

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**Université Saad Dahleb Blida 1**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département de Biologie**



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du

**Diplôme de Master**

**Biologie et Physiologie de la Reproduction**

**Etude rétrospective du syndrome des ovaires polykystiques  
chez les femmes dans la région d'Alger Centre**

Présenté par :

**Belloua Hichem Djoudi Yousra**

**Soutenu le :27/06/2021**

**Devant le jury :**

<b>Président : Dr LAARBI DOUKARA K.</b>	<b>MCA</b>	<b>U Blida-1</b>
<b>Examinatrice : Dr SAYAD M.</b>	<b>MCB</b>	<b>U Blida-1</b>
<b>Promotrice : Dr MIMOUNE N.</b>	<b>MCA</b>	<b>ENSV-Alger</b>
<b>Co-promotrice Dr BIREM Z.</b>	<b>MCB</b>	<b>U Blida-1</b>
<b>Invité d'Honneur : Prof. KAIDI Rachid</b>	<b>Professeur</b>	<b>U Blida-1</b>

**Année : 2020/2021**

# Remerciements

*« Louange à Allah qui nous a guidés à ceci. Nous n'aurions pas été guidés, si Allah ne nous avait pas guidés »*

**[Sourate 7. Al Araf verset 43]**

Nous remercions DIEU le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force et la volonté d'accomplir ce travail.

Notre reconnaissance, et nos sincères remerciements vont à notre chère encadreur Dr. **Mimoune. N** pour nous avoir dirigé tout au long de la réalisation de ce travail. Ses orientations, ses encouragements, sa compréhension, sa disponibilité constante ont été d'une précieuse aide. Nous remercions Dr **Birem.z**, notre co-promotrice.

Nous tenons à exprimer notre plus vif remerciement à Monsieur **Laarbi Doukara K** pour avoir accepté de présider le jury. Nous tenons à remercier également Madame **Sayad M** pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Cher docteur **Khayr Addine** le gynécologue de l'hôpital Mustapha Bacha.



## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à :*

*- A mes chers parents Ahmad et Aïcha Djoudi et mon chère grand frère Oussama qui m'ont toujours conseillé et orienté et m'ont permis de suivre mes études dans les meilleures conditions, ils m'ont soutenu durant toutes mes études, partagé mes joies et mes peines, qui ont fait de moi ce que je suis Aujourd'hui.*

*Je leurai serai éternellement reconnaissant. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. Je dédie ce travail à ma grand-mère et à l'âme de mon grand-père J'étais toujours accompagné par leurs prières.*

- A mes chers frères : Oussama C'était ma plus grande motivation, sa belle-fille (Layana Noursina). Ayoub et Souhaib*
- A mes chères sœurs : Roumaïssa, et ces enfants (Tasnim, Wassim), Soundous, Safoua et son fiancé (Daoued).*
- A tous mes cousins et oncles et leurs enfants.*
- A mes chères amis (Abir, Anfal, Yassin, Nousseïba, Hanane, Hayat, Wissam, Adam, Hamza, Nada).*

**YOUSRA**

- A mon binôme Hichem, et sa famille*
- Chers parents Aïcha.H et Abd-Aziz.B*
- sa grande mère Oum-lkhir.H*
- A son frère : Rafik*
- A sa sœur : Imane*
- A tous ses cousins et oncles et leurs enfants.*
- A ses chères amis (Mehdi, Rezkî, Arbi, Ikram, Anfel, Dounia, Sabrina, Syrîne, marie).*

**Hichem**



## Résumé

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou la dystrophie ovarienne est l'un des désordres hormonaux féminin, une endocrinopathie très fréquente chez la femme en âge de procréer.

L'objectif de ce travail était de contribuer à une étude rétrospective et réaliser une mise à jour bibliographique des actualités sur le SOPK, mise à jour des actualités en pratique sur le SOPK dans la région d'Alger centre. Ce travail a été réalisé durant une période de 4 mois où nous avons traité 17 dossiers appartenant à des femmes atteintes de SOPK au niveau du service de Gynécologie Obstétriques du CHU Mustapha Bacha Alger.

Nos résultats montrent que le SOPK est d'une grande prévalence chez les femmes âgées de 20 à 30 ans, la plupart de ces dernières étaient obèses (ou de surpoids, 53%) présentent aussi des cycles irréguliers souvent longs ou absents (aménorrhées), des signes d'hyperandrogénie (cliniques et /ou biologiques) comme l'hirsutisme 35 %, et l'acné 29%. Les critères échographiques ont été également retenus, 59 % présentent un aspect des ovaires microkystiques et 23 % avec un aspect multifolliculaires, 17% des macro kystes. D'après l'étude, on a déterminé le phénotype de chaque cas traité dont le phénotype le plus commun était 1, SOPK classique (53%) ; puis 3 SOPK non hyperandrogénique (41%), 2 hyperandrogénique (6%) et 4 SOPK non ovulatoire (0%).

La prise en charge du syndrome diffère d'une femme à l'autre selon le type des symptômes qu'elle présente et dont les médecins se basent sur le traitement de l'hyperandrogénie par des médicaments à action anti-androgéniques, et l'anovulation par des traitements œstro-progestatifs, ainsi les traitements de l'hyperinsulinisme.

**Mots clé :** SOPK, femme, hyperandrogénie, cycle, diagnostic, traitement, enquête.

## Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS) or ovarian dystrophy is one of the female hormonal disorders, very commonly to happen during the Childbearing age . The objective of this study was to contribute to a retrospective study and carry out a bibliographic update of news on PCOS,as well as ,getting updates by practice on PCOS in the central Region of Algiers .

This study was carried out during a 4 months period when we treated 17 files belonging to women with PCOS at the level of the Obstetric Gynecology department in Mustapha Bacha institution in Algiers.

Our results showed that PCOS is highly prevalent in women aged from 20 to 30, most of them were obese (or overweight, 53%) also have irregular cycles that are often long or absent (amenorrhea), signs of hyperandrogenism (clinical and / or biological) such as hirsutism 35%, and acne 29%. The ultrasound criteria were also retained, 59% present an aspect of microcystic ovaries and 23% with a multifollicular aspect, 17% of macro-cysts.

Based on the study, the phenotype was determined for each treated case and the most common phenotype of was 1, classical PCOS (53%); then 3 non-hyperandrogenic PCOS (41%), 2 hyperandrogenic (6%) and 4 non-ovulatory PCOS (0%).

The management of the syndrome differs from one woman to another depending on the type of symptoms she shows and the doctors she gets treated by hyperandrogenism with drugs with anti-androgenic action, and anovulation. by estrogen-progestogen treatments, as well as hyperinsulinism treatments. Keywords: PCOS, woman, hyperandrogenia, cycle, diagnosis, treatment, investigation.

**Key words:** PCOS, woman, hyperandrogenism, cycle, diagnosis, treatment, investigation

## ملخص

تعد متلازمة تكيس المبايض أو حثل المبيض أحد الاضطرابات الهرمونية الأنثوية ، والتي تحدث بشكل شائع في سن الإنجاب. كان الهدف من هذه الدراسة هو المساهمة في دراسة بأثر رجعي وإجراء تحديث ببيولوجيا للأخبار حول متلازمة تكيس المبايض ، وكذلك الحصول على تحديثات من خلال الممارسة على متلازمة تكيس المبايض في المنطقة الوسطى من الجزائر العاصمة. أجريت هذه الدراسة خلال فترة 4 أشهر حيث عالجتنا 17 ملفا تخص نساء مصابات بمتلازمة تكيس المبايض على مستوى قسم أمراض النساء والتوليد في مؤسسة مصطفى باشا بالجزائر العاصمة. أظهرت نتائجنا أن متلازمة تكيس المبايض منتشرة بشكل كبير بين النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 20 و 30 عامًا ، ومعظمهن يعانين من السمنة (أو زيادة الوزن ، 53 ٪) لديهن أيضًا دورات غير منتظمة غالبًا ما تكون طويلة أو غائبة (انقطاع الطمث) ، وعلامات فرط الأندروجين (سريري و / أو بيولوجي) مثل الشعرانية 35 ٪ وحب الشباب 29 ٪. تم الإبقاء أيضًا على معايير الموجات فوق الصوتية ، 59 ٪ يمثلون جانبًا من تكيس المبايض و 23 ٪ مع جانب متعدد الجريبات ، و 17 ٪ من الأكياس الكبيرة

الكلاسيكي PCOS بناءً على الدراسة ، تم تحديد النمط الظاهري لكل حالة معالجة وكان النمط الظاهري الأكثر شيوعًا هو 1 ، (53 ٪) ؛ ثم 3 متلازمة تكيس المبايض غير مفردة الذكورة (41 ٪) ، 2 مفرط الأندروجين (6 ٪) و 4 متلازمة تكيس المبايض غير التبويض (0 ٪). يختلف علاج المتلازمة من امرأة لأخرى حسب نوع الأعراض التي تظهر عليها والأطباء المعالجين لها ، عن طريق فرط الأندروجيني مع الأدوية ذات التأثير المضاد للأندروجين ، والإباضة. عن طريق علاجات الاستروجين والبروجستيرون ، وكذلك علاجات فرط الأنسولين. الكلمات المفتاحية: متلازمة تكيس المبايض ، المرأة ، فرط الأندروجين ، الدورة ، التشخيص ، العلاج ، التحقيق

الكلمات المفتاحية: متلازمة تكيس المبايض، المرأة، فرط الأندروجين، الدورة، التشخيص، العلاج، التحقيق

# Liste des tableaux

<b>Titre du tableau</b>	<b>Pages</b>
<b>Tableau 1:</b> Classification des dysovulations selon l’OMS en 1973.....	22
<b>Tableau 2:</b> Evolution chronologique des définitions du SOPK.....	23
<b>Tableau 3 :</b> Phénotypes du SOPK selon les Critères de diagnostiques de Rotterdam...	25
<b>Tableau 4 :</b> Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques selon le consensus de Rotterdam.....	28

# Liste des figures

<b>Titre de figure</b>	<b>Pages</b>
<b>Figure 01</b> : Organes génitaux internes.....	6
<b>Figure 02</b> : Structure de l'ovaire.....	7
<b>Figure 03</b> : Histologie de l'ovaire et les follicules ovariennes.....	8
<b>Figure 04</b> : Régulation hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus	9
<b>Figure 05</b> : Variation des concentrations des hormones de l'adénohypophyse et des hormones ovariennes.....	10
<b>Figure 06</b> : Structure de l'ovaire.....	12
<b>Figure 07a</b> : coup histologique de la morphologie du follicule primordial....	12
<b>Figure 07b</b> : coup histologique de la morphologie du follicule primaire.....	13
<b>Figure 07c</b> : coup histologique de la morphologie du follicule secondaire pré-antral	14
<b>Figure 07d</b> : coup histologique de la morphologie du follicule tertiaire ou antral...	14
<b>Figure 07e</b> : coup histologique de la morphologie du follicule de De Graaf.....	15
<b>Figure 08</b> : Relation entre les modifications ovariennes, utérines et hormonales Spécifiques	19
<b>Figure 09</b> : Echographie d'un ovaire polykystique (compte des follicules antraux en échographie par technique 2D manuelle par voie endovaginale) .....	24
<b>Figure 10</b> : Ovaire polykystique, aspect échographique typique.....	31
<b>Figure 11</b> : Physiopathologie du SOPK - un cercle vicieux.....	32
<b>Figure 12</b> : Anomalies principales observées dans la pathogénie du SOPK...	34
<b>Figure 13</b> : Ensemble des complications associées au SOPK.....	34
<b>Figure 14</b> : Prévalence du SOPK par rapport aux diverse pathologies consulté.....	47
<b>Figure 15</b> : La prévalence du syndrome des ovaires polykystiques en fonction de l'âge (Ans=Année) .....	49
<b>Figure 16</b> : Prévalence de SOPK en fonction du poids (Kg : Kilogramme) .....	50
<b>Figure 17</b> : Prévalence du SOPK selon l'état familial du patient.....	52



<b>Figure 18</b> : Prévalence du SOPK selon ATCD d'hyperandrogénie (Hirsutisme, Acné) ...	53
<b>Figure 19</b> : Prévalence du SOPK selon le phénotype.....	54
<b>Figure 20</b> : Prévalence du SOPK selon le cycle régulier et irrégulier.....	55
<b>Figure 21</b> : Prévalence du SOPK selon l'aspect des ovaires.....	56

# Liste des abréviations

**17 OHP** : 17 Hydroxy Progestérone

**AMH** : Anti Müllerian Hormone

**AMP** : Assistance Médicale à la Procréation

**ASRM** : American Society for Reproductive Medicine

**ATCD** : Anticident

**COP** : Contraception Oestro-Progestative

**CPA** : Acétate de Cyprotétone

**CTI** : Cellules théco-interstitielles

**DHAS, DHEAS ou SDHA** : Déhydroépiandrostérone Sulfate

**DHEA** : Déhydroépiandrostérone

**DHT** : Dihydrotestostérone

**E1** : Estrone

**E2** : Estradiol

**EE** : Ethinyl Estradiol

**ESHRE** : European Society of Human Reproduction and Embryology

**ETP** : Education Thérapeutique du Patient

**FIV** : Fécondation In Vitro

**FSH** : Follicle Stimulating Hormone

**GnRH** : Gonadotrophine Releasing Hormone

**HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IGF** : Insulin-like Growth Factor

**IGFBP1** : Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**LH**: Luteinizing Hormone

**NIH**: National Institute Health

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**RDC** : République démocratique du Congo

**RHD** : Règles Hygiéno-Diététiques

**SHBG** : Sex Hormone Binding Globuline

**SOPK**: Syndrome des Ovaires Polykystiques

**SSIR**: Syndrome of Severe Insulin Resistance

**TSH**: Thyroid stimulating hormone

**TeBG**: Testosterone Binding Globulin

# Sommaire

**Remerciement**

**Dédicace**

**Résumé**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Table des matières**

Introduction.....	<b>01</b>
Partie bibliographique	
Chapitre 1 : l’ovaire de la femme	<b>03</b>
1.1 Appareil génital féminin	<b>04</b>
1.1.1 Embryologie génital féminin	<b>04</b>
1.1.2 Anatomie de l’appareil génital féminin	<b>05</b>
1.1.2.1 Anato-mo-histologie des ovaires	<b>06</b>
- Anatomie des ovaires	<b>06</b>
- Structure histologique des ovaires	<b>07</b>
1.1.3 Physiologie des ovaires	<b>08</b>
1.1.3.1 Les phases du cycle menstruel	<b>10</b>
-Phases folliculaire (Folliculogenèse)	<b>10</b>
Follicule primordial	<b>12</b>
Follicule primaire	<b>13</b>
Follicule secondaire (Pre antral)	<b>13</b>
Follicule tertiaire (Antral)	<b>14</b>
Follicule de De Graaf	<b>14</b>
-Ovulation	<b>15</b>
Phase lutéale post ovulatoire	<b>15</b>
1.1.3.2 Régulation hormonale	<b>16</b>
-Au niveau hypothalamique	<b>16</b>
-Au niveau hypophysaire	<b>16</b>

Hormone folliculostimulant (FSH)	16
Hormone lutéinisante (LH)	16
Prolactine	17
-Au niveau des ovaires	17
Œstrogène	17
Progestérone	17
Androgène	18
Inhibine	18
Prostaglandine	18
-Le rétrocontrôle	18
Rétrocontrôle positive	19
Rétrocontrôle négative	19
Chapitre 2 : Syndrome des ovaires polykystique	21
1. 1 Définition	22
2.1 Prévalence	
3.1 Phénotypes du SOPK	24
4.1 Cause et facteurs de risque	25
4.1.1 Hypothèse génétique	25
4.1.2 Le SOPK et l'hypothèse épigénétique	26
4.1.3 Le SOPK et possible reprogrammation fœtale	26
4.1.4 SOPK secondaires	27
4.1.4.1 SOPK et syndrome d'insulinorésistance sévère (SSIR)	27
4.1.4.2 Le SOPK induit par médicaments	27
4.1.5 Cause iatrogènes	28
5.1 Diagnostic	28
5.1.1 Critères de diagnostic et manifestation cliniques	29
5.1.2 Critères biologique	29
5.1.3 Imagerie (échographie)	30
Autres modalités d'imagerie / dépistage	32
6.1 Physiopathologie	32
7.1 Risques et complications à moyen et long terme du SOPK	34
8.1 Prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques et conseils associés	35
8.1.1 Mesures hygiéno-diététiques	35
8.1.1.1 Modification du mode de vie	35

- Régime alimentaire	<b>36</b>
8.1.2 Traitements médicamenteux spécifiques au syndrome des ovaires polykystiques	<b>36</b>
8.1.2.1 Traitement de l'hyperandrogénie et de ses manifestations : hirsutisme et acné	<b>36</b>
- Traitements locaux	<b>36</b>
- Traitements généraux	<b>37</b>
8.1.2.2 La contraception oestroprogestative	<b>37</b>
- Les contraceptifs oraux	<b>37</b>
Anti-androgéniques	<b>37</b>
Acétate de cyprotérone (CPA)	<b>37</b>
Spironolactone	<b>38</b>
Les autres anti-androgènes	<b>38</b>
8.1.2.3 Traitement des irrégularités menstruelles et protection endométriale	<b>38</b>
- La contraception oestroprogestative	<b>38</b>
- Progestatifs seuls	<b>39</b>
- Traitement de l'infertilité et de l'anovulation	<b>39</b>
Le citrate de clomifène (CLOMID®)	<b>39</b>
8.1.2.4 L'acte chirurgical	<b>40</b>
-Le drilling ovarien	<b>40</b>
8.1.2.5 La fécondation in vitro	<b>40</b>
Conclusion	<b>41</b>
Partie experimental	<b>42</b>
Matériel et méthodes	<b>43</b>
Résultats et discussion	<b>45</b>
Conclusion et recommandations	<b>57</b>
Références bibliographique	<b>61</b>

## Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), les dystrophies ovariennes et aussi appelé syndrome de Stein-Leventhal, Considérée comme l'endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréer, c'est une affection hétérogène Décrit pour la première fois par Stein et Leventhal en 1935 (Stein et Leventhal, 1935). Depuis, sa définition n'a cessé d'évoluer, La dernière date des critères de Rotterdam publiés en 2003.

Son origine est pour l'instant mal connue mais différentes hypothèses sont proposées sur le plan génétique, épigénétique et à type de reprogrammation fœtale.

Sa définition actuelle prend en compte des critères cliniques (troubles du cycle menstruel, hyperandrogénie clinique), hormonaux (hyperandrogénie biologique) et/ou échographiques (aspect d'ovaires polykystiques). Selon Marck, 2010, le SOPK est la cause la plus fréquente de troubles de l'ovulation, d'infécondité et d'hyperandrogénie.

Les critères de diagnostics réunis dans le consensus de Rotterdam, font encore l'objet de controverses en raison de leur présence inconstante (ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS, 2004). Ils peuvent s'accompagner d'une obésité abdominale, d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle et/ou d'une insulino-résistance, témoignant de l'importance notable du profil métabolique et endocrinologique du syndrome, qui ne se limite donc pas à une simple pathologie gynécologique (ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS, 2012).

Le SOPK a un impact majeur sur la qualité de vie des femmes souvent associé à une surcharge pondérale et entraîne de nombreuses complications à court et long terme. De plus, il représente une part non négligeable dans les dépenses de santé, tant pour son diagnostic que sur le plan thérapeutique.

Cependant il s'agit d'une pathologie peu diagnostiquée du fait de son expression clinique variable et de la faible coordination des soins entre les nombreux spécialistes pouvant intervenir dans la prise en charge de ces femmes. Les patientes sont donc fréquemment soignées pour leurs symptômes du moment mais rarement pour le SOPK dans sa globalité et reçoivent peu d'informations concernant leur trouble (Alizée, 2017).

De plus il est reconnu qu'un changement du mode de vie permet une nette amélioration du phénotype de cette pathologie et en diminue les complications. D'après les observations, nous constatons que la physiopathologie liée au SOPK est très complexe et nécessite une grande compréhension afin de pouvoir établir les traitements nécessaires.

L'enjeu de la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques est donc double : traiter les effets immédiats de la maladie, de manière à restaurer la fertilité et à améliorer la qualité de vie des patientes, et dans un second temps, à prévenir l'apparition des complications métaboliques, obstétricales et cardiovasculaires.

L'objectif de ce travail est de contribuer à une étude rétrospective afin de réaliser une mise à jour des actualités bibliographiques et en pratique sur le SOPK, et pour cela cette thèse se décompose ainsi en 3 parties. Nous débuterons par une étude bibliographique montrant des rappels sur l'anatomie et la physiologie des cycles sexuels féminins, préalable nécessaire à la compréhension des perturbations retrouvées dans le syndrome des ovaires polykystiques. S'en suit la seconde partie en définissant tout d'abord le syndrome des ovaires polykystiques dans ses aspects cliniques et biologiques. Cette partie sera également l'occasion d'expliquer la physiopathologie du syndrome connue aujourd'hui, ainsi que ses conséquences à court et long terme et la prise en charge thérapeutique du syndrome, aussi bien dans son aspect pharmacologique qu'hygiéno-diététique.

