

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de master dans le domaine de SNV

Option : Biologie et Physiologie de la reproduction

Thème :

**Etude de l'impact des ovaires polykystiques
sur la fertilité chez des patientes désireuses
de grossesse**

Soutenu par :

M^{lle} Ait Tayeb Kaouter

M^{lle} Soualhi Rania

Devant le Jury :

M^{me} ZATRA Y.

MCB.

USDB

Présidente du jury

M^{me} BIREM Z.

MCB.

USDB

Examinatrice

M^{me} SAYAD M.

MCB.

USDB

Promotrice

Année Universitaire 2020/2021

Remerciements

Ce mémoire n'aurait pas pu être ce qu'il est, sans l'aide d'ALLAH miséricordieux le tout puissant qui nous a donné la force afin de l'accomplir

A toute personne qui, en connaissant la valeur de la science, a connu la puissance et la grandeur de celui qui nous l'a apprise et à toute personne qui utilise la science pour le bien de l'humanité.

Nos remerciements s'adressent en premier lieu à notre promotrice, M^{me} SAYAD.M professeur à l'université Saad Dahleb, Blida, pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail, sa bienveillance et pour son encouragement constant jusqu'à la finalisation de ce travail.

Nous tenons également à remercier M^{me} ZATRA professeur à l'université Saad Dahleb, Blida, d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Un grand merci à M^{me} BIREM.Z professeur à l'université Saad Dahleb, Blida, qui nous a donné l'honneur d'examiner notre travail.

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Nous adressons en premier lieu notre reconnaissance à notre Dieu tout puissant, de nous donner la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

A mes chers parents

Aucun mot, aucune expression aucun remerciement ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez offert, pour tout ce que vous avez enduré pour que je puisse être là où je suis maintenant.

A mes frères et mes sœurs

Qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout le long de mes études, que Dieux les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A tous les enseignants

Qui nous ont aidées pendant notre cursus universitaire.

A tous nos amies

Qui nous ont encouragées dans les moments difficiles et pour leurs soutiens.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Résumé en français

Résumé en arabe

Résumé en anglais

Introduction01

Chapitre I : Données bibliographiques

I-1-Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)03

I-2- Mécanisme physiopathologique04

I-2-1- Hyperandrogénie05

I-2-2- Troubles des règles05

I-3- Causes : facteurs génétiques et/ ou environnementaux06

I-3-1- SOPK et origine génétique06

I-3-2- SOPK et l'hypothèse congénitale07

I-4- Caractéristiques métaboliques, cardiovasculaires et cliniques07

I-4-1- Obésité07

I-4-2- Altération de la tolérance au glucose et diabète de type 2 chez les femmes atteintes de SOPK.....08

I-4-3- Hypertension et dysfonctionnement vasculaire08

I-4-4- Maladie coronaire et autre maladie vasculaire08

I-4-5- SOPK et cancer09

I-5- SOPK et reproduction09

I-5-1- SOPK et infertilité09

I-5-2- SOPK et fausses couches.....09

I-5-3- SOPK et complications obstétricales.....	09
I-6-Traitement du SOPK	10
I-6-1- Perte de poids	10
I-6-2- Traitement des patientes ne désirant pas de grossesse	10
I-6-2-1- Manifestations cutanées d'hyperandrogénie : acné et hirsutisme	10
I-6-2-2- Prise en charge de l'oligoménorrhée et de l'aménorrhée	11
I-6-2-3- Résistance à l'insuline et intolérance au glucose.....	11
I-6-3- Traitement de l'infertilité (femmes atteintes de SOPK désireuses de grossesse)	12
I-6-3-1- Metformine et traitements sensibilisants à l'insuline.....	12
I-6-3-2- Citrate de clomifène	13
I-6-3-3- Inhibiteurs de l'aromatase	14
I-6-3-4- Drilling ovarien	14
I-6-3-5- Traitement par gonadotrophines	15
I-6-3-6- Fécondation in vitro et SOPK	15
Chapitre II : Matériel et méthodes	
II- Critères de sélection des articles.....	17
II-1- Matériel utilisé	18
II-2- Méthodes utilisé	18
II-2-1- Mémoire 01 et 02	18
II-2-2- Articles01	20
II-2-3. Article 02	21
II-2-3-1. Prélèvements sanguins.....	21
II-2-3-2. Procédures en PMA	22
II-2-3-2.Analyse statistique	23
III-Résultats et discussions	
III-1- Mémoire 01 et 02	25

III-1-1-Population étudié sur les deux hôpitaux.....	25
III-1-2-Répartition des patientes selon les tranches d'âge	25
III-1-3-L'effectif des patientes selon leurs motifs de consultation	26
III-1-4-Répartition des patientes selon les signes et les symptômes	27
III-1-5-Répartition des patients selon l'IMC (kg/m ²)	28
III-1-6-Répartition des patients selon leurs traitements	29
III-1-7-Répartition des patientes selon l'évolution (après traitement)	31
III-1-8- Coefficients de corrélation entre le volume de l'ovaire et les différents dosages hormonaux	31
III-1-9-Variation des taux des hormones avant et après traitement.....	32
III-2- Article 01.....	34
III-3- Article 02.....	34
Conclusion	41
Les références.....	44

Liste des abréviations :

AC : Anticorps.
Ag : Antigène.
AMH : Hormone Anti-müllérienne.
BHCG : Gonadotrophine chorionique humaine.
CC : Citrate de Clomifène.
CHU : Sigle de centre hospitalier universitaire.
CIM-O : Classification Internationale des Maladies en Oncologie.
CT : Cortisol.
CY : Cytochrome.
DT2 : Diabète de Type 2.
E2 : Oestradiol.
ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay.
FCS : Fausse Couche Spontané.
FIV : Fécondation In Vitro.
FSH : Hormone Folliculo-stimulante.
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone.
GnRH : Hormone de libération des Gonadotrophines.
HDL : Lipoprotéine de Haute Densité.
HSD : Hydroxysteroiddésydrogénase.
HSO : Hyper-stimulation Ovarienne.
HTA : Hypertension Artérielle.
ICSI : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïde.
IGF : Facteur de croissance analogue à l'insuline.
IGFbp-1 : Insulin Growth Factor binding protein-1.
IGFBP-3 : l'insulin growth factor binding globulin3.
IGT : Impaired Glucose Tolerance.
IMC : Indice de Masse Corporelle.
LDL : Low Density Lipoprotein.
LH : Hormone Lutéinisante.
NCEP : National Cholesterol Education Program.
PAI 1 : Plasminogen-activator Inhibitor type 1
PMA : La procréation médicalement assistée.
PPAR : Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes.
rFSH : Human recombinant follicle stimulating hormone.
RIA : Dosage radio-immunologique.
SAS : Syndrome d'apnée du sommeil.
SDHEA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone.
SHBG : Globuline liant les Hormone Sexuelles.
SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques.
SSC : Clivage de la chaîne latérale du Cholestérol.
TSH : Thyroid-stimulating hormone.
TT : Tour de Taille.

UMR : l'unité de médecine de la reproduction.

VLDL : Very Low Density Lipoprotein.

Liste des tableaux

Partie bibliographique :

Tableau I : Traitements médicaux du SOPK..... 11

Matériel et méthode :

Tableau II : Les articles et mémoires sélectionnés dans notre étude..... 17.

Tableau III : Classes définissant la corpulence de l'individu..... 19

Tableau IV : Résumé des schémas de fonctionnement pour les 4 types des dosages
hormonaux RIA 20

Tableau V : Prise en charge chirurgicale (driling ovarien) du SOPK..... 21

Résultat et discussion :

Tableau VI : Effectif total du SOPK au niveau des deux hôpitaux..... 25

Tableau VII : Répartition des patientes SOPK selon les tranches d'âge sur les deux
hôpitaux..... 25

Tableau VIII : L'effectif des patientes SOPK selon leurs motifs de consultation sur les deux
hôpitaux 26

Tableau IX : Répartition des patientes SOPK selon les signes et les symptômes..... 27

Tableau X : Répartition des patients selon l'IMC (kg/m²)..... 28

Tableau XI : Répartition des patients selon leurs traitements..... 29.....

Tableau XII : Répartition des patientes selon l'évolution (après traitement)..... 31

Tableau XIII : Tableau représentatif des différents coefficients de corrélation entre le volume
de l'ovaire et les différents dosages hormonaux 31

Tableau XIV : Variation des taux des hormones avant et après traitement..... 32

Tableau XV : Résultats de la prise en charge des patientes SOPK via driling ovarien..... 34

Tableau XVI : Les techniques de prise en charge du SOPK via driling ovarien..... 34

Tableau XVII : Caractéristiques du bilan hormonal en fonction du statut androgénique..... 35

Tableau XVIII : Variation de la réponse biologique au cours de la procédure de FIV/ICSI en
fonction du statut androgénique, et après ajustement à l'IMC..... 36

Liste des figures

Partie bibliographique :

- Figure 1** : Manifestations cutanées du SOPK. L'hirsutisme, manifestation la plus visible, permet de quantifier l'imprégnation androgénique par le score de Ferriman et Gallwey.....03
- Figure 2** : Aspect échographique d'un ovaire polykystiques.....04
- Figure 3** : Éléments du mécanisme physiopathologique du SOPK.....04
- Figure 4** : Ensemble des symptômes associés au SOPK.....07
- Figure 5** : Stratégie du traitement de l'infertilité lié au SOPK.....12

Résumé

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien fréquent chez les femmes en âge de procréation et l'une des causes les plus fréquentes d'infertilité due à l'anovulation. Notre étude bibliographique sur deux mémoires de PFE (au niveau de l'hôpital de Beni Messous et l'hôpital de Ben Boulaid de Blida) et deux articles (portant sur la place actuelle du drilling ovarien dans la prise en charge du SOPK, et le deuxième sur le statut hyperandrogénique, dans le syndrome des ovaires polykystiques, est-il une entrave à la réussite de la fécondation in vitro ?) nous ont amené à des résultats complémentaires.

En effet, les résultats montrent que l'âge des patientes se trouve entre 19 et 39 ans (âge de procréation). L'infertilité est associée avec le SOPK avec le pourcentage le plus élevé, alors que la symptomatologie est dominée par l'hyperandrogénie causant l'hirsutisme et l'anovulation. Le trouble du cycle et l'aménorrhée sont les moins fréquemment observés. Les taux hormonaux confirment le diagnostic d'une baisse de la progestérone et de la 17OHP, alors que les hormones androgéniques (testostérone, $\Delta 4$ androstenedione, SDHEA) et gonadotrophique LH, l'œstradiol et l'insuline sont vus à la hausse. Avec l'augmentation de l'IMC (surpoids/obésité) le SOPK se manifeste de plus en plus. Le traitement est essentiellement médicamenteux aux niveaux des deux hôpitaux (Ben Boulaid /Beni Messous) avec un faible taux des patientes orientées vers le traitement chirurgical. Le drilling ovarien est recommandé pour les patientes SOPK sans facteurs associés chez l'homme avec un pourcentage de réussite de 55% dont le nombre des patientes est 1803 après échec du traitement médicamenteux. En cas d'échec de cette technique, et en présence de facteurs associés chez l'homme, une FIV voir une ICSI est envisageables. L'hyperandrogénie de la femme avec SOPK et infertile ne semble pas compromettre les résultats biologiques de la PMA, par contre elle permet d'optimiser les chances de ponctionner un nombre élevé d'ovocytes.

Mots clés : SOPK, l'infertilité, l'anovulation, l'hyperandrogénie, l'aménorrhée, l'IMC et PMA.

ملخص:

متلازمة المبيض المتعدد الكيسات هو اضطراب الغدد الصماء الشائع عند النساء في سن الإنجاب وأحد الأسباب الأكثر شيوعاً للعقم بسبب التبويض، دراستنا البيولوجرافية على أطروحتين مشروع التخرج (في مستشفى بني مسوس ومستشفى بن بولعيد في البلدية) ومقالتي (الأول بشأن حفر المبيض ودعمه في متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، والثاني عن حالة فرط الأندروجين في متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، هل هو عائق لنجاح التخصيب في المختبر؟ لقد قادتنا إلى نتائج تكميلية.

بالفعل، تبين النتائج أن عمر المرضى يتراوح بين 19 و39 سنة (عمر الإنجاب) ويرتبط العقم مع متلازمة المبيض المتعدد الكيسات بنسبة مئوية عالية، بينما يهيمن على الأعراض فرط الأندروجينات المسببة لكثرة الشعر والإباضة. اضطراب الدورة وانقطاع الطمث الأقل انتشاراً. مستويات الهرمونات تؤكد التشخيص إنخفاض في البروجيستيرون و HP17، بينما الهرمونات الأندروجينية (التستوستيرون و4 اندروستيرون، LH وSDHEA، الاستراديول والانسولين في الارتفاع، مع زيادة مؤشر كتلة الجسم) زيادة الوزن/السمنة) يتجلى أكثر وأكثر، العلاج يستند أساساً إلى العلاج الدوائي على مستوى المستشفى (بن بولعيد/بني مسوس) التي تنخفض فيها معدلات الإحالات إلى العلاج الجراحي. يوصى بحفر المبيض لمرض متلازمة المبيض المتعدد الكيسات دون عوامل مرتبطة في البشر بنسبة نجاح قدرها 55 بالمائة من عدد مرضى 1803 بعد فشل العلاج الدوائي، في حالة فشل هذه التقنية، و في ظل وجود عوامل مصاحبة عند الإنسان، التلقيح الاصطناعي، رؤية الحقن المجهرى أمر ممكن. فرط الأندروجين عند النساء المصابات والعقم لا يبدو أنه يضر بالنتائج البيولوجية بتقنيات الإنجاب بمساعدة طبية، لكنه يسمح من ناحية أخرى لتحسين فرص ثقب عدد كبير من البويضات

الكلمات المفتاحية: متلازمة تكيس المبايض، العقم، الإباضة، فرط الأندروجين، انقطاع الطمث، مؤشر كتلة الجسم، تقنيات الإنجاب بمساعدة طبية

Abstract :

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder in women of reproductive age and one of the most frequent causes of infertility due to anovulation. Our bibliographic study of two dissertations and two articles on PCOS and infertility in women wishing to become pregnant, the first dissertation is from the hospital of Beni Messous (Algiers), and the second is from the hospital of Ben Boulaid (Blida). The first paper however on: the current place of ovarian drilling in the management of PCOS and the second on: is the hyperandrogenic status, in polycystic ovarian syndrome, a barrier to successful in vitro fertilization?

