dépendants, d'un tabagisme actif, d'une HTA ou d'une dyslipidémie. Les pilules à privilégier sont celles dont le progestatif est non-androgénique, voire à activité anti-androgénique propre.

- Metformine

La metformine agit sur la résistance à l'insuline et permet une amélioration des signes cliniques du PCOS, avec amélioration des troubles du cycle et de l'hyperandrogénie (37) (38). Son efficacité clinique sur l'hyperandrogénie reste cependant relativement modeste. Son utilisation est recommandée chez les patientes avec PCOS en présence d'un diabète de type 2 ou d'un pré-diabète, après échec des mesures hygiéno-diététique, ou en association avec celles-ci. La metformine est également recommandée en seconde intention en cas de contre-indication à une contraception hormonale.

- Autres traitements à effet anti-androgénique

D'autres traitements à effet anti-androgéniques peuvent être utilisés en dernier recours pour les formes sévères d'hyperandrogénie. Les plus fréquemment utilisés sont l'acétate de cyprotérone (Androcur) et le spironolactone (Aldactone).

Ces traitements peuvent être utilisés en association avec une pilule œstro-progestative.

2. Objectifs

Le but de cette étude est, dans un premier temps, d'étudier la prévalence du PCOS chez les adolescentes obèses suivies à la consultation d'obésité au sein de la Division d'Endocrinologie Diabétologie et Obésité Pédiatrique (DEDOP) de l'Hôpital de l'Enfance à Lausanne et, dans un second temps, de caractériser les profils cliniques, endocriniens et métaboliques au sein de cette population. En effet, le PCOS est très probablement sous-diagnostiqué parmi les adolescentes obèses, et un dépistage spécifique dans cette population à risque permettra de mieux en estimer la prévalence.

Un second objectif est d'étudier les caractéristiques endocriniennes et métaboliques chez ces patientes, afin d'en optimiser la prise en charge.

Hypothèses :

1. La prévalence du PCOS est plus importante chez les adolescentes obèses que dans la population générale, et est sous-estimée car sous-diagnostiquée.
2. Les troubles métaboliques (tels que dyslipidémie, intolérance au glucose, inflammation chronique) chez les adolescentes obèses avec PCOS sont plus fréquents et sévères que chez les adolescentes obèses sans PCOS. Ainsi le PCOS serait associé à une plus grande prévalence de troubles métaboliques indépendamment du BMI.
3. Le taux plasmatique d'hormone anti-müllérienne, AMH, pourrait être un critère supplémentaire pour le diagnostic de PCOS chez les adolescentes obèses
4. La densité minérale osseuse serait diminuée chez les patientes avec PCOS.

3. Patients et Méthodes

3.1 Patientes

Dans cette étude, nous avons inclus 21 adolescentes, âgées de 11 ans à 17 ans, adressées à la Division d'Endocrinologie, Diabétologie et Obésité Pédiatrique (DEDOP) de l'Hôpital de l'Enfance à Lausanne pour prise en charge d'une obésité. Les données ont été obtenues prospectivement sur une année, du mois de septembre 2014 au mois d'août 2015.

Les patientes ont été incluses sur la base de deux critères requis.

Le premier critère d'inclusion est l'âge de la ménarche. Les patientes ont été incluses à partir de leur ménarche et jusqu'à 20 ans. Ont été également incluses les patientes avec aménorrhée primaire, définie comme l'absence de ménarche après l'âge de 15 ans. Le deuxième critère d'inclusion est une obésité, définie selon l'OMS par un z-score de BMI (body mass index) supérieur à 2 déviations standard (SDS), indice de masse corporelle, calculé par le poids en kilogrammes divisé par la taille au carré en mètres).

Les patientes présentant une hyperprolactinémie, une hypothyroïdie, une hyperplasie congénitale des surrénales de forme tardive, une grossesse, ou toute autre cause d'hyperandrogénie, telle qu'une tumeur d'origine ovarienne ou surrénalienne sécrétant des androgènes ont été exclues de cette étude.

L'hyperprolactinémie a été définie comme une valeur de prolactine sérique supérieure à 20 ng/dl. L'hypothyroïdie a été définie par une valeur de $T_4L < 9$ pmol/l associée à une TSH normale ou élevée (> 4.5 mU/l). Une hyperplasie des surrénales a été suspectée devant un taux de 17-OH-progesterone > 3.0 nmol/l. Dans ces cas, les patientes ont bénéficié d'un test de provocation à l'ACTH (Synacthen®), afin d'écartier formellement ce diagnostic. Une grossesse a été exclue par le dosage sérique systématique des β -HCG.

Les patientes sous traitement médicamenteux pouvant interférer avec le profil hormonal, tels que les antidiabétiques oraux ou les contraceptifs oraux, ont été également exclues de cette étude. En effet, ces médicaments perturbent une bonne interprétation d'une hyperandrogénie que ce soit clinique ou biologique, ainsi que l'évaluation des troubles du cycle menstruel.

Le protocole de cette étude a été soumis et approuvé par la Commission cantonale (VD) d'éthique et de recherche sur l'être humain (CER-VD). Une feuille de consentement éclairé a été signée par toutes les adolescentes, et par le parent ou représentant légal des patientes de moins de 16 ans.

3.2 Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale. Les données ont été récoltées de manière prospective durant une période d'une année.

Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques

Dans notre étude nous avons choisi d'utiliser les critères de l'AES. En effet, l'hyperandrogénie (critère exigé selon l'AES) semble être le critère le mieux corrélé au risque métabolique chez les adolescentes (39).

Après exclusion des autres causes d'hyperandrogénie, le diagnostic de PCOS a donc été posé chez les patientes présentant une hyperandrogénie clinique ou biologique **et** une dysfonction ovarienne : oligoménorrhée/aménorrhée ou aspect évocateur d'ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne trans-abdominale.

L'hyperandrogénie clinique se manifeste par un hirsutisme, une acné, ou rarement par une alopecie. L'hirsutisme se définit par un score de Ferriman-Gallwey > 8 (17).

L'hyperandrogénie biologique a été définie par une testostérone totale > 1.26 nmol/l et/ou une DHEAS > 5.7 µmol/l (40) et/ou une androstènedione > 7.16 nmol/l selon les normes du laboratoire.

Les troubles du cycle menstruel ont été définis comme tel : l'oligoménorrhée, par un nombre de cycles < 9 cycles par année, l'aménorrhée primaire comme une absence totale de règles à partir de 15 ans, et l'aménorrhée secondaire comme une absence de règles pendant une période > 6 mois, chez une personne ayant déjà eu la ménarche.

Les critères échographiques utilisés sont ≥ 12 follicules d'un diamètre de 2-9 mm par ovaire et/ou d'un ovaire dont le volume est supérieur à 10 ml (18).

Critères diagnostiques des troubles métaboliques

Troubles de l'homéostasie du glucose :

- Un diabète a été défini par une glycémie à jeun ≥ 7.0 mmol/l ou une glycémie à 120 min ≥ 11.1 mmol/l lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (OGTT) , selon le protocole standard à 75g de glucose (41).
- La présence d'un pré-diabète a été définie comme :
 - Une hyperglycémie à jeun, définie par une glycémie à jeun entre 5.6 et 6.9 mmol/l ou
 - Une intolérance au glucose, définie par une glycémie à 120 min lors d'un OGTT entre 7.8 mmol/l et 11.0 mmol/l)(41).
- L'indice HOMA-IR est utilisé comme marqueur de la résistance à l'insuline. Selon le consensus de l'ISPAD, il n'y a pas de cut-off défini. Il sera alors utilisé dans cette étude comme variable continue, nous permettant de comparer la résistance à l'insuline chez les patientes obèses avec et sans PCOS (37). Le rapport TG/HDL peut également s'il est supérieur à 2, évoquer une résistance à l'insuline.