Enfin, la 3<sup>ème</sup> partie une étude rétrospective sur ce syndrome présente la partie expérimentale, réalisée au niveau de CHU de Mostapha Bacha de la Wilaya d'Alger.



# *Chapitre I*

## *L'ovaire de la femme*

## **1.1. Appareil génital féminin**

L'appareil génital féminin correspond à l'ensemble des organes chargés de la reproduction (Rame et Thérond, 2009). A partir de la puberté, les femmes connaissent habituellement une succession de modifications périodiques dans leurs ovaires et utérus déterminant ainsi le cycle menstruel (Martin et al, 2002) qui se déroule chaque mois pendant les années fécondes ; c'est-à-dire à partir de la puberté (13 ans en moyenne) jusqu'à la ménopause (environ 51 ans). Ce cycle dure généralement entre 25 et 32 jours (Idelman, 1994).

### **1.1.1 Embryologie de l'appareil génitale féminine**

La femme possède un appareil génital unique et propre à l'espèce humaine. Connaître son embryologie, son anatomie, et sa physiologie complexe, est important tant sur le plan de notre vie privée (IFPVPS, Anatomie de l'appareil génital).

Le tractus génital féminin se développe au cours de l'embryogénèse, principalement entre la 3ème et la 17ème semaine de gestation. Au 4ème mois après la conception, le développement des organes génitaux externes est accompli (Bourgeois,2008) Deux éléments marquent le développement de l'appareil génital féminin : un stade indifférencié jusqu'à la 8ème semaine embryonnaire, et des fortes liaisons simultanées avec le développement de l'appareil urinaire à partir d'ébauches, en partie communes (Barriere et Mirallie ,2007). L'embryogénèse de l'appareil génital féminin est indissociable de celle de l'appareil urinaire et de la reptation du cloaque (Bargy et Morel-bouvattier,2008). Malgré le dimorphisme chromosomique caractérisé par l'association du chromosome X et du chromosome Y de façon différente chez le garçon et la fille, aucune différence morphologique n'est décelable au cours du développement embryonnaire entre les deux sexes (Enche-razavi et Escudier, 2010).

Chez l'individu de sexe féminin, au caryotype 46 XX, en l'absence d'hormone antimüllérienne, les canaux de Müller vont se développer selon 3 étapes majeures (Porcu et Heckenroth, 2005) :

- 1) A partir de la 3ème semaine du développement embryonnaire, soit 5 SA, les gonocytes primordiaux vont être réintégrés du fait de la plicature de l'embryon et de la croissance de la cavité amniotique (Bargy et Morel-Bouvattier, 2008). Deux saillies mésenchymateuses recouvertes d'ectoblaste se forment de part et d'autre de la membrane cloacale. Elles fusionnent sur la ligne médiane à leur partie antérieure, constituant l'éminence cloacale, qui se prolonge en arrière par les replis cloacaux. Les cellules

germinales colonisent les crêtes génitales autour du mésonéphros, le rein primitif, et restent indifférenciées pendant 2 semaines.

- 2) De la 6ème à la 9ème semaine, survient un cloisonnement transversal qui aboutit à l'individualisation du sinus urogénital en avant et du rectum en arrière, et qui rapproche les gonocytes de la ligne médiane. Les canaux de Müller migrent vers le sinus uro-génital et les reins vers les fosses lombaires. A partir de la 10ème semaine, l'éminence cloacale s'allonge et forme le tubercule génital, les replis cloacaux sont divisés en repli génital en avant et en repli anal en arrière. C'est l'accolement des canaux de Müller.
- 3) De la 14ème à la 17ème semaine de gestation, il y a une résorption de la cloison inter- müllérienne et deux soulèvements mésenchymateux apparaissent en dehors des replis génitaux : ce sont les bourrelets génitaux. Les replis génitaux encadrent alors l'infundibulum génital.

Les conduits mésonéphrotiques, ou canaux de Wolff, canaux excréteurs du rein primitif, disparaissent donc progressivement : ils persistent sous forme de résidus qui sont de haut en bas, l'épiphoron (organe de Rosenmüller), le paraphoron et la portion infra-génitale (source de kystes ultérieurs) (Tourris et al, 2003). Par la suite, en l'absence de testostérone, le tubercule génital se développe peu et constitue le clitoris, les replis génitaux se développent vers l'extérieur et deviennent les petites lèvres et le capuchon clitoridien. Les bourrelets génitaux deviennent les grandes lèvres. La différenciation des organes génitaux externes est tardive, au cours du 3ème mois de grossesse (Barriere et Mirallie, 2007) et leur féminisation n'est complète qu'à la fin de la 28 SA. La différenciation féminine est hormonodépendante, limitée dans le temps et dans l'espace : l'absence de testostérone et d'AMH permet la différenciation féminine, alors que l'expression des récepteurs aux androgènes est identique dans les canaux de Wolff quel que soit le sexe embryonnaire. Bien que les ovaires produisent des estrogènes, ces annexes ne sont pas indispensables à la féminisation (Bourgeois, 2008 ; Bargy et Morel-bouvattier, 2008 ; Encha-razavi et Escudier, 2010).

Le phénotype féminin ne dépend pas que du sexe chromosomique et du facteur génétique : les facteurs embryologiques et endocriniens sont également déterminants.

### **1.1.2 Anatomie de l'appareil reproducteur féminin**

L'appareil génital féminin est composé d'une partie extérieurement visible, la vulve, et une partie intérieure qui comprend les gonades ou ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin (Figure 1) (Netter et al., 1995).

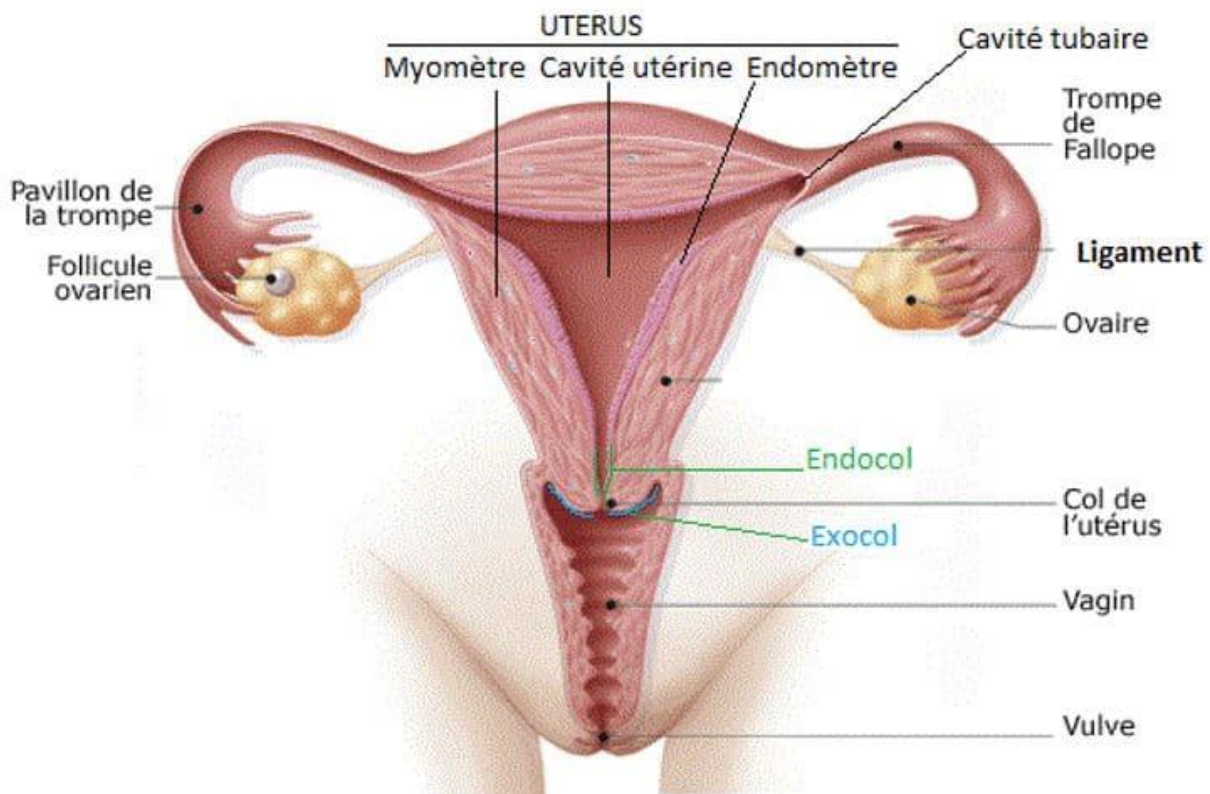


Figure 1. Organes génitaux internes (Marieb, 2005).

### 1 .1.2.1Anatomo-histologie des ovaires

#### Anatomie des ovaires

L'ovaire est un organe pair de siège intra péritonéale, situé dans le petit bassin, de part et d'autre de l'utérus. Ils sont liés par le ligament large et sont reliés aux trompes de Fallope. Ils servent à l'élaboration des ovules qui seront ensuite captés par les trompes, d'autre part, les ovaires possèdent une fonction endocrine (Bazot et al, 2000).

Les ovaires sont de forme ovoïde ; elles mesurent environ 3,5 cm de hauteur, 2cm de largeur et 1cm d'épaisseur. Leur consistance est ferme avec une couleur blanche rosée (Rame et Therond, 2006).

Chaque ovaire comporte trois zones distinctes : l'épithélium, la zone médullaire et la zone corticale (figure 2). Cette dernière est située dans la région périphérique et contient plusieurs follicules à différents stades de maturation. La zone médullaire quant à elle, située dans la région

centrale, contient un tissu conjonctif, largement vascularisé par un réseau complexe de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques (Noara et al, 2005).

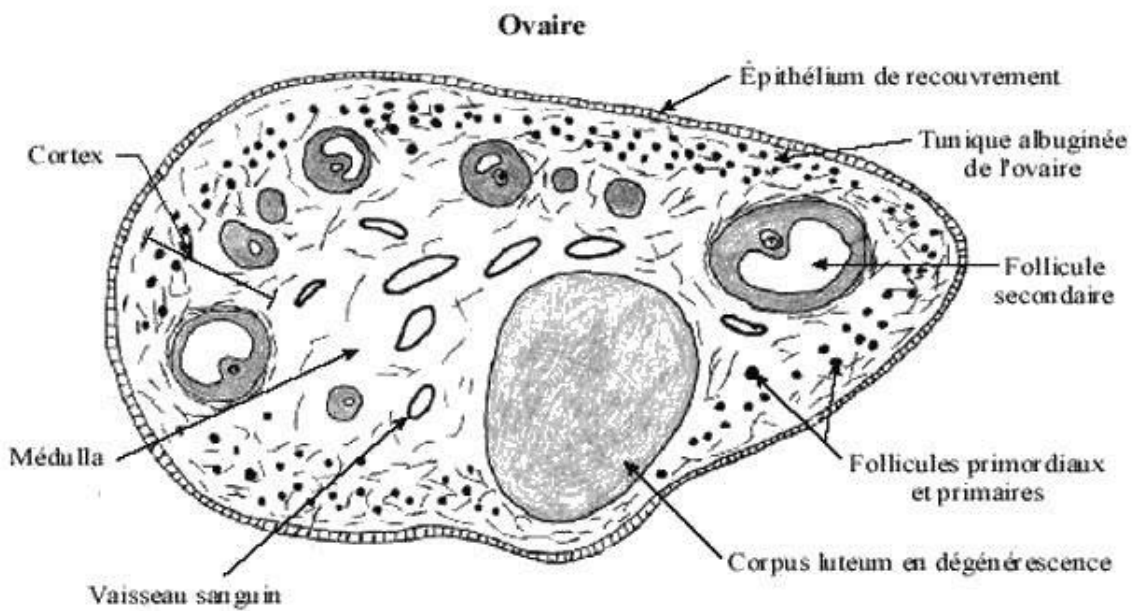


Figure 2. Structure de l'ovaire (Noara et al, 2005).

L'ovaire présente double fonction ; une fonction exocrine (maturation et émission cyclique de l'ovocyte) et une fonction endocrine (sécrétion hormonale oestro-progestative) sous contrôle des gonadotrophines hypophysaires, FSH (hormone folliculo-stimulante) et LH (hormone lutéinisante) (Bazot et al, 2000).

## Structure histologique des ovaires

Sur le plan histologique l'ovaire est constitué d'un épithélium germinatif formé d'une couche de mésothélioocytes cubiques pourvus de microvillosités (Kamina,2000), d'une capsule de tissu conjonctif de collagène situé immédiatement sous l'épithélium germinatif, appelée Tunique albuginée (Tortora et Anagnostakos,1988) et enfin d'une région de tissu conjonctif situé sous la tunique albuginée et composée d'une couche externe dense, le cortex ,contenant les follicules ovariens et d'une couche interne lâche, la médullaire, faite de tissu fibreux, de vaisseaux sanguins et de nerfs, nommée stroma (Figure 3) (Pocock et Christopher, 2004).

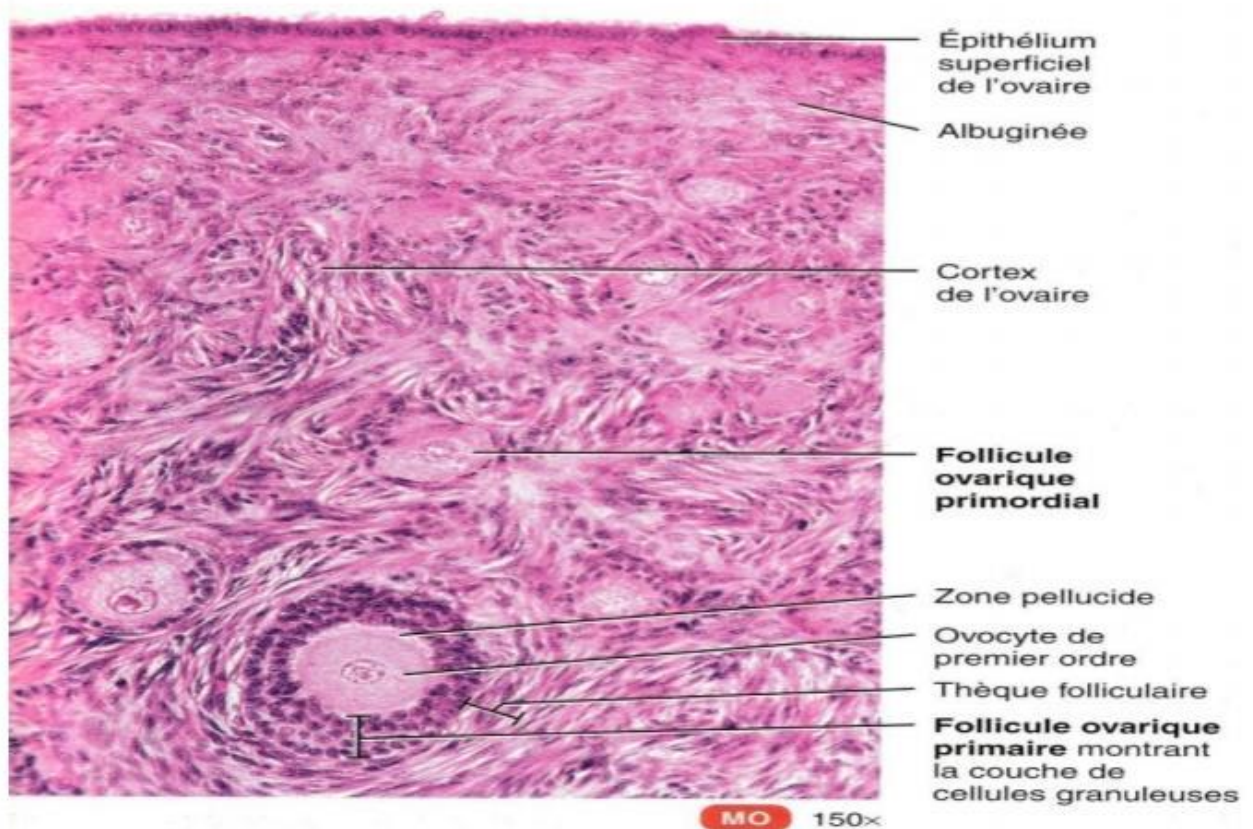


Figure 3. Histologie de l'ovaire et les follicules ovariennes (Tortora, Derrickson, 2007).

### 1.1.3 Physiologie des ovaires

Chez la femme, la production de l'ovule répond à un phénomène cyclique, contrairement à ce qu'il se passe chez l'homme où la spermatogenèse est un phénomène continu. (Physiologie de la reproduction ; physiologie humaine et explorations fonctionnelles ; faculté de pharmacie de Monastir).

Le cycle menstruel, appelé aussi menstruations ou flux menstruel, est un phénomène périodique d'écoulement du sang qui provient de l'intérieur de l'utérus (Marieb, 2005), induit par une série de modification cyclique de l'endomètre chaque mois (en moyenne 28 jours) pour recevoir un ovule fécondé. En absence de nidation, la couche fonctionnelle de l'endomètre est éliminée (Sherwood, 2000). La rythmicité de ce cycle est sous la dépendance des hormones synthétisées de façon continue et constante (Stevens et Lowe, 1997).

Le cycle reproducteur de la femme englobe un cycle utérin préparant l'endomètre à la nidation (Tortora et al, 1995), et un cycle ovarien menant à la maturation d'un ovocyte. Il est défini par une phase folliculaire correspondant à la croissance des follicules ovariens, et une phase lutéale qui correspond au développement, maintient puis régression d'une structure dérivée d'un follicule particulier, le corps jaune. Ces deux phases, séparées par l'ovulation au 14ème jour du cycle ovarien (Figure 4 et 5) (Sherwood, 2000).

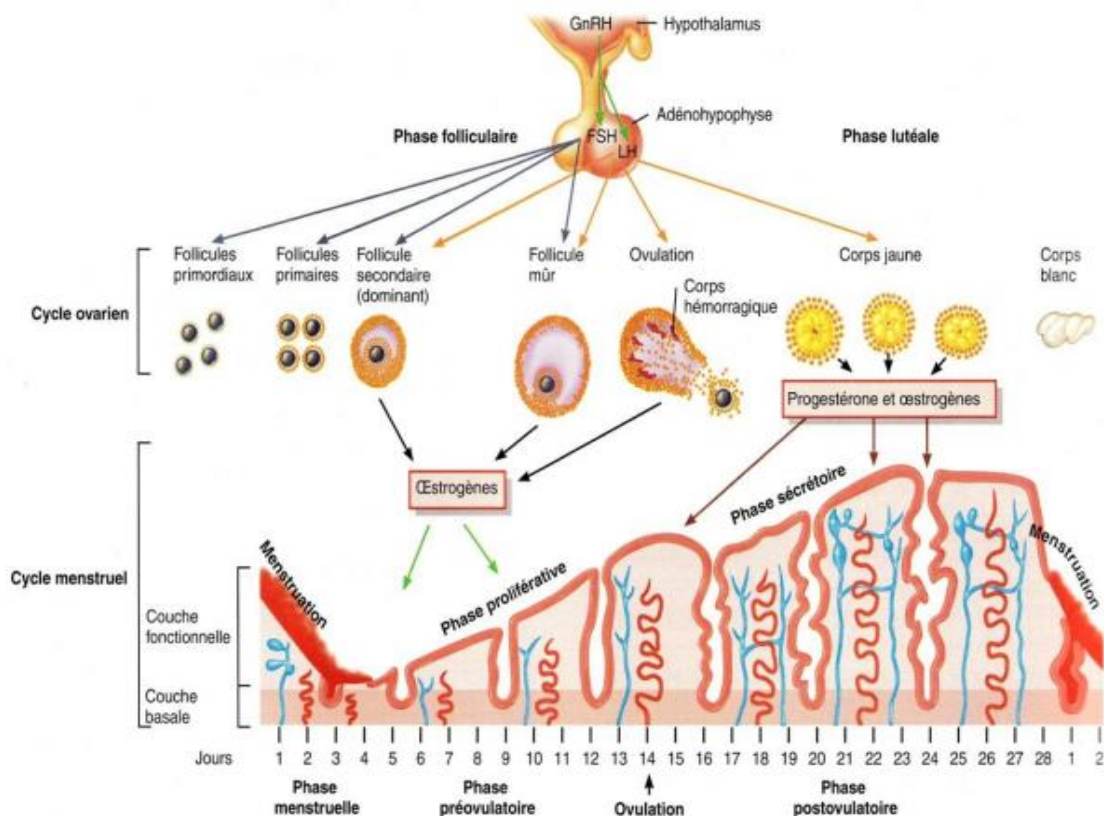
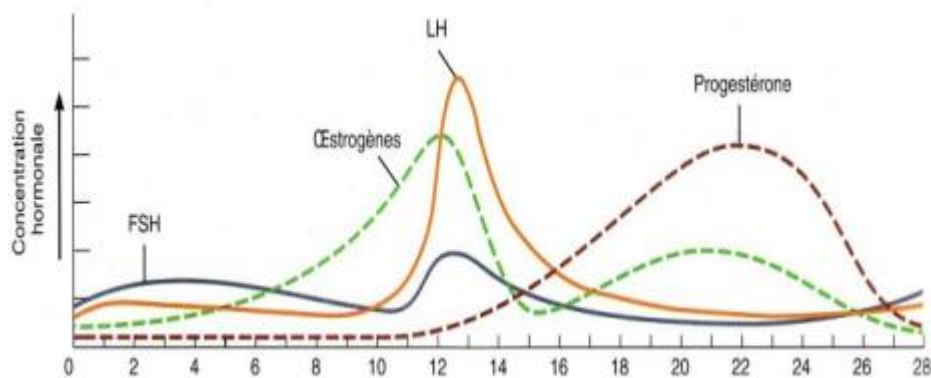


Figure 4. Régulation hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus (Tortora et Derrickson, 2007).