The results of our study show that the age of the patients is between 19 and 39 years (reproductive age). Infertility is associated with PCOS with the highest percentage, while the symptomatology is dominated by hyperandrogenism causing hirsutism and also by anovulation. Cycle disorder and amenorrhea are the least frequently observed. Hormonal levels confirm the diagnosis of decreased progesterone and 17OHP, while androgenic (testosterone, Δ 4androstenedione, SDHEA) and gonadotrophic LH hormones, estradiol and insulin are seen to increase. With increasing BMI (overweight/obesity) PCOS is seen more and more. The treatment is essentially medicinal at the levels of the two hospitals (Ben Boulaid /Beni Messous) with a low rate of patients directed towards surgical treatment. Ovarian drilling is recommended for PCOS patients without associated factors in men with a success rate of 55% with 1803 patients after failure of drug treatment. In case of failure of this technique, and in the presence of associated factors in the man, IVF or ICSI takes place. Hyperandrogenism in women with PCOS and infertility does not seem to compromise the biological results of MAP, but it does optimize the chances of puncturing a high number of oocytes.

Key words: PCOS, infertility, anovulation, procreation, PCOS treatments.

Introduction:

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la plus fréquente des maladies endocrinienne chez la femme jeune (plus de 5% des femmes en âge de procréer) (**Adams et al., 1986**). Elle explique plus de 70% des infertilités par anovulation (**Carmina et al., 1999**). Pourtant son origine physiopathologique reste encore inconnue.

Cette pathologie est multifactoriel, dont son développement existe une importante composante génétique ainsi l'influence des facteurs environnementaux tel que le mode de vie et l'alimentation qui sont responsables de développement de ce syndrome ainsi que les troubles hormonaux du au dysfonctionnement gonadique (**Moliner et Tusseau, 2018**). En effet, il est classiquement caractérisé par des irrégularités menstruelles (oligoanovulation) et par une hyperandrogénie clinique et/ou biologique, de gros ovaires, une obésité avec divers désordres métaboliques associés et une infertilité (**Mayenga et al., 2011**).

Il faut savoir que l'infertilité, les troubles des règles et l'hirsutisme poussent souvent ces patientes à consulter. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques a conduit à l'émergence de nouvelles options thérapeutiques augmentant la sensibilité à l'insuline. En dehors du désir de grossesse, la prise en charge vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie (traitement hormonal et cosmétique) et à corriger les facteurs de risques cardiovasculaires, respiratoires et gynécologiques. En cas d'infertilité par anovulation, la prise en charge devra être assurée par des praticiens entraînés en minimisant le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple (**Torre et Fernandez, 2007**).

Donc, la définition spécifique du SOPK, cache une grande hétérogénéité de forme cliniques et une multiplicité de symptômes et de traitement ; et c'est dans cette optique que nous nous sommes posé les problématiques suivantes :

- Quel est l'impact du SOPK sur la fertilité chez les femmes désireuses de grossesse ?
- Quelles sont les traitements préconisés pour chaque symptôme et motif de consultation en gynécologie ?

Dans notre étude bibliographique donc, nous exposerons succinctement les hypothèses actuelles relatives au mécanisme physiopathologique, les risques gynécologiques et extra-gynécologiques ainsi que les différents traitements proposés selon les cas.

Pour aborder ce thème, nous avons traité un rappel bibliographique sur le SOPK. Le matériel et méthode portant sur les articles et mémoires sélectionnés et les traitants de manière à faire ressortir l'essentiel de chaque travail. Les résultats et discussions de ces derniers nous amènent à ressortir une conclusion finale de notre travail.

Chapitre I :
Données Bibliographique

I-1-Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou syndrome décrit par Stein Leventhal (1935) est une affection fréquente qui touche 8 à 20% des femmes, et c'est le dysfonctionnement hormonal (endocrinopathologie) le plus courant de la femme (**Bouchard, 2016**), ainsi la principale cause d'infertilité chez les femmes en âge de procréer (**Shelly, 2003**).

Un groupe de travail international (**consensus de Rotterdam 2003**) a proposé ce syndrome comme l'association d'au moins deux des critères suivants (**Torre et Fernandez, 2007**) :

- Une oligoanovulation ou anovulation (oligoménorrhée ou aménorrhée).
- Des taux élevés d'androgènes circulants (hyperandrogénémie) et/ou des manifestations cliniques d'excès d'androgènes (hyperandrogénisme) (voir figure 1).
- Ovaire polykystique à l'échographie (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires) (voir figure 2).

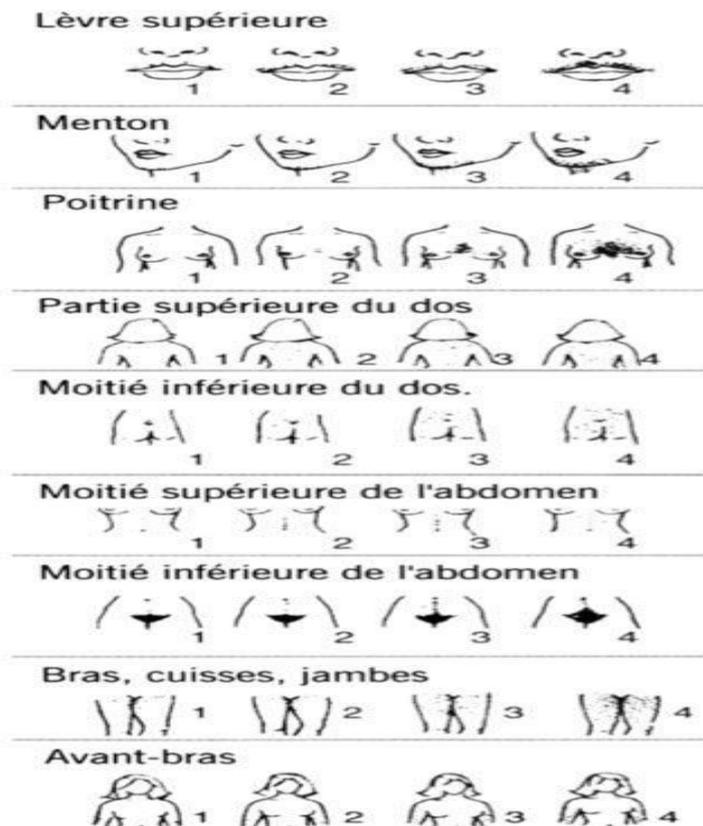


Figure 1 : Manifestations cutanées du SOPK. L'hirsutisme, manifestation la plus visible, permet de quantifier l'imprégnation androgénique par le score de Ferriman et Gallwey (**Torre et Fernandez, 2007**).

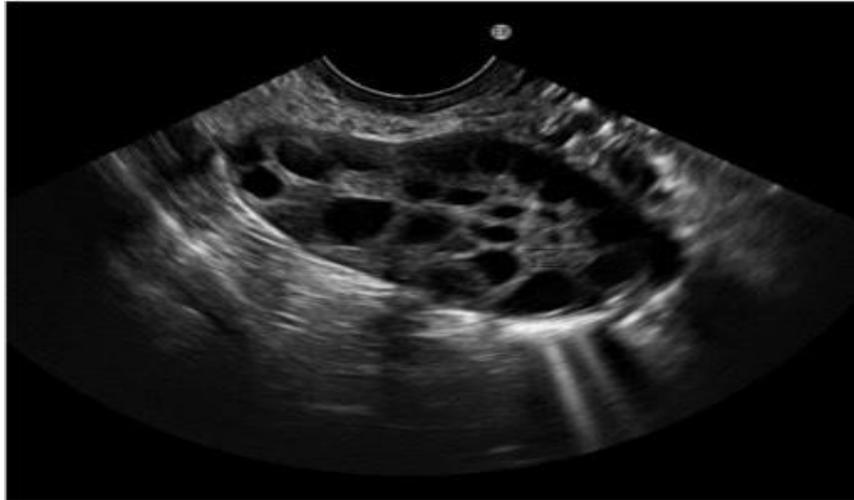


Figure 2 : Aspect échographique d'un ovaire polykystiques (Geoffroy et al., 2019).

Les autres maladies pouvant causées une symptomatologie identique doivent être exclues (acromégalie, Cushing, bloc en 21-hydroxylase, hyperprolactinémie, tumeur endocrinienne sécrétante, prise occulte d'androgènes...etc) (Torre et Fernandez, 2007).

I-2- Mécanisme physiopathologique :

L'ensemble des anomalies rencontrées dans un SOPK ne peut être expliqué par une cause unique. Si les anomalies de sécrétions des gonadotrophines contribuent au mécanisme pathologique, il semble que la maladie soit d'origine primitivement ovarienne. Plusieurs étapes, contribuant à ce qui semble être un cercle vicieux, sont maintenant établies (voir figure 3).

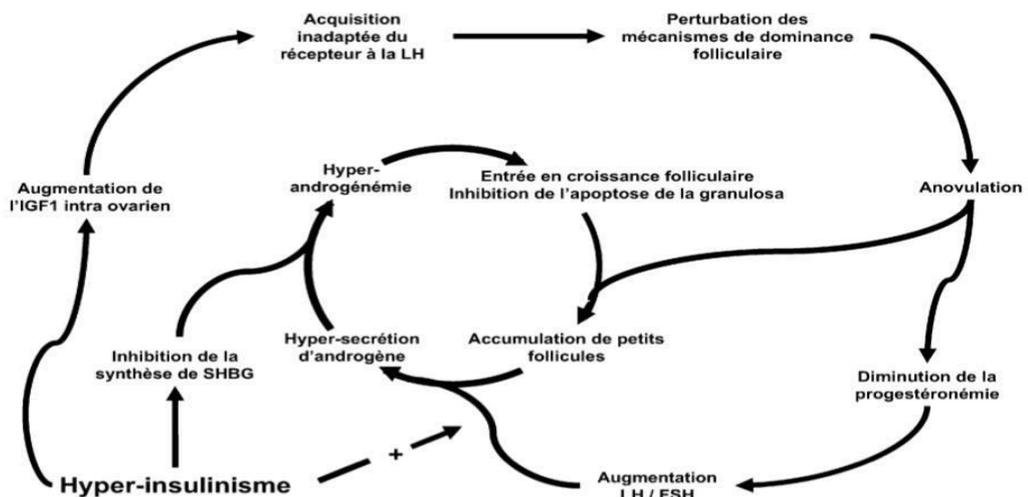


Figure 3 : Éléments du mécanisme physiopathologique du SOPK (Dewailly, 1999).

I-2-1- Hyperandrogénie :

Tout le monde s'accorde sur le fait que l'hyperandrogénie ovarienne en est l'élément «fondateur» de la physiopathologie de ce syndrome.

En réponse à la LH, la thèque synthétise des androgènes. La biosynthèse des androgènes requiert le cytochrome P450c17, enzyme aux activités 17 hydroxylase et 17–20 lyase nécessaire pour synthétiser l'androstènedione. Cet androgène est alors converti par la 17 hydroxysteroiddésydrogénase (17-HSD) en testostérone ou est aromatisé par l'aromatase (cytochrome P-450arom) pour former l'estrone. Les études in-vivo comme in vitro (en cellules cultivées de thèque) suggèrent que la thèque des femmes atteintes de SOPK convertirait plus facilement les précurseurs androgènes en testostérone que la thèque des femmes normales (**Nelson et al., 2001**), ce qui expliquerait en partie l'hyperandrogénie.

La LH contrôle la synthèse d'androgène des cellules de la thèque alors que la FSH induit l'activité aromatase des cellules de la granulosa. Quand la sécrétion de LH augmente par rapport à la FSH, les ovaires synthétisent préférentiellement des androgènes. Or, la fréquence de libération de l'hormone gonadolibérante hypothalamique (GnRH) détermine, en partie, la proportion relative de LH et de FSH synthétisée par l'antéhypophyse : plus la fréquence de libération de GnRH est grande plus la synthèse de LH est favorisée au détriment de la FSH (**Haisenleder et al., 1991**). Les femmes atteintes du SOPK ont une fréquence accrue de libération de LH (et donc de GnRH), ce qui contribuerait aussi à l'hyperandrogénie.

La progestérone est connue pour ralentir l'oscillateur arqué, ce qui pourrait expliquer l'accélération de la pulsativité de la GnRH chez les femmes atteintes du SOPK (**Eagleson et al., 2000**) ainsi que l'augmentation de la LH et la surproduction d'androgène d'origine ovarienne.

L'hyperinsulinisme contribue de manière directe et indirecte à l'hyperandrogénie : au niveau de la thèque, l'insuline potentialise la synthèse des androgènes induite par la LH. Elle inhibe également la synthèse hépatique de la sex hormon binding globuline (SHBG), protéine sérique de liaison à la testostérone. La conséquence est une augmentation de la fraction libre (biodisponible) de testostérone circulante. Ainsi, les femmes porteuses du SOPK associent souvent hyperandrogénémié, insulino-résistance, LH élevée et SHBG basse, alors que la testostérone sérique totale peut être normale ou modérément augmentée (**Torre et Fernandez, 2007**).