L'hypertension artérielle (HTA) :

Elle a été définie comme une tension artérielle systolique et/ou diastolique supérieur au 95^e percentile des normes en fonction de l'âge et de la taille (42).

Profil lipidique :

Une dyslipidémie a été définie par une augmentation du taux de cholestérol total et/ou LDL-cholestérol et/ou des triglycérides et/ou une diminution des taux de HDL-cholestérol.

Des valeurs sériques de cholestérol total ≥ 5.2 mmol/l, de LDL ≥ 3.4 mmol/l , de TG ≥ 1.5 mmol/l et de HDL < 1.0 mmol/l , ont été considérées comme pathologiques selon les recommandations de 2011 du NHLB panel (43).

Déroulement de l'étude:

1) Première visite :

Après signature du consentement, les patientes ont bénéficié d'un examen clinique et d'une anamnèse détaillés. Nous avons pu ainsi obtenir les données cliniques nécessaires à cette étude.

2) Deuxième visite :

Les patientes se sont venues à 8h à jeun pour leur bilan biologique, effectué les dix premiers jours du cycle si elles sont réglées.

Un prélèvement de sang veineux périphérique a été effectué pour le dosage de :

- De paramètres sanguins liés à la reproduction (LH, FSH, stéroïdes sexuels (testostérone, œstradiol), β -HCG, SHBG, inhibine B, hormone antimüllérienne, TSH, prolactine, cortisol)
- De paramètres sanguins liés au métabolisme (Glycémie à jeun, insulïnémie à jeun, HbA1C, Profil lipidique (Cholestérol total, TG, HDL, LDL), leptine, CRP)

Un test de tolérance au glucose, OGTT, a également été effectué. Il consiste en une prise de sang veineux (40 ml) pour mesurer la glycémie et l'insuline, à T0, 30, 60, 120 min après ingestion de 75 g de glucose au maximum (1.75g/kg de poids corporel), et a été réalisé et interprété selon les « Standards of Medical Care in Diabetes 2015 » de l'American Diabetes Association (41).

3) Troisième visite :

Les patientes ont été investiguées par une ultrasonographie pelvienne transabdominale, pour la recherche d'un aspect évocateur d'ovaires polykystiques. L'examen sera fait par un seul investigateur, expérimenté, le Dr. Vial.

Les patientes ont également bénéficié d'une DXA - Absorptiométrie biphotonique à rayons X, pour examiner la composition corporelle et TBS pour étude de la densité et composition osseuse, qui sera analysé par un investigateur expérimenté, la Dre. Gonzalez Rodriguez.

3.3 Analyses statistiques

Nous utiliserons le logiciel Statistica version 8.0 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma). Nous utiliserons essentiellement des statistiques descriptives pour déterminer la prévalence du PCOS. Pour comparer les valeurs anthropométriques et biologiques dans les populations PCOS et non-PCOS, nous utiliserons le test t de student pour les variables quantitatives normalisables, un test de Mann Whitney pour les variables quantitatives non normalisables, et pour les variables qualitatives un test du CHI-2. Une valeur de $p < 0.05$ sera considérée comme significative.

Les données récoltées sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous

Tableau 3 : Données récoltées

Données anamnestiques	Données Cliniques	Données Biologiques Hormonales (entre J0 et J10 du cycle)	Données biologiques Métaboliques	Données d'imagerie
poids à la naissance	Âge	Hormones hypophysaires : LH et FSH	Glycémie à jeun	DMO colonne vertébrale AP
âge de la ménarche	Poids	Oestradiol	Insulinémie à jeun	DMO colonne z-score
Cycle : régulier/oligo/aménorrhée	Taille, taille z-score	AMH	HbA1C	DMO col fémoral G
Antécédents familiaux de diabète	BMI, BMI z-score	Inhibine B	OGTT à T0, T30, T60, T120 min	DMO col fémoral z-score
Antécédents familiaux de PCOS, hirsutisme, infertilité	Tour de taille	Androgènes : Testostérone totale LC-MS, DHEAS, androsténédione	Profil lipidique : Cholestérol total, TG, HDL, LDL	DMO fémur total G
	Tension artérielle	17-OH-progestérone	CRP	DMO fémur total z-score
	Fréquence cardiaque	SHBG		
	Score de Ferriman-Gallwey	Leptine		Aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie
	Présence d'acné, alopécie	Hormones thyroïdiennes: T ₄ L, TSH		
		β-HCG		
		Cortisol plasmatique entre 8-10h et salivaire entre 15-17h		
		Prolactine		
		+/- FLU (cortisolurie des 24 heures) si suspicion de syndrome de Cushing		

4. Résultats

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et morphologiques des 21 adolescentes obèses étudiées

Caractéristiques	
Age (ans)- moyenne (+/- SD)	14.7 (+/-1.5)
Poids (Kg)- moyenne (+/- SD)	89.5 (+/-9.7)
Taille (cm)- moyenne (+/- SD)	161.5 (+/-6.3)
BMI Z-Score (SDS)- moyenne (+/- SD)	2.93 (+/-0.5)
Rapport TT/T	0.58 (+/-0.05)
Rapport TT/T >0.5 (%)	100
Age de la ménarche- moyenne (+/- SD)	11.8 (+/-1.3)
Hypertension artérielle, HTA (%)	19
ATCD familiaux de	10
PCOS/hirsutisme/oligoménorrhée (%)	
ATCD familiaux de diabète de type 2 (%)	57
Macrosomie (%)	11
RCIU (%)	11
Acanthosis nigricans (%)	62
Hyperandrogénie clinique (%),	67
○ Acné (%)	48
○ Hirsutisme (%)	24
○ Acné et Hirsutisme (%)	5
Aménorrhée (%)	43
Oligoménorrhée (%), dont	33
Oligoménorrhée > 2 ans post-ménarche	33
Aspect échographique évocateur de PCOS	43
(%)	

Abréviations : TT/T : rapport tour de taille/taille ($N < 0.5$) ; ATCD : antécédents ; RCIU : retard de croissance intra-utérin.

L'HTA est définie comme une valeur > 95^e percentile selon les normes pour l'âge et la taille (42).

L'hirsutisme comme un score de Ferriman-Gallwey > 8 (17). L'aspect échographique évocateur de PCOS comme un nombre de follicule d'un diamètre de 2-9 mm \geq 12 par ovaire et/ou d'un ovaire dont le volume est supérieur à 10 ml (18).

Dans cette étude, nous avons inclus 21 adolescentes obèses âgées de 11 ans et demi à 16 ans et demi, toutes de stade Tanner 5. L'âge de la ménarche était compris entre 9 ans et 13 ans et demi.

Parmi ces patientes, 43% d'entre elles présentait des troubles du cycle menstruel, dont 33% d'oligoménorrhée et 10% d'aménorrhée. A noter que les adolescentes qui présentaient une

oligoménorrhée étaient toutes à plus de 2 ans post-ménarche (de 2 ans et 4 mois à 6 ans post-ménarche).

67% avaient une hyperandrogénie clinique (acné ou hirsutisme), dont 43% d'acné, 19% d'hirsutisme et 5% d'acné et hirsutisme. Une hyperandrogénie biologique a été retrouvée chez 57% des adolescentes obèses.

L'ultrasonographie transabdominale met en évidence un aspect évocateur d'ovaires polykystiques chez 43% de la population étudiée.

4.1 Prévalence du syndrome des ovaires polykystiques

Nous avons déterminé la prévalence de PCOS en utilisant les critères de l'AES, soit une hyperandrogénie (clinique ou biologique) et une dysfonction ovarienne (oligo/aménorrhée ou aspect échographique évocateur d'ovaires polykystiques).