GnRH : Gonadotrophine-releasing hormone ; FSH : Hormone folliculo-stimulante ; LH : Hormone lutéinisante

Figure 5. Variation des concentrations des hormones de l'adénohypophyse et des hormones ovariennes (Tortora et Derrickson, 2007).

### 1.1.3.1 les Phases du cycle menstruel

De la puberté à la ménopause, les ovaires subissent une activité cyclique appelée : le cycle menstruel qui correspond à l'ensemble des phénomènes physiologiques et hormonaux qui se déroulent entre le premier jour des règles (Une hémorragie utérine modérée au premier jour du cycle d'une durée limitée 3-7 jours en moyenne) et le premier jour des règles suivantes. La durée du cycle diffère d'une femme à une autre.

Bien que la durée moyenne soit de 28 jours, le cycle peut varier entre 21 et 36 jours. Ces événements sont contrôlés par l'axe hypothalamo hypophysaire responsable de la sécrétion des hormones gonadotrophine FSH (hormone folliculo-stimulante) et Lutéinique (LH).

Chaque cycle est divisé en trois phases, phase folliculaire ou pré ovulatoire, l'ovulation puis, la phase lutéale ou post ovulatoire (Ladewing et al, 2010).

#### Les phases folliculaire (Folliculogénèse)

C'est la période au cours de laquelle se réalisent la croissance et le développement des follicules. Elle s'étend, typiquement, du jour 1 au jour 14 ou tous les événements qui se déroulent durant cette phase sont étroitement régulés par des hormones, notamment LH, FSH et les œstrogènes (Mauvais-Jarvais et Sitruk-ware, 1998).

#### *-Au niveau de l'ovaire*

De la puberté à la ménopause, les ovaires sont le siège d'une activité périodique dont le rythme est à peu près menstruel (Maitrot et Christin, 2001) et durant laquelle deux phénomènes



intimement intriqués se déroulent pour assurer la production des gamètes femelles : une ovogenèse et une folliculogenèse (Encha-Razavi et al., 2008).

L'ovogenèse, consiste à la formation des gamètes femelles à partir d'ovogonies qui évoluent suite à des multiplications à l'intérieur des follicules ovariens. A la naissance, il y a un stock d'environ 2000.000 ovocytes I, alors qu'à la puberté il ne reste que 400 000 ovocytes dont le nombre diminue progressivement jusqu'à la ménopause (Marieb, 2008). Chaque mois une vague d'environ 500 ovocytes démarrent leur croissance, mais seul l'ovocyte dominant persiste et va acquérir le matériel cellulaire ainsi que la compétence mitotique nécessaire aux premières étapes du développement embryonnaire.

L'ovocyte I subit, après l'ovulation, une phase de maturation pendant 36 heures qui abouti à la formation d'un ovocyte mature ou ovocyte II contenant la moitié du matériel chromosomique humain, 23 chromosomes (Lamazou et Salama, 2007).

La folliculogenèse, le développement d'un follicule primordial au follicule de Degraff (figure 6), se met en place dans la partie corticale à partir de 7 millions de follicules primordiaux environ, dès la 20ème semaine de la vie fœtale, dont la plupart n'atteindront pas le stade de maturité nécessaire, mais vont subir alors une atresie (dégénérescence) et que seuls 2 millions seront encore présents à la naissance (Thibault et Levasseur, 2001).

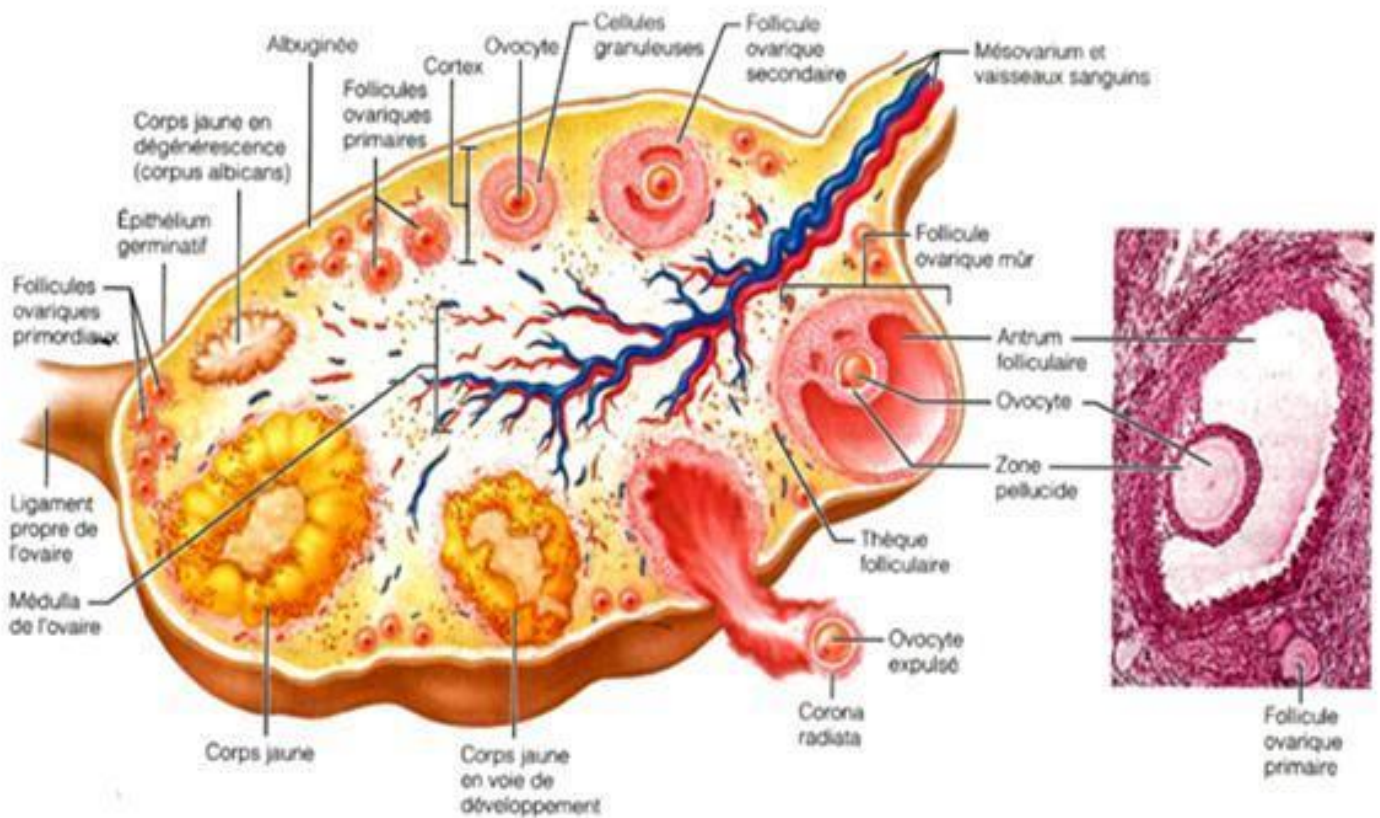


Figure 6. Structure de l'ovaire (Marieb, 2005)

Cette croissance folliculaire se fait selon les étapes suivantes :

### **Follicule primordial**

Le follicule primordial est permis les plus petits follicules et qui mesure environ 30  $\mu\text{m}$  de diamètre. Il se compose d'un petit ovocyte, dont le noyau est bloqué en prophase de la première division de la méiose, il est formé d'une seule couche de cellules Somatics, précurseurs des cellules de la granulosa (Figure 7a) (Anostacio, 2014).

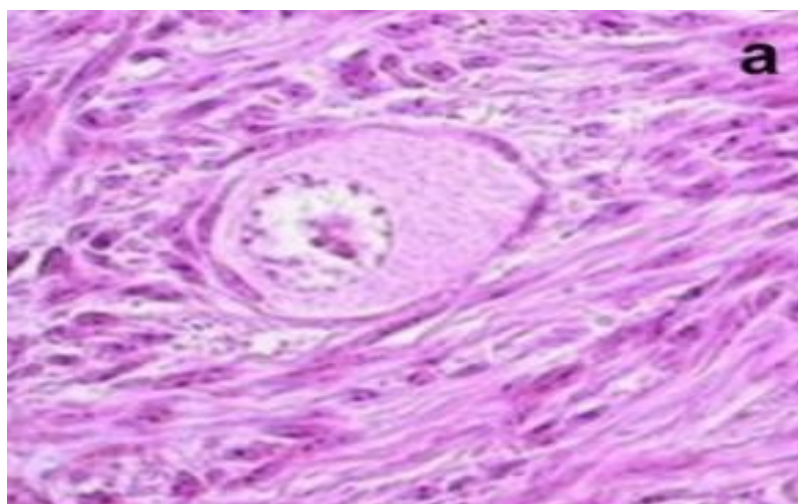


Figure 7a : coup histologique de la morphologie du follicule primordial (Anastacio, 2014).

### **Le follicule primaire**

A un diamètre compris entre 45  $\mu\text{m}$  et 50  $\mu\text{m}$ . Il est caractérisé par la transformation des cellules periovocytaires qui deviennent cubiques et le début de la formation de la ZP. La transformation de la monocouche de cellules aplaties en cellules cubiques est le premier signe d'activation de la croissance du follicule et en conséquence de leur sortie du pool de réserve (Fig. 7b) (Anastacio, 2014).

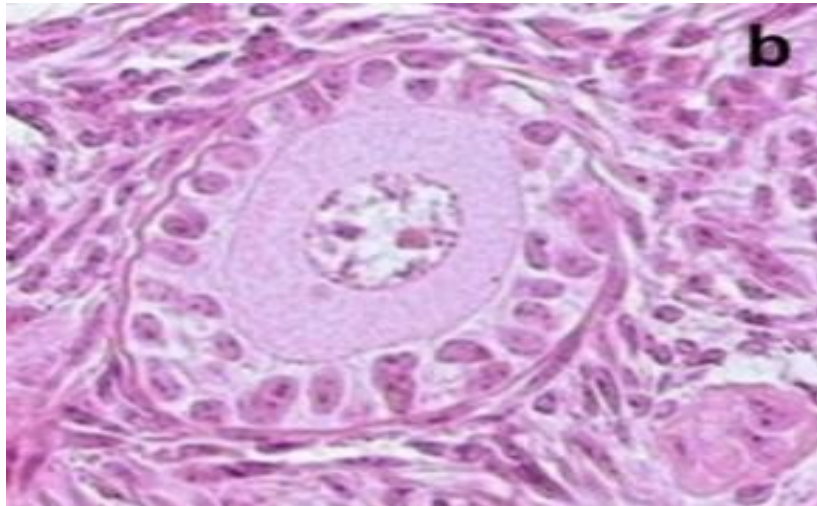


Figure 7b. Coupe histologique de la morphologie du follicule primaire (Anastacio, 2014).

### **Follicule secondaire (pré-antral)**

Il provient de l'évolution du follicule primaire sous l'effet de la FSH. Il est caractérisé par plusieurs couches de cellules folliculaires entourant l'ovocyte. Les cellules folliculaires se différencient ; ce sont les cellules de la granulosa dont les noyaux sont bien contrastés autour de l'ovocyte. Autour de la granulosa, il y a des cellules de la thèque interne sécrétrices d'œstrogène (Ray et al, 2010).

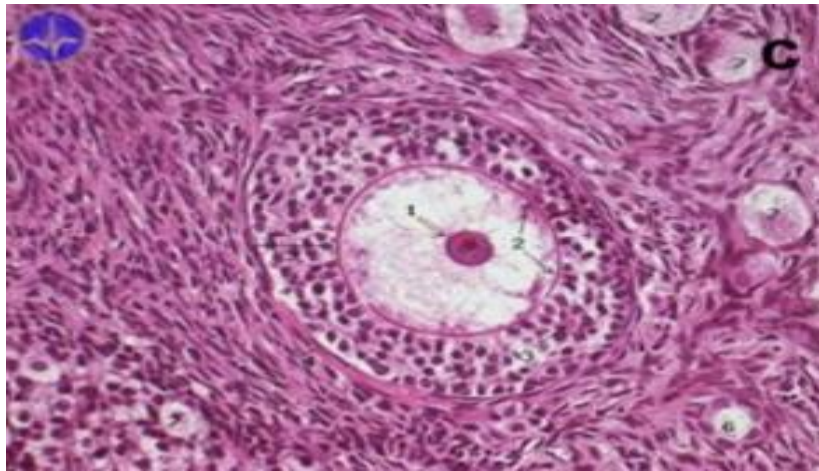


Figure 7c. coup histologique de la morphologie du follicule secondaire pré-antral (Anastacio, 2014)

### **Follicule tertiaire (antral)**

Une cavité folliculaire où l'antrum est formé. Contient le liquide folliculaire qui repousse les cellules de granulosa à la périphérie. L'ovocyte se trouve suspendu dans la cavité par les cellules de la corona radiata. Le liquide folliculaire contient les hormones œstrogènes sécrétées par les cellules de la granulosa et de la thèque interne. Au niveau physiologique, chez la femme, un seul des deux ou trois follicules cavitaires va poursuivre une évolution rapide en 14 jours jusqu'au stade de follicule mûr de Graaf (Gougeon, 2015)

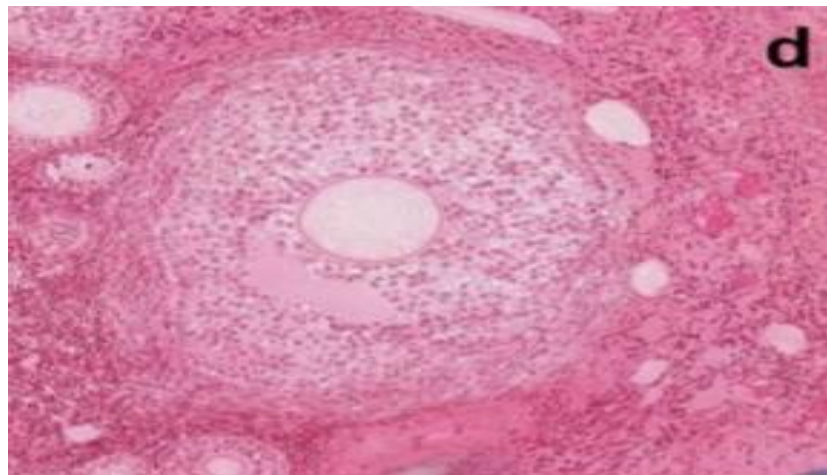


Figure 7d. coup histologique de la morphologie du follicule tertiaire ou antral (Anastacio,2014).

### **Le follicule de De Graaf**

Il est caractérisé par une cavité antrale très volumineuse bordée par la granulosa. L'ovocyte, toujours bloqué en fin de prophase I, fait saillie dans l'antrum et est rattaché à la granulosa par le

cumulus oophorus. La granulosa, à son tour, avec la croissance de l'antrum devient de plus en plus fine (Anastacio, 2014).

La couche formée par les cellules de la granulosa en contact avec l'ovocyte nommée : Corona Radiata. A maturité, l'ovocyte devient ovocyte II et commence la seconde division de la méiose. C'est principalement par l'accumulation de liquide dans l'antrum que le follicule accroît sa taille et devient follicule de De Graaf, à un diamètre de 20 mm (2cm) figure 7e (Anastacio, 2014).

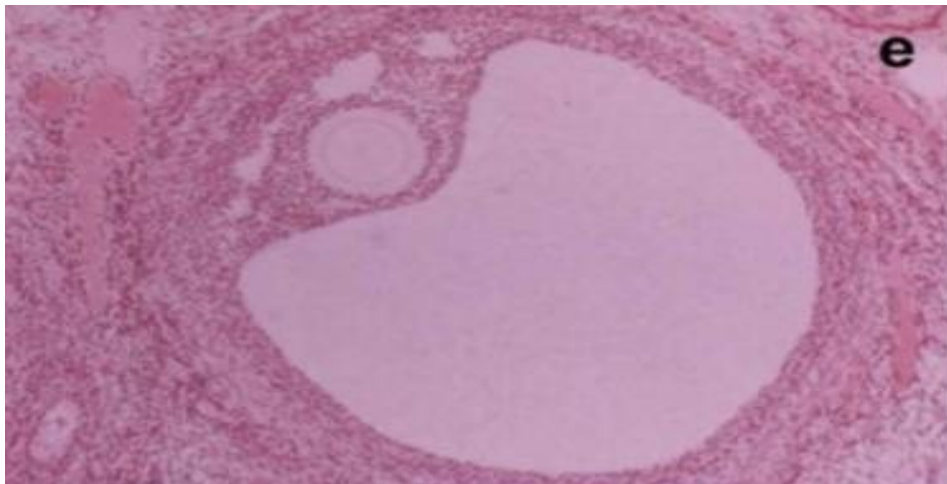


Figure 7 e. coup histologique de la morphologie du follicule de De Graaf (Anastacio, 2014)

## Ovulation

L'ovulation, ou l'éclatement du follicule mûr appelé encore pont folliculaire, est la libération de l'ovocyte I dans les trompes de Fallope provoqué par une lyse locale du tissu ovarien et s'accomplit en moins de 5 minutes au 14<sup>ème</sup> jour du cycle (Lamazou et Salama, 2007).

En effet, quand le follicule dominant ou follicule de Graaf arrive à maturité, il se distend et il se produit à la surface de l'ovaire un renflement (le stigma). Ce dernier constitue une zone avasculaire, où se fait la rupture du follicule et ainsi la libération de l'ovocyte (Gougeon, 1986).

Elle se met en place 36 h après le pic de LH dont le levé de l'inhibition est stimulé par les taux élevés des œstrogènes sécrétés par la thèque interne et la granulosa. L'ovocyte I subit, après l'ovulation, une phase de maturation qui aboutit à la formation d'un ovocyte mature ou ovocyte II contenant la moitié du matériel chromosomique humain, de 23 chromosomes (Lamazou, Salama, 2007).

## La phase lutéale (ou post ovulatoire)

La phase lutéale est l'étape qui suit l'ovulation et s'étale du 15<sup>ème</sup> à 28<sup>ème</sup> jours du cycle menstruel et se caractérise par des modifications ovariennes et utérines (Sherwood, 2000).

Après l'ovulation, le follicule dominant vide devient un corps jaune, appelé corps progestatif et qui devient corps gestatif en cas de grossesse (Hennen, 2001).

Le corps jaune est une glande endocrine qui sous l'action des taux faibles de LH et FSH, sécrète des œstrogènes et une quantité importante de progestérone impliquées dans la préparation de l'utérus à la nidation. La sécrétion de la progestérone atteint ses concentrations les plus élevées aux environs du 21<sup>ème</sup> jours du cycle grâce au corps jaune (Marieb, 2005).

La régression du corps jaune ou sa lutéolyse se produit deux semaines après l'ovulation, elle n'est pas la conséquence d'une diminution des taux sanguins d'hormones lutéotropes mais elle est due à un facteur lutéolytique sécrété par l'utérus, les prostaglandines (PGF2 $\alpha$ ) (Thibault et Levasseur, 2001).

### **1.1.3.2 Régulation hormonale**

La régulation du cycle menstruel est sous la dépendance de 3 régions anatomiques :

Hypothalamus, hypophyse et ovaires (Figure 9) (Dee, 2007).

#### **Au niveau hypothalamique**

La neuro-hormone GnRH sécrétée par le noyau arqué de l'hypothalamus est un décapeptide d'une demi-vie courte de 2 à 4 min, libéré d'une façon pulsatile toutes les 60 à 90 min (Charles et al, 1998).

La GnRH parvient à l'hypophyse par la voie sanguine du système porte hypothalamo-hypophysaire pour se lier à ses récepteurs situés sur les cellules gonadotropes pour induire la sécrétion de FSH et LH selon le même mode pulsatile (Martin et al, 2006).