I-2-2- Troubles des règles :

L'hyperandrogénie pourrait stimuler l'entrée en croissance de follicules primordiaux comme semble le suggérer l'induction d'aspect d'ovaires polykystiques échographiques (**Pache et al., 1991**). L'excès d'androgènes pourrait par ailleurs empêcher l'apoptose des cellules de la granulosa ce qui induirait une résistance à l'atrésie folliculaire (**Jonard et al., 2004**). Ces deux mécanismes seraient responsables de l'accumulation de petits follicules. La perturbation de la croissance de ces follicules conduirait à un arrêt folliculaire et à l'absence de sélection d'un follicule dominant. L'acquisition trop précoce des récepteurs à la LH sur les

cellules de la thèque d'ovaires de SOPK pourrait y contribuer en altérant la maturation folliculaire (Willis *et al.*, 1998).

La résistance à l'insuline du syndrome métabolique n'est pas le facteur causal mais un élément aggravant. Toute l'attention est actuellement dirigée vers la composante génétique du SOPK (Azgaou *et al.*, 2015).

I-3- Causes : facteurs génétiques et/ ou environnementaux :

Le SOPK reste l'un des désordres hormonaux les plus communs de la femme, avec une prévalence estimée entre 5 et 10 % (Knochenhauer *et al.*, 1998). Aucune étude fiable n'a, à notre connaissance, été publiée sur la fréquence de ce syndrome selon sa nouvelle définition. Les disparités entre études pourraient refléter l'effet de l'origine ethnique, les facteurs environnementaux mais, le plus souvent cette fréquence était estimée à partir de population possiblement infertile, ce qui constituait un important biais de sélection (Kauffman *et al.*, 2002).

I-3-1- SOPK et origine génétique :

Un faisceau d'arguments suggère que le SOPK pourrait être héréditaire (Kashar-miller *et al.*, 2001) et de multiples études ont été entreprises pour tenter d'isoler une cause génétique (Legro *et al.*, 1998). Dans de rares cas, la mutation d'un gène unique a permis de reproduire le phénotype (Drapper *et al.*, 2003) mais l'ensemble des données plaide plutôt pour un désordre multigénique complexe.

Les gènes candidats pourraient être régulateurs de l'axe hypothalamique-hypophyso-ovarien, ou bien entraîner une résistance à l'insuline. Des analyses de Microarray sur les tissus cibles du SOPK (Wood *et al.*, 2003) ont permis d'identifier certains gènes candidats dont la plupart semblent contribuer modestement au phénotype. Parmi ces gènes, on peut citer le cytochrome P-450c17 (CYP17), l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (CYP11A SSC), la 21 hydroxylase (CYP21), le récepteur aux androgènes, la SHBG, le récepteur à l'insuline, l'insuline, les protéines substrats du récepteur de l'insuline, la calpaïne-10, les PPAR (récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes), l'IGF (facteur de croissance analogue à l'insuline) et son récepteur.

Certains auteurs ont supposé l'existence d'un lien entre le rôle de ces gènes et les symptômes du SOPK, mais peut-être ne s'agit-il que de coïncidences dues au hasard. Devant l'échec de l'hypothèse monogénique, d'autres auteurs ont cherché l'unicité en incriminant le chromosome 19, porteur (entre autre) du gène du récepteur de l'insuline et de la follistatine (Florez 2005), mais il semble qu'une étude sur des effectifs plus importants ait infirmé la responsabilité du gène de la follistatine. Des études sur un grand nombre de patientes devraient donc être réalisées avant toute conclusion.

I-3-2- SOPK et l'hypothèse congénitale :

Un environnement intra-utérin anormal, notamment une exposition in utero à un excès d'androgènes pourrait être impliquée dans la pathogénie de la maladie (Xita et al., 2006). Cette hypothèse semble néanmoins remise en question par certaines données récentes dans lesquelles l'association syndrome métabolique parental et SOPK serait bien plus marqué quand c'est le père qui est porteur (Leibel et al., 2006).

I-4- Caractéristiques métaboliques, cardiovasculaires et cliniques :

Le SOPK cause des problèmes de reproduction (fertilité) et dépasse largement le problème de reproduction. Les femmes atteintes de cette maladie ont un risque de développer des troubles métaboliques ou cardiovasculaires semblables à ceux rencontrés dans le syndrome métabolique (Gluek et al., 2003). Cela n'est pas étonnant puisque l'insulinorésistance est la pierre d'angle de la physiopathologie de ces deux syndromes (Ehrmann et al., 2006) (voir Figure 4).

Le syndrome métabolique associe en effet six symptômes : obésité androïde, dyslipidémie athérogène, hypertension artérielle, résistance à l'insuline, état pro-inflammatoire et prothrombotique (Grundy et al., 2004). Le SOPK pourrait ainsi être considéré comme une forme particulière du syndrome métabolique ne touchant que les femmes (Sam et Dunaif, 2003). Les chiffres sont éloquentes puisque l'incidence du syndrome métabolique chez les SOPK varie de 33 à 46 %, c'est-à-dire deux fois plus que chez les témoins du même âge (Apridinize et al., 2005).

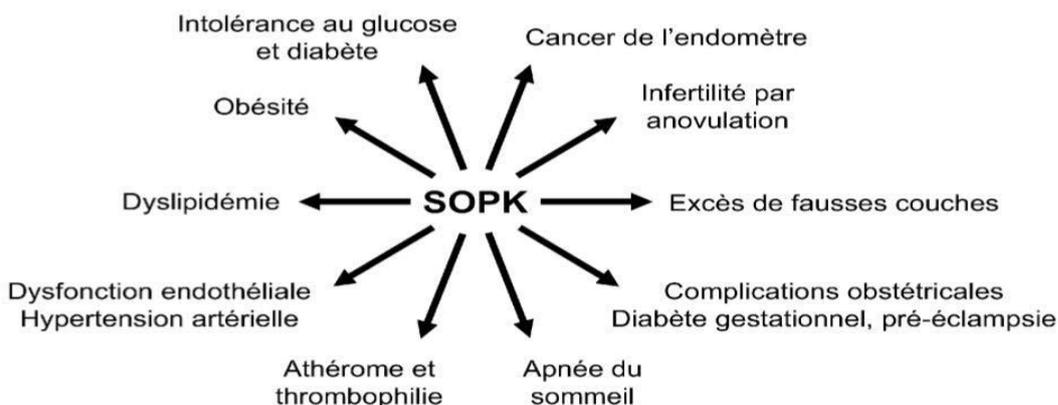


Figure 4 : Ensemble des symptômes associés au SOPK (Torre et Fernandez, 2007).

I-4-1- Obésité :

La cause de l'obésité des femmes atteintes de SOPK reste inconnue, mais elle touche au moins 30 % des femmes (Torre et Fernandez, 2007). Dans certaine série, la fréquence atteint même 75 % et est généralement plus élevée aux États-Unis (Azziz et al., 2001) qu'elle ne l'est en Europe (Carmin et al., 2003).

L'excès de graisse viscérale reflété par un tour de taille élevé (> 88 cm) ou par l'élévation du rapport taille sur hanche s'associe à l'hyperandrogénie, à l'insulinorésistance, à l'intolérance au glucose et à la dyslipidémie (NCEP, 2002). La diminution de la résistance à l'insuline, soit par perte pondérale, soit grâce aux médicaments, améliore plusieurs anomalies métaboliques observées.

I-4-2- Altération de la tolérance au glucose et diabète de type 2 chez les femmes atteintes de SOPK :

Trente à 40 % des femmes souffrent d'une altération de la tolérance au glucose, et plus de 10 % auront un diabète de type 2 à la quarantaine, ces fréquences sont parmi les plus élevées comparées à des groupes de patientes du même âge (Ehrmann et al., 1999). Le risque d'intolérance au glucose semble s'aggraver avec le temps, et est d'autant plus important que la patiente est en surpoids, avec un bilan lipidique perturbé et une SHBG basse (Trolle et al., 2006). Une altération de la voie de signalisation de l'insuline semble être présente dans l'adipocyte et le muscle squelettique, tissu cible de l'action de l'insuline (Dunaif et al., 2001).

I-4-3- Hypertension et dysfonctionnement vasculaire :

Certaines femmes peuvent développer une hypertension pendant leur période de fertilité mais, souvent, ce trouble se développe postérieurement (Zimmermann et al., 1992). Ils pensent que le SOPK pourrait réduire la complaisance vasculaire du fait d'un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire et que l'altération de la réactivité vasculaire semble plus importante que ne le laisseraient supposer l'obésité et le diabète (Kelly et al., 2002). Les traitements insulinosensibilisants pourraient améliorer ce dysfonctionnement endothélial (Paradisi et al., 2003).

I-4-4- Maladie coronaire et autre maladie vasculaire :

Une prédisposition à la macroangiopathie et à la thrombophilie a également été décrite chez les femmes porteuses du SOPK (Orio et al., 2004). Les jeunes SOPK semblent préservées de cette atteinte coronaire (Topcu et al., 2006). En revanche, des études italiennes suggèrent que les SOPK d'une vingtaine d'années souffriraient de plus de dysfonction cardiopulmonaire que les témoins appariés sur l'âge et l'indice de masse corporel avec notamment une fraction d'éjection ventriculaire gauche significativement diminuée, même en l'absence de surpoids (Atimio et al., 1998). Une hypertriglycémie, des taux élevés de low density lipoprotein (LDL) et very low density lipoprotein (VLDL) et de faible taux de high density lipoprotein (HDL) prédisposent également les patientes atteintes du SOPK à une morbidité vasculaire, l'insulinorésistance et l'hyperandrogénémie potentialisent le climat athérogène du profil lipidique (Talbot et al., 1995). En effet, la testostérone diminue l'activité de la lipoprotéine lipase de la graisse abdominale, et la résistance à l'insuline altère la capacité de l'insuline d'exercer ses effets antilipolytiques (Trolle et al., 2006).

I-4-5- SOPK et cancer :

Beaucoup d'études suggèrent que les patientes porteuses d'un SOPK auraient plus de risque d'être atteintes d'hyperplasie ou de carcinome endométrial (**Pillay et al., 2006**). Cela serait dû en grande partie à une hypersécrétion relative d'estrogènes (majoritairement l'estrone) conduisant à une croissance persistante du tissu endométrial sans différenciation induite par la progestérone (anovulation) (**Hardiman et al., 2003**). Ce mécanisme est d'ailleurs étayé par les grandes études sur le traitement hormonal substitutif où les patientes ne recevant que de l'œstradiol ont un risque accru de cancer de l'endomètre, qui atteint aussi plus volontiers les femmes obèses et/ou diabétiques de type 2. Le cancer du sein et de l'ovaire ont été parfois associés au SOPK (**Balen, 2001**) mais l'obésité, l'anovulation et l'infertilité relevant souvent d'un traitement hormonal font que, là encore, la question de l'indépendance de ce facteur de risque se pose.

I-5- SOPK et reproduction :**I-5-1- SOPK et infertilité :**

Le SOPK s'accompagne d'infertilité par anovulation dans 20 à 74 % des cas (**Hart et al., 2004**), vraisemblablement par arrêt de maturation folliculaire (**Doi et al., 2005**). L'anovulation liée au SOPK s'accompagne le plus souvent (mais pas constamment) d'irrégularité menstruelle (oligoménorrhée et aménorrhée) (**Torre et Fernandez, 2007**).

I-5-2- SOPK et fausses couches :

La fréquence normale des fausses couches au premier trimestre est d'environ 10 à 15 % mais en cas de SOPK, cette fréquence pourrait être trois fois supérieure (**Jakubowicz et al., 2002**) mais la responsabilité de cette maladie en tant que cause indépendante reste discutée (**Norman, 2004**). L'élévation des taux de LH, elle pourrait avoir un effet délétère puisque sa suppression par les analogues de la GnRH améliorerait grandement le taux de fausse couche (**Regan et al., 1990**). Un facteur thrombophilique connu pour être particulièrement élevé chez les patientes SOPK hyperinsuliniques, le plasminogen-activator inhibitor type 1, semble corrélé au risque de fausse couche (**Gluek et al., 1999**). L'hyperinsulinisme pourrait encore exercer un effet négatif en abaissant les taux de glicodélin et d'insulin growth factor binding protein-1 (IGFbp-1), deux protéines majeures de l'endomètre qui pourraient contribuer à la grande fréquence des fausses couches dans cette population (**Jakubowicz et al., 2004**).

I-5-3- SOPK et complications obstétricales :

Une méta-analyse récente sur une quinzaine d'études et 720 SOPK soulignent le taux élevé de complications obstétricales, tant par diabète gestationnel (odds ratio OR 2,94 [1,70–5,08]) que par hypertension artérielle gravidique (OR 3,67 [1,98–6,81]), prééclampsie (OR 3,47

[1,95–6,17]) et prématurité (OR 1,75 [1,16–2,62]). En conséquence, leurs enfants nécessitent plus de soins néonatalogiques (OR 2,31 [1,25–4,26]), leur mortalité périnéale est plus élevée (OR 3,07 [1,03–9,21]), indépendamment des complications liées aux grossesses multiples (**Boomsma et al., 2006**).

I-6-Traitement du SOPK :

I-6-1- Perte de poids :

Pour les femmes atteintes de SOPK, l'excès d'adiposité abdominale accentue la résistance à l'insuline et ses conséquences cliniques, y compris reproductives (**Torre et Fernandez, 2007**). L'excès de graisse abdominale et l'élévation de l'IMC sont donc les principales causes de résistance à l'insuline, d'hyperinsulinisme et d'hyperandrogénémie.

La perte de poids s'accompagne d'une réduction de concentrations en insuline et en androgène et une augmentation du taux de SHBG pour cela, chez les SOPK obèses, une perte de 5 à 10 % de poids corporel entraîne le rétablissement de la fonction ovarienne chez 55 à 100 % des patientes dans les six mois suivant la réduction pondérale (**Homburg, 2003**). C'est donc une mesure simple efficace, sans effet secondaire qui constitue tout naturellement la première ligne du traitement de la femme obèse.