La prévalence de PCOS au sein de la population d'adolescentes obèses étudiée est de 43%. En effet, 9 des 21 participantes à cette étude répondent aux critères diagnostiques de l'AES. Parmi les 9 patientes avec PCOS, 5 d'entre elles (soit 24% de la population étudiée) présentaient une hyperandrogénie avec oligo/aménorrhée et un aspect US évocateur d'ovaires polykystiques, 2 d'entre elles (soit 9%) présentaient une hyperandrogénie et une oligo/aménorrhée et 2 d'entre elles (9%), une hyperandrogénie associée à un aspect US évocateur.

Parmi les adolescentes obèses non PCOS, 7 d'entre elles (soit 33%) présentaient une hyperandrogénie isolée, dont 5 avec hyperandrogénie clinique et biologique, et 2 avec hyperandrogénie clinique. Dans les 5 adolescentes obèses non PCOS sans hyperandrogénie, 2 d'entre elles présentaient une oligoménorrhée isolée, 2 patientes un aspect US évocateur d'ovaires polykystiques, et 1 patiente ne présentait aucun critère de l'AES. Les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous.

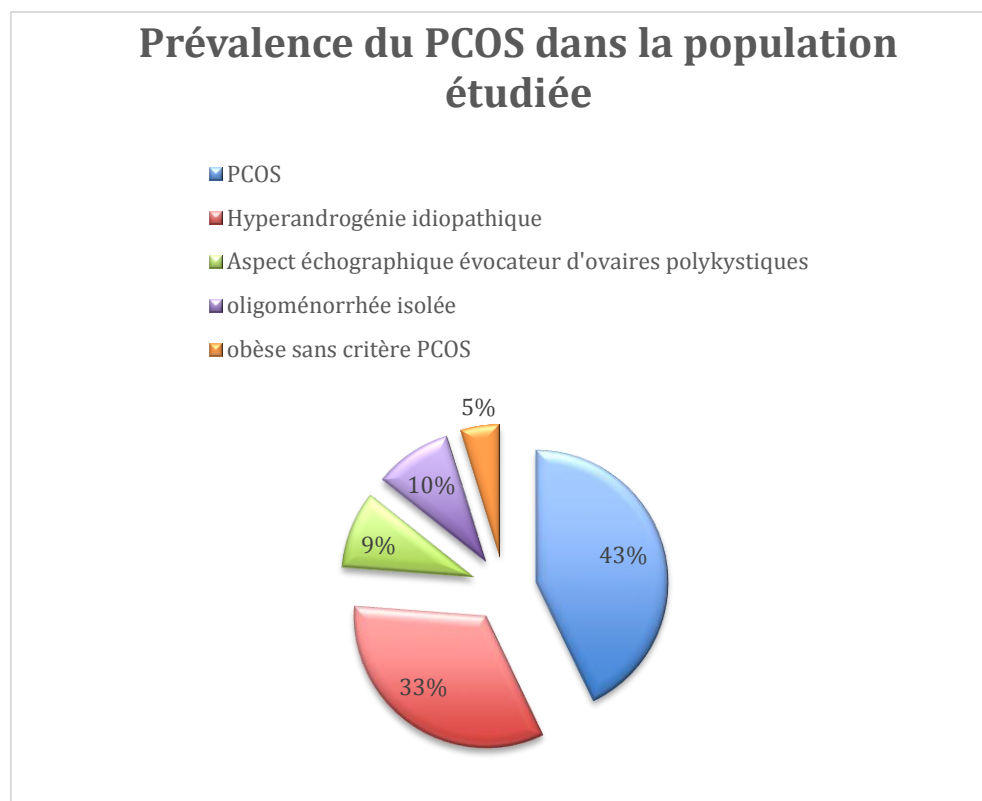


Figure 4 : Prévalence du PCOS dans la population étudiée

4.2 Comparaison des caractéristiques cliniques et morphologiques dans les 2 groupes étudiés

Caractéristiques	PCOS N=9	Non-PCOS N=12	P-value
Age (ans) moyenne (+/- SD)	15.05 (+/-0.95)	14.42 (+/-1.74)	0.34
Poids (kg)- moyenne (+/- SD)	88.1 (+/-6.2)	90.54 (+/-11.87)	0.58
Taille (cm)- moyenne (+/- SD)	162.97 (+/- 5.6)	161.00(+/-6.83)	0.49
BMI Z-Score (SDS)- moyenne (+/- SD)	2.73 (+/-0.23)	3.08(+/-0.63)	0.12
HTA (%)	22 %	17%	0.75
Rapport TT/T >0.5 (%)	100%	100%	1.00
Age de la ménarche-moyenne (+/- SD)	12.21 (+/-1.04)	11.40 (+/-1.35)	0.17
ATCD familiaux de PCOS/hirsutisme/oligoménorrhée (%)	0%	17%	0.20
Macrosomie (%)	0%	20%	0.18
RCIU (%)	25%	0%	0.094
Acanthosis nigricans (%)	67%	58%	0.70
Hyperandrogénie clinique (%), dont	78%	58%	0.35
○ Acné	55%	42%	0.53
○ Hirsutisme (score de Ferriman-Gallwey > 8)	22%	25%	0.88
Oligo-aménorrhée (%), dont	78%	17%	0.050
○ Aménorrhée	22%	0%	0.086
○ Oligoménorrhée	56%	17%	0.060
Aspect échographique évocateur de PCOS	78%	17%	0.050

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et morphologiques dans les 2 groupes étudiés

Nous avons comparé les patientes avec PCOS, aux patientes sans PCOS. L'âge des participantes est comparable dans les deux groupes étudiés.

Le z-score du BMI est également comparable dans ces deux groupes.

Toutes les patientes ont un rapport TT/T > 0.5, ce qui est le reflet d'une obésité abdominale.

Les patientes PCOS ont une prévalence plus élevée d'HTA (qui reste cependant non significative).

On retrouve une tendance plus accrue de RCIU à la naissance chez les PCOS. En effet, 25% des participantes avec PCOS avait un faible poids à la naissance, en comparaison aux participantes non PCOS, dont aucune ne présentait de RCIU. Quant à la macrosomie, il n'y en avait pas parmi les PCOS. Par contre, 2 des non PCOS (soit 20%) avait une macrosomie à la naissance, et parmi elles, l'une d'entre elles présente une hyperandrogénie.

L'hyperandrogénie clinique semble être plus fréquente parmi les patientes avec PCOS (78% des PCOS et 58% des non PCOS). Quant à l'oligo-aménorrhée et l'aspect US évocateur de PCOS, ils sont significativement plus élevés chez les patientes du groupe PCOS.

4.3 Caractéristiques métaboliques

4.3.1 Troubles de l'homéostasie du glucose

	PCOS N=9	Non-PCOS N=12	P value
Glycémie à jeun (mmol/L)- moyenne (+/- SD)	4.93 (+/-0.51)	4.97 (+/-0.47)	0.88
Insulinémie à jeun (mUI/L)- moyenne (+/-SD)	31.56 (+/-15.62)	24.35 (+/-9.8)	0.21
HOMA IR- moyenne (+/- SD)	7.19 (+/-4.4)	5.46 (+/-2.47)	0.27
HbA1C (%)- moyenne (+/- SD)	5.31 (+/-0.21)	5.35 (+/-0.23)	0.70
Glycémie T120 min (mmol/L)- moyenne (+/- SD)	6.84 (+/-1.16)	6.53 (+/-1.18)	0.55

Tableau 6 : Troubles de l'homéostasie du glucose dans les 2 groupes étudiés

	PCOS Moyenne N=9	Non-PCOS Hyperandrogénie Moyenne N=7	Non-PCOS Sans hyperandrogénie Moyenne N=5
Glycémie à jeun (mmol/L)	4.93 (+/-0.51)	4.97 (+/-0.47) p = 0.88	4.96 (+/- 0.53) p = 0.93
Insulinémie à jeun (mUI/L)	31.56 (+/-15.62)	24.24 (+/-11.35) p = 0.32	24.50 (+/- 8.50) p = 0.37
HOMA IR	7.19 (+/-4.4)	5.50 (+/- 2.93) p = 0.40	5.41 (+/-1.95) p = 0.41
HbA1C (%)	5.31 (+/-0.21)	5.24 (+/- 0.24) p = 0.55	5.50 (+/-0.12) p = 0.090
Glycémie T120 min (mmol/L)	6.84 (+/-1.16)	6.31 (+/-0.81) p = 0.32	6.84 (+/-1.62) p = 0.99

Tableau 7 : Troubles de l'homéostasie du glucose dans le groupe PCOS et les 2 sous-groupes de non PCOS

Concernant les troubles de l'homéostasie du glucose, cette étude ne met pas en évidence une fréquence significativement plus élevée de ces anomalies chez les patientes avec PCOS (glycémie à jeun, HbA1c, glycémie à 120 min post-OGTT).