#### **Au niveau hypophysaire**

##### **Hormone folliculostimulant (FSH)**

La FSH, sécrété par l'adénohypophyse est une glycoprotéine de poids moléculaire voisin de 32000 diamètres, constituée de 56% d'acides aminés, formée de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  non identiques, sa demi vie est de l'ordre de 36 heures (Canon-Yannoti et al, 2005).

Les variations du niveau de la FSH sont rythmées au cours du cycle menstruel, son taux est plus élevé au début du cycle. Elle stimule le développement et croissance des follicules ovariens ainsi que la sélection du follicule dominant. Les taux de FSH diminuent à l'ovulation et s'effondrent peu avant la menstruation (Detourris et al, 2000).

## **Hormone lutéinisante (LH)**

Il s'agit d'une hormone glycoprotidique, secrétée par l'adénohypophyse, d'un poids moléculaire d'environ 27000 Da, constituée par 60% d'acides aminés. La molécule de LH est également formée de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  non identiques. Sa demi-vie est courte, elle est de l'ordre de 6 heures (Canon-Yannotti et al., 2005).

Pendant la phase folliculaire, en présence de FSH, la LH stimule la maturité folliculaire, alors qu'à l'ovulation le pic de LH déclenche la libération de l'ovule dans les trompes de Fallope. Durant la phase lutéale, elle stimule la synthèse d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune (Ghanassia et Procureur, 1999).

## **Prolactine**

C'est une hormone peptidique d'un poids moléculaire d'environ 22000 Da, secrétée par les cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse (Canon-yannotti et al., 2005)

## **Au niveau des ovaires**

Les ovaires secrètent des hormones stéroïdiennes œstrogènes et progestérone qui ont comme précurseur le cholestérol, et des hormones non stéroïdiennes qui sont l'inhibine et la prostaglandine (Ballet et Nortier, 1992).

## **Œstrogènes**

Les œstrogènes, essentiellement le  $17\beta$  œstradiol sont secrétés par les cellules de la thèque interne du follicule ovarien puis en partie par le corps jaune. Les taux de  $17\beta$  œstradiol est faible au début de la phase folliculaire puis atteint une valeur maximale avant l'ovulation afin de déclencher le pic de LH. Après l'ovulation ses concentrations chutent puis augmentent avec un second maximum plus modéré au cours de la phase lutéale (Bernagle et Despopou, 2008).

Les œstrogènes sont responsables de la prolifération de l'endomètre, en augmentant son épaisseur, et en entraînant la prolifération du stroma et des capillaires (Hendon et al., 1998).

## **Progestérone**

Sa concentration plasmatique pendant la phase folliculaire est proche de la limite de détection, elle est secrétée dans toute la 2ème partie du cycle et son taux s'effondre en période prémenstruelle (Mayer, 1995).

La progestérone agit sur l'endomètre préparé par l'action des œstrogènes, et la chute des 2 hormones entraînent la menstruation (Constanza, 1998).

### **Androgènes**

Des quantités minimales d'androgènes, principalement la testostérone, sont sécrétées par l'ovaire et la surrénale et jouent un rôle dans la production de la progestérone par les cellules lutéales en stimulant l'enzyme p450<sub>scc</sub> dépendante (Geraud et al, 1997).

### **Inhibine**

C'est une glycoprotéine de structure dimérique, comportant deux iso formes A et B (Lopez Trimolieres, 2004) qu'est sécrété par le corps jaune de l'ovaire, dont le rôle est d'inhiber la sécrétion de la FSH et la GnRH ainsi que, dans une moindre mesure, la LH vers la fin du cycle menstruel (Tortora et al, 1995).

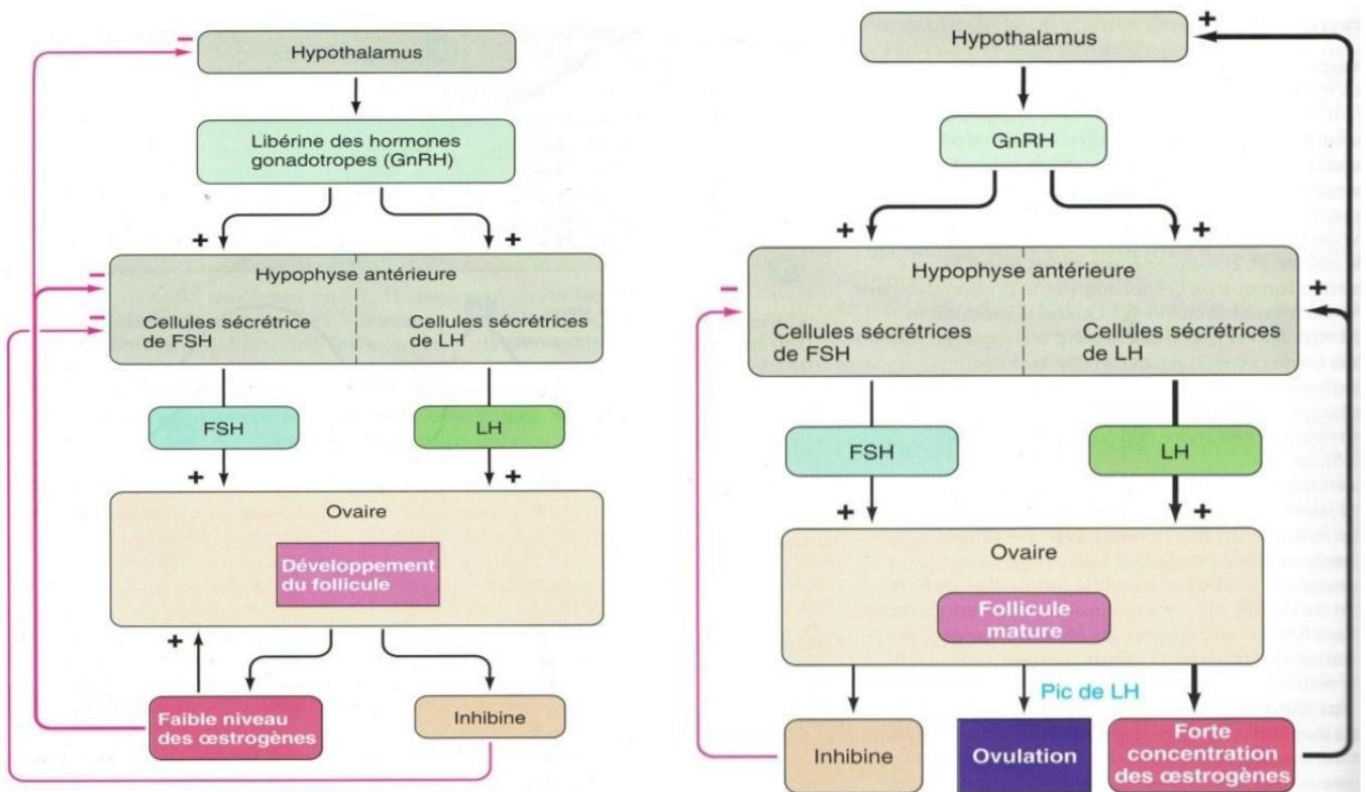
### **Prostaglandine**

Au moment de l'ovulation, les cellules de la granulosa produisent des prostaglandines de type E2 et F2 $\alpha$  qui jouent un rôle dans la rupture du follicule, la vasoconstriction endométriale, la lutéinisation du corps jaune et les contractions rythmiques du myomètre (Widmaier et Hershey, 2004).

### **Rétrocontrôle**

Chez les femmes ménopausées ou ayant subi l'ablation des deux ovaires ont un taux de LH supérieur au taux des bases habituels, cette observation permet de mettre en évidence un rétrocontrôle ou un feed-back exercé par les hormones ovariennes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce rétrocontrôle est stimulant ou inhibant selon la concentration d'hormones ovariennes (Figure 8) (Camara et al, 2008).





GnRH: Gonadotrophin-releasing hormone; FSH: Hormone folliculo-stimulante; LH: Hormone lutéinisante

Figure 8. Relation entre les modifications ovariennes, utérines et hormonales Spécifiques (Sherwood, 2006)

### Rétrocontrôle positif

Un feed-back positif est exercé en fin de la phase folliculaire par des fortes Concentrations plasmatiques d'œstrogènes qui ont un effet stimulant sur la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et celle de LH et FSH par l'hypophyse. D'autre part, Les œstrogènes augmentent la sensibilité des cellules antéhypophysaires gonadotropes à la GnRH aboutissant au pic ovulatoire LH (Hennen, 2001).

### Rétrocontrôle négatif

Un rétrocontrôle négatif est exercé en début de phase folliculaire jusqu'à la préovulation par les faibles concentrations plasmatiques d'œstrogènes, en inhibant la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et par conséquent l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines FSH et LH (Ganassia, Procureur, 1999).

Les œstrogènes réduisent la réponse des cellules hypophysaires productrices de gonadotrophines à la GnRH et tout particulièrement celles des cellules qui sécrètent la FSH (Sherwood ,2006).

De point de vue physiologique, le fonctionnement de l'ovaire suit une cyclicité représentée par le cycle menstruel qui est composé d'une phase folliculaire (croissance folliculaire) une phase ovulatoire (pic de LH) et une phase lutéale (transformation du follicule ovulatoire en corps jaune) ces phénomènes physiologiques et hormonaux qui se déroulent au cours du cycle menstruel sont sous le contrôle de l'axe hypothalamo hypophysaire gonadique.

# **Chapitre II**

## **Syndrome des ovaires polykystiques**

## 1.1. Définition

Le syndrome des ovaires polykystique (SOPK) est l'endocrinopathie la plus courante chez les femmes en âge de procréer, avec une prévalence comprise entre 8 et 13% selon la population étudiée et les définitions utilisées (Teede et al, 2010 ; Azziz et al, 2016). C'est la plus fréquente cause d'infertilité liée à un trouble de l'ovulation, appartient au groupe II b des troubles de l'ovulation selon la classification de l'OMS (Tableau 1) caractérisé par l'hirsutisme, l'anovulation et les ovaires polykystiques. Souvent comorbide avec la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'obésité, il comporte également un risque important de développement de séquelles cardiovasculaires et métaboliques, y compris le diabète et le syndrome métabolique (Meier, 2018).

Tableau 1. Classification des dysoovulations selon l'OMS en 1973 (Stein et Leventhal, 1973).

Types par OMS	I	II a	II b	III
	Hypogonadisme hypogonadotrope	Idiopathique	SOPK	Insuffisance ovarienne
Clinique	Aménorrhée ou spanioménorrhée	Spanioménorrhée isolée	Spanioménorrhée, hirsutisme	Cycle court +/- spanioménorrhée
FSH	N ou ↘	N	N	↗
LH	N ou ↘	N	N ou ↗	↗
AMH	N ou ↘	N	↗	↘
Estradiol	↘	N	N ou ↗	↗ ou ↘
Androgènes	N ou ↘	N	N ou ↗	↘
Test aux progestatifs	Négatif	Positif	Positif	Négatif
Échographie	Variable	Normal	OPK	Paucifolliculaire

N : Normal

La définition qui reste encore d'actualité de nos jours est l'une établie en 2003 lors de la conférence de Rotterdam. Réaffirmé en 2012 par le rapport du NIH (Johnson et al, 2013), le SOPK se définit comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants :

- oligo-anovulation ou anovulation chronique (caractérisée par la spanioménorrhée et l'infertilité). signes cliniques (hirsutisme, acné, alopecie...) et/ou biologiques d'hyperandrogénie (élévation du taux de testostérone ou d'androstènedione), et présence d'ovaires polykystiques à l'échographie qui se définit par la présence soit d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre sur au moins un ovaire, soit d'une augmentation du

volume ovarien supérieur à 10cm<sup>3</sup> (Figure 09) après exclusion des autres pathologies engendrant ces symptômes (maladie de Cushing, bloc en 21-hydroxylase, hyperprolactinémie, tumeur endocrinienne sécrétante...)

Tableau 02. Evolution chronologique des définitions du SOPK (Goodarzi et al, 2006)

Table 1. Proposed criteria for the definition of PCOS.
<b>NIH, 1990<sup>21</sup></b> To include all of the following Hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia Oligo-ovulation Exclusion of related disorders
<b>Homburg, 2002<sup>22</sup></b> Women with one or more of the following should undergo ovarian sonography Menstrual disturbance Hirsutism Acne Anovulatory infertility. If sonography demonstrates polycystic ovarian morphology, then the diagnosis of PCOS is confirmed. If not then additional biochemical tests are done, and if any of the following is found to be abnormal then the diagnosis of PCOS is made <sup>3</sup> Elevated testosterone Elevated androgen index Elevated LH levels Subnormal glucose: insulin ratio (<4.5)
<b>ESHRE/ASRM (Rotterdam), 2003<sup>23,24</sup></b> To include two of the following, in addition to exclusion of related disorders Oligo- or anovulation Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism Polycystic ovaries
<b>Modified NIH criteria<sup>25</sup></b> To include all of the following Androgen excess (clinical and/or biochemical hyperandrogenism) Ovarian dysfunction (oligo-anovulation and/or polycystic ovarian morphology) Exclusion of other androgen excess or ovulatory disorders
<sup>3</sup> Presumably, related disorders were to be excluded.



Figure 09. Echographie d'un ovaire polykystique (compte des follicules antraux en échographie par technique 2D manuelle par voie endovaginale) (Geoffroy et al, 2012).

Le pronostic du syndrome est ainsi lié à la fois à son impact sur les fonctions reproductrices et métaboliques et à ses complications, telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les risques obstétricaux, ainsi que certaines tumeurs gynécologiques.

La définition du syndrome reste à l'heure actuelle imparfaite et certains auteurs demandent sa révision (Dewailly et al, 2016). Ils souhaitent ainsi l'intégration de nouveaux critères tels que le dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH), mais également la modification de la définition échographique des ovaires polykystiques en raison des avancées technologiques dans ce domaine (Dewailly et al, 2011).

## **1.2 Prévalence**

Considéré la 1<sup>ère</sup> cause de troubles du cycle et d'infertilité, le SOPK expliquent plus de 70% des infertilités par anovulation. Depuis la modification de sa définition en 2003 par la conférence de Rotterdam sa prévalence a beaucoup varié.

Des études recasent ont montré une prévalence de : 5-20% (Azziz, 2016), 8-13% (Costello,2019) des femmes en âge de procréer à travers le monde, selon la définition utilisée et la population étudiée. 75% de ces femmes : infertilité/anovulation

Selon les critères du NIH en 1990, la prévalence du SOPK est de 4 à 6.6% parmi les femmes en âge de procréer et 6 à 21% selon les critères de Rotterdam (Lizneva et al, 2016). Les critères d'inclusion du syndrome étant plus large, la prévalence du SOPK est plus élevée avec un élargissement de l'hétérogénéité des phénotypes de ce syndrome (Norman et al, 2007). Il peut donc être considéré comme le trouble endocrinien le plus fréquent chez les femmes jeunes et en âge de procréer.

Sa fréquence varie selon les études (Trimèche et al, 2004). En Europe, elle varie de 5 à 10% (Bernard et al, 2003 ; Jonard et Dewailly, 2004). Alors qu'elle est fort variable en Afrique. Elle a été évaluée à 3% (Touré et al, 2003), en Côte d'Ivoire, 21% en Afrique du Sud (Zephne et Van Der, 2003) et 22%, en RDC (Mboloko et al, 2004).

## **3.1 Phénotypes du SOPK**

Depuis la description classique du syndrome par Stein et Leventhal, les critères diagnostiques du SOPK ont considérablement évolué (Stein et Leventhal, 1935) au cours des 25 dernières années. Trois conférences internationales ont développé des critères de diagnostiques pour les adultes basés sur diverses combinaisons d'hyperandrogénie, d'anovulation et d'ovaire polykystique autrement inexpliqués, qui sont tous englobés par les critères de consensus de

Rotterdam (Zawadzki et Dunaif,1992 ; Dunaif et Givens,1992 ; Haseltine et al. 1992 ; Rotterdam ESHRE/ASRM ,2003-2004 ; Azziz et al.2009). Ces critères génèrent 4 phénotypes, comme indiqué dans le tableau 3 dont le phénotype 4 est controversé et le phénotype 1 est considéré comme étant le plus sévère.

Tableau 3. Phénotypes du SOPK selon les Critères de diagnostics de Rotterdam (Dewailly et al, 2016)

Phénotype 1 (« SOPK classique »)	Phénotype 2 (Critères essentiels des instituts nationaux de la santé)	Phénotype 3 (« SOPK ovulatoire »)	Phénotype 4 (SOPK non hyperandrogénique)
Preuve clinique et / ou biochimique de l'hyperandrogénie	Preuve clinique et / ou biochimique de l'hyperandrogénie	Preuve clinique et / ou biochimique de l'hyperandrogénie	-
Preuve d'oligo-anovulation	Preuve d'oligo-anovulation	-	Preuve d'oligo-anovulation
Preuve échographique d'un ovaire polykystique	-	Preuve échographique d'un ovaire polykystique	Preuve échographique d'un ovaire polykystique

## 4.1 Causes et facteurs de risque

La cause du SOPK reste inconnue jusque à nos jours, bien qu'il y ait des facteurs soit environnementaux et génétiques qui favorise l'atteint de syndrome.

### 4.1.1 Hypothèse génétique

Tant que l'hérédité est parmi les causes du SOPK, des cliniciens ont évoqué une hypothèse d'origine génétique. Cette hypothèse est étayée par l'existence d'un phénotype biochimique et moléculaire des cellules thécales stable et particulier chez les femmes présentant un SOPK associés à une sécrétion augmentée d'androgènes (Strauss, 2003).

## **4.1.2 Le SOPK et hypothèse épigénétique**

L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Les effets environnementaux favorisant le SOPK sont difficiles à démontrer. Ils pourraient résulter de modifications épigénétiques de l'ADN (Norman et al, 2007)

L'obésité aggravant le SOPK car le surpoids favorise l'apparition des anomalies métaboliques et ovulatoires. D'après des études familiales, la prise de poids pourrait favoriser l'apparition du SOPK dans une population déjà sensible.

## **4.1.3 SOPK et possible reprogrammation fœtale**

Un environnement intra-utérin anormal, une exposition in utero aux androgènes, peuvent être impliqués dans la pathogénie de la maladie. Avec des étiologies multiples, ces androgènes peuvent provenir de la mère ou du fœtus lui-même. Cette exposition aux androgènes conduirait à une reprogrammation fœtale, c'est-à-dire une modification du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire de l'enfant à naître, mais aussi une différenciation des tissus cibles vers le développement d'un phénotype de SOPK dans la vie adulte (Xita et Tsatsoulis, 2006).

## **4.1.4 SOPK secondaires**

### **4.1.4.1 SOPK et syndrome d'insulinorésistance sévère (SSIR)**

Le terme de « HAIR-AN » (hyperandrogénie, résistance à l'insuline et acanthosis nigricans) est décrit. L'association entre insulinorésistance sévère et phénotype SOPK-like est identifiée en 1983 par Barbieri et Ryan. L'équipe de Pasquali estime que 1.5% des SOPK vus en ambulatoire seraient secondaires au syndrome de résistance à l'insuline sévère (SSIR) (Pasquali et al, 2016).

### **4.1.4.2 SOPK induits par des médicaments**

En 1984, Herzog et ses collaborateurs ont suggéré une association entre le SOPK et l'épilepsie, retrouvant chez 5 de ses 20 patientes épileptiques un phénotype de SOPK (Herzog et al, 1984). Puis nombreuses études ont montré que les médicaments anti épileptiques, et non l'épilepsie en elle-même, pouvaient être responsables du développement d'un SOPK, notamment le valproate de sodium, la carbamazépine (Isojärvi et al, 1993 ; Hu et al, 2011).



Les antipsychotiques de deuxième génération sont identifiés récemment comme étant une cause iatrogène ou aggravant les maladies métaboliques et qu'ils pourraient contribuer au développement du SOPK (Yum et al, 2014).

#### **4.1.5 Les causes iatrogènes**

Dès l'interrogatoire, elles seront suspectées, l'utilisation de stéroïdes anabolisants, de certains progestatifs de synthèse ayant des effets androgéniques ou certains neurotropes. Parmi ces derniers, le plus connu est l'acide valproïque largement utilisé dans le traitement de l'épilepsie et, plus récemment, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et le traitement de fond de la migraine (Nelson-DeGrave et al, 2004).

### **5.1 Diagnostic**

Le diagnostic actuel est établi à partir des critères de Rotterdam de 2003. Deux critères sur trois parmi les suivants sont suffisants pour retenir le diagnostic :

- L'hyperandrogénie clinique et/ou biologique.
- Oligo- et/ou anovulation, l'anovulation chronique caractérisée par une aménorrhée ou spanioménorrhée
- Des ovaires d'aspect polykystique en échographie. (Tableau 04)

Tableau 04 : Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques selon le consensus de Rotterdam (2003).

*Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques selon le consensus de Rotterdam (2003).*

Deux critères parmi les 3 suivants permettent de retenir le diagnostic de SOPMK.

1. Troubles du cycle : cycles longs, Oligo spanioménorrhée, aménorrhée

2. Hyperandrogénie :

a. clinique : hirsutisme, acné, alopecie

b. et/ou biologique : augmentation modérée de la T totale

rapport LH/FSH>2

3. Aspect d'ovaire polykystique en échographie pelvienne : volume augmenté

(Supérieur à 10 ml) et/ou plus de 12 follicules de 2–9 mm sur au moins un des deux ovaires.

4. Après élimination des diagnostics différentiels : bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive, hyperprolactinémies, anovulations hypothalamohypophysaires, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes...

### **5.1.1 Critères de diagnostics et manifestations cliniques**

Certains signes retrouvés chez la majorité des femmes atteintes du syndrome vont constituer des indices qui pourront nous orienter vers ce diagnostic, comme :

- Des cycles anovulatoires : plus de 35 jours d'intervalle ou moins de 9 menstruations par année
- Une aménorrhée avec infertilité secondaire
- Des signes d'hyperandrogénie
- Une obésité : Indice de masse corporelle (IMC) > 30
- Un ou des ovaire(s) polykystique(s)

Il faut prendre le temps de rechercher l'étiologie de ces signes car ils peuvent être la manifestation d'autres pathologies causant un hyperandrogénisme et/ou une anovulation et qu'il faudra donc exclure.

Le SOPK étant un diagnostic d'élimination. L'examen clinique devrait également rechercher les autres signes d'hyperandrogénie que sont l'acné, l'hyperséborrhée, et l'alopecie (Azziz et al, 2006) ainsi que les éventuels signes de virilisation associés : raucité de la voix, calvitie, hypertrophie musculaire et clitoridienne. Ces derniers sont exceptionnels dans le SOPK : ils peuvent être retrouvés en cas d'hypertrophie thécale qui est la forme la plus grave du syndrome. Dans le cas où l'hyperandrogénie s'accompagne également de signes de virilisation, il faudra penser à exclure une hyperplasie congénitale des surrénales ou une tumeur androgénique ovarienne, les tumeurs androgénosécrétantes, la prise iatrogène d'androgènes, le syndrome de Cushing, les syndromes de résistance à l'insuline sévère et les autres entités moins bien identifiées telles que l'hirsutisme idiopathique. Il s'agit environ de 10 à 30% de l'ensemble des patients présentant un excès d'androgènes (Azziz et al, 2009 ; Alizée, 2017).

### **5.1.1.2 Critères biologiques**

Une fois l'examen clinique terminé, deux possibilités s'offrent :

Une orientation étiologique évoquant un SOPK : les examens biologiques (dosage hormonal) et éventuellement échographiques vont conforter le diagnostic. Aucune orientation étiologique nécessite la réalisation d'un bilan hormonal de base associé à une échographie pelvienne et/ou d'éventuelles explorations plus ciblées.

L'exploration biologique d'un hirsutisme androgéno-dépendant avec suspicion de SOPK doit être effectuée systématiquement en absence de tout traitement hormonal pouvant interférer avec le dosage des paramètres hormonaux.

Seul le dosage de la testostérone totale est indispensable pour établir un diagnostic de SOPK.

Chez les femmes, le taux normal de testostérone totale est compris entre (valeur de début de cycle et du pic de concentration) :

- 0,5 à 3,1 nmol/L (0,15 à 0,90 ng/mL) entre 20 et 45 ans

- 0,5 à 2,8 nmol/L (0,15 à 0,80 ng/mL) entre 45 et 60 ans.

Une valeur moyenne est souvent établie comprise entre 0,7 et 2,8 nmol/L (0,2 à 0,8 ng/mL)

On parle d'hyperandrogénie biologique quand la testostéronémie de début de cycle est supérieure à 0,7 ng/mL. Cette élévation est souvent associée à une diminution du taux de la SHBG (valeurs normales : 22 à 104 nmol/L soit 2,5 à 11,7 µg/mL) dont le dosage reste informatif sauf dans l'hypothèse (10 % des cas) où le taux de testostérone total s'avère normal. On dose alors la SHBG dont on constate une diminution du taux dans le cas d'un SOPK.

Par la suite, l'hyperinsulinisme retrouvée dans le SOPK est à l'origine d'une diminution de la synthèse hépatique des protéines SHBG provoquant une élévation de la testostérone libre et active l'apparition des signes cliniques d'hyperandrogénie.

Chez la moitié des femmes atteintes du SOPK, le rapport LH/FSH peut être normal, dont les manifestations cliniques seront identiques à celles des femmes présentant un rapport LH/FSH élevé.

### **5.1.1.4 Imagerie (échographie)**

Sur le plan macroscopique, le SOPK se définit anatomopathologiquement par la présence de deux gros ovaires sphéroïdes, lisses, blancs et nacrés parcourus d'un réseau vasculaire visible

sans cicatrice de corps jaunes. L'examen par imagerie du SOPK n'est pas aisé. L'examen ultrasonographique endovaginal (échographie) constitue la technique de prédilection pour l'observation de l'image typique du SOPK (Bazot et al, 2014) (Figure 10).

Le consensus de Rotterdam définit des critères échographiques objectifs qui se basent sur la visualisation d'une augmentation du volume ovarien (soit volume > 10 cm<sup>3</sup> /ovaire, correspondant à une surface > 5,5 cm<sup>2</sup> /ovaire) et/ou une échostructure contenant plus de 12 images anéchogènes (follicules antraux) d'au moins un ovaire dit « polykystique », c'est-à-dire sur lequel on distingue au moins 12 follicules de 2 à 9 mm et/ou dont le volume ovarien est supérieur à 10 mL (Balen, 2003). Un seul ovaire présentant ces caractéristiques suffit à retenir le critère échographique.

À noter que l'utilisation du terme « polykystique » est trompeuse. En réalité, ce n'est pas une question de kystes au sens classique du terme, mais de petits follicules localisés sous la surface des ovaires qui sont la conséquence du blocage de la sélection du follicule dominant et donc d'une multiplication de follicules antraux de petite taille (Figure10) (Bazot et al, 2014).

Les experts de la conférence de Rotterdam ont insisté que :

L'échographie doit être réalisée par voie endovaginale, surtout chez les patientes obèses.

Le matériel utilisé doit être récent et le médecin échographiste doit avoir reçu une formation adaptée.

La réalisation d'une échographie pelvienne de qualité n'étant pas toujours possible, le dosage de l'AMH, marqueur du nombre de petits follicules antraux ovariens, pourrait donc être un argument biologique « par défaut » car La valeur seuil de 35 pmol/l (5 ng/ml) donne un bon compromis entre sensibilité et spécificité pour distinguer les femmes adultes avec SOPMK des femmes adultes normales (Dewailly et al, 2010).

La qualité de l'appareillage échographique augmente avec une distinction de plus en plus nette des follicules de très petite taille (figure 10). Elle soulève le problème de la réactualisation du seuil pathologique du nombre de follicules (Dewailly et al, 2010).



Figure 10 : Ovaire polykystique, aspect échographique typique (Peter, 2006).

### **Autres modalités d'imagerie / dépistage**

-L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a le potentiel d'une résolution plus élevée que la technologie actuelle des ultrasons, car elle est capable d'imager des follicules antraux de 1 mm de diamètre. Ainsi, l'IRM des femmes atteintes de SOPK note un nombre de follicules antraux plus élevé (Barber et al, 2010) et peut entraîner un chevauchement plus important avec la morphologie des ovaires des femmes normales (Leonhardt et al, 2014). L'IRM n'est actuellement utilisée qu'à des fins de recherche.

## **6.1 Physiopathologie**

Le SOPK est une affection complexe, dont l'origine exacte est encore inconnue malgré les nombreuses études réalisées sur ce sujet. Son étiologie n'est pas unique, elle est probablement multifactorielle, multigénique et influencée par divers facteurs reflétant les interactions entre les facteurs génétiques, métaboliques, fœtaux et environnementaux sans anomalie hypophysaire ou hypothalamique, avec de probables anomalies ovariennes primitives. Le rôle potentiel de ces facteurs et leurs actions sont résumés dans la section sous figure 11 (Daniel et al,2015).

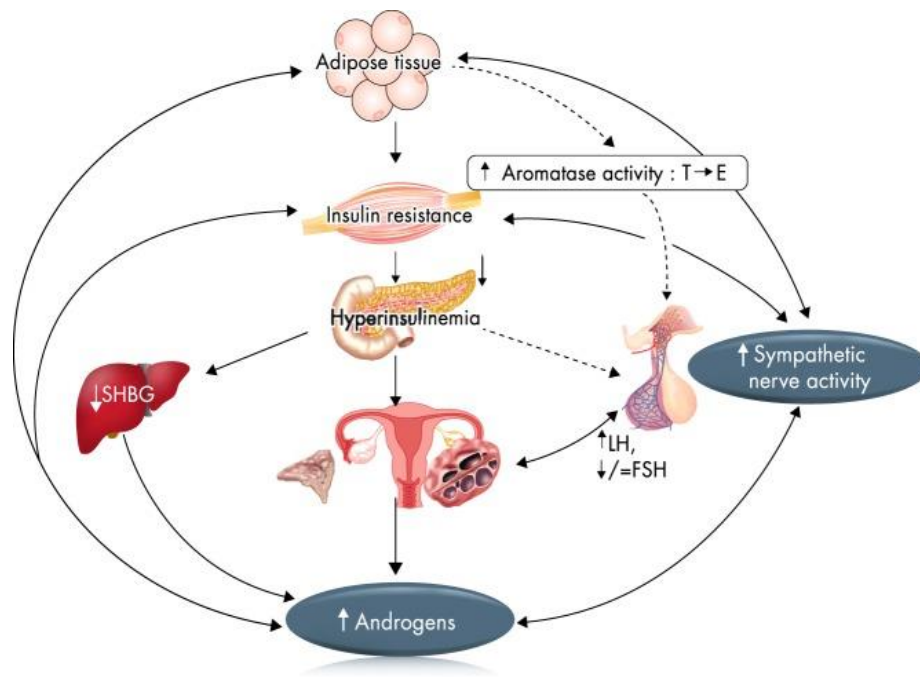


Figure 11. Physiopathologie du SOPK - un cercle vicieux (Daniel et al, 2015).

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la pathogenèse du SOPK. L'un d'eux est que les défauts neuroendocriniens conduisent à une augmentation de la fréquence d'impulsion et de l'amplitude de la LH et à une FSH relativement faible. Cela provoque des défauts intrinsèques dans la production d'androgènes ovariens. En outre, il peut y avoir une altération du métabolisme du cortisol et une production excessive d'androgènes surrénaliens. L'insulinorésistance avec hyperinsulinémie compensatrice augmente encore la production ovarienne d'androgènes à la fois directe et indirecte via l'inhibition de la production hépatique de SHBG. L'obésité, l'insulinorésistance et les androgènes circulants élevés sont associés à une activité nerveuse sympathique accrue. (Daniel et al, 2015).

Le mécanisme physiopathologique, se présente comme résultant de la combinaison de trois perturbations principales :

- maturation folliculaire aberrante caractérisé par un nombre excessif de follicules en croissance, consécutive à une dysrégulation des cellules de la granulosa et à l'absence d'élévation cyclique de la FSH.
- augmentation de la concentration de la LH plasmatique.
- augmentation de la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque interne qui ne fonctionnent pas normalement (Bazot et al, 2014).

D'autres facteurs influencent ces anomalies dont le plus conséquent serait l'hyperinsulinémie (figure12). Les femmes présentant un SOPK, plus précisément celles en surpoids ou obèses, tendent à développer une résistance à l'insuline et donc une hyperinsulinémie compensatrice. Cette dernière n'est pas considérée comme une anomalie primitive par les scientifiques mais, il s'agit d'un facteur aggravant le syndrome puisqu'il majore l'hyperandrogénie plasmatique.

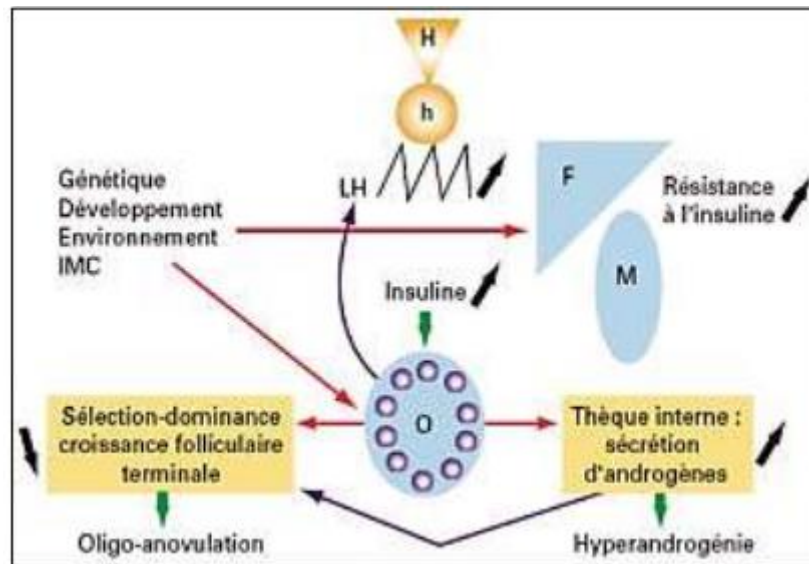


Figure 12. Anomalies principales observées dans la pathogénie du SOPK (H : hypothalamus, h : hypophyse, F : foie, M : muscles, O : ovaires) (Bry-Gauillard, 2017).

## 7.1 Risques et complications à moyen et long terme du SOPK

Le SOPK est la 1<sup>ère</sup> cause d'infertilité à l'heure actuelle. En revanche, les conséquences du SOPK dépassent largement les problèmes de reproduction avec un risque cardiovasculaire et métabolique non négligeable, car l'insulinorésistance est à la base de la physiopathologie de ce syndrome et du syndrome métabolique.

L'élévation des taux hormonaux (androgènes, insuline), l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), les troubles métaboliques (glucidiques, lipidiques) sont autant de facteurs qui peuvent, à court, moyen, ou long terme avoir des répercussions sur l'état de santé des personnes atteintes du SOPK, répercussions que nous allons expliciter (Figure 13). Bien qu'inconstants, il conviendra de rechercher systématiquement leur présence chez les patientes ayant un SOPK. On s'informerait aussi de leurs antécédents personnels et familiaux, le but étant de dépister précocement les femmes à risque (Alizée, 2017).

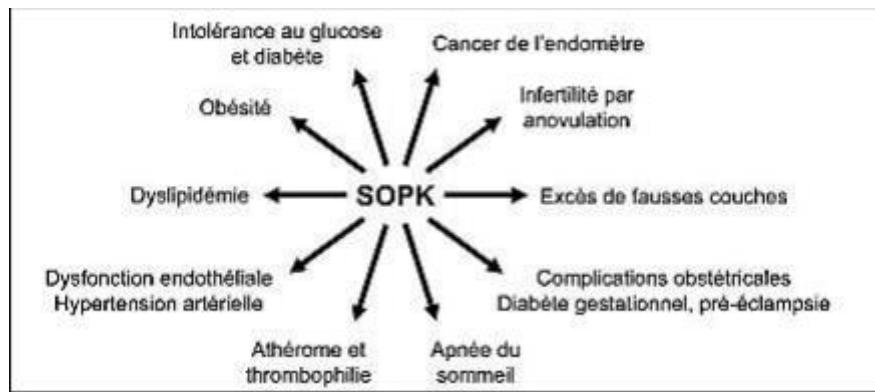


Figure 13. Ensemble des complications associées au SOPK, d'après (Torre et Fernandez,2007).

## 8.1 Prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques et conseils associés

### 8.1.1 Mesures hygiéno-diététiques

Le surpoids, l'obésité et l'excès d'adiposité abdominale sont fréquents dans le SOPK. Ils jouent un rôle majeur dans l'apparition et/ou l'aggravation de l'insulinorésistance. De celle-ci découle l'hyperinsulinisme, puissant amplificateur de l'hyperandrogénie et par conséquent de l'anovulation et des troubles de la fertilité féminine.

Devant la forte prévalence de ces comorbidités, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the Endocrine Society et the European Society of Endocrinology recommandent le dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire, la réalisation d'une HGPO avec 75g de glucose (tous les 3 à 5 ans) et une exploration des anomalies lipidiques (tous les deux ans), quel que soit l'âge des patientes. Cependant, il est constaté un sous dépistage de ces paramètres métaboliques (Legro et al, 2013 ; Dhesi et al, 2016).

Les mesures hygiéno-diététiques tel que : régime alimentaire, activité physique et conseils hygiéno-diététiques divers, constituent la pierre angulaire de la prise en charge du SOPK (O'Brien et al, 1991). Elles sont nécessaires quel que soit le poids de la patiente mais fondamentales en cas d'excès pondéral. Pour but de réduire et/ou de prévenir l'aggravation de l'insulinorésistance et de l'hyperandrogénie par l'obtention d'une réduction pondérale ou le maintien d'un IMC correct le cas échéant.

#### 8.1.1.1 Modification du mode de vie

Chez les patientes en surpoids ou obèses ayant un SOPK, la prise en charge de leur mode de vie est importante pour améliorer leur fertilité et éviter les complications inhérentes à cette pathologie (Huber-Buchholz et al, 1999).



Une petite perte de poids, même lente, peut être suffisante pour améliorer la sensibilité à l'insuline, réduire la graisse au niveau central et donc rétablir l'ovulation.

## **Régime alimentaire**

Un régime hypocalorique est instauré, lorsqu'une perte de poids est nécessaire. La restriction calorique doit être modeste et maintenir un apport calorique quotidien minimum de 1200 calories. Si une restriction initiale importante conduit à une perte de poids rapide, on n'observe plus de décroissance du poids par la suite. La réduction pondérale est temporaire et rapidement suivie d'une rechute. De plus, un régime trop restrictif et difficile à suivre risque de réduire l'observance de la patiente.

La restriction calorique est déterminée en fonction du métabolisme de base propre à chaque femme. Il dépend de son âge, sa taille, son poids et de son activité physique quotidienne. En moyenne, la restriction calorique mise en place est de 500 à 1000 calories par jour. Permet une réduction pondérale progressive, ce qui est essentiel pour maintenir les bénéfices obtenus et éviter toute reprise rapide des kilos perdus.

### **8.1.2 Traitements médicamenteux spécifiques au syndrome des ovaires polykystiques**

#### **8.1.2.1 Traitement de l'hyperandrogénie et de ses manifestations (hirsutisme et acné)**

Leur prise en charge sera en fonction des priorités de la patiente : projet de grossesse ou traitement de l'hirsutisme, de son âge, de son statut ovulatoire et de l'importance de l'hirsutisme. Elle associe souvent un traitement local et général.

Un suivi du traitement médicamenteux de l'hyperandrogénie est recommandé pour objectif de réduire les taux d'androgènes afin d'en améliorer les manifestations cliniques invalidantes : acné, hirsutisme, alopecie et hyperséborrhée.

Le traitement repose sur l'utilisation de différentes thérapeutiques visant à inhiber la production des androgènes, bloquer leur action périphérique ou à stimuler la synthèse de la SHBG. Associé également aux traitements locaux.

Un délai est nécessaire avant l'apparition des premiers effets bénéfiques quel que soit le traitement utilisé. Il est important d'en informer les patientes pour améliorer l'observance sur le long terme (Alizée, 2017).

## Traitements locaux

En corrélation avec les dermatologues, un traitement anti-acnéique classique peut être proposé : peroxyde de benzoyle, antibiotiques locaux. L'Éflornithine HCl 1% est une crème inhibant la production du poil par le follicule pileux. Elle peut être indiquée pour la prise en charge de l'hirsutisme, notamment au niveau du visage (Vitek et al, 2015).

## Traitements généraux

- les antibiotiques sont utilisés pour la prise en charge d'une acné modérée (notamment les cyclines). En cas d'acné plus sévère, un traitement par isotrétinoïne est proposé.

### 8.1.2.2 La contraception oestroprogestative

La contraception œstroprogestative (COP) constitue le traitement de première ligne de l'hyperandrogénie modérée en cas d'absence de désir de grossesse car elle permet de lutter contre le HA mais aussi de régulariser les cycles menstruels (Diamanti-Kandarakis et al, 2003 ; Vrbikova et Cibula, 2005).

La COP (plus particulièrement les œstrogènes) exerce un blocage hypothalamo-hypophysaire et supprime ainsi l'action de la LH entraînant une diminution de la production androgénique thécale ovarienne. Elle réduit également la biodisponibilité de la testostérone (par augmentation des taux circulants de la SHBG). Il en résulte un effet bénéfique sur les manifestations de l'hyperandrogénie que sont l'hirsutisme et l'acné (Stanczyk, 2002 ; Sitruk-Ware, 2004).