I-6-2- Traitement des patientes ne désirant pas de grossesse :

I-6-2-1- Manifestations cutanées d'hyperandrogénie : acné et hirsutisme :

Le but du traitement médical de l'acné et de l'hirsutisme dans le SOPK est de réduire les taux d'androgène et/ou d'en atténuer leurs effets. Cela peut être obtenu en inhibant la production d'androgène, en augmentant la production de (SHBG) ou en bloquant l'action des androgènes au niveau des tissus cibles (**Torre et Fernandez, 2007**). La progression présentée dans la suite est celle à laquelle ils ont recours quand ils ont initié ces traitements (voir tableau I).

L'association de la réduction pondérale avec une contraception orale, voire, dans les cas difficiles, avec un traitement par androcuré donne, la plupart du temps satisfaction. Les autres traitements sont plus anecdotiques (**Torre et Fernandez, 2007**).

Tableau I : Traitements médicaux du SOPK (**Torre et Fernandez, 2007**).

Classe pharmaceutique	Nom commercial	Avantages	Inconvénients
Contraceptifs oraux de dernière génération Antiandrogènes	Cilest [®] , Cycléane [®] , Mercilon [®] , Varnoline [®] , Jasmine [®]	Régule l'hyperandrogénie et l'hyperestrogénie relative	Risque vasculaire Intolérance au glucose
	Androcure [®] , Diane [®] , Aldactone [®] , Practon [®]	Régule l'hyperandrogénie à forte dose	Tératogène Tératogène, Spotting
	Chibro-Proscar [®]	Améliore l'hirsutisme	Tératogène, effet limité à l'hirsutisme
Inhibiteur de la croissance pileuse	Vaniqa [®]	Traitement local de l'hirsutisme facial	Pas d'effet systémique
Biguanides	Glucophage [®] , Stagid [®] , Glucinan [®]	Traitement de l'hyperandrogénie, de l'hyperestrogénie relative, de l'insulinorésistance, régulateur menstruel	Douleurs abdominales
Thiazolidinediones	Actos [®] , Avandia [®]		Tératogène, prise de poids

I-6-2-2- Prise en charge de l'oligoménorrhée et de l'aménorrhée :

La pauciovulation conduit à un risque accru d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Certains ont proposé une surveillance échographique de l'épaisseur endométriale pour décider du moment opportun de la biopsie (**Balen, 2001**). D'une part, la prévention passe par un traitement progestatif cyclique, soit de manière isolée, dix jours par mois, pour « régulariser les cycles », soit associé à un estrogène au sein d'une contraception orale (**Torre et Fernandez, 2007**). D'autre part, la lutte contre l'hyperandrogénémie régularise souvent, elle aussi, le cycle menstruel et résout le problème.

I-6-2-3- Résistance à l'insuline et intolérance au glucose :

Chez la patiente en surpoids, le premier traitement du SOPK est la normalisation pondérale.

La réduction des taux circulants d'insuline évite les conséquences néfastes de l'hyperinsulinisme et s'accompagne d'une amélioration de l'hyperandrogénie, ces dernières années ont été marquées par un grand engouement parfois justifié pour les médicaments insulinosensibilisants, pour traiter les femmes atteintes de SOPK (**Torre et Fernandez, 2007**).

La metformine (un biguanide), la pioglitazone et la rosiglitazone (des thiazolidinediones) sont connus pour améliorer la sensibilité à l'insuline des patients diabétiques de type 2, cet effet a aussi été obtenu chez les patientes porteuses du SOPK, ou il s'est associé à une amélioration de l'hyperandrogénie (**Torre et Fernandez, 2007**).

La metformine pourrait directement influencer la stéroïdogénèse ovarienne (**Attia et al., 2001**) mais cet effet ne serait pas prépondérant dans la baisse de production des androgènes ovariens chez les patientes traitées. Ce médicament inhiberait plutôt la néoglucogénèse hépatique, ce qui conduirait à des taux moindres d'insuline circulante (**Eisenhardt et al., 2006**).

I-6-3- Traitement de l'infertilité (femmes atteintes de SOPK désireuses de grossesse) :

Plusieurs moyens permettent de rétablir l'ovulation chez les patientes atteintes de SOPK. Ces mesures sont décrites dans l'ordre ou il semble logique de les proposer, pour des raisons didactiques, la stratégie de prise en charge est résumée dans la Figure. 05. La plupart tendent à réduire l'insulinémie et/ou abaisse le taux de LH. En cas d'échec, l'utilisation de FSH en vue d'une stimulation de l'ovulation ou d'une fécondation in vitro apporte d'excellents résultats au prix d'un risque d'hyperstimulation ovarienne (Torre et Fernandez, 2007) (voir figure 5).

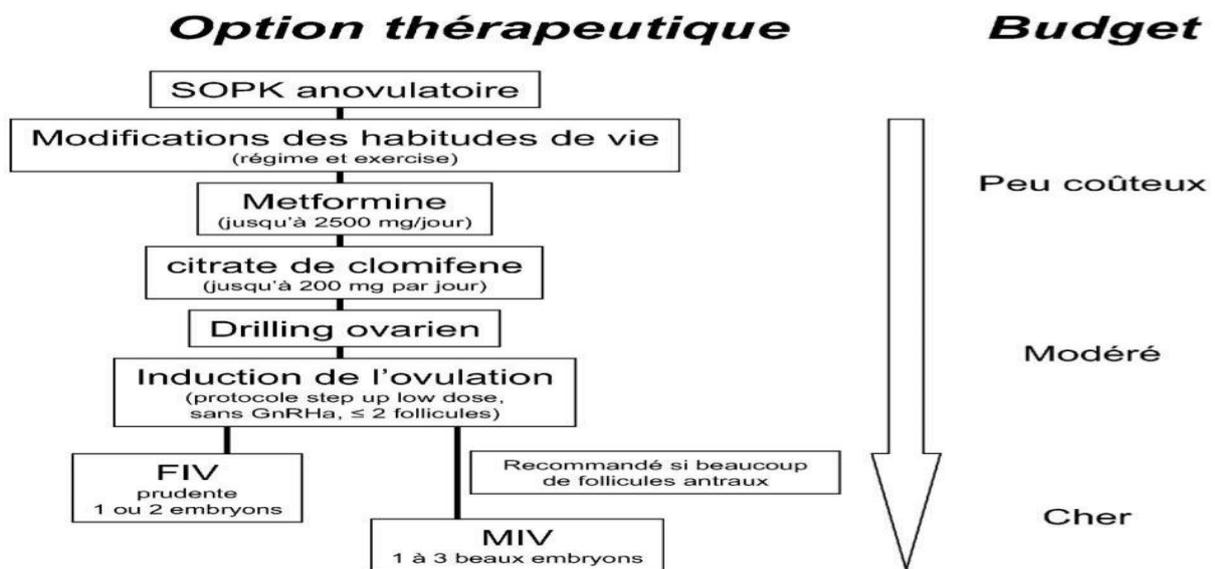


Figure 5 : Stratégie du traitement de l'infertilité lié au SOPK (Torre et Fernandez, 2007).

I-6-3-1- Metformine et traitements sensibilisants à l'insuline :

Les traitements sensibilisants à l'insuline ont maintenant une place dans l'arsenal thérapeutique du SOPK. Un biguanide, la metformine est la molécule la plus étudiée dans le domaine, la dose habituelle va de 1 à 2,5 g/j en deux à trois prises, à débiter progressivement en trois semaines du fait d'une tolérance médiocre (douleurs abdominales) (Torre et Fernandez, 2007).

- **Effet sur l'ovulation et l'implantation :**

Deux méta-analyses différentes (Lord et al., 2003) et deux études, l'une non randomisée sur 154 SOPK (discutable, biais notamment sur le poids) et l'autre randomisée sur 143 SOPK obèses (Tang et al., 2006) ont abouti aux mêmes conclusions : l'emploi de la metformine en monothérapie chez une patiente atteinte de SOPK augmenterait significativement l'ovulation,

et concluait en revanche à une amélioration significative du taux de grossesse (trois à quatre fois meilleur) quand on associait la metformine avec le citrate de clomifène (CC) en comparaison au CC seul (**Torre et Fernandez, 2007**). La metformine pourrait aussi corriger un déficit en progestérone en phase lutéale (**Meenakumari et al., 2004**). Enfin, une étude récente sur 27 SOPK non obèses semble indiquer que la metformine pourrait améliorer la microvascularisation endométriale, ce qui serait bénéfique sur l'implantation (**Palomba et al., 2006**).

- **Effet protecteur contre la fausse couche ?**

Trois études comparatives suggèrent que la metformine pourrait diminuer la fréquence des grossesses arrêtées du premier trimestre chez les SOPK (**Thatcher et al., 2006**) lorsqu'elle est continuée après la conception. Certains ont vu dans l'amélioration du surpoids une explication plausible de l'effet bénéfique de la metformine sur le taux de fausse couche spontanée. D'autres ont invoqué la réduction du taux de plasminogène-activateur inhibiteur type 1 (PAI 1) induite par la metformine et qui s'est associée à une réduction du taux de fausses couches quand on l'a comparé au drilling ovarien dans l'essai randomisé sur 120 SOPK en surpoids cité plus haut (**Palomba et al., 2004**).

- **Metformine et assistance médicale à la procréation :**

Concernant le monitoring de l'ovulation en vue d'une insémination, l'association à la metformine chez des SOPK résistantes au CC a montré une diminution du risque d'hyperstimulation ovarienne et d'annulation pour risque de grossesse multiple dans deux études randomisées (**Tasdemir et al., 2004**). Dans une étude randomisée, sur des SOPK insulino-résistantes non obèses, la metformine n'a montré qu'une augmentation du nombre de cycles monoovulatoires, ce qui est déjà bénéfique dans cette population (**Palomba et al., 2004**).

I-6-3-2- Citrate de clomifène :

Une exposition plus prononcée à la FSH (soit par injection directe de FSH, soit indirectement par administration de citrate de clomifène (CC) ou par administration pulsatile de GnRH par voie sous-cutanée ou intraveineuse) est capable d'induire l'ovulation et la grossesse chez un grand nombre de femmes anovulatoires (**Torre et Fernandez, 2007**).

Le CC est un modulateur spécifique du récepteur à l'œstradiol, il inhibe la fixation des estrogènes à leur récepteur hypothalamohypophysaire et perturbe le rétrocontrôle négatif exercé par ce dernier sur la sécrétion de gonadotrophines. L'induction de l'ovulation par CC lie simplicité et efficacité, avec plus de 40 % de grossesse obtenue, c'est incontestablement la première ligne de traitement de l'infertilité par oligoanovulation (**Torre et Fernandez, 2007**).

Classiquement, il est recommandé de le donner à dose croissante en commençant par 50 mg par jour pendant cinq jours en débutant entre le deuxième et le cinquième jour du cycle spontané et d'incrémenter la dose par palier de 50 mg/j à chaque nouveau cycle entrepris jusqu'à obtenir une ovulation ou jusqu'à la dose maximum de 250 mg/j. Quand un suivi régulier est réalisé (échographie et dosages) on peut commencer à la dose de 100 mg/j

pendant cinq jours et une dose supérieure à 150 mg/j semble inutile puisqu'elle n'augmenterait ni le taux d'ovulation ni le recrutement folliculaire (**Homburg, 2003**).

Six cycles ovulatoires seront habituellement suffisants pour savoir si la grossesse pourra être obtenue. En effet, approximativement 75 % des grossesses obtenues sous CC se produisent dans les trois premiers cycles (**Gysler et al., 1982**). Vingt à 25 % des SOPK anovulatoires ne répondent pas au CC et sont classées résistantes au CC, en général, ces patientes sont plus obèses et présentent une insulino-résistance et une hyperandrogénie plus marquées que celles qui y répondent (**Imani et al., 1998**).

I-6-3-3- Inhibiteurs de l'aromatase :

Ces traitements pourraient remplacer le CC puisque le mécanisme d'action de ce dernier repose sur la perception d'une carence oestrogénique au niveau hypothalamohypophysaire et qu'en inhibant l'étape finale de la biosynthèse de l'œstradiol, les inhibiteurs de l'aromatase diminuent l'œstradiolémie et ils n'auraient apparemment pas les effets antiestrogéniques défavorables du CC au niveau cervical et utérin mais conserveraient en revanche ses propriétés inductrices de FSH (**Torre et Fernandez, 2007**). Le létrozole est l'antiaromatase le plus étudié dans cette indication.

Quand on emploie cette molécule en monothérapie (à partir de j3 et pendant cinq jours) sur 44 SOPK résistantes au CC 54,6 % ovulent et 25 % sont enceintes après rapport sexuel programmé (**Elnashar et al., 2006**).

I-6-3-4- Drilling ovarien :

En cas d'échec d'un traitement par CC, un traitement chirurgical par voie micro-invasive permet de réaliser un drilling ovarien. Cette cautérisation ovarienne peut être pratiquée par laparoscopie ou par fertioscopie, à l'aide de coagulation diathermique ou de laser (**Fernandez et al., 2004**). En version laparoscopique, on utilise une pointe monopolaire ou un laser, en coagulant quatre à dix points la surface de chaque ovaire avec une profondeur de 4–10 mm. Il semble que cinq points de coagulation soient suffisants pour rétablir l'ovulation (**Malkawi et al., 2005**). En revanche, l'efficacité du drilling semble être proportionnelle à l'énergie délivrée et plaide donc pour l'emploi de 600 Joules soit quatre drilling par ovaire comme l'indique une étude sur 30 SOPK (**Amer et al., 2003**).

Le drilling ovarien, dont l'effet se prolonge à une dizaine d'années, présente aussi l'avantage de permettre facilement la réalisation du projet parental en une procédure unique (**Gjonnaess, 1998**) et un succès temporaire pourrait devenir permanent si on décide de réitérer l'intervention (**Amer et al., 2003**). Enfin, même si la grossesse ne survient pas spontanément dans les six mois après le drilling, la stimulation ovarienne par les gonadotrophines pourrait néanmoins être facilitée et donner moins d'effets secondaires (**Tozer et al., 2001**).