Le tableau 7 sépare le groupe de patientes non-PCOS en 2 sous-groupes : patientes avec hyperandrogénie et patientes sans hyperandrogénie. En effet, les patientes avec hyperandrogénie ont probablement un risque accru de troubles métaboliques. Les résultats du 2^e tableau sont similaires au premier, et ne permettent pas de mettre en évidence plus de troubles de l'homéostasie du glucose de manière significative.

Il semblerait cependant qu'il y ait plus de résistance à l'insuline parmi les patientes avec PCOS, qui ont des valeurs sériques d'insuline et un indice HOMA-IR, plus élevés (bien que non significatifs). On peut cependant voir une tendance à plus de résistance à l'insuline chez les PCOS, comme illustré dans la figure 5 ci-dessous.

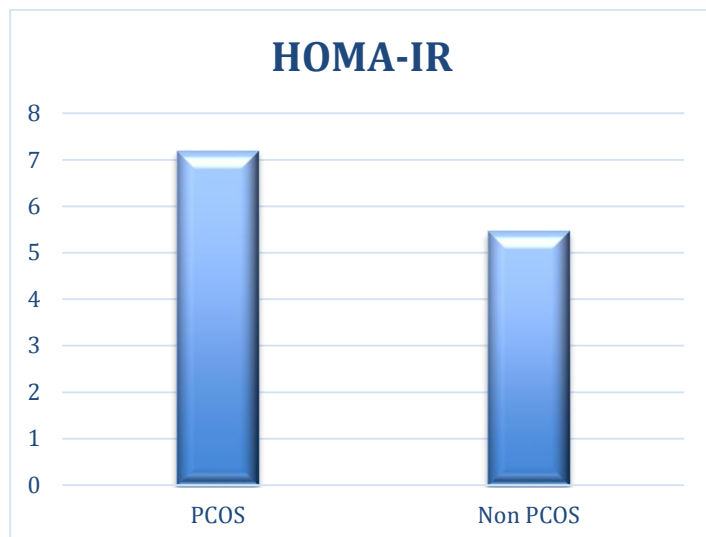


Figure 5 : Moyennes HOMA-IR

Concernant le diabète, aucune des patientes n'en présente selon les définitions de l'American Diabetes Association (ADA). Il y avait cependant 4 patientes avec un pré-diabète. La prévalence de pré-diabète parmi les PCOS est probablement un peu plus élevée.

Intolérance au glucose (IFG et/ou IGT) :

Patientes	PCOS N=9	Non PCOS N=12	p-value
Prédiabète (N)	2	2	
Prédiabète (%)	22%	17%	0.748

Tableau 8 : Prévalence du pré-diabète dans les 2 groupes étudiés

Le Tableau 9 ne met pas en évidence de différence significative dans la prévalence du pré-diabète parmi les participantes avec PCOS et les 2 sous-groupes de non PCOS.

Patientes	PCOS N=9	Non PCOS hyperandrogénie N=7	Non PCOS autres N=5
Prédiabète (N)	2	1	1
Prédiabète (%)	22%	14%	20%

Tableau 9: Prévalence du pré-diabète dans le groupe PCOS et les 2 sous-groupes de non PCOS

4.3.2 Dyslipidémie

	PCOS N=9	Non-PCOS N=12	P value
Cholestérol total (mmol/L)- moyenne (+/- SD)	4.13 (+/-0.63)	3.62 (+/-0.51)	0.05
TG (mmol/L)- moyenne (+/- SD)	1.36 (+/-0.57)	0.97 (+/-0.54)	0.13
HDL - moyenne (+/- SD)	1.08 (+/-0.060)	1.14 (+/-0.35)	0.62
Ratio TG/HDL- moyenne (+/-SD)	1.37(+/-0.88)	1.06(+/-0.93)	0.40
LDL (mmol/L)- moyenne (+/-SD)	2.46 (+/-0.60)	2.025 (+/-0.41)	0.067

Tableau 10 : Profil lipidique dans les 2 groupes étudiés

Concernant le profil lipidique des participantes, il semblerait que les patientes souffrant de PCOS aient une tendance plus élevée aux dyslipidémies. En effet, le cholestérol total est significativement plus élevé chez les PCOS, avec une moyenne de 4.13 mmol/l, en comparaison avec les non-PCOS, dont la moyenne est de 3.62 mmol/l.

Quant aux valeurs sériques de TG, et LDL, elles sont également plus élevées parmi les patientes avec PCOS, et montrent une tendance, bien que non-significatives. En effet, les p-values sont proches de 0.05. Les valeurs de HDL, sont plutôt similaires dans les deux groupes, avec une légère diminution chez les PCOS.

	PCOS Moyenne N=8		Non-PCOS Hyperandrogénie Moyenne N=7	Non-PCOS « saines » Moyenne N=5
Cholestérol total (mmol/l)	4.13 (+/-0.63)		3.69 (+/-0.56) p = 0.16	3.52 (+/-0.47) p = 0.083
TG (mmol/L)	1.36 (+/-0.57)		1.14 (+/-0.66) p = 0.50	0.72 (+/-0.19) p = 0.034
HDL (mmol/L)	1.08 (+/-0.060)		1.11 (+/-0.43) p = 0.82	1.18 (+/-0.23) p = 0.37
Ratio TG/HDL	1.37(+/-0.88)		1.30 (+/- 1.15) p = 0.88	0.65 (+/-0.26) p = 0.10
LDL (mmol/L)	2.46 (+/-0.60)		2.04 (+/-0.36) p = 0.13	2.00 (+/-0.51) p = 0.18

Tableau 11 : Profil lipidique du groupe PCOS et des 2 sous-groupes de non PCOS

Le tableau 11 montre des valeurs de cholestérol, TG, et LDL globalement plus élevées chez les PCOS par rapport aux non PCOS et des TG significativement plus élevée chez les PCOS par rapport aux non PCOS sans hyperandrogénie.

Dans le sous-groupe de non-PCOS, il semblerait également que les participantes avec hyperandrogénie aient des valeurs plus élevées de cholestérol, TG et LDL, comme illustré par la figure 6.