En termes d'efficacité sur les manifestations de l'hyperandrogénie, il n'existe pas de supériorité d'une COP sur une autre. Toutefois, le mode de prise influencerait l'efficacité du traitement : une prise en continu, avec un arrêt court de trois-quatre jours, permettrait de mieux maîtriser les variations des taux de LH et de testostérone par rapport à une prise cyclique.

## Les contraceptifs oraux

Les pilules de 3ème, 4ème génération (contenant un progestatif antiandrogénique tels que la drospirénone et l'acétate de cyprotérone ou de chlormadinone) permettent la diminution de la concentration de la testostérone libre par freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire et par augmentation du taux de SHBG (Dash, 2013).

## **Anti-androgéniques**

### **Acétate de cyprotérone (CPA)**

Représentant un traitement de choix de l'hyperandrogénie. L'acétate de cyprotérone est indiqué comme traitement de première ligne en cas d'hirsutisme modéré à sévère (AMM pour le traitement de l'hirsutisme chez la femme) ou de seconde ligne en cas d'hirsutisme modéré après échec des COP. Puissant progestatif de synthèse, son action est double, centrale et périphérique (Koulouri et Conway, 2008) :

### **Spironolactone**

La spironolactone (Aldactone®) proposée comme traitement de seconde intention dans l'hirsutisme modéré à sévère, en cas de contre-indication de la COP ou du CPA ou d'effets secondaires mal tolérés. Son utilisation dans cette indication se fait alors hors-AMM.

### **Les autres anti-androgènes**

Sont le flutamide (inhibiteur compétitif de la fixation des androgènes à leur récepteur) et la finastéride (inhibiteur de la 5 $\alpha$ réductase). Ils sont utilisés en troisième intention dans l'hirsutisme sévère en cas d'effets indésirables ou de contre-indication de la COP, du CPA ou de la spironolactone. Tératogènes, ils ne seront prescrits que sous couvert d'une contraception efficace. Respectivement utilisés dans le cancer et l'hypertrophie bénigne de la prostate, ils ne bénéficient pas d'une AMM dans la prise en charge de l'hirsutisme sévère (Dinh et Sinclair, 2007). Leur utilisation dans cette indication est donc plus anecdotique.

La plupart des études s'accordent à dire que la spironolactone, le flutamide et le finastéride ont une efficacité équivalente dans la prise en charge de l'acné et de l'hirsutisme (Moggetti et al, 2000).

#### **8.1.2.3 Traitement des irrégularités menstruelles et protection endométriale**

La Prise en charge de l'irrégularité menstruelle repose sur l'administration de progestérone naturelle au moins 4 fois par an permet le déclenchement des menstruations.

### **La contraception oestroprogestative**

Utilisée en première ligne dans la prise en charge des irrégularités menstruelles. En luttant contre l'hyperandrogénie et permet dans le même temps une régularisation des cycles.

Elle est également utile dans la prévention de l'hyperplasie glandulaire et cancer de l'endomètre, la lutte contre l'hyperoestrogénie réduisant le risque de prolifération des cellules endométriales (Rosenfield, 2008). Elle possède l'avantage d'être bien tolérée par les patientes. Tous ces éléments expliquent que la COP est souvent le traitement de première intention chez les femmes souffrant d'un SOPK sans projet de grossesse.

### **Progestatifs seuls**

En cas de contre-indication aux œstrogènes de synthèse ou si la femme ne souhaite pas de contraception hormonale, un traitement progestatif seul sera mis en place pour déclencher les menstruations. Pourront alors être utilisées des molécules anti-oestrogéniques et non androgéniques que sont l'acétate de nomégestrol (Lutényl®), la promégestone (Surgestone®), l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) et la dydrogestérone (Duphaston®).

La prise du progestatif se fera sur dix jours du 15 au 25<sup>ème</sup> jour du cycle (en phase lutéale théorique), permettant une régularisation des cycles et une réduction du risque de cancer endométrial (réduction de l'hyperplasie de l'endomètre).

#### **8.1.2.4 Traitement de l'infertilité et de l'anovulation**

Le consensus sur la prise en charge de l'infertilité dans le SOPK est établi par la conférence de Thessalonique réalisée en 2008 soutenue par l'ESHRE et l'ASRM (Thessaloniki ESHRE/ASRM, 2008).

Une exposition plus prononcée à la FSH est susceptible d'induire l'ovulation et la grossesse chez les femmes souffrant d'anovulation chronique. Découlant de cette constatation, deux alternatives thérapeutiques sont utilisées dans la prise en charge de l'infertilité due au SOPK : le citrate de clomifène (inducteur indirect de l'ovulation) et les gonadotrophines (inducteurs directs de l'ovulation).

#### **Le citrate de clomifène (CLOMID®)**

C'est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), à utiliser en 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge de l'infertilité par anovulation et après un bilan complet du couple (Homburg, 2005). Son action passe par un effet antagoniste à celui des œstrogènes. Il s'oppose au rétrocontrôle négatif de ces derniers sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en empêchant leur fixation sur les récepteurs oestrogéniques localisés à ce niveau. L'hypothalamus conclut à une baisse du taux d'oestrogènes et va donc stimuler la sécrétion hypophysaire de

gonadotrophines, pour palier à cette diminution. Ceci conduit à une stimulation de l'ovulation (Torre et Fernandez, 2007 ; Vause et Cheung, 2010).

Il peut être utilisé jusqu'à un maximum de 6 cycles ovulatoires. Après la prise de citrate de clomifène, il est constaté environ 75 à 80% d'ovulation chez les patientes ayant un SOPK et un taux de grossesse de 22% par cycle ovulatoire (Eijkemans et al, 2003 ; Homburg, 2005).

### **8.1.3 L'acte chirurgical**

#### **8.1.3.1 Le drilling ovarien**

L'intervention se déroule par cœlioscopie ou fertioscopie avec réalisation de microperforations ovariennes par laser. Le mécanisme physiologique de l'amélioration phénotypique du SOPK grâce à cette chirurgie est actuellement inexplicé. Il permet de rétablir des cycles ovulatoires dans environ 70% des cas et un taux de grossesse de 34% à 6 mois (Bayram et al, 2004). Mais son action est temporaire.

Les complications chirurgicales sont très rares : formation d'adhérences pelviennes et risque d'insuffisance ovarienne prématurée. Ce traitement est indiqué uniquement pour l'infertilité liée au SOPK, en alternative aux gonadotrophines, chez les patientes résistantes au CLOMID® (Thessaloniki ESHRE/ASRM, 2008).

#### **8.1.4 La fécondation in vitro**

Elle est proposée en 3ème intention en cas d'échecs des précédentes techniques. Son risque majeur est la survenue de grossesses multiples, minimisé par le transfert d'un seul embryon. Le protocole de stimulation optimal n'est pas encore établi mais serait nettement en faveur des antagonistes de la GnRH (Clapp et al,2015).

La principale complication est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, prévenue par l'administration de doses de FSH les plus faibles possibles et un monitoring de l'ovulation adapté.

# *Matériel et méthodes*



- Microkyste

- Macro kyste

- Multi follicule

**6- Résultats de dosages biologiques :**

- LH.

- FSH.

-Testostérone.

**7-Motif de consultation :**

**8 -Traitement anticydent :**

**9-ATCD pathologies :**

## **1.4 Analyse des résultats**

L'analyse statistique a été conduite par un logiciel de statistique ; XLSTAT version 2016.02.28451. Les résultats des variables quantitatives ont été convertis en moyennes, et ceux des variables qualitatives en effectifs et en pourcentages.



# *Résultats et discussion*

## 1.1 Etude épidémiologique

### 1.1.2 Nombre de patientes incluses dans l'étude

Le nombre total des patientes incluses pendant la période d'étude était de 17 patientes

#### ♣ Fréquence du SOPK par rapport au total des pathologies

Pendant la période de stage, 116 dossiers ont été collectés, dont 17 dossiers appartenant à des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques. Les résultats relatifs au pourcentage du SOPK sont présentés dans la figure 14.

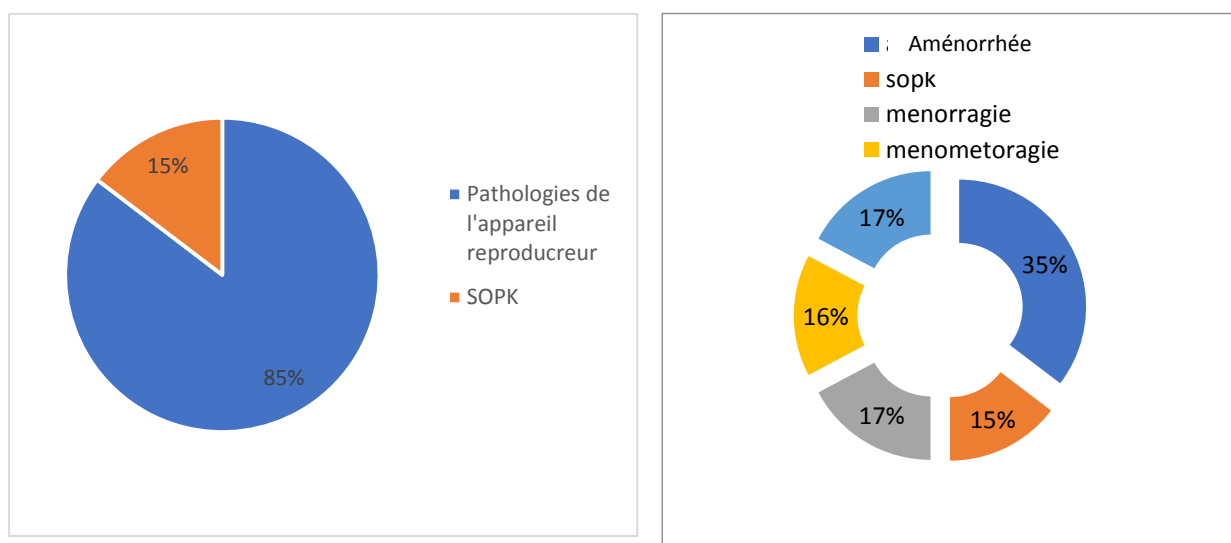


Figure 14. Fréquence du SOPK par rapport aux diverses pathologies consultées.

La majorité des femmes souffrent des aménorrhées avec un pourcentage de 35%, alors que la minorité restante des patientes souffrent : des ménorragies et dysménorrhée avec un pourcentage de (17%), des ménométrorragies (16%) et du SOPK (15%).

Les femmes qui présentent des ménorragies, des métrorragies et aménorrhées secondaires dues aux SOPK sont représentées par des % de 5%, 10%, et 100%, respectivement. Enfin, l'endométriose provoque des ménorragies et dysménorrhées chez ces femmes à une fréquence de 22,22% et 50%, respectivement.

Il est nécessaire de doser la prolactine, la TSH et la LH en cas d'anovulation chronique pour éliminer une cause centrale d'anovulation ou une thyroïdopathie. Il est aussi important de réaliser un interrogatoire et un examen clinique approfondi (restriction ou sélection alimentaire, exercice physique intense, IMC) afin d'exclure les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles. Le rapport LH/FSH ainsi que les taux de LH sont généralement augmentés chez les patientes

atteintes de SOPK, par rapport aux femmes normo-ovulantes, mais ils ne sont en aucun cas des critères diagnostiques de SOPK (Camille, 2017)

La présence de troubles ovulatoires chroniques persistant de trois ans après la ménarche devra inciter le clinicien à rechercher un SOPK. Ces troubles ovulatoires sont observés chez 75 à 80 % des femmes atteintes (Balén et al, 1995 ; Diamanti-Kandarakis et Panidis,2007 ; Bazot et al,2014).

## 1.2 Fréquence du SOPK en fonction des données sociodémographiques

### ♣ Fréquence du SOPK en fonction de l'âge

Les résultats relatifs au pourcentage des sujet atteint du SOPK en fonction de l'âge sont illustrés dans la figure 15.

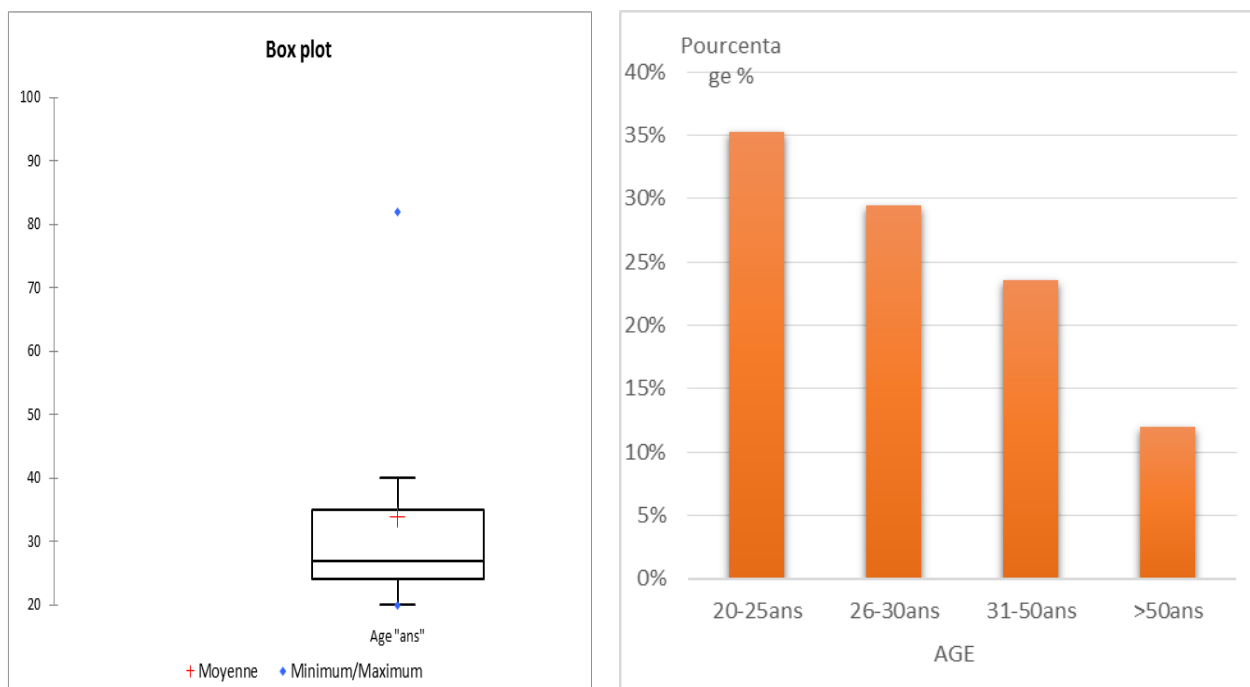


Figure 15. Fréquence du SOPK en fonction de l'âge.

La tranche d'âge la plus fréquemment atteinte par le SOPK se situait entre 20-25 ans (35%) et 25-30 ans (29%). Il est moins important chez les patientes âgées de 31-50 ans (24%) et Il atteint un pourcentage minimal (12%) chez les patientes âgées de > 50 ans.

Nous remarquons que le syndrome a touché toutes les tranches d'âge de notre série d'étude, avec une prédominance pour la tranche d'âge allant de 20 à 35 ans. Ces résultats corroborent avec ceux d'Adams et al (1986) dont les données ont montré que cette pathologie est plus fréquente chez les femmes en âge de concevoir. Les travaux de Bourassa (2002) estiment aussi que le

SOPK affecte les femmes en âge gestationnel (26 ans dans ce cas). De même, les études de Coviello en 2006, ont montré que le SOPK survient à un âge qui varie entre 17 et 25 ans.

Une autre étude faite sur 59 jeunes filles obèses, l'âge moyen était de 14 ans (De Sousa et al, 2010). Même équipe ont mené une étude sur 217 jeune filles, estime que le SOPK touche les femmes âgées de 12 à 18 ans (Lass et al, 2011), et une étude faite sur 63 cas suggère que l'âge moyen du SOPK est de 30 ans avec des extrêmes de 25 à 39 ans (Boukhara et al, 2010). Après 40 ans, la proportion des patientes avec SOPK était moindre (7,3%). Ces résultats suggèrent que le SOPK touche les patientes en âge d'activité génitale optimale en âge de procréer, où l'ovulation est accélérée et les sécrétions hormonales ovariennes (progestérone, œstrogènes) sont augmentées (Torre et al, 2007).

### ♣ Fréquence du syndrome en fonction du poids

Selon la figure 16, le SOPK touche surtout les patientes qui présentent un poids >66 Kg (53%), il est moins important chez les patientes qui présentent un poids entre 55-65Kg (29%) et il est moindre entre 40-55 Kg (18%).

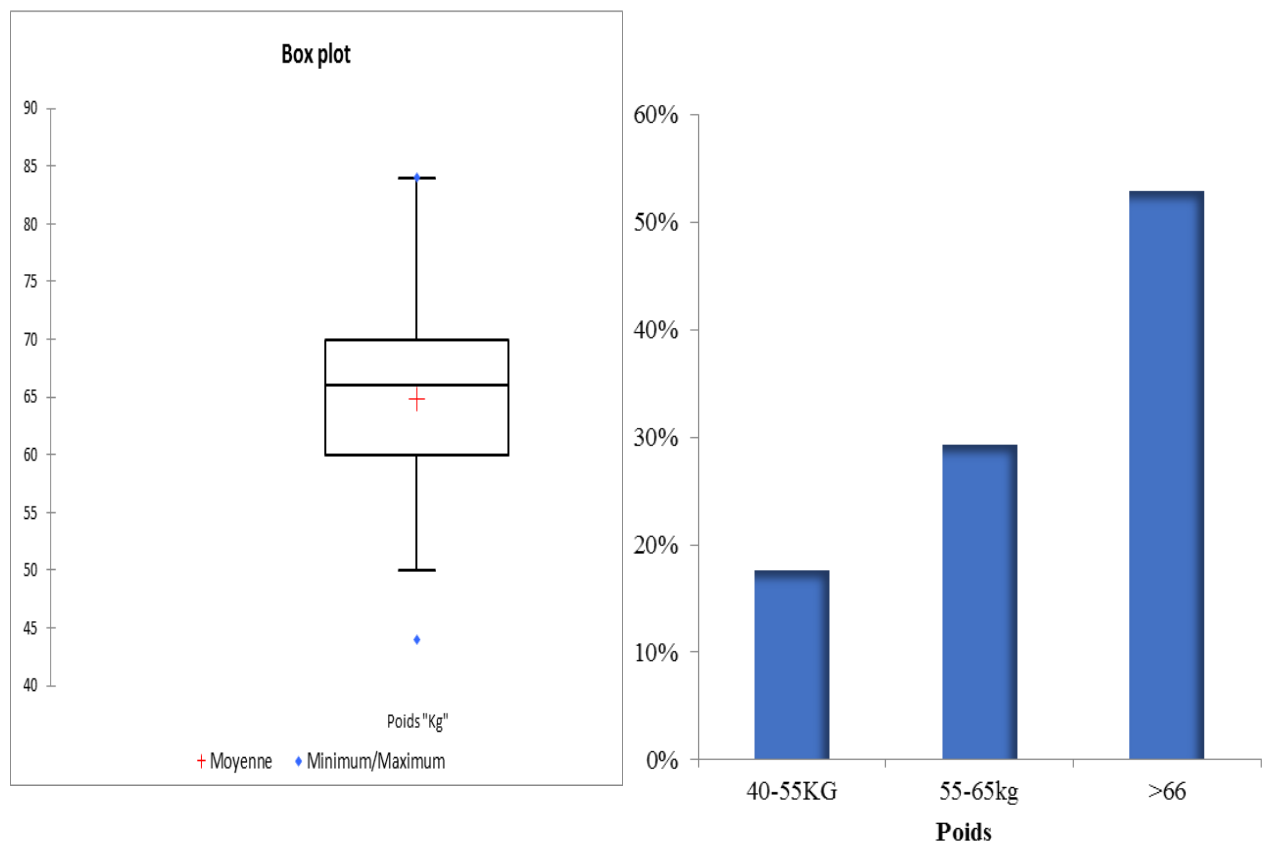


Figure 16. Fréquence du SOPK en fonction du poids.

De nombreuses femmes atteintes de SOPK sont en surpoids ou obèses (Diamanti-Kandarakis, 2007 ; Legro, 2012). Aux États-Unis, l'obésité touche environ 80 % des femmes atteintes de SOPK (Ehrmann et al, 1999 ; Legro et al, 1999), alors qu'en dehors des États-Unis, elle ne concerne que 50 % des femmes atteintes de SOPK (Ehrmann et al, 1999 ; Alvarez-Blasco et al, 2006 ; Yildiz et al, 2008). Au Canada, Bourassa (2002) a montré que le SOPK est très important chez les femmes en surpoids (obèses) (40 à 60%).