I-6-3-5- Traitement par gonadotrophines :

En cas d'échec de la metformine, du CC et du drilling ovarien la stratégie thérapeutique devient plus difficile puisque la réponse de ces patientes à l'induction de l'ovulation par les gonadotrophines est souvent imprévisible : Parfois, une stimulation ovarienne laborieuse aboutit à une annulation du cycle par défaut de croissance folliculaire mais il arrive aussi qu'avec les mêmes doses, une stimulation polyfolliculaire (explosive) impose elle aussi l'annulation pour risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) et de grossesse multiple (**Torre et Fernandez, 2007**). L'HSO est d'ailleurs ce que le médecin de la reproduction redoute le plus lorsque l'échec des précédents traitements ou l'association avec une infertilité masculine lui imposent une stimulation ovarienne sur un SOPK, l'utilisation des gonadotrophines s'accompagne d'un risque sept fois plus élevé de cette complication potentiellement grave et purement iatrogène et ce risque augmente encore lorsqu'on les associe aux analogues de la GnRH, d'où la nécessité de commencer par de faibles doses de FSH (**Tummon et al., 2005**).

Le protocole step-up conventionnel consiste à administrer des doses progressivement croissantes de FSH, par paliers de 75 UI/j tous les 5-7 jours, en surveillant étroitement la croissance folliculaire, et le protocole chronic low dose consiste à administrer des doses faibles de FSH pendant 14 jours puis d'incrémenter doucement les doses par paliers de sept jours jusqu'à initiation du développement folliculaire (**Polson et al., 1987**). Le but est de réduire le taux de complications dues au développement folliculaire multiple en tâchant de ne développer que deux ou trois follicules au maximum.

Un protocole chronic low dose avec doses initiales faibles et augmentation de dose faible et retardée (après 14 jours) semblent à l'heure actuelle donné les meilleurs résultats multiples (**Torre et Fernandez, 2007**).

I-6-3-6- Fécondation in vitro et SOPK :

En cas d'échec des traitements précédents, ou si l'infertilité féminine liée au SOPK s'associe avec une stérilité masculine, le recours à la fécondation in vitro est indiqué.

Celle-ci peut être pratiquée de manière conventionnelle (en prélevant les ovocytes matures) ou en effectuant les ultimes étapes de la maturation ovocytaire in vitro (maturation in vitro des ovocytes) (**Torre et Fernandez, 2007**).

Chapitre II :
Matériel et méthodes

Le SOPK cause des problèmes d'infertilité chez les femmes en âge de procréer. L'objectif de notre étude bibliographique est de cerner l'impact de ce syndrome sur la fertilité chez ces patientes ainsi que les caractéristiques de cette pathologie et les moyens qui peuvent être pris pour que la femme atteinte de SOPK puisse obtenir une grossesse et arrive à terme. Pour cela, nous avons sélectionné deux mémoires et deux articles traitant de cette pathologie et les problématiques de notre thème.

II- Critères de sélection des articles :

Afin de pouvoir atteindre notre objectif, nous avons récolté les articles qui traitent de la SOPK et désire de grossesse, dont les critères de sélection sont comme suit :

- Mots clés choisis : SOPK, infertilité, anovulation, procréation, traitements du SOPK.
- Articles les plus récents.
- Ceux qui traitent l'infertilité chez les femmes qui veulent procréer.
- Qui parlent de la FIV/PMA comme moyen permettant les femmes atteintes de SOPK d'obtenir une grossesse.

Tableau II : Les articles et mémoires sélectionnés dans notre étude.

Numéro	Titre de l'article	Auteurs	Date d'édition
01	Place actuelle du drilling ovarien dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	Mayenga et <i>al.</i>	2011
02	Le statut hyperandrogénique, dans le syndrome des ovaires polykystiques, est-il une entrave à la réussite de la fécondation in vitro ?	Gaddas et <i>al.</i>	2016
Numéro	Titre du mémoire	Auteurs	Date d'édition
01	Etude rétrospective et prospective du syndrome des ovaires polykystiques et son effet sur l'infertilité au niveau de l'hôpital de Ben Boulaid de Blida	Mohammed Elarbi	2018
02	Etude rétrospective et prospective de l'infertilité chez des patientes atteintes de trouble de l'ovulation au niveau de l'hôpital de Beni Messous	Aissani et Brahma	2017

II-1- Matériel utilisé :

- **Matériel biologique du mémoire 01** : Etude sur 25 patientes atteintes du SOPK (âgées de 19 à 35 ans) au niveau de l'hôpital de Ben Boulaid (Blida).
 - **Matériel biologique du mémoire 02** : Etude sur 70 patientes atteintes de trouble de l'ovulation au niveau de l'hôpital de Beni Messous (Alger).
 - **Matériel biologique de l'article 01** : La prise en charge du SOPK chez 1803 patientes atteinte du SOPK.
 - **Matériel biologique de l'article 02** : Etude sur 61 cas d'infertilités due au SOPK, ayant toutes bénéficié d'un cycle de FIV/ICSI. Ils ont réparti leur population en deux groupes selon leur statut hormonal androgénique : groupe avec hyperandrogénie et groupe sans hyperandrogénie, dans l'unité de médecine de la reproduction (UMR) du CHU Farhat Hached de Sousse.
- Les critères d'inclusion sont :
- Patientes définissant le SOPK selon le consensus de Rotterdam 2003 (**Lujan, 2008**).
 - L'absence de notions d'infections chroniques, d'antécédents neurologiques, pas de notion de tabagisme et d'antécédents traitée par des antidépresseurs, des sédatifs ou des immunosuppresseurs (**Lujan, 2008**).

II-2- Méthodes utilisé :

II-2-1- Mémoire 01 et 02 :

Dans les mémoires portant sur l'étude rétrospective et prospective du SOPK et son effet sur l'infertilité au niveau des deux hôpitaux : Ben Boulaid de (Blida), et de Beni Messous (Alger) respectivement, ont utilisé la même méthode d'approche, à savoir :

Une méthode de calcul de l'IMC en kg/m^2 (Poids en kg /taille² (m^2)), le matériel utilisé est la pèse personne pour la prise du poids et un mètre ruban gradué en centimètre pour la mesure de la taille et le tour de taille (TT) (**Aissani et Brahma, 2017**).

IMC (kg/m^2) = poids (en kg) / taille² (m^2)

Tableau III : Classes définissant la corpulence de l'individu.

Classification selon l'OMS	Valeur de l'IMC (en kg/m ²)
Insuffisance pondérale	< 18.5
Insuffisance pondérale sévère	< 16.5
Insuffisance pondérale modérée	16.00 - 16.99
Insuffisance pondérale légère	17.00 - 18.49
Corpulence normale	18.50 - 24.99
Surpoids	≥ 25.00
Pré-obésité	25.00 - 29.99
Obésité	≥ 30.00
Obésité de classe I	30.00 - 34.99
Obésité de classe II	35.00 - 39.99
Obésité de classe III	≥ 40.00

- des prélèvements sanguins ont été effectués afin de déterminer la glycémie à jeun, le bilan lipidique (CT, TG, HDL-C et LDL-C), la SHBG ainsi que l'acide urique et la CRP. le dosage de la FSH, LH, œstradiol, testostérone totale, SDHEA, 17-OHP, l'insulinémie et progestérone (entre J21 et J23 des règles) (**Mohammed Elarbi, 2018**).
- La méthode de dosage radio-immunologique (RIA) des hormones, dont le matériel utilisé est l'isotope ¹²⁵I comme traceur qui va marquer les hormones Ag (antigène marqué) pour se fixé sur l'anticorps (AC), (anti-FSH¹²⁵I pour la FSH, anti-LH¹²⁵I pour la LH), RIA CT (cortisol) pour la progestérone et la testostérone (voir Tableau III), et le test ELISA (Enzyme-Linked Immuno Assay) pour l'insulinémie (**Aissani et Brahma, 2017**).
- Etude anatomo-pathologique pour les deux mémoires. En effet, les prélèvements adressés au service d'anatomopathologie des hopitaux respectifs sont accompagnés d'une fiche comportant les renseignements cliniques et personnels de la patiente. Puis va suivre les étapes de fixation des prélèvements au formol. L'examen microscopique est la première étape dans l'étude histopathologique ; ensuite, le passage dans l'appareil à circulation afin de faciliter la pénétration de la paraffine dans les tissus. la déshydratation se fait à l'aide d'un agent déshydratant comme l'éthanol ; puis d'éclaircissement des tissus on utilisant trois bains de xylène (2h chacun). L'imprégnation avec de la paraffine liquide.
- Les prélèvements sont placés successivement dans trois bains de paraffine en fusion à 60° afin de s'assurer de l'imprégnation totale du tissu, puis les prélèvements sont récupérés et introduit au niveau de la station d'enrobage afin de former des blocs de paraffines, qui après refroidissement, va être découpé à l'aide d'un microtome de 1 à 3µm d'épaisseur.

La coloration vient ensuite et passe par plusieurs étapes de déparaffinage, réhydratation et coloration à l'hématoxyline de Harris pour révéler le noyau en bleu alors que l'éosine permet d'obtenir un cytoplasme rose. En fin, le montage des lames.

Tableau IV : Résumé des schémas de fonctionnement pour les 4 types des dosages hormonaux RIA (Aissani et Brahma, 2017).

Hormones	Volume de l'échantillon (µL)	Volume du traceur (µL)	Temps et température d'incubation	Les normes
Testostérone	50	500	3h à 37°C	0,3-3 nmol/l
FSH	100	300	45 min à 37°C	3-8 mU/ml
LH	100	300	47 min à 37°C	1-7mU/ml
Progestérone	50	500	2h à 37°C	2,5-29ng/ml

II-2-2- Articles 01 :

Dans l'article 01 portant sur la place actuelle du drilling ovarien dans la prise en charge du SOPK, les méthodes de traitement en première place sont les traitements médicamenteux comme suit :

- Approche 1 : Administration du CC.
- Approche 2 : Utilisation de la metformine associée au CC en cas d'échec du traitement via CC en présence d'obésité IMC>35 kg/m².
- Approche 3 : Utilisation des gonadotrophines.
 Ensuit les traitements chirurgicaux (en cas d'échec des traitements médicamenteux, réservé aux patientes désireuses de grossesse)
- Driling ovarien (voir Tableau V).
- La FIV (patiente avec SOPK + stérilité tubaire chez l'homme : altération de sperme)
- L'ICSI (patientes avec SOPK + stérilité masculine : spermatozoïdes non fécondat) en cas d'échec de la FIV.

Tableau V : Prise en charge chirurgicale (driling ovarien) du SOPK.

Techniques	Pourcentage des patientes
Laparotomie résection cunéiforme	37,66 %
- Coelioscopie :	
Electrochirurgie	39,94 %
Laser	17,86 %
Biopsies ou résection	04,54 %

II-2-3. Article 02 :

Le poids (kg) et la taille (m) ont été relevés chez toutes nos patientes, ce qui a permis dans de calculer l'IMC qui est le rapport du poids sur la taille², exprimé en kg/m². (**Misichronis et al., 2012**).

L'hyperandrogénie biochimique a été définie par une testostéronémie sanguine au 3^{ème} jour du cycle $\geq 0,7$ ng/mL (**Misichronis et al., 2012**).

La population a été répartie en deux groupes un premier groupe G1 composé de 34 patientes SOPK avec hyperandrogénie biochimique et un deuxième groupe G2 formé de 27 patientes SOPK sans hyperandrogénie biochimique.

II-2-3-1. Prélèvements sanguins :

Les prélèvements sanguins ont été réalisés en deux temps :

- Le jour de l'échographie initiale (faite au 3^e jour du cycle menstruel), destiné aux dosages de l'LH, FSH, insuline, œstradiol (E2), testostérone, SHBG, 4androsténédione et la SDHEA.
- Le jour de la ponction ovocytaire destiné au dosage de la IGF-1, de l'insulin growth factor binding globulin3 (IGFBP-3) et de l'œstradiol.

Ces prélèvements ont été par la suite amenés au laboratoire de physiologie et des explorations fonctionnelles où ils ont été centrifugés, aliquotés et conservés par congélation à -70 °C, jusqu'au moment du dosage. Le dosage des différentes hormones a été réalisé par méthode radioimmunologique via les Kits prêts à l'emploi de la fabrique Immunotech (**Gaddas et al., 2016**).

II-2-3-2. Procédures en PMA :

- L'indication de la FIV : les patients SOPK + stérilité tubaire associée chez l'homme.
- L'indication de l'ICSI : patients SOPK + facteur de stérilité masculine (spermatozoïdes non féconds), ou en seconde intention après échec de la FIV (**Gaddas et al., 2016**).
- Trois mois avant le début du cycle de FIV/ICSI, ils ont procédé pour chacune des patientes à un dosage basal de la FSH, LH, testostéronémie et SDHEA.
- Le jour de l'échographie : ces prélèvements ont été effectués à j3 du cycle menstruel et à distance de toute médication d'induction ovarienne.
- Effectuation des dosages de prolactinémie en vue d'écarter toute élévation pathologique pouvant interférer avec les résultats.
- 3^{ème} mois : ils ont entamé pour chaque patiente avant tout cycle de PMA, que ce soit un cycle de FIV ou d'ICSI, un protocole de désensibilisation à base de GnRH agonist Buserelin 500 mg en sous-cutané, le 22^e jour du cycle précédant le début de la stimulation ovarienne.
- 4^{ème} mois : Après la désensibilisation, l'induction ovarienne a débuté le 3^e jour du cycle suivant par le biais d'une injection quotidienne de rFSH à la dose de 150—225 IU déterminée pour chaque patiente selon son âge, poids et sa réponse au traitement déjà administré.
- Après 5 jours : le 8^{ème} jour : ces doses quotidiennes de rFSH ont été ajustées en fonction du développement folliculaire mis en évidence par un contrôle échographique régulier parallèlement à un suivi biologique assuré par des dosages d'œstradiolémies.
- La maturation ovocytaire finale : a été définie par l'observation au sein de la cohorte d'au moins trois follicules ayant un diamètre supérieur à 17 mm suite à l'injection en intramusculaire d'une dose unique de 10 000 UI de BHCG (Pregnyl Organon).
- Les ovocytes ont été recueillis 36—38 h après BHCG par ponction utilisant un guide transvaginal en vue d'aspirer les follicules, opération se déroulant au bloc opératoire et sous anesthésie. (**Gaddas et al., 2016**).