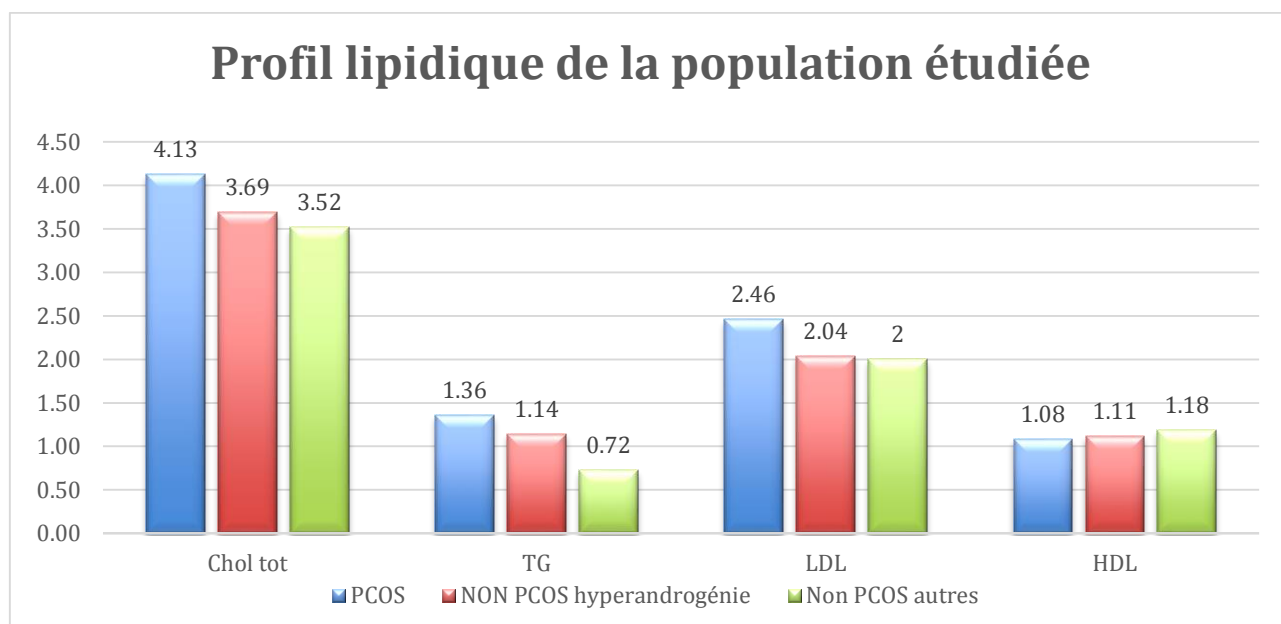


Figure 6 : Profil lipidique de la population étudiée, moyennes

4.3.3 Hypertension artérielle

Patientes	PCOS N=9	Non PCOS hyperandrogénie N=7	Non PCOS autres N=5
HTA (N)	2	2	0
HTA (%)	22%	29%	0%

Tableau 12: HTA dans le groupe PCOS et les 2 sous-groupes de non PCOS

Dans la population d'adolescentes étudiées, 4 participantes présentaient une HTA. 2 d'entre elles appartiennent au groupe de patientes avec PCOS, et les 2 autres au groupe de patientes sans PCOS. Parmi les patientes sans PCOS présentant une HTA, toutes avaient une hyperandrogénie clinique et biologique.

La prévalence d'HTA est ainsi probablement plus élevée parmi les PCOS et les patientes avec hyperandrogénie, bien que ces résultats ne soient pas significatifs.

4.4 Caractéristiques hormonales

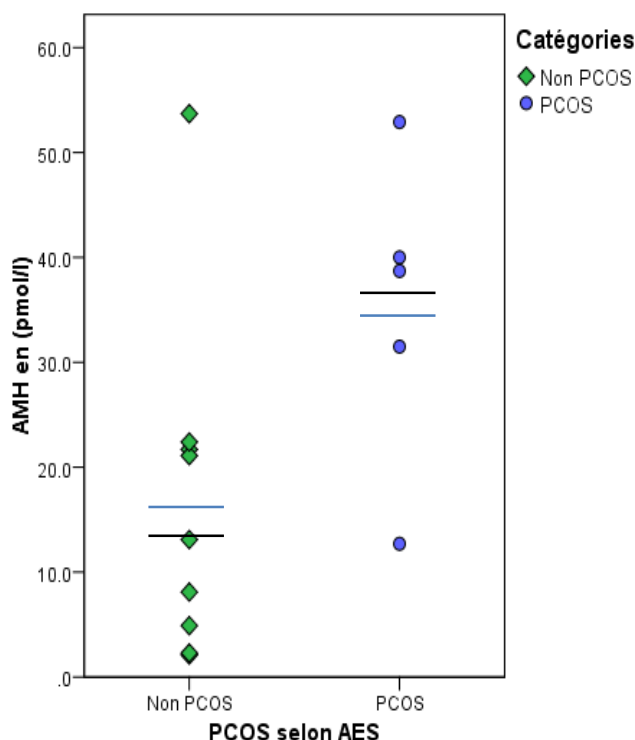
	PCOS N=9	Non-PCOS N=12	P value
LH (mUI/L) - moyenne (+/- SD)	10.64 (+/-6.56)	*N=11 5.3 (+/-3.28)	0.029
FSH (mUI/L)- moyenne (+/- SD)	5.17 (+/-0.93)	4.24 (+/-2.29)	0.27
Ratio LH/FSH - moyenne (+/- SD)	2.03 (+/-1.14)	1.77 (+/-1.25)	0.63
AMH (pmol/l) - moyenne (+/- SD)	N=5 35.16 (+/-14.73)	N=9 16.60(+/-16.17)	0.050

	N= 4	N=9	
Inhibine B (pg/ml) - moyenne (+/- SD)	108.25 (+/-9.81)	57.51(+/-37.08)	0.023
Œstradiol (pmol/l) - moyenne (+/- SD)	0.158(+/-0.05)	0.248(+/-0.17)	0.13
Testostérone totale LCMS (nmol/l) - moyenne (+/- SD)	1.30 (+/-0.405)	0.91(+/-0.42)	0.047
SHBG (nmol/l) - moyenne (+/- SD)	20.22 (+/-8.63)	24.42 (+/-11.4)	0.37
DHEAS (µmol/l) - moyenne (+/- SD)	4.17(+/-1.58)	4.93(+/-3.28)	0.53
Androstènedione (nmol/l) - moyenne (+/- SD)	9.96(+/-5.21)	4.26(+/-1.8)	0.002
17-OH Progestérone (nmol/l) - moyenne (+/- SD)	2.03 (+/-1.43)	1.69(+/-1.28)	0.57
Leptine (µg/l) - moyenne (+/- SD)	45.79 (+/-12.38)	48.48(+/-20.41)	0.73
Cortisol plasmatique moyenne (nmol/l) - (+/- SD)	325.74 (+/-111.29)	266.99(+/-76.2)	0.17

Tableau 13 : Caractéristiques hormonales dans les 2 groupes étudiés

Concernant les caractéristiques hormonales, les patientes avec PCOS ont des taux de LH significativement plus élevés que les non PCOS. Le rapport LH/FSH bien que non significatif est plus élevé chez les patientes avec PCOS.

Quant à l'AMH, elle est de 35.16 (+/-14.73) (pmol/l) chez les participantes avec PCOS, comparé à 16.60(+/-16.17) (pmol/l) chez les non PCOS. Elle est significativement plus élevée chez les PCOS.



La figure 7 (ci-contre) montre la distribution de l'AMH dans la population étudiée. Nous pouvons remarquer que toutes les patientes non-PCOS ont des valeurs sériques d'AMH inférieures à 22.5 pmol/l, hormis une patiente qui a une AMH à 53.7 pmol/l. Il s'agit d'une participante non PCOS présentant une hyperandrogénie clinique et biologique. L'AMH étant le reflet du compte folliculaire, il est probable que cette patiente ait également un aspect échographique d'ovaires polykystiques, qui en raison des difficultés liées à l'US par voie transabdominale dans cette population, n'ait pas été détectée. Elle aurait ainsi un PCOS. L'AMH serait ainsi plus élevée chez les PCOS.

Figure 7 : Distribution de l'AMH dans la population étudiée (la médiane est représentée en trait noir et la moyenne en trait bleu)

Concernant l'inhibine B, elle est de 108.25 pg/ml (SD : +/-9.81) parmi les PCOS et de 57.51 pg/ml (SD : +/- 37.08) parmi les non PCOS.

Elle est significativement plus élevée chez les patientes souffrant de PCOS.

La figure 8 (ci-contre) permet d'illustrer la distribution de l'inhibine B dans la population étudiée.