L'obésité touche de plus en plus les pays développés : on estime en France que 30 % des adultes sont en surpoids et 11% sont obèses (Ehrmann, 2005).

En 2006, une étude californienne retrouve 67% d'obésité à partir d'une population de femmes ayant un SOPK contre 31,4% dans une population contrôlée.

Il est bien établi que les femmes atteintes de SOPK sont souvent en surpoids ou obèses, et il est possible que la prévalence mondiale croissante de l'obésité joue un rôle clé dans la promotion du développement du SOPK chez les personnes sensibles (Lim et al, 2013).

En cas d'excès pondérale, Preziosi et al (1993) a rapporté qu'il y a modification des taux des stéroïdes sexuels (œstrogènes et progestérone) ainsi que leurs protéines de transport d'origine hépatique, la SHBG. Ces modifications affectent la production de SHBG induisent une altération de la distribution des androgènes et des œstrogènes au niveau des tissus cibles. Par ailleurs, l'obésité induit des désordres hormonaux favorisant le développement d'une dysovulation : l'excès du poids entraîne un dérèglement de l'axe hypothalamo hypophysaire ovarien (dérèglement hormonal).

De plus, les graisses corporelles affectent la production de gonadolibérines (GnRH) qui active la LH et la FSH indispensables à l'ovulation. La leptine, hormone produite principalement par l'adipocyte, semble jouer un rôle clé dans l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Moschos et al., 2002). En effet, la leptine constitue un indicateur cérébral des réserves énergétiques disponibles pour l'organisme. Lorsqu'elle est sécrétée en excès, cas d'excès pondéral, elle pourrait favoriser des perturbations de l'axe hypothalamo hypophyso-ovarien (probablement par un dérèglement de la sécrétion pulsatile de GnRH), et ainsi modulation de la sécrétion des gonadotrophines dans l'hypophyse d'où hyperandrogénie (Moschos et al, 2002).

### ♣ Fréquence du SOPK en fonction de l'état familial

La figure 17 montre que la majorité des malades étaient célibataires (53%), et 47% étaient mariées.

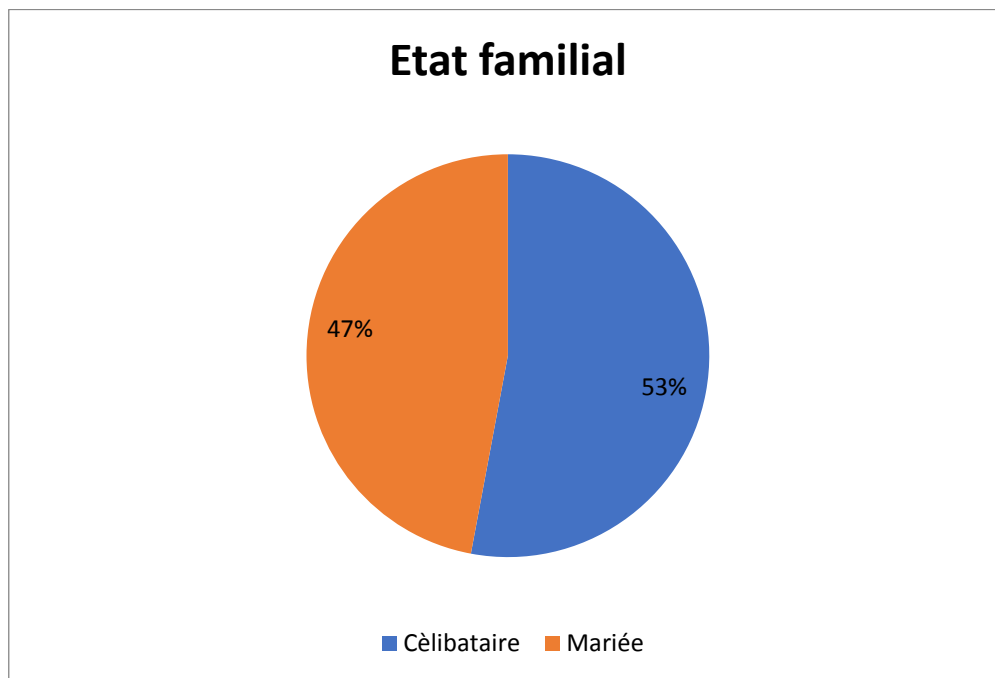


Figure 17. Fréquence du SOPK selon l'état familial du patient.

On peut dire que les célibataires sont les plus susceptibles d'avoir ce syndrome, cela peut être lié à des facteurs comme le mode de vie, les habitudes alimentaires, l'absence d'activité physique et sexuelle et le stress (Malika et Zeida, 2017).

### ♣ Fréquence du SOPK selon les symptômes hyperandrogéniques

Selon notre étude, la prévalence du SOPK selon les symptômes d'hyperandrogénie est très élevée (61%), 35 % des patientes présentaient un hirsutisme, et 29% présentaient l'acné.

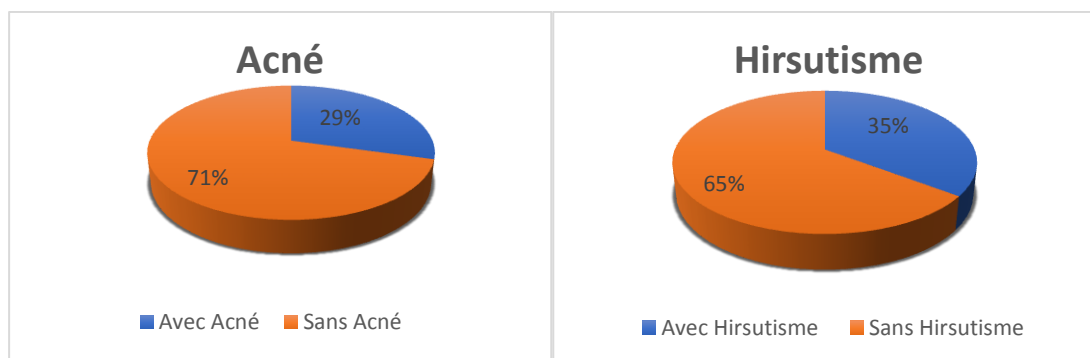


Figure 18 : Fréquence du SOPK selon les symptômes hyperandrogéniques.

Le syndrome des ovaires polykystiques est l'une des causes courantes de l'hirsutisme dans 60 % des cas (Azziz et al, 2006). Les principaux signes constatés à l'examen physique chez les patientes avec SOPK demeurent l'hirsutisme 69%, l'acné 26%, acanthosis nigricans 2,6%. Tozzini a observé, en 1995 que l'hirsutisme était le principal signe avec 54% de cas (Tozzini, 1995).

L'hirsutisme féminin se caractérise par l'apparition d'une pilosité excessive dans des zones habituellement glabres chez la femme et correspondant à des zones de pilosité masculines. L'augmentation de cette pilosité s'observe au niveau des zones de peau androgéno-dépendantes c'est-à-dire du visage, du cou, du dos, de la poitrine, de la ligne ombilico-pubienne, de la face interne des bras et des cuisses et des fesses (Ferriman et Gallwey, 1961 ; Droumaguet, 2010). Il est la traduction clinique de l'hyperandrogénie biologique et est très dépendant de la réceptivité cutanée et de l'ethnie: 60 % à 80 % des femmes américaines atteintes du SOPK présentent un hirsutisme contre seulement 20 % des Japonaises.

L'acné en soi est un trouble esthétique grave (Timpattanapong et Rojanasakul, 1997). Chez les femmes, la cause la plus fréquente d'hyperandrogénie est le SOPK, qui touche 5 à 10 % de cette population (Archer et Chang, 2004). Dans le cadre de cette pathologie, les taux élevés d'androgènes produits par les ovaires vont stimuler davantage les glandes sébacées et peuvent provoquer une hyperséborrhée cutanée en augmentant la production de sébum dans le follicule pilo-sébacé et favoriser l'apparition de l'acné. L'hyperséborrhée androgénodépendante concerne également le cuir chevelu qui peut donc être gras (Pienkowski et Cochet, 2013).

Le caractère fréquent de l'acné dans la population générale peut amener à méconnaître l'hyperandrogénie sous-jacente. Pour être considérée comme un facteur d'hyperandrogénie découlant d'un SOPK, cette acné doit être précoce, inflammatoire, sévère, à topographie plutôt masculine (menton, cou, poitrine et dos) et concerner au moins deux sites différents. Cette acné, inconstante, peut avoir un caractère très inesthétique et par conséquent être mal tolérée par la jeune femme (Alizée, 2017). L'augmentation du niveau de produits androgènes en diminuant la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) joue un rôle clé dans la pathogenèse de l'acné (Burton et al ,1971 ; Shaw, 2002).

### ♣ **Fréquence du SOPK selon le phénotype**

Notre population représentait une cohorte de patientes atteintes du SOPK présentant une variété phénotypique. En effet, 4 phénotypes peuvent être définis en utilisant les critères de Rotterdam. Le phénotype le plus commun était 1 (53%) ; puis 3 (41%), 2(6%) ; et enfin 4 (0%) (Figure 19). Ces résultats sont conformes avec l'étude menée par Gluszak et al. (2012).

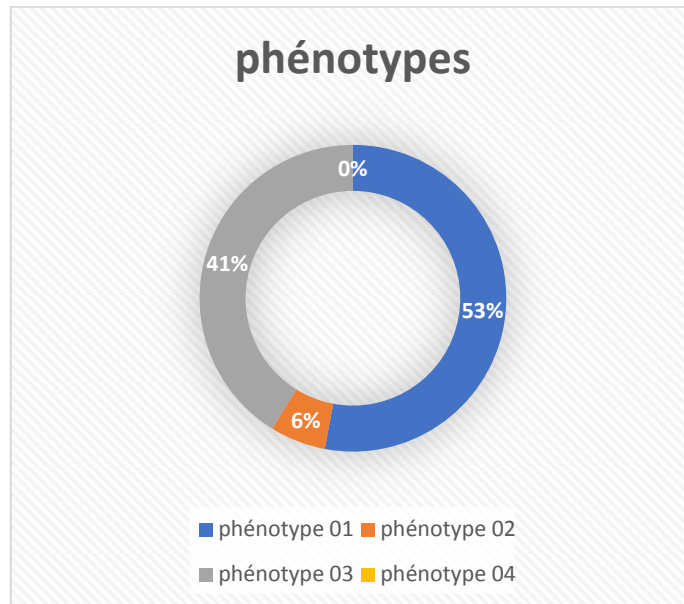


Figure 19. Fréquence du SOPK selon le phénotype.

Les différents phénotypes présentent un risque variable de développer un syndrome métabolique. Les phénotypes 1 et 2 sont relativement similaires : approximativement 75 à 85% démontrant une insulino-résistance et une forme de dysfonctionnement métabolique (Tels que le diabète de type 2, l'intolérance au glucose). De plus, le phénotype 1 est le sous-type le plus fréquent et le plus grave de SOPK. Il est décrit que les patients avec les soi-disant phénotypes 1 présentent un risque significativement accru de complications de la grossesse par rapport aux femmes ayant des phénotypes SOPK plus favorables (Dewailly et al, 2016). Tandis que le phénotype 4 l'est beaucoup moins. Alternativement, les femmes SOPK avec ce phénotype (également appelé « SOPK non hyperandrogénie »), qui ne présentent pas de signes manifestes d'excès d'androgènes, ont peu de signes de dysfonctionnement métabolique et sont à faible risque de développer des troubles de l'intolérance au glucose. Les femmes avec le phénotype 3 (souvent appelé « SOPK ovulatoire ») ont des niveaux de dysfonctionnement métabolique et de risque qui sont légèrement inférieurs à ceux des formes classiques de SOPK, mais toujours mesurablement plus élevés que ceux des sujets témoins ou des femmes SOPK non hyperandrogéniques.

### ♣ Fréquence du SOPK selon le cycle



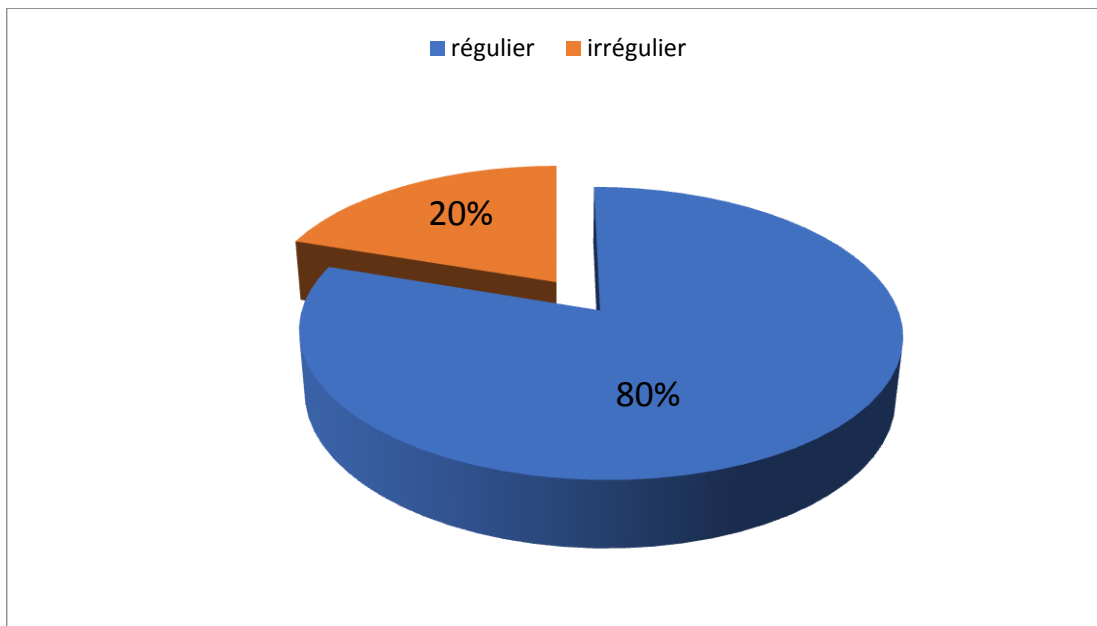


Figure 20. Fréquence du SOPK selon le cycle.

Nous avons noté que l'irrégularité du cycle était dans plus de 15 % des cas. Elle est en relation avec certains facteurs environnementaux, un décalage horaire, un choc psychologique, un stress important. Tout cela peut retarder l'apparition des menstruations. En fait, l'irrégularité est prise en compte lorsque l'espacement entre les menstruations excède plus de 6 à 8 semaines (Caroline, 2014).

Toutes les principales classifications du SOPK incluent le dysfonctionnement ovulatoire en tant que composant, et il représente une préoccupation clinique majeure pour la plupart des patients (Broekmans et al, 2006). Il est à noter que le processus de l'ovulation normale est incomplet, qu'il varie au cours de la vie et qu'il est souvent difficile à mesurer objectivement (Dumesic et al, 2013). Les cliniciens diagnostiquent l'oligoménorrhée lorsque les cycles menstruels durent plus de 35 jours ou se produisent moins de huit fois par an, bien que les femmes ayant des cycles menstruels réguliers puissent néanmoins avoir une anovulation chronique (Broekmans et al, 2006 ; Azziz et al, 2009). Chang et al. (2005) ont rapporté que 16% des 316 femmes atteintes de SOPK (diagnostiquées selon les critères du NIH, 1990) avaient des cycles d'apparence normale, malgré une oligo-anovulation. Par rapport à l'anovulation, l'oligo-anovulation a généralement un phénotype moins sévère (Burgers et al, 2010). Pour confirmer l'anovulation, les cliniciens peuvent obtenir le taux de progestérone pendant la phase médio-lutéale suspectée du cycle et présumer que le cycle est oligo-anovulatoire si le taux est inférieur à 3-4 ng / mL (Legro et al, 2007).

### ♣ Fréquence du SOPK selon l'aspect des ovaires

Comme le montre la figure 21, 59% des patientes présentent un aspect échographique microkystique, 23% avec un aspect multifolliculaire et uniquement 18% avec un aspect macrokystique.

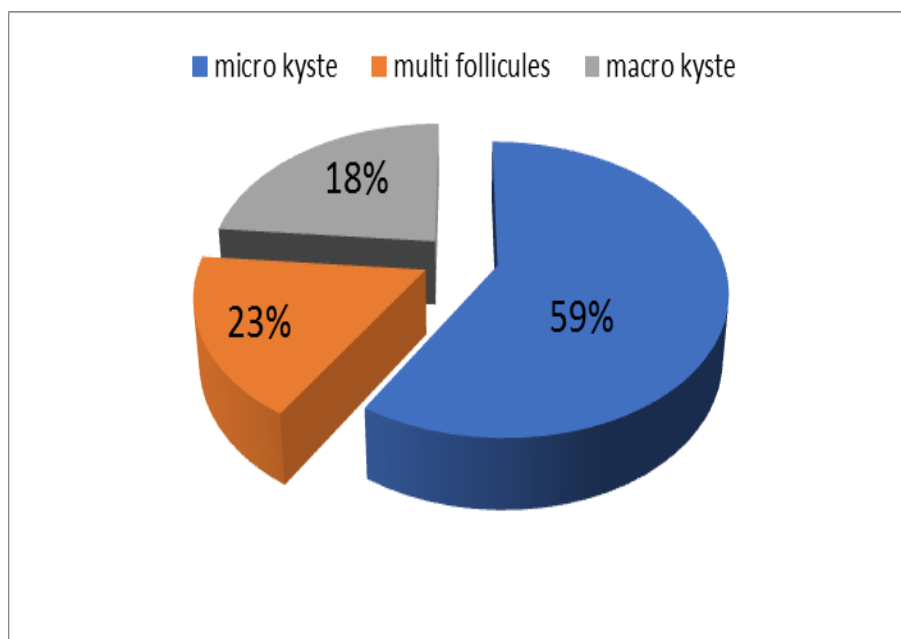


Figure 21. Fréquence du SOPK selon l'aspect des ovaires

Selon Strauss et al. (2003), l'aspect échographique du SOPK est reconnu par l'augmentation de la taille de l'ovaire, une multitude des follicules immatures de moins de 10mm et un stroma hyper vascularisé.

Le développement du kyste folliculaire semble résulter d'une stimulation interrompue d'hormones gonadotropes sur un follicule dominant. L'absence du pic de LH en milieu de cycle est responsable du blocage de l'ovulation (Jonard et al, 2004) et par conséquent la persistance des follicules qui présentent l'aspect du kyste. De plus, l'excès d'androgènes pourrait par ailleurs empêcher l'apoptose des cellules de la granulosa ce qui induirait une résistance à l'atrésie folliculaire (Torre et al, 2007). L'hyperandrogénie pourrait stimuler l'entrée en croissance de follicules primordiaux comme semble le suggérer l'induction d'aspect d'ovaires polykystiques échographiques chez des transsexuelles soumis à l'administration de testostérone (Pache et al, 1991).

Un ovaire multi folliculaire est un ovaire contenant plus de follicules que le nombre général 8 à 12 follicules. Les follicules ne parviennent pas à maturité.

L'examen échographique est une étape indispensable dans le diagnostic du SOPK ayant l'objectif de mettre en évidence un aspect morphologique typique du syndrome. Cependant, les signes échographiques ne sont pas toujours présents. Il arrive fréquemment que des patientes ne

présentent aucune anomalie morphologique ovarienne alors qu'une hyperandrogénie est bien retrouvée lors de l'analyse clinique et biologique.

L'imagerie ultrasonographique considérée comme un outil diagnostique à part entière, elle peut conduire à des erreurs de diagnostic de la part de certains praticiens qui se basent uniquement sur cette dernière pour établir le diagnostic du SOPK. Le diagnostic doit se baser sur la combinaison des critères cliniques, biologiques et radiographiques, ce qui permet d'éviter toute confusion de diagnostic.

Un aspect d'ovaire polykystique étant également retrouvé en cas d'hyperprolactinémie et d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, la confrontation aux résultats biologiques est nécessaire (Alizée, 2017).

# *Conclusion et recommandations*

## Conclusion

Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie complexe, touchant une part non négligeable de la population féminine. Il s'agit actuellement d'un problème majeur de santé publique. De par son hétérogénéité, cette pathologie n'est pas prise en charge de manière optimale. Les patientes sont d'ailleurs peu satisfaites des informations et des soins qui leur sont apportés et pour une raison qui est encore inconnue aujourd'hui, les chercheurs s'accordent pour penser que la source du SOPK est due à un déséquilibre hormonal, sa prévalence dépend de plusieurs facteurs tel que environnementaux (le stress, le mode de vie...) et génétique.

Ce travail vis à déterminer la fréquence du syndrome des ovaires polykystiques dans la région d'Alger Centre à partir d'une population des femmes consultant au service de gynécologie au niveau de l'hôpital Mustapha Bacha dans le but d'avoir une idée sur la prise en charge des patientes, les différents traitements élaborés aux femmes ayant le SOPK au niveau de cette région.