II-2-3-2. Analyses statistiques :

- Un test Anova a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives et qualitatives entre les groupes.
- Un test de Pearson pour établir les corrélations entre les différentes variables.
- Un test t apparié a été réalisé pour comparer les variables qualitatives des groupes entre-eux.

Chapitre III :
Résultats et discussion

III-1- Mémoire 01 et 02 :**III-1-1-Population étudié sur les deux hôpitaux :****Tableau VI :** Effectif total du SOPK au niveau des deux hôpitaux.

	Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaid, Blida)	Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)
Effectifs	25	70

Nous avons constaté qu'au niveau de l'hôpital de Beni Messous y avait un effectif plus important des patientes SOPK (70), par rapport à l'hôpital de Ben Boulaid avec un effectif de 25 patientes seulement. Il faut savoir qu'en termes d'infrastructure et de personnel hospitalier, l'hôpital Beni Messous est le mieux loti en raison de la couverture de toute la zone d'Alger centre.

III-1-2-Répartition des patientes selon les tranches d'âge :**Tableau VII :** Répartition des patientes SOPK selon les tranches d'âge sur les deux hôpitaux.

Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaid, Blida)			Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)		
Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage %	Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage %
[19-35]	25	100	[20-39]	63	90

Nous avons constaté d'une part, qu'au niveau de l'hôpital de Ben Boulaid (Blida) , 100% des patientes sont en âge de procréer, contre 90% de l'effectif au l'hôpital de Beni Messous.

Selon **Toree et al., (2007)**, le SOPK est la plus fréquente des maladies endocriniennes de la femme jeune en âge de procréer, et la fréquence des troubles tend à diminuer avec l'avancement de l'âge. Selon les deux études on a remarqué que la tranche d'âge la plus touchée c'est des femmes jeunes avec désir de grossesse.

III-1-3-L'effectif des patientes selon leurs motifs de consultation :

Tableau VIII : L'effectif des patientes SOPK selon leurs motifs de consultation sur les deux hôpitaux.

Motifs de consultation	Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaid, Blida)		Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)	
	Effectifs	Pourcentage%	Effectifs	Pourcentage%
Infertilité	11	42	22	32
Cycle irrégulier	08	31	16	23
Hirsutisme	03	12	22	31
Douleurs pelviennes	04	15	10	14

Nous avons remarqué que l'infertilité est le motif de consultation représentant le pourcentage le plus important (42%) au niveau de l'hôpital de Ben Boulaid et l'hôpital de Beni Messous (32%). Vient ensuite les cycles qui sont irréguliers, l'hirsutisme et les douleurs pelviennes.

Selon **Bouchard (2003)**, les motifs de consultations sont variables, souvent c'est l'infertilité (31%) ensuite l'hirsutisme et l'hyperandrogénie avec un pourcentage de (15%) et les douleurs pelviennes avec 12%.

Selon **Carmina (1999)**, Les femmes souffrant du SOPK peuvent présenter un grand éventail de symptômes cliniques, ces derniers débutent à la puberté, avec habituellement une ménarche à un âge normal suivie de cycles menstruels qui deviennent de plus en plus irréguliers.

III-1-4-Répartition des patientes selon les signes et les symptômes :

Tableau IX : Répartition des patientes SOPK selon les signes et les symptômes.

Signes et symptômes	Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)		Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaid, Blida)	
	Effectif	Pourcentage%	Effectifs	Pourcentage%
Obésité	09	13	06	17
Troubles de cycle	11	16	08	22
Hirsutisme	12	17	03	08
Aménorrhée	03	04	05	14
Acné	07	10	01	03
Hyperandrogénie	12	17	02	05
Anovulation	09	13	11	31
Oligospanioaménorrhée	05	07		
Aconthisnigrican	02	03		

Nous avons constaté que les symptômes les plus observés sont l'hirsutisme et l'hyperandrogénie avec un pourcentage de 17% chacun selon l'hôpital de Beni Messous, par contre selon l'hôpital de Ben Boulaid. Les symptômes les plus observés sont l'anovulation (31%) et les troubles de cycle (22%), ensuite les troubles de cycle, l'obésité et acné (16% et 13% et 10% respectivement).

Au niveau des deux hôpitaux, l'obésité et l'aménorrhée vient ensuite. Les pourcentages les plus faibles sont pour l'hirsutisme, l'hyperandrogénie et la présence d'acné.

Selon **Carmina (1999)**, les femmes souffrant su SOPK pouvant présent un grand éventail de symptômes cliniques, ces derniers débutent à la puberté, avec habituellement une ménarche à un âge normal suivie de cycles menstruels qui deviennent de plus en plus irréguliers.

Selon **Speroff (1999)**, L'obésité affecte approximativement 50% de ces femmes hyperandrogéniques et anovulatoires, et ce qui confirme notre étude avec un pourcentage de 53%.

La présence de l'acné à elle seule fut aussi considérée comme un marqueur potentiel d'hyperandrogénie, bien que la prévalence exacte de l'excès d'androgènes chez ces patientes soit encore conflictuelle dans la littérature selon **Slayden et collaborateurs (2001)** et c'est ce qu'on a trouvé dans notre études, le taux de patientes souffrent d'acné est seulement de 3%.

Selon **Hunter (2000)**, l'hirsutisme apparait graduellement, avec une croissance des poils terminaux dans les régions du corps influencées par les androgènes (angles de la mâchoire, menton, lèvre supérieure, région périaréolaire, thorax, ligne blanche sous-ambilicale, cuisses).

Selon **Speroff (1999)**, l'obésité affecte approximativement 50% de ces femmes hyperandrogéniques et anovulatoires. L'acanthosis nigricans (décoloration gris-brun de la peau) habituellement située au cou, aisselles, à l'aîne et sous des seins. Elle peut être un marqueur d'hyperinsulinémie et se retrouve chez les patientes souffrant du SOPK.

III-1-5-Répartition des patients selon l'IMC (kg/m²) :

Tableau X : Répartition des patients selon l'IMC (kg/m²).

	IMC (kg/m ²)	Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)		Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaid, Blida)	
		Effectifs	Pourcentage%	Effectifs	Pourcentage%
Normal	[18.5-24.9]	17	24	05	20
Surpoids	[25-29.9]	16	23	12	48
Obésité I	[30-34.9]	20	29	07	28
Obésité II	[35-39.9]	10	14	01	04
Obésité III	≥40	07	10	0	0

L'IMC moyen au niveau de l'hôpital de Ben Boulaid est de 29.25 kg/m² et 30,48 kg/m² selon l'hôpital de Beni Messous, le pourcentage des patientes représentant un poids normal est de 24% contre seulement 20% au niveau de l'hôpital de Ben Boulaid. Le surpoids représente 48% (hôpital Ben Boulaid) et 23% (hôpital Beni Messous). Les pourcentages d'obésité varient selon la classification : obésité de classe I où les valeurs recensées sont proches (29% à l'hôpital de Beni Messous) et (28% à l'hôpital de Ben Boulaid), ensuite,

lobésité de classe II (14% à l'hôpital de Beni Messous) et (04 à l'hôpital de Ben Boulaid) et enfin l'obésité de classe III (10% à l'hôpital de Beni Messous) contre 0% à l'hôpital de Ben Boulaid.

Selon **Vélasquez (1994)**, sur les 26 patientes ayant le SOPK, sont toute en surpoids avec un IMC de 29,5 kg/m² en moyenne, traitées pendant huit semaines ce qui se raproches des résultats de l'hôpital de Ben Boulaid (48%).

Selon **Lefebvre et al., (2004)**, la prévalence de l'obésité chez les femmes avec SOPK, est variable selon les populations étudiées. Dans une population américaine avec un diagnostic clinique et hormonal de SOPK, 86.5% des femmes avaient un IMC > 26 kg/m². Dans une étude anglaise, à partir d'un diagnostic échographique 38.4% étaient en surpoids (IMC>26).

III-1-6-Répartition des patients selon leurs traitements :

Tableau XI : Répartition des patients selon leurs traitements.

Traitement	Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaid, Blida)		Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)	
	Effectif	Pourcentage %	Effectif	Pourcentage %
Citrate de clomifène	13	27	32	45
Metformine	10	21	16	23
Gonadotrophine	07	14	10	15
Forage ovarienne	01	02	06	09
FIV	01	02	06	08
Trait progestatif	8	17		
Perte de poids	8	17		

Nous avons constaté que le CC est le premier traitement donné chez les patientes atteintes du SOPK avec un pourcentage de 45% (l'hôpital de Beni Messous) et 27% (l'hôpital de Ben Boulaid), en deuxième intention la metformine avec un pourcentage de 23% (l'hôpital de Beni Messous) et 21% (l'hôpital de Ben Boulaid), ensuite vient la perte de poids et traitement progestatifs où les pourcentages sont égaux 17% (l'hôpital de Ben Boulaid). Le traitement par Gonadotrophines est avec un pourcentage rapproché au niveau des deux hôpitaux (15% et 14% respectivement), ainsi que le forage ovarien et la FIV dont les poucentages sont égaux à Ben Boulaid (02%) et repproché à Beni Messous (9% et 8% respectivement).

Selon **Beck et al., (2005)** le CC est classiquement le traitement de première intention dans la stratégie de stimulation d'un SOPK, un traitement simple, administré par voie orale et peu coûteux, et selon son étude avec ce traitement il est arrivé à un résultat d'ovulation avec un pourcentage de 60 à 80% des cas et un taux de grossesse de 15 à 25% par cycle.

En cas d'échec de traitement avec CC, l'utilisation des gonadotrophines est une alternative thérapeutique avec une efficacité améliorée de 50% et six fois moins de grossesses multiples et dix fois moins d'hyperstimulation, et ceci est selon **Brown (1978)** en utilisant le protocole step up low dose, ainsi **Fauser et al., (1993)**, ont utilisé les gonadotrophines comme traitement sur 101 femmes (205 cycles) avec SOPK en utilisant le protocole step down et ils ont obtenus des résultats de 84% cycle ovulatoire, 15% de grossesse par cycle et 2% de grossesse multiples sans hyperstimulation.

Selon **Tariq et al., (2007)**, la metformine seule est un traitement efficace pour l'infertilité avec un taux de grossesse de 51% après six mois, ce taux s'élève à 71% à un an après association de CC pendant six mois. Selon **De Leo et al., (2003)**, la metformine diminue la sécrétion de l'insuline de 35%, augmente celle de SHBG de 25%, baisse la sécrétion des androgènes et favorise le retour des cycles réguliers dans 68 à 91% des cas.

Selon **Imani et al., (2000)**, la metformine associée au CC multiplie par trois les chances de l'ovulation et de grossesse.

Le risque de grossesse multiple a conduit à passer à la FIV, ce qui représente l'avantage de contrôler le nombre d'embryon et le transférer chez les patientes SOPK jeunes (**Guzik 2004**).

Selon **Shibahara et al., (2006)**, la multiperforation ovarienne (drilling ovarien) constitue un traitement pour femmes avec SOPK, qui permet d'obtenir une amélioration du profil hormonal des patientes et qui persiste à long terme (>12 mois), une restauration de cycle ovulatoire et amélioration de la réponse à la stimulation ovarienne.

Les mesures hygiéno-diététiques sont un préalable indispensable au traitement des patientes SOPK en surpoids. Les troubles du cycle du SOPK sont proportionnels à l'obésité (**Huber-Buchholz et al., 1999**).

III-1-7-Répartition des patientes selon l'évolution (après traitement) :

Tableau XII : Répartition des patientes selon l'évolution (après traitement)

Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaid, Blida)		
Evolution	Effectifs	Pourcentage%
Guérison	50	71
Non Guérison	15	22
Non Précis	05	07

Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)		
Evolution	Effectifs	Pourcentage %
Obtention de grossesse	04	16
Pas de grossesse	10	40
Grossesses multiples	01	04
Sans suite	07	28
Pas d'améliorations	03	12

Nous avons remarqué que le pourcentage le plus élevé est celui des guérisons (71%) à l'hôpital de Ben Boulaid, par contre à l'hôpital de Beni Messous la majorité des cas n'ont pas obtenu de grossesse (40%), ensuite 28% sans suite et 16% de grossesse dont 4% sont des grossesses multiples et 12% n'ont pas d'amélioration. À l'hôpital de Ben Boulaid, on a remarqué 22% des cas sans guérison et 07% sont des cas non précis.

III-1-8- Coefficients de corrélation entre le volume de l'ovaire et les différents dosages hormonaux

Tableau XIII : Tableau représentatif des différents coefficients de corrélation entre le volume de l'ovaire et les différents dosages hormonaux :

Hormones	Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaid, Blida)	Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)
	Coefficient de corrélation	Coefficient de corrélation
LH	0.63	0.83
LH/FSH	0.60	0.33
Testostérone	0.1	0.28
SDHEA	0.52	0.27
Progestérone		-0.16
17 OHP		-0.17

Les patientes atteintes de SOPK à l'hôpital de Beni Messous et Ben Boulaïd ont une corrélation positive hautement significative pour la LH ($r=0,83$ et $r=0,63$) et alors qu'une faible corrélation (à l'hôpital de Beni Messous) est observée entre le rapport LH/FSH ($r=0,33$), la testostérone ($r=0,28$) et la SDHEA ($r=0,27$) et une faible corrélation négative est remarquée pour la progestérone ($r= -0,16$) et la 17OHP ($r= -0,17$). Par contre, à l'hôpital de Ben Boulaïd, on observe une corrélation positive entre le rapport LH/FSH ($r=0,60$) le rapport LH/FSH et la SDHEA ($r=0,52$) et la testostérone avec les plus faibles coefficients de corrélation ($r=0,1$).