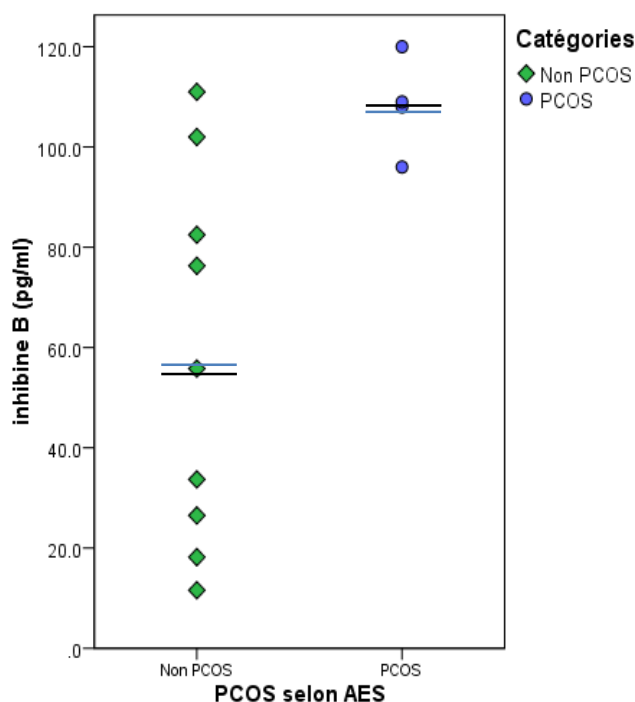


Figure 8 : Distribution de l'inhibine B dans la population étudiée

Le tableau ci-dessus montre également que les taux d'œstradiol seraient probablement plus élevés parmi les non PCOS, bien que ce résultat ne soit pas significatif.

Quant aux androgènes étudiés, la testostérone totale, et l'androstènedione sont significativement plus élevés chez les patientes avec PCOS. En effet, ces patientes ont des valeurs sériques de testostérone de 1.30 nmol/l (SD : +/- 0.405), d'androstènedione de 9.96 nmol/l (SD : +/- 5.21), ce qui est significativement plus élevés que les valeurs mesurées chez les non PCOS (testostérone : 0.91 nmol/l avec un SD de +/- 0.42, androstènedione : 4.26 nmol/l avec un SD : +/-1.8). Nous ne trouvons cependant pas de différence significative pour les valeurs de DHEAS et de SHBG, dans les 2 groupes étudiés.

Les taux de leptine sont similaires dans les 2 groupes.

Quant au cortisol plasmatique et à la 17-OH-progestérone, ils seraient probablement plus élevés parmi les PCOS, bien que les résultats soient non significatifs.

	PCOS Moyenne N=8	Non-PCOS Hyperandrogénie Moyenne N=7	Non-PCOS « saines » Moyenne N=4
LH (mUI/L) - moyenne (+/- SD)	10.64 (+/-6.56)	5.13 (+/-3.86) p = 0.070	5.60 (+/-2.43) p = 0.17
FSH (mUI/L)- moyenne (+/- SD)	5.17 (+/-0.93)	4.21 (+/-1.87) p = 0.20	4.28 (+/-3.03) p-value : 0.42
Ratio LH/FSH - moyenne (+/- SD)	2.03 (+/-1.14)	1.14 (+/-0.53) p = 0.076	2.65(+/-1.48) p = 0.39
AMH (pmol/l) - moyenne (+/- SD)	N=5	N= 5	N= 4

	35.16 (+/-14.73)		18.14 (+/- 21.24) p = 0.18	14.68 (+/-9.34) p = 0.047
Inhibine B (pg/ml) - moyenne (+/- SD)	N= 4 108.25 (+/-9.81)		N= 5 54.02 (+/-39.37) p = 0.033	N= 4 61.88 (+/-39.44) p = 0.063
Œstradiol (pmol/l) - moyenne (+/- SD)	0.158(+/-0.05)		0.17 (+/-0.11) p = 0.77	0.358 (+/-0.18) p = 0.070
Testostérone totale LCMS (nmol/l) - moyenne (+/- SD)	1.30 (+/-0.405)		0.95 (+/-0.51) p = 0.15	0.86 (+/-0.28) p = 0.05
SHBG (nmol/l) - moyenne (+/- SD)	20.22 (+/-8.63)		21.29 (+/- 8.14) p = 0.81	28.80 (+/-14.72) p = 0.19
DHEAS (µmol/l) - moyenne (+/- SD)	4.17(+/-1.58)		6.06 (+/-3.78) p = 0.19	3.34 (+/-1.68) p = 0.38
Androstènedione (nmol/l) - moyenne (+/- SD)	9.96(+/-5.21)		4.86 (+/-2.19) p = 0.030	3.41 (+/-0.48) p = 0.018
17-OH Progestérone (nmol/l) - moyenne (+/- SD)	2.03 (+/-1.43)		1.17 (+/- 0.77) p = 0.17	2.41 (+/-1.58) p = 0.66
Leptine (µg/l) - moyenne (+/- SD)	45.79 (+/-12.38)		52.47 (+/-16.09) p = 0.36	42.88 (+/-26.27) p = 0.78
Cortisol plasmatique moyenne (nmol/l) - (+/- SD)	325.74 (+/-111.29)		287.28 (+/-91.20) p = 0.47	238.58 (+/-41.99) p = 0.12

Tableau 14 : Caractéristiques hormonales dans le groupe PCOS et les 2 sous-groupes de non PCOS

4.5 DXA- densitométrie osseuse

	PCOS Moyenne N=8	Non-PCOS Moyenne N=11	P value
DMO colonne L1-L4 AP (g/cm ²)	1.157 (+/-0.11)	1.22 (+/-0.065)	0.10
Colonne Z-score	0.30 (+/-0.94)	1.05 (+/-0.507)	0.038
DMO col fémoral (g/cm ²)	1.15 (+/-0.12)	1.21 (+/-0.062)	0.16
Col fémoral Z-score	1.16 (+/-0.82)	1.67 (+/- 0.58)	0.13
DMO fémur total (g/cm ²)	1.15 (+/-0.99)	1.19 (+/-0.054)	0.24
Fémur total Z-score	1.15 (+/-0.707)	1.53 (+/-0.56)	0.20

Tableau 15: Caractéristiques de densitométrie osseuse dans les 2 groupes étudiés

Les patientes atteintes de PCOS présentent une densité minérale osseuse plus faible, et ainsi à long terme un risque plus important d'ostéopénie et ostéoporose. En effet, le z-score de la densité minérale au niveau de la colonne vertébrale est significativement plus faible chez les patientes PCOS. Les densités osseuses du col fémoral et du fémur total, bien que non significative, évoque une tendance à être inférieures chez les PCOS, par rapport aux participantes sans PCOS.

	PCOS Moyenne N=8		Non-PCOS Hyperandrogénie Moyenne N=7	Non-PCOS « saines » Moyenne N=4
DMO colonne L1-L4 AP (g/cm ²)	1.157 (+/-0.11)		1.24 (+/-0.43) p = 0.070	1.20 (+/-0.090) p = 0.57
Colonne Z-score	0.30 (+/-0.94)		1.15 (+/-0.41) p = 0.045	0.88 (+/-0.507) p = 0.31
DMO col fémoral (g/cm ²)	1.15 (+/-0.12)		1.21 (+/-0.071) p-value: 0.25	1.211(+/-0.063) p = 0.37
Col fémoral Z-score	1.16 (+/-0.82)		1.59 (+/- 0.63) p = 0.29	1.82 (+/-0.56) p = 0.18
DMO fémur total (g/cm ²)	1.15 (+/-0.99)		1.20 (+/-0.42) p = 0.29	1.19 (+/-0.08) p = 0.50
Fémur total Z-score	1.15 (+/-0.707)		1.44 (+/-0.51) p = 0.38	1.70 (+/-0.70) p = 0.23

Tableau 16 : Caractéristiques de densitométrie osseuse dans le groupe PCOS et les 2 sous-groupes de non PCOS