Selon **Fauser et al., (1991)** et **Taylor et al., (1997)**, le taux absolu de LH circulante, ainsi que le rapport LH/FSH sont élevés de façon significative chez les femmes avec SOPK, comparées à des femmes normales. Selon **Webber et al., (2003)**, un volume important de l'ovaire peut empêcher la fabrication des hormones normalement synthétisées par l'ovaire. Il faut savoir aussi qu'un taux élevé de LH pouvait être délétère pour la maturation ovocytaire et la fécondation avec plus faibles taux de grossesse et plus forts taux d'avortement (**Tarlatzis et al., (1995)**).

III-1-9-Variation des taux des hormones avant et après traitement :

Tableau XIV : Variation des taux des hormones avant et après traitement.

Les hormones	Mémoire 02 (Hôpital Beni Messous, Alger)		Mémoire 01 (Hôpital Ben Boulaïd, Blida)		
	Avant	Après	Avant	Après	
Les androgènes	Testostérone	6.58	3.54	3.17	1.45
	$\Delta 4$ androstenedione	4.62	3.20	2.03	1.74
	SDHEA	6.58	6.72	7.47	5.27
Les gonadotrophines	LH	9.87	4.97	8.56	4.92
	FSH	06	6.10	6.02	6.21
	LH/FSH	1.64	0.81	1.55	0.79
Hormones sexuelles	Progestérone	8.80	20.57	4.03	16.87
	Œstradiol	137.7	68.56	115.01	55.26
	17OHP	2.75	4.57	0.76	1.34
	Insuline	37.91	10.32	29.43	8.41

On constate que tous les taux d'androgènes chez les femmes avec SOPK ont connus une baisse après traitement au niveau des deux hôpitaux sauf la SDHEA qui a eu une légère augmentation (à l'hôpital de Beni Messous).

D'après le tableau XIV, des variations de l'insuline, on remarque un taux élevé d'insuline avant le traitement et une baisse de ce dernier après le traitement médical, ce qui suggère l'utilisation d'un bon traitement qui efficace menant les taux d'insuline à l'état normale.

Selon **Kiddy et al., (1992)**, la diminution des taux d'androgènes est illustrée par une diminution clinique de l'hirsutisme chez 40% des cas. La perte de poids permet la restauration de cycles ovulatoires chez 33 à 80 % des femmes et la survenue de la grossesse spontanée. Selon **Duaif et al., (1996)**, les femmes avec SOPK sous troglitazone, le sulfate de DHA et la Δ 4androstenedione diminuent ainsi que l'œstradiol et l'estrone et aucun évènement indésirable n'est noté.

D'après les variations des gonadotrophines, on remarque une diminution importante du taux de LH après traitement des femmes avec SOPK au niveau des deux hôpitaux, ainsi le taux de LH/FSH a connu une diminution et le taux de FSH (à l'hôpital de Beni Messous) plutôt une similitude qu'une augmentation comme au niveau de l'hôpital Ben Boulaid. Selon **Valzquez et al., (1997)**, L'utilisation de la metformine diminue l'hyperandrogénie, LH et le rapport LH/FSH.

D'après le tableau des variations des hormones sexuelles, on remarque que les taux de progestérone et 17OHP SONT baisses avant traitement qu'après traitement selon les deux hôpitaux, ce qui montre que le traitement fonction et que les valeurs tend vers le normal, par contre les taux d'œstradiol était très élevé avant le traitement et a connu une diminution importante après le traitement au niveau des deux hôpitaux aussi. Selon De **Leo et al., (1999)**, l'utilisation du médicament biguanide est aussi intéressant en association avec la FSH et permet de diminuer le nombre d'hyperstimulations, la durée de la phase folliculaire et le taux d'œstradiol en période ovulatoire. D'après **La Marca et al., (1999)**, la metformine diminue la réponse de la 17OHP à l'HCG.

III-2- Article 01 :

Le premier traitement est médicamenteux via CC pendant 6 mois. S'il n'y a pas de donnée de grossesse (échec), ils passent vers l'utilisation du CC associés au metformine et ceci est chez les sujets obèse + un régime alimentaire.

L'approche 3 ou ils utilisent le traitement médicamenteux via gonadotrophine (en cas d'échec des deux précédents approche) chez les patientes SOPK à des inconvénients, citant : l'hyperstimulation ovarienne et donc grossesse multiple, sur ce ils se tournent vers le

traitement chirurgicale (driling ovarien) aussi la FIV et l'ICSI, chez les cas désireuses de grossesse atteintes de SOPK et dont l'homme présente des spermatozoïdes non féconds.

Tableau XV : Résultats de la prise en charge des patientes SOPK via driling ovarien (Mayenga et al., 2001).

Nombre de patientes	Taux de cycle ovulatoire	Taux de grossesse	Taux cumulé de grossesse
1803	55 %	49,4 %	58,5 %

D'après le tableau, on constate que le driling ovarien est une technique réussite avec un pourcentage de plus au moins 50%, dont le taux de cycle ovulatoire est de 55%, le taux de grossesse 49,4% et le taux cumulé de grossesse est de 58.5%.

Tableau XVI : Les techniques de prise en charge du SOPK via driling ovarien (Mayenga et al., 2001).

Technique	% patientes	Taux de cycle ovulatoire	Taux de grossesse	Taux cumulé de grossesse
Laparotomie résection cunéiforme	37,66	81,6	50	55,3
Cœlioscopie :				
Electrochirurgie	39,94	79,7	51,5	63,6
Laser	17,86	71,5	43,7	53,1
Biopsies ou résection	04,54	82,6	48,7	55

D'après les résultats obtenus sur le tableau XVII, on constate que toutes les techniques de prise en charge chirurgical se val de par leur pourcentage de réussite (taux d'ovulation : entre 71,5 % et 82,6%).

Donc, le driling ovarien par Coelioscopie est recommandé pour les patientes SOPK sans facteurs associé chez l'homme. En cas d'échec de cette techniques, et en présence de facteurs associé chez l'homme une FIV voir ICSI est recommandé (Mayenga et al., 2001).

III-3- Article 02 :

Les antécédents personnels, des patients :

- 35% troubles du cycle menstruels (spanioménorrhée, oligo-ménorrhée et aménorrhée).
- 3 cas de kystes ovariens réséqués.

- 3 cas de polypes endométriaux opérés.
- Un cas de Drilling ovarien.

L'origine de l'infertilité : 58 % masculine et 10 % féminine.

L'examen clinique : 12 % l'hirsutisme et 70% excès pondéral défini par un IMC ≥ 25 kg/m², dont 37% des cas sont en surpoids et 33% obèse (25% obésité morbide et 20% obésité sévère) (Qin et al., 2011).

Les résultats de l'analyse statistique sont exprimés sous forme de moyennes \pm écart type ou de fréquences avec le nombre de cas.

La différence est considérée comme significative pour un $p < 0,05$ (Gaddas et al., 2016).

Tableau XVII : Caractéristiques du bilan hormonal en fonction du statut androgénique. (Gaddas et al., 2016).

	Groupe avec hyperandrogénie (G1 : n=34)	Groupe sans hyperandrogénie (G2 : n=27)	p
IMC (kg/m ²)	31,2 \pm 6,7	27,6 \pm 6,1	< 0,05
Bilan hormonal effectué à j3			
FSH (mUI/mL)	7,1 \pm 2,0	6,8 \pm 2,1	NS
LH (mUI/mL)	6,4 \pm 6,1	7,9 \pm 4,6	NS
E2 (pg/mL)	68,2 \pm 41,0	76,7 \pm 33,5	NS
Testostérone (ng/mL)	1,1 \pm 0,3	0,5 \pm 0,1	< 0,001
Δ 4-androsténédione (ng/mL)	4,6 \pm 2,1	2,3 \pm 0,9	< 0,001
SDHEA (ng/mL)	2089,7 \pm 726,5	1610,4 \pm 833,0	< 0,05
Insuline (μ UI/mL)	16,6 \pm 14,2	15,4 \pm 9,5	NS
SHBG (nM/mL)	74,6 \pm 86,4	41,4 \pm 62,0	NS
IGF-1 (ng/mL)	105,8 \pm 61,2	88,8 \pm 56,7	NS
IGFBP-3 (ng/mL)	3826,6 \pm 997,1	3870,9 \pm 1302,3	NS

Tableau XVIII : Variation de la réponse biologique au cours de la procédure de FIV/ICSI en fonction du statut androgénique, et après ajustement à l'IMC. (Gaddas et al., 2016).

Réponse ovarienne obtenue par patiente	Groupe avec hyperandrogénie (G1 : n=34)	Groupe sans hyperandrogénie (G2 : n=27)	p	p après ajustement IMC
Nombre de tentatives	2,4 ± 1,3	3,0 ± 1,8	NS	NS
Durée du protocole de stimulation en jours	11,2 ± 2,3	11,4 ± 3,0	NS	NS
Quantité de rFSH nécessaire à la stimulation (UI)	1845 ± 892,5	1807,5 ± 922,5	NS	NS
Nombre de follicules à l'échographie	12,0 ± 3,4	9,9 ± 4,7	NS	NS
Taux d'E2 le jour de la ponction (pg/mL)	3386,0 ± 1192,7	2528,7 ± 1217,9	< 0,05	< 0,05
Nombre d'ovocytes ponctionnés	9,1 ± 2,9	6,7 ± 3,8	< 0,05	NS
Qualité des ovocytes (%)	42 ± 24	38 ± 32	NS	NS
Maturation des zygotes Z1	2,5 ± 1,5	2,4 ± 2,2	NS	NS
Nombre d'embryons obtenus	3,7 ± 2,2	3,5 ± 3,2	NS	NS
Nombre d'embryons transférés	2,3 ± 0,9	2,2 ± 1,0	NS	NS
Qualité embryonnaire (%)	51 ± 35	66 ± 44	NS	< 0,05
Taux de segmentation (%)	90 ± 27	90 ± 23	NS	NS
Taux de fécondation (%)	47 ± 28	53 ± 33	NS	NS
Nombre d'embryons transférés	2,3 ± 0,9	2,2 ± 1	NS	NS

Selon le tableau XVIII, le groupe des patients SOPK avec hyperandrogénie est significativement plus obèse que le groupe sans hyperandrogénie ; ils n'ont pas relevé de différence significative de IMC entre groupe 1 et groupe 2 par rapport à la stimulation ovarienne, par contre l'effet délétère de l'obésité est objectivement démontré sur la qualité embryonnaire (**Gaddas et al., 2016**).

L'obésité traduite par un IMC > 30 kg/m² semble amplifier la gravité de l'hyperandrogénie chez les patientes SOPK car la répartition viscérale des graisses s'accompagne d'une hyperinsulinémie secondaire à l'insulinorésistance périphérique, condition qui ne fait qu'aggraver les désordres suscités (**Rizzo et al., 2009**).

L'état d'hyperandrogénie biochimique défini par une testostéronémie élevée est un bon indicateur de l'élévation concomitante des autres androgènes sériques puisque ils ont trouvé une corrélation positive avec la 4-androsténédione et la SDHEA. Cette corrélation semble se vérifier particulièrement entre la testostéronémie et la 4-androsténédione où $p < 0,001$ (**Gaddas et al., 2016**).

Ils ont trouvé que la testostéronémie était un bon indicateur des concentrations sériques des autres androgènes, à savoir la 4-androsténédione et la SDHEA. Ces trois stéroïdes constituent dans la majorité des cas, les paramètres du bilan androgénique usuellement demandés en PMA (**Hossein et al., 2009**).

Il est également possible que les concentrations sériques en testostéronémie retrouvées dans la série soient relativement basses pour induire un quelconque impact sur les paramètres suscités (**Gaddas et al., 2016**).

Ils n'ont pas trouvé de différences statistiquement significatives entre leurs deux groupes d'études concernant l'insulinémie et les taux sériques de SHBG bien que les moyennes de ces deux paramètres soient plus élevées chez les patientes ayant une hyperandrogénie (**Gaddas et al., 2016**).

Ces mêmes patientes SOPK avec hyperandrogénie ont des taux sériques en insuline plus élevés que leurs homologues sans hyperandrogénie (**Dickerson et al., 2010**).

Notons également que l'inhibition de la synthèse hépatique de la SHBG observée dans le SOPK contribue à augmenter la proportion des androgènes circulants biodisponibles (**Gambineri et al., 2002**).

D'un point de vue physiologique, le lien SOPK- hyperandrogénie est en grande partie expliqué par le mode d'action de l'insuline. En effet, l'hyperinsulinémie caractéristique de la pathologie ovarienne polykystique est considérée comme un puissant promoteur de la stéroïdogénèse ovarienne via son action sur le cytochrome P450c17a (17a hydroxylase et 17-20 desmolase) qui est une puissante voie de production androgénique et surrénalienne, de plus, l'insuline ne favoriserait au niveau central la sécrétion préférentielle de LH qui est aussi un promoteur de l'activité stéroïdogène des cellules thécales (**Cebeci et al., 2012**).

Ils ont trouvé que les concentrations sériques en IGF-1 dans le groupe SOPK avec hyperandrogénie ($105,8 \pm 61,2$ ng/mL) sont supérieures à celles retrouvées dans le groupe SOPK sans hyperandrogénie ($88,85 \pm 56,7$ ng/mL), cette élévation est concomitante à une baisse des protéines porteuses, les IGFBP-3. Ces différences étant statistiquement non significatives (**Gaddas et al., 2016**).

Les concentrations sériques et intrafolliculaires en IGF-1 bioactives sont élevées dans le SOPK en conséquence de la diminution de leurs protéines porteuses à savoir les IGFBP-3 et les IGFBP-1 (**Velazquez et al., 2011**).

Ce Tableau XIX illustre la variation de la réponse biologique obtenue pour chaque patiente, en fonction de son statut androgénique, avant et après ajustement à l'IMC. La moyenne du

nombre des follicules visionnés à l'échographie est supérieure dans le groupe G1 à celle du groupe G2, avec un p non significatif (**Gaddas et al., 2016**).