5. Discussion

Dans cette étude, la prévalence de PCOS parmi les adolescentes obèses adressées à la Division d'Endocrinologie, Diabétologie et Obésité pédiatrique (DEDOP) à l'HEL est de 43%. A notre connaissance, il n'y a actuellement pas d'études déterminant la prévalence de PCOS chez les femmes obèses pré-ménopausées. Une étude de la prévalence de PCOS parmi les adultes obèses est actuellement en cours à l'Université de Göteborg (45). Nous avons voulu nous intéresser particulièrement au PCOS chez les adolescentes, en raison du risque de troubles métaboliques associés au PCOS, et afin d'initier une prise en charge précoce. La prévalence de PCOS est estimée à 10% parmi les femmes en âge de procréer, en se basant sur les critères de l'AES, les mêmes qu'utilisés dans notre étude. Cette étude montre ainsi que la prévalence de PCOS parmi les adolescentes obèses est probablement plus élevée. De plus, nous pensons que cette prévalence est probablement sous-estimée. En effet, 33% de la population étudiée (soit 7 des participantes) présentait une hyperandrogénie clinique et/ou biologique isolée (dont 5 une hyperandrogénie clinique et biologique). Il est probable que certaines de ces participantes présentent un aspect échographique d'ovaires polykystiques, qui n'aurait pas été détecté en raison d'une perte de sensibilité, d'une part liée à la réalisation de l'examen par voie transabdominale (impossible par voie transvaginale chez les adolescentes), et d'autre part liée à l'obésité abdominale des participantes.

Comme cité dans la partie 1.2 de ce travail, il existe plusieurs types de critères diagnostiques pour le PCOS, les plus connus étant les critères du NIH, de Rotterdam et de l'AES. Ces critères ont cependant été définis dans une population de femmes adultes. Le diagnostic à l'adolescence est complexe, en raison du recoupement entre les critères diagnostiques et la puberté physiologique (hyperandrogénie clinique, et oligoménorrhée). Dans ce contexte, Sultan et al. ont proposé les critères diagnostiques suivants adaptés à l'adolescente (44).

Critères diagnostiques du PCOS à l'adolescence

Critères de Sultan, 2006 (44)	Quatre critères sur cinq sont exigés : 1) Hyperandrogénie clinique : acné, hirsutisme sévère 2) Hyperandrogénie biologique : testostérone plasmatique >50 ng/dl (ou 1.7 nmol/l) et LH/FSH >2 3) Oligo-/aménorrhée 4) Résistance à l'insuline/hyperinsulinémie: acanthosis nigricans, obésité abdominale, intolérance au glucose 5) Aspect évocateur d'ovaires polykystiques à l'échographie pelvienne
--------------------------------------	--

Dans cette étude de la prévalence de PCOS dans une population d'adolescentes obèses, nous avons voulu également comparer la prévalence à travers les différents critères existants. La prévalence est ainsi de 43% en se basant sur les critères de l'AES, (comme mentionné ci-dessus), et sur les critères de Rotterdam. En effet, aucune participante ne présentait les 2 critères : olig/aménorrhée et aspect échographique évocateur d'ovaires polykystiques, seul phénotype se trouvant dans les critères de Rotterdam, et pas dans l'AES. La prévalence de PCOS est de 33% selon les critères du NIH, qui sont plus restrictifs.

Quant aux critères de Sultan spécifiques aux adolescentes, ils sont les plus restrictifs, et la prévalence est de 14 %. En effet, ils exigent 4 des 5 critères illustrés dans le tableau ci-dessus. Les prévalences à travers les différents critères diagnostiques sont illustrées dans la figure 9 ci-dessous.

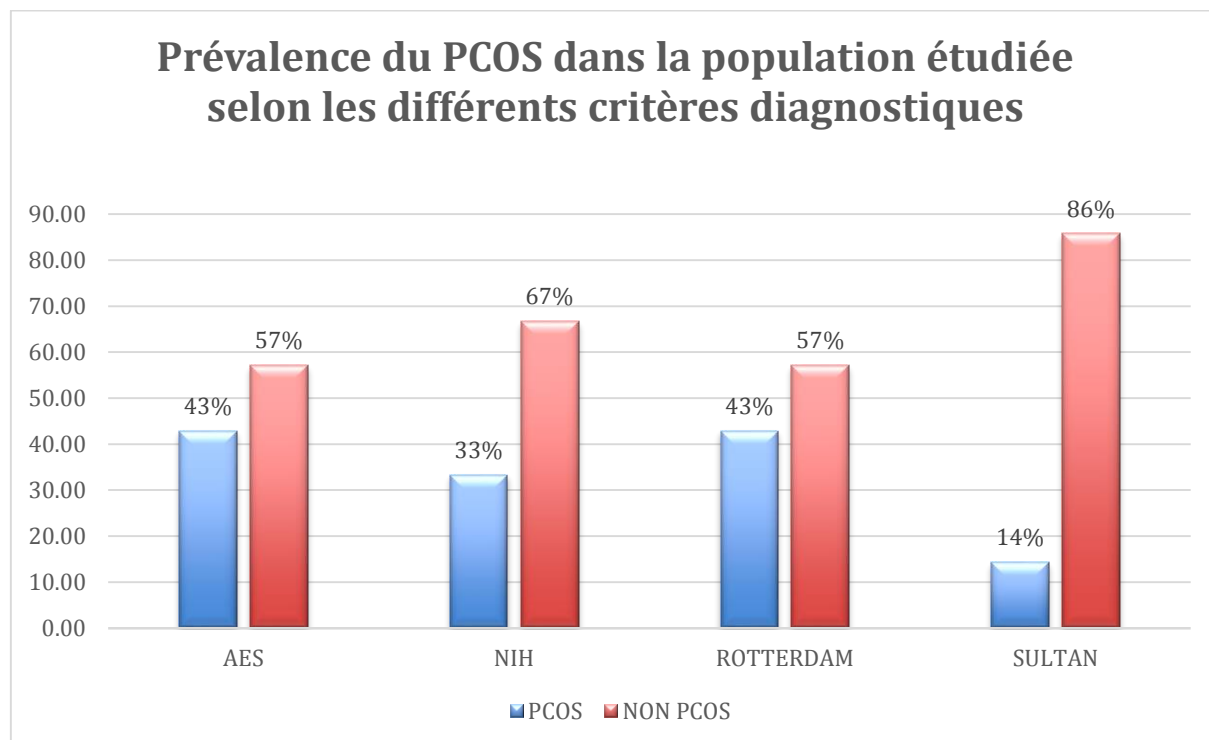


Figure 9 : Prévalence du PCOS dans la population étudiée en fonction des critères diagnostiques utilisés

Concernant les caractéristiques cliniques et morphologiques du groupe de participantes avec PCOS par rapport au groupe de non PCOS, il n'y a pas de différence significative dans l'âge de nos patientes, l'âge de la ménarche, et leurs antécédents familiaux. Cette étude montre une prévalence significativement plus élevée d'oligo/aménorrhée, et d'aspect US évocateur de PCOS, dans le groupe de PCOS. Par contre, en ce qui concerne l'hyperandrogénie clinique, bien qu'étant plus élevée dans le groupe de PCOS, le résultat n'est pas significatif. Quant au RCIU, il semblerait qu'il y ait une plus grande prévalence parmi les PCOS, la p-value étant de 0.09. En effet, l'association entre RCIU à la naissance et le développement d'un PCOS a été bien documentée par les études d'Ibanez, notamment (8).

Concernant les troubles métaboliques dans les 2 groupes, cette étude ne permet pas de mettre en évidence significativement plus de troubles glycémiques parmi les PCOS, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature (46)(30). On remarque une tendance à plus de résistance à l'insuline chez les PCOS, l'insulinémie à jeun et l'HOMA-IR étant plus élevés (comme illustré dans la figure 6). Ces résultats sont probablement liés à la taille de l'échantillon.

Les valeurs de cholestérol total, de TG, et de LDL sont plus élevées parmi les patientes avec PCOS, comme décrit dans la littérature.

Quant à l'hypertension artérielle, il n'y a pas de différence significative, bien qu'on observe une prévalence plus élevée parmi les patientes avec hyperandrogénie.

En raison de la forte prévalence d'hyperandrogénie parmi les non PCOS, nous avons dans un deuxième temps séparé ce groupe en 2 sous-groupes ; les patientes avec hyperandrogénie et sans hyperandrogénie, les résultats obtenus sont similaires. Hormis pour les dyslipidémies,

cette étude ne permet pas de démontrer significativement plus de troubles métaboliques au sein des PCOS.

Nous pensons que les troubles métaboliques sont probablement sous-estimés dans notre étude. Cela peut s'expliquer par la petite taille de l'échantillon.

Concernant les caractéristiques hormonales, cette étude montre que la LH est significativement plus élevée parmi les PCOS. Nous nous sommes également intéressés à l'AMH, et l'inhibine B. L'AMH et l'inhibine B sont significativement plus élevés chez les PCOS. Quant aux androgènes étudiés, la testostérone totale et l'androstènedione sont significativement plus élevés parmi les PCOS.

Concernant les résultats de la densitométrie osseuse, cette étude montre que la densité minérale osseuse est significativement plus faible au niveau de la colonne lombaire, similaire à ce qui est observé dans l'étude de Katulski et al., 2014 chez les adultes (47). Au niveau du fémur, il se pourrait également que la densité soit diminuée. L'étude de To et al., 2011, réalisée chez des adolescentes avec PCOS, montrait une densité minérale osseuse abaissée chez les PCOS minces, mais qui n'avait pas été retrouvée chez les PCOS obèses.

Comme évoqué ci-dessus, une des limitations principales à cette étude est probablement la taille de la population, ce qui résulte en relativement peu de résultats significatifs, et ne nous permet pas de démontrer plus de troubles métaboliques chez les PCOS comme décrit dans la littérature, hormis pour le profil lipidique. En effet, il était difficile dans le temps mis à disposition pour le travail de master d'obtenir un plus grand nombre de participantes, car il s'agit d'une population pédiatrique.

Une autre difficulté dans ce travail sur les adolescentes obèses réside dans le choix des critères diagnostiques du PCOS, et dans la définition de ces critères. En effet, ces critères diagnostiques ont été définis dans une population de femmes adultes. Dans notre étude, nous avons choisi les critères de l'AES, similaires aux critères de Rotterdam, avec comme différence le fait que l'hyperandrogénie est un critère obligatoire du PCOS (22). Nous avons choisi ces critères car selon l'étude de Roe et al., (39) l'hyperandrogénie est le critère le mieux corrélé aux troubles métaboliques à l'adolescence. Concernant les critères diagnostiques (hyperandrogénie, troubles du cycles et aspect échographique évocateur d'ovaires polykystiques), comme évoqué ci-dessus, il existe un large recoupement entre les critères du PCOS et la puberté physiologique (7). Tout d'abord, il y a une certaine difficulté à définir les normes biochimiques d'hyperandrogénie parmi les adolescentes. Quant aux irrégularités du cycle menstruel, elles peuvent être fréquentes durant les deux premières années post-ménarche (7). Dans notre étude, parmi les patientes présentant une oligoménorrhée, toutes étaient à plus de 2 ans post-ménarche. Une autre difficulté à l'adolescence réside dans le fait que l'échographie par voie transabdominale parmi des adolescentes obèses est moins sensible que par voie transvaginale. La prévalence de PCOS est ainsi probablement sous-estimée, comme évoquée ci-dessus.

En conclusion, ce travail permet de déterminer la prévalence de PCOS dans une population d'adolescentes obèses, qui est de 43%. Cette prévalence est bien plus élevée que celle estimée dans la population de femmes pré-ménopausées. Nous pensons ainsi qu'il serait utile de proposer un dépistage à toutes les adolescentes obèses (BMI z-score > 2SDS), dans le but d'initier une prise en charge précoce.

En raison de la petite taille de la population, il serait intéressant de poursuivre cette étude, dans le but d'en augmenter la puissance statistique et d'en confirmer les tendances.

Bibliographie

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010 Jan 2;25(2):544–51.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935 Jun;29:181–91.
3. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 1999 Dec;13 Suppl 5:1303–6.
4. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun 1;91(6):2100–4.
5. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1223–36.
6. Simeoni U, Zyzdorczyk C, Siddeek B, Benahmed M. Epigenetics and neonatal nutrition. *Early Hum Dev.* 2014 Sep 1;90:S23–4.
7. Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Polycystic ovarian syndrome during puberty and adolescence. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Jul 5;373(1–2):61–7.
8. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious Pubarche, Hyperinsulinism, and Ovarian Hyperandrogenism in Girls: Relation to Reduced Fetal Growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct 1;83(10):3558–62.
9. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;20(2):177–91.
10. Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep. *Medical Physiology.* Updated 2nd Edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012.
11. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006 Aug;12(4):351–61.
12. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1454–60.
13. 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 Jan 5;20(3):370–85.
14. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet.* 2007 Aug;370(9588):685–97.
15. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012 Dec;18(6):618–37.
16. Azziz R, Sanchez LA, Knochauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb 1;89(2):453–62.
17. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 Nov 1;21(11):1440–7.
18. Balen AH, Laven JSE, Tan S-L, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003 Jan 11;9(6):505–14.

19. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1992;
20. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19–25.
21. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4237–45.
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456–88.
23. Hooff MHA van, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod*. 2004 Jan 2;19(2):383–92.
24. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan 7;16(4):347–63.
25. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):295–9.
26. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic Ovary Syndrome: A Major Unrecognized Cardiovascular Risk Factor in Women. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(4):232–9.
27. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic Steatohepatitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May 1;91(5):1741–7.
28. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol*. 2007 Sep;47(3):412–7.
29. Ehrmann DA. Metabolic dysfunction in PCOS: Relationship to obstructive sleep apnea. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):290–4.
30. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of the Metabolic Syndrome Associated with Increasing Androgen Levels Independent of Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb 1;91(2):492–7.
31. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010 Jun 30;8(1):41.
32. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Mar 30;dmu012.
33. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB, et al. Lifestyle Modification Programs in Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4655–63.
34. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2014 Jul 6]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007506.pub3/abstract>

35. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4565–92.
36. Vrbíková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2005 Jan 5;11(3):277–91.
37. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Oct 23;327(7421):951.
38. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The Impact of Metformin, Oral Contraceptives, and Lifestyle Modification on Polycystic Ovary Syndrome in Obese Adolescent Women in Two Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov 1;93(11):4299–306.
39. Roe AH, Prochaska E, Smith M, Sammel M, Dokras A. Using the Androgen Excess–PCOS Society Criteria to Diagnose Polycystic Ovary Syndrome and the Risk of Metabolic Syndrome in Adolescents. *J Pediatr*. 2013 May;162(5):937–41.
40. Ankarberg C, Norjavaara E. Diurnal Rhythm of Testosterone Secretion before and throughout Puberty in Healthy Girls: Correlation with 17 β -Estradiol and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar 1;84(3):975–84.
41. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan 1;38(Supplement 1):S8–16.
42. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004 Jan 8;114(Supplement 2):555–76.
43. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children And Adolescents. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011 Jan 12;128(Supplement 5):S213–56.
44. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86 Suppl 1:S6.
45. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in Obese Premenopausal Women - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2015 Nov 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01319162>
46. Flannery CA, Rackow B, Cong X, Duran E, Selen DJ, Burgert TS. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatr Diabetes*. 2013 Feb 1;14(1):42–9.
47. Katulski K, Slawek S, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Paczkowska K, Ignaszak N, et al. Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014 Sep 23;37(12):1219–24.