La réponse ovarienne est traduite par le recrutement et le développement simultané de nombreux follicules suite à l'application des protocoles de stimulation à base de gonadotrophines (**Qin et al., 2011**).

Vendola et al ont bien démontré expérimentalement le rôle promoteur des androgènes sur la survie et la croissance folliculaire (**Young et al., 2010**).

Le nombre d'ovocytes ponctionnés et les taux d'E2 le jour de la ponction ovarienne qui sont significativement plus élevés pour les patientes ayant une hyperandrogénie biologique comparativement à leurs homologues sans hyperandrogénie. (**Gaddas et al., 2016**).

Le nombre des ovocytes recueillis le jour de la ponction, la différence entre les deux groupes précédemment observée n'est plus vérifiable (**Gaddas et al., 2016**).

Ils ont objectivé que le groupe SOPK avec hyperandrogénie biochimique présentait un de follicules visionnés à l'échographie en post-stimulation plus grand et par conséquent un nombre d'ovocytes ponctionnés plus important ($p < 0,05$) (**Dickerson et al., 2010**).

L'oestradiol permet d'optimiser secondairement la réponse ovarienne à l'induction ovarienne chez des patientes qui étaient initialement de « mauvaises répondeuses (**Hossein et al., 2009**).

Les taux de fécondation et les qualités embryonnaires objectivées dans le groupe G1 sont moins bons que ceux du groupe G2. (**Gaddas et al., 2016**).

La principale cause d'infécondité secondaire à l'anovulation et de dysfonctionnements de la folliculogénèse, pouvant entraver par la suite le bon développement ovocytaire puis embryonnaire à des étapes plus tardives (**Jonard et al., 2004**).

L'effet des adjuvants androgéniques s'est révélé également bénéfique sur les taux des grossesses chez les patientes souffrant initialement d'insuffisance ovarienne (**Qin et al., 2011**).

Le taux de fécondation étant le rapport du nombre total de zygotes sur le nombre total d'ovocytes en métaphase II (**Gaddas et al., 2016**).

Le Taux de segmentation comparables entre les deux groupes. Toutes ces différences étant statistiquement non significatives (**Gaddas et al., 2016**).

Le taux de segmentation étant le rapport entre le nombre d'embryons obtenus sur le nombre total de zygotes. (**Gaddas et al., 2016**).

La qualité embryonnaire qui se révèle meilleure dans le groupe SOPK sans hyperandrogénie (**Gaddas et al., 2016**).

Le transfert des embryons n'a été considéré que pour ceux ayant bonne qualité, en l'occurrence les embryons de type I et de type II (blastomères réguliers avec présence de fragments cytoplasmiques dont le volume total n'excède pas 20 % du volume de l'embryon) (**Gaddas et al., 2016**).

Ils ont objectivé que le nombre d'embryons obtenus et transférés après application de la FIV/ICSI étaient comparables entre les deux groupes d'études (p non significatif) (**Gaddas et al., 2016**).

Le transfert des embryons n'a été considéré que pour ceux ayant bonne qualité, en l'occurrence les embryons de type I et de type II (blastomères réguliers avec présence de fragments cytoplasmiques dont le volume total n'excède pas 20 % du volume de l'embryon) (**Gaddas et al., 2016**).

Conclusion

Conclusion :

Notre étude bibliographique portant sur l'impact du SOPK sur la fertilité des patientes atteintes de cette pathologie et désireuses de grossesse ; et après sélection et analyse de deux mémoires et deux articles portant sur le même thème, nous avons pu arriver aux résultats suivants :

- La tranche d'âge la plus apparentée est de [19-39] donc en âge de procréation ;
- L'infertilité est le motif de consultation représentant le pourcentage le plus important ;
- L'hirsutisme et l'hyperandrogénie sont les deux signes majeurs du SOPK, puis viennent l'anovulation ;
- Le nombre des patientes SOPK est élevé avec l'augmentation de l'IMC (patientes en surpoids/obèses) ;
- Le traitement médicamenteux préconisé est le citrate de clomifène ; avec une guérison de presque 50% .
- Le taux de LH circulante et le rapport LH/FSH sont élevés de façon significative chez les femmes avec SOPK.
- Le taux des androgènes gonadotrophiques et d'insuline des patientes atteintes du SOPK diminuent et tendent vers la normale après traitement, et le taux des hormones sexuelles augmente chez ces patientes.

Les résultats de notre étude nous permettent d'établir un schéma thérapeutique pour chacune des patientes et de prescrire des traitements adaptés au cas par cas :

- En cas d'échec du traitement médicamenteux (CC ou CC+metformine+régime) le drilling ovarien est recommandé pour les patientes SOPK sans facteurs associés chez l'homme avec un pourcentage de réussite de 55%.
- En cas d'échec de cette technique, et en présence de facteurs associés chez l'homme, une FIV voir ICSI est recommandé.

L'hyperandrogénie de la femme atteinte du SOPK infertile ne semble pas compromettre les résultats biologiques de la PMA, plutôt elle permet d'optimiser les chances de ponctionner un nombre élevé d'ovocytes.

Conclusion

Ce travail ne constitue qu'une étape de la recherche bibliographique, dont les perspectives sont la poursuite du nombre d'articles, en déversant sur le paramètre génétique, le diabète de type 2, l'HTA et les maladies cardiovasculaire qui peuvent causés le SOPK, afin de pouvoir trouver des traitements adaptés à chaque diagnostiques.

Références

Références

- Adams J, Polson DW, Franks S.** Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6543):355–9.
- Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE.** Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1929–35.
- Azziz R, Nicolas MH, Bernard S, Moulin P, Pugeat M.** Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycysticovary syndrome: a multicenter, double blind, placebocontrolled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1626–32.
- Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG.** The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69(2):236–41.
- Attia GR, Rainey WE, Carr BR.** Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001;76(3):517–24.
- Aissani et Brahma, 2017**(Etude rétrospective et prospective de l'infertilité chez des patientes atteintes de trouble de l'ovulation au niveau de l'hôpital de Beni Messous).
- Bouchard P. (2003).** Physiopathologie et diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. *J de Gynécologie obstétrique : biologie de la reproduction ;* 32, 2S5-2S10.
- Balen A.** Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):522–5.
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS.** A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*; 2006
- Carmina E, Lobo RA.** Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1897–9.
- Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA.** Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003;18(11):2289–93
- Cebeci F, Onsun N, Mert M.** Insulin resistance in women with hirsutism. *Arch Med Sci* 2012;8:342—6
- Dewailly D.** Physiopathology of polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999;60(2):123–30
- Draper N, Walker EA, Bujalska IJ, Tomlinson JW, Chalder SM, Arlt W, et al.** Mutations in the genes encoding 11betahydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nat Genet* 2003;34(4):434–9.
- Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E.** Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(2):392–9

- Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA.** PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(1):4–16
- Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcom R.(1996).**The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* ; 81: 3299-306
- Dickerson EH, Cho LW, Maguiness SD, Killick SL, Robinson J, Atkin SL.** Insulin resistance and free androgen index correlate with the outcome of controlled ovarian hyperstimulation in non-PCOS women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2010;25:504—9.
- Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al.** Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4047–52.
- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN.** Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):48–53
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J.** Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22(1):141–6.
- Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, et al.** Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):946–52.
- Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Saeid N.** Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertil Steril* 2006;85(2):511–3.
- Elkind-Hirsch KE, Webster BW, Brown CP, Vernon MW.** Concurrent ganirelix and follitropin beta therapy is an effective and safe regimen for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(3):603–7.
- Florez JC.** Genetic susceptibility for polycystic ovary syndrome on chromosome 19: advances in the genetic dissection of complex reproductive traits. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6732–4.
- Fernandez H, Watrelot A, Alby JD, Kadoch J, Gervaise A, deTayrac R, et al.** Fertility after ovarian drilling by transvaginal fertiloscopy for treatment of polycystic ovary syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(3):374–8.
- Fauser, B. C. J. M, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH. (2012).**Consensus on women’s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 97, 28–38.

Geoffroy R, Maeliss P, Pauline P, Anne-Laure R, Cateau-Jonard S, Didier D. Le syndrome des ovaires polykystiques. 2019 ; (1)13:159.

Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52(7):908–15.

Grundy SM, Hansen B, Smith Jr SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109(4):551–6.

Gysler M, March CM, Mishell Jr DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982;37(2):161–7.

Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73 (5):407–12

Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasqualli R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes* 2002;26:883—96

Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361(9371):1810–2.

Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):671– 83.

Homburg R. Adverse effects of luteinizing hormone on fertility: fact or fantasy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12 (4):555–63.

Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ* 1988;297(6655):1024–6.

Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4): 1470–4

Hossein Rashidi B, Hormoz B, Tehraninejad ES, Shariat M, Mahdavi A. Testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels and IVF/ICSI results. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:194—8.

Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertil Steril* 2002;77.(1):91–7

J.-M. Mayenga *, V. Grzegorzcyk Martin, J. Belaisch-Allart 2011.

- Jonard S, Dewailly D.** The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 2004;10(2):107–17
- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE.** Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):524–9.
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R.** Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3078–82.
- Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD.** Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1362–9.
- Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R.** Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75(1):53–8.
- Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM.** Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):742–6
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. (1992).** Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*; 36: 105-11.
- Legro RS, Driscoll D, Strauss 3rd JF, Fox J, Dunaif A.** Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(25):14956–60.
- Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL.** Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4): 1275–83.
- Lord JM, Fligh IHT, Norman RJ.** Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327(7421):951–3.
- Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA.** Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:671—9.
- Lefebvre P, Raingeard I, Renard E, Bringer J, (2004).** Long-term risks of polycystic ovaries syndrome. *Gynecol Obstet Fertil* ; 32 : 193-8.
- La Marca, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V.** Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72:985-9.

Meenakumari KJ, Agarwal S, Krishna A, Pandey LK. Effects of metformin treatment on luteal phase progesterone concentration in polycystic ovary syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(11):1637–44.

Malkawi HY, Qublan S. Laparoscopic ovarian drilling in the treatment of polycystic ovary syndrome: how many punctures per ovary are needed to improve the reproductive outcome *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31(2):115–9

Mohammed Elarbi, Aida doha 2018 (étude rétrospective et prospective du syndrome des ovaires polykystique et son effet sur l'infertilité au niveau de l'Hôpital BEN BOULAID de blida).

Misichronis G, Georgopoulos NA, Marioli DJ, Armeni AK, Katsikis I, Piouka AD, et al. The influence of obesity on Androstenedione to testostérone ratio in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenemia. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:249—52.

M. Gaddas a, *, N. Chaouachea , M. Ajina b, Z. Tabkaa , M. Zaouali Ajina2016

Norman RJ. Editorial: Metformin—comparison with other therapies in ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4797–800.

Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4588–93

Orio Jr F, Giallauria F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Vuolo L, et al. Cardiopulmonary impairment in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2967–71

Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, Jaarsma KW, Dommerholt HB, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* 1991;19(5):445–52.

Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):576–80

Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, Benjamin E, Mould T, Atiomo W, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod* 2006;21(4):924–9.

Palomba S, Russo T, Orio Jr F, Falbo A, Manguso F, Cascella T, et al. Uterine effects of metformin administration in anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21(2):457–65

Palomba S, Orio Jr F, Nardo LG, Falbo A, Russo T, Corea D, et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4801–9.

Références

- Polson DW, Mason HD, Saldahna MB, Franks S.** Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26(2):205–12.
- Qin Y, Zhao Z, Sun M, Geng L, Che L, Zi-Jiang C.** Association of basal serum testosterone levels with ovarian response and in vitro fertilization outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9:9
- Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L.** Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15(3): 612–5
- Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Battista Rini G, et al.** Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod* 2009;24:2286—92.
- Sam S, Dunaif A.** Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(8):365–70
- Torre A et Fernandez H. (2007).** Le syndrome des ovaires polykystiques. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ; 36(5), 423-446.
- 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. *Fertil Steril* 2004;81:19–25
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** *Circulation* 2002;106(25):3143–421
- Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Ozcimen EE, Erdogan D, Uckuyu A, et al.** Do women with polycystic ovary syndrome really have predisposition to atherosclerosis? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(2):164–7.
- Trolle B, Lauszus FF.** Risk factors for glucose intolerance in Danish women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(12):1192–6
- Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al.** Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(7):821–6.
- Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH.** Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21(1):80–9.
- Thatcher SS, Jackson EM.** Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertil Steril* 2006;85(4):1002–9.
- Tasdemir S, Ficicioglu C, Yalti S, Gurbuz B, Basaran T, Yildirim G.** The effect of metformin treatment to ovarian response in cases with PCOS. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269(2): 121–4.

Références

- Tozer AJ, Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Wilson C, Lower AM, et al.** Does laparoscopic ovarian diathermy affect the outcome of IVF-embryo transfer in women with polycystic ovarian syndrome? A retrospective comparative study. *Hum Reprod* 2001;16(1):91–5.
- Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D.** Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(7):611– 6.
- Tariq N, Ayub R Alam AY , Rahim F ,Raees SR (2007)** clinical diagnosis of polycystic ovarian syndrome and response to metformine therapy ,*J coll physicians surg pak* ;17(8) :469-72.
- Taratzis B C, Rebar R W, Lobo R, Legro RS, Balen AH, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F.(2012).** Consensus on women’s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) : The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *97(1), 28-38.*
- Van Santbrink EJ, Fauser BC.** Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3597–602.
- Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. (1997).** Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *ObstetGynecol*; 90: 392-5.
- Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S.** Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3984–91.
- Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, et al.** The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* 2003;278(29):26380–90.
- Webber LJ , Stubbs S , Stark J , Trew GH , Margara R , Hardy K , Franks S, Lavery SA. (2003).** Formation and early development of follicles in the polycystic ovary .*Lancet* ; 362(9389) : 1017 – 21.
- Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S.** Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3984–91.
- Xita N, Tsatsoulis A.** Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1660–6.
- Young JM, Mc Neilly AS.** Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. *Reproduction* 2010;140:489—504.

Références

Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):508–13.