Au terme de notre étude rétrospective, nous constatons que la majorité des femmes présentant le SOPK ont un âge compris entre 20 ans et 50 ans et pèsent plus de 66Kg. Ces femmes, majoritairement de la région d'Alger, et dont le statut matrimonial est célibataire et nullipares au niveau de service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Mustapha Bacha.

Principalement, elles ne présentent aucun antécédent familial du SOPK. Les pathologies rencontrées durant notre étude, provoquées par des causes organiques soient fibromes ou kystes ovariens, regroupent principalement des métrorragies et des dysménorrhées. Cependant, les aménorrhées secondaires, moins fréquentes, sont dues à la cause fonctionnelle du SOPK. Ces différentes pathologies sont traitées essentiellement par hormonothérapie.

A travers cette étude, nous avons noté que la physiopathologie du SOPK nécessite encore des recherches pour mieux comprendre les différents paramètres impliqués dans son diagnostic et surtout les conséquences à long terme des anomalies métaboliques pour les patientes.

Ainsi il serait intéressant de compléter cette étude en recherchant la prévalence du SOPK en relation avec l'hyperinsulinisme des patientes. Il est important aussi de réaliser d'autres études avec un grand effectif durant une longue durée.

La première étape du traitement du SOPK est l'adoption d'un mode de vie sain, avec une bonne alimentation et de l'exercice physique quotidien. Ainsi, des médicaments pour aider à gérer l'irrégularité menstruelle, la pilosité excessive et l'acné.

Et l'on peut terminer par les mots de M Cree Green: *«Nous ne parvenons pas très bien à diagnostiquer ce trouble et à ne pas aider les femmes de manière adéquate à apprendre à modifier leur mode de vie. Comme ce syndrome affecte 10 à 15 % de la population féminine, il s'agit d'un grave problème de santé mondiale ».*

## **Recommandations**

1. Chez les femmes obèses atteintes d'un SOPK qui veulent rétablir leur cycle ovulatoire et tomber enceintes, la perte de poids visant l'atteinte d'un IMC inférieur à 35 kg/m<sup>2</sup> – ou la perte de 5 % à 10 % du poids corporel en cas d'embonpoint – par l'exercice physique et le changement des habitudes de vie est une intervention efficace, et devrait être une option de première intention.
2. Il a été prouvé que le citrate de clomiphène déclenche efficacement l'ovulation chez les femmes atteintes de SOPK ; il devrait être envisagé comme traitement médical de première intention lorsque cela est possible.
3. Les patientes devraient être avisées que le déclenchement au citrate de clomiphène accroît le risque de grossesse multiple (I-A).
4. La prise concomitante de metformine et de citrate de clomiphène peut faire augmenter les taux d'ovulation et de grossesse, mais n'apporte pas une amélioration significative du taux de naissance vivante comparativement au citrate de clomiphène seul (I-A).
5. En cas de SOPK accompagné de cycles anovulatoires, la prise de gonadotrophines devrait être envisagée comme traitement de deuxième intention de l'infertilité.
6. En cas de SOPK résistant au clomiphène ou au létrozole, le forage ovarien laparoscopique peut être envisagé si d'autres indications de laparoscopie sont présentes (I-A). Les risques liés à une chirurgie et à une faible réserve ovarienne devraient être pris en compte (III-A).
7. La fécondation in vitro devrait être réservée aux femmes atteintes d'un SOPK chez qui le traitement aux gonadotrophines a été inefficace ou ayant d'autres indications pour une fécondation in vitro (II-2A) (Davide et al, 2018).



## Références bibliographiques :

A

- ❖ Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA . Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? Hum Reprod Update 2005 ; 11 (4) : 357 – 74 .
- ❖ Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. J Endocrinol. juill 2002;174(1):1 5.
- ❖ 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.
- ❖ Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. Endocrinology. 1981;108:1441-9
- ❖ Agarwal SK, Buyalos RP. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophininduced versus spontaneous ovulation. Hum Reprod. 1995;10(2):328–31.
- ❖ Alice fournier, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie études spécialisé de biologie médicale ,2017
- ❖ Alizée Boinet , Thèse en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie, Le syndrome des ovaires polykystiques : prise en charge à l'officine et place / intérêt du myo-inositol,22 novembre 2017.
- ❖ Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC, Dumesic DA, Session DR. Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. Fertil Steril. 2006;85(1):214–219. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet
- ❖ Anastacio, A., Broca, O., Golmard, J. L. and Poirot, C. (2012). "[Freezing effects on the in vitro development of mice preantral follicles.]" Gynecol Obstet Fertil.
- ❖ Anderson KE, Sellers TA, Chen PL, Rich SS, Hong CP, Folsom AR. Association of Stein–Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. Cancer. 1997;79:494–9



	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. <i>Fertil Steril</i> 1991 ; 55 (6) : 1057 – 61.</li> <li>❖ Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 14 janv 2009;</li> <li>❖ Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a SOPK like condition: consequences for adult reproduction. <i>Trends Endocrinol Metab.</i> 1998;9:58-61.</li> <li>❖ Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. <i>Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol</i> 2004; 18: 737-54.</li> <li>❖ Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. <i>Nat Rev Dis Primers</i> 2016; 2:16057. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess. Society guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006;91:4237-45.</li> <li>❖ Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. <i>Fertil Steril.</i> 2009;91:456. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Azziz R, Fox LM, Zacur HA, Parker CR, Jr, Boots LR. Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2001;86(6):2513–2517. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Azziz, R., Woods, KS., Reyna, R., Key, TJ., Knochenhauer ES., Yildiz, BO., 2001. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 89 : 274.</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. <i>Hum Reprod Update.</i> 2001;7(6):522–5.</li> <li>❖ Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. <i>Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.</i> 1 oct 2004;18(5):685- 706.</li> </ul>

- ❖ Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome : the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2107-11
- ❖ Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):505–514. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Ballet J. et Nortier. E. (1992). Précis de physiologie humaine, édition ELLIPSE : 243.
- ❖ Barber TM, Alvey C, Greenslade T, et al. Patterns of ovarian morphology in polycystic ovary syndrome: a study utilising magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2010;20(5):1207–1213. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1 sept 1983;147(1):90 101.
- ❖ Bary F, Morel-Bouvattier C, Beaudouin S. Ambiguïtés sexuelles. EMC, Gynécologie. Mise à jour 2008, 802-A-30, 14p.
- ❖ Barriere P, Mirallel S. Embryologie de l'appareil génital féminin. EMC, Gynécologie. Mise à jour 2007, 10-A-08, 20p.
- ❖ Bates GW, Legro RS. Longterm management of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Mol Cell Endocrinol.* 5 juill 2013;373(1–2):91 7.
- ❖ Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ.* 24 janv 2004;328(7433):192.
- ❖ Bazot M, Fedida B, Dechoux-Vodovar S, Beldjord S, Thomassin-Naggara I. Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. *Encycl Méd Chir.* 2014;9(4):1-14.
- ❖ Bernagle S. et Despopou A. (2008). Atlas de poche de physiologie, édition flammarion : 534
- ❖ Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 11 janv 2006;12(6):673 83.
- ❖ Boudhraa, K., Mahrssi, R., Ayachi, A., Gara, MF., 2007. Role de la metformine dans la prise en charge de l'infertilité du SOPK hors fécondation in vitro .La lettre de gynécologue, n°327.
- ❖ Bourgoise M-L. La différence des sexes et des genres. 1. Aspects biologiques.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Bourassa, D., 2002. le syndrome des ovaires polykystiques , Le medecin du</li> <li>❖ Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. BJOG. 2006;113(10):1210–1217. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Bruyneel A, Catteau-Jonard S, Decanter C, Clouqueur E, Tomaszewski C, Subtil D, et al. Syndrome des ovaires polymicrokystiques : une pathologie à risque obstétrical ? Gynécologie Obstétrique Fertil. févr 2014;42(2):104 11.</li> <li>❖ Bry-Gaillard H. Syndrome des ovaires polykystiques : intérêt et limite des explorations [En ligne]. Nov 2012 [consulté le 28 juin 2017]. Figure 1 : Hypothèses physiopathologiques du SOPK. Disponible : <a href="http://www.jim.fr/edocs/syndrome_des_ovaires_polykystiques_interet_et_limite_des_explorations_135419/document_mise_po_int.phtml?reagir=1">http://www.jim.fr/edocs/syndrome_des_ovaires_polykystiques_interet_et_limite_des_explorations_135419/document_mise_po_int.phtml?reagir=1</a></li> <li>❖ Burger HG. Androgen production in women. Fertil Steril. 2002;77(suppl 4):S3–S5. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Burgers JA, Fong SL, Louwers YV, et al. Oligoovulatory and anovulatory cycles in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): what's the difference? J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):E485–E489. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. Br J Dermatol 1971; 85: 119-26.</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Camara C., Gaston C., et Gamez. S. (2008). Sciences de la vie et de la terre, édition : BREAL : 267-268.</li> <li>❖ Camille Houette, thèse pour le doctorat en médecine (DIPLOME D'ÉTAT) Spécialité : Gynécologie Médicale, 24 Mai 2017, proposition d'un programme d'éducation thérapeutique pour le syndrome des ovaires polykystique.</li> <li>❖ Canon-Yannoti, Savalen M., et Zorn J.R. (2005). Stérilité du couple, édition MASSON : 89-122.</li> <li>❖ Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(3):201.e1–5. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Catteau-Jonard S, Dewailly D. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. Gynecol Obstet Fertil. 2011;39:514-7</li> <li>❖ Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, et al. Phenotypic spectrum of</li> </ul>

polycystic ovary syndrome : clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*. 2005;83:1717- 23. [PubMed] [Google Scholar]

- ❖ Charles. G, Brook D Nicola et Marshall. R. (1998). *Endocrinologie*, édition DE BOECK : 33-56.
- ❖ Charnvises K, Weerakiet S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Chanprasertyothin S, Rojanasakul A. Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(3):161–4.
- ❖ Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. août 2001;98(2):325 31.
- ❖ Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy 2nd PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 ;88(6):2562–8.
- ❖ Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2003;18:1626-31.
- ❖ Clapp MA, Kudesia R, Lieman H. Reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients undergoing gonadotropin-releasing hormone (GNRH) agonist and GNRH antagonist in vitro fertilization (IVF) cycles. *Fertil Steril*. 1 sept 2015;104(3):e128 9.
- ❖ Constanzoa. (1998). *Physiologie*, édition PRADEL : 645.
- ❖ Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum Müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002;77(1):141–146. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Cree-Green M. Worldwide Dissatisfaction With the Diagnostic Process and Initial Treatment of PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2017;102(2):375- 8
- ❖ Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 2003;18(9):1928 32.

D	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. <i>Acta Obstet Gynecol Scand.</i> 1992;71:599– 604.</li> <li>❖ Daniel A. Dumesic, Sharon E. Oberfield, Elisabet Stener-Victorin, John C. Marshall, Joop S. Laven, and Richard S. Legro corresponding author, Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome, <i>Endocr Rev.</i> 2015 Oct; 36(5): 487–525.</li> <li>❖ Daniel, F., Dréno, B., Poli, F., 2000. Epidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolaire en France métropolitaine pendant l'automne 1996. <i>Ann Dermatol Venerol</i> 2000, 127 :273-8</li> <li>❖ Dash K. Evaluation and treatment of hirsutism. <i>Apollo Med.</i> juin 2013;10(2):138 45.</li> <li>❖ De Frène V, Verhofstadt L, Lammertyn J, Stuyver I, Buysse A, De Sutter P. Quality of Life and Body Mass Index in Overweight Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome During a Lifestyle Modification Program. <i>J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN.</i> oct 2015;44(5):587 99.</li> <li>❖ De geyter C, Strub S, Steimann S. Syndrome des ovaires polykystiques. <i>Forum Med Suisse.</i> 2008;8(34):609-12.</li> <li>❖ De Sousa, G., Brodoswki, C., Kleber, M., Wunsch, R., Reinehr, T., 2010. Association between androgens, intima-media thickness and metabolic syndrome in obese adolescents girls. <i>Clin Endocrinol.</i> 72: 770-774.</li> <li>❖ De Tourris H, Magnin G, Pierre F. <i>Gynécologie Obstétrique, Manuel Illustré.</i> In: Masson, 7ème édition, 2003, 444p.</li> <li>❖ Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. <i>Endocr Rev.</i> 2000;21:363-92.</li> <li>❖ Detourris H., Magnin G., et Pierre F. (2000). <i>Gynécologie et obstétrique : manuel illustré, édition MASSON</i> : 17-23 ; 37-39.</li> <li>❖ DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, et al. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1975 ; 121 : 496-500</li> <li>❖ Dewailly D , Catteau-Jonard S , Poncelet E . Which morphological investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS ? <i>Ann</i></li> </ul>
---	---

Endocrinol (Paris) 2010 ; 71 (3) : 183 – 8 .

- ❖ Dewailly D , Pigny P , Soudan B , Catteau-Jonard S , Decanter C , Poncelet E , et al . Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome : the ovarian follicle number and serum anti-müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism . J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 (9) : 4399 – 405 . [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Dewailly D, A. Boucher, E. Merlen. Le syndrome des ovaires polykystiques. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétriques. 1998;12:77-104. Figure 1: Les principales composantes du SOMPK et leur interactions; p.79.
- ❖ Dewailly D, A. Boucher, E. Merlen. Le syndrome des ovaires polykystiques. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétriques. 1998;12:77-104.
- ❖ Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. Hum Reprod. 2011;26(11):3123–3129. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. Hum Reprod. 2011;26(11):3123–3129. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. Hum Reprod. 1 nov 2011;26(11):3123 9.
- ❖ Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2014;20(3):334–352. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Dewailly D, Robert Y, Helin I, et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. Clin Endocrinol. 1994;41:557-62.
- ❖ Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 1 nov 2016;37:5 11.
- ❖ Dhesi AS, Murtough KL, Lim JK, Schulkin J, McGovern PG, Power ML, et al. Metabolic screening in patients with polycystic ovary syndrome is largely underutilized among obstetrician-gynecologists. Am J Obstet Gynecol. nov

2016;215(5):579.e1-579.e5.

- ❖ Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A Modern Medical Quandary: Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Oral Contraceptive Pills. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):1927-32.
- ❖ Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS) : a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol.* 2007;67:735-42.
- ❖ Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging.* 2007;2:189–99.
- ❖ 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.
- ❖ Dokras A, Clifton S, Futterweit W, et al. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97:225-30.
- ❖ Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, Lu N, Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature.* 1996;383:531-5
- ❖ Downey J, Yingling S, McKinney M, Husami N, Jewelewicz R, Maidman J. Mood disorders, psychiatric symptoms, and distress in women presenting for infertility evaluation. *Int J Gynecol Obstet.* 1 avr 1990;31(4):385 385.
- ❖ Droumaguet C, Salenave S, Young J, et al. Hyperandrogénie et hirsutisme. Paris : EMC (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition. 2010;10- 033-G-10.
- ❖ Dumesic DA, Richards JS. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2013;100(1):23–38. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reproductive Biology And Endocrinology.* 2015 Dec 21;13:137. Figure 1: Schematic model of AMH actions in the ovary.
- ❖ Dunaif A . Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome : mechanism and implications for pathogenesis . *Endocr Rev* 1997 ; 18 (6) : 774 – 800 .

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ David S.SmithsonMDTannys D.R.VauseMDAnthony P.CheungMD. No 362 - Déclenchement de l'ovulation en présence d'un syndrome des ovaires polykystiques. N° 362, juillet 2018 (remplace N° 242, mai 2010)</li> </ul>
E	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ (extrait de Goodarzi et al., Best practice &amp; research Clinical endocrinology &amp; metabolism, 2006)</li> <li>❖ 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 .</li> <li>❖ 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. janv 1999;22(1):141 6.</li> <li>❖ Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocr Rev. 1995;16(3):322–353. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ 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. 29 avr 2011;</li> <li>❖ 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.</li> <li>❖ Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 24 mars 2005;352(12):1223-36</li> <li>❖ Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, et al. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). Hum Reprod. 2003;18:2357-62.</li> <li>❖ Eijkemans MJC, Imani B, Mulders AGMGJ, Habbema JDF, Fauser BCJM. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). Hum Reprod Oxf Engl. nov 2003;18(11):2357 62.</li> <li>❖ Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. J Clin Endocrinol Metab. mars 2000;85(3):1206 10.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie. EMC, Obstétrique. Mise à jour 2010, 5-001-A-50, 26p.</li> <li>❖ Encha-Razavi F. et Escudier E. (2008). Embryologie humaine, 4ème édition MASSON. Paris : 37-42</li> <li>❖ Epstein FH. Spironolactone and ACE inhibition in chronic renal failure. N Engl J Med. 2002;346:456–7.</li> <li>❖ Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 1 mars 2012;18(2):146 70.</li> <li>❖ ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women’s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). Fertil Steril. 2012;97:28-38.</li> </ul>
F	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and folliclestimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73:811-7</li> <li>❖ Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol. 1961;21:1440-7</li> <li>❖ Flier JS. Syndromes of insulin resistance. From patient to gene and back again. Diabetes. 1992;41:1207–19</li> <li>❖ 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.</li> <li>❖ Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1175–80.</li> <li>❖ Franks S, Mason H, White D, et al. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. Steroids. 1998;63:306-7</li> </ul>
G	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Gougeon A. Physiologie ovarienne. Encyclopédie Médico -chirurgicale 2015; 10 :27-30.</li> <li>❖ Ganassia E. et Procureur V. (1999). Biologie de développement et de la reproduction, édition ESTEM : 421-424.</li> <li>❖ Geoffroy Robin , Sophie Catteau-Jonard , Chloé Proust-Richard , Christine</li> </ul>

	<p>Decanter , Didier Dewailly, Le syndrome des ovaires polymicrokystiques, chapitre 13, 23-01-2012</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Giraud J.R., Fenich el P., Rabaud B., Sol J.F. (1997). Abrégé de gynécologie, édition MASSON : 24-58.</li> <li>❖ Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. juin 2006;20(2):235-44.</li> <li>❖ Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism. 1999;48(12):1589-95</li> <li>❖ Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. Sleep Med. 2002;3(5):401-4.</li> </ul>
H	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. Endocrinology. janv 1991;128(1):509-17.</li> <li>❖ Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. Lancet. 2003;361(9371):1810-2.</li> <li>❖ Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18:671-83</li> <li>❖ Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 1 janv 2006;12(1):13-21.</li> <li>❖ Hendon B., Bardons D., Mandement P. et Friedman G. (1998). Gynécologie, édition ELLIPSE : 72-95.</li> <li>❖ Herzog AG, Seibel MM, Schomer D, Vaitukaitis J, Geschwind N. Temporal lobe epilepsy An extrahypothalamic pathogenesis for polycystic ovarian syndrome ? Neurology. 10 janv 1984 ;34(10) :1389-1389.</li> <li>❖ Hickey TE, Legro RS, Norman RJ. Epigenetic modification of the X chromosome influences susceptibility to polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2789-91.</li> </ul>

- ❖ Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod.* 1994;9:188-91.
- ❖ Hillier SG. Intrafollicular paracrine function of ovarian androgen. *J Steroid Biochem.* 1987;27:351-7.
- ❖ Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61:723-32.
- ❖ Hoeger KM , Kochman L , Wixom N , Craig K , Miller RK , Guzick DS . A randomized, 48-week, placebocontrolled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome : a pilot study . *Fertil Steril* 2004 ; 82 (2) : 421 – 9 .
- ❖ Holte, et al. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol.* 1994;41:463–71.
- ❖ 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.
- ❖ Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome : rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update.* 1999;5:493-99.
- ❖ Homburg R, Ray A, Bhide P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(4):1077–1083. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2005;20(8):2043 51.
- ❖ Hormones sexuelles et enzymes de la stéroïdogénèse ciblés par les perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 10 mars 2017]. Disponible sur: <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/25154/ch01.html#d0e989>
- ❖ Hreinsson JG, Scott JE, Rasmussen C, Swahn ML, Hsueh AJ, Hovatta O. Growth differentiation factor-9 promotes the growth, development, and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:316-21.
- ❖ Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic

	<p>ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. <i>Epilepsy Res.</i> nov 2011;97(1– 2):73 82.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ 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. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> avr 1999;84(4):1470 4.</li> <li>❖ Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. <i>Gynecol Endocrinol.</i> 1987;1(3):235–45.</li> </ul>
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Idelman S. (1994). <i>Endocrinologie, édition ORIFICE DES PUBLICATIONS, Alger</i> : 177-179.</li> <li>❖ Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome ? A systematic review and meta-analysis of extracted data. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2013;98:3332-40</li> <li>❖ Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1998; 83(7):2361–5.</li> <li>❖ Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. <i>N Engl J Med.</i> 4 nov 1993;329(19):1383 8.</li> </ul>
J	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. <i>Gynecol Endocrinol.</i> 1987;1:113-31</li> <li>❖ Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppälä M, et al. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factorbinding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2004;89:833-9</li> <li>❖ Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on earlypregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2002;87 (2):524–9.</li> <li>❖ Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). <i>NIH EbMW Rep.</i> 2013;1 14.</li> <li>❖ Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, et al. The polycystic ovary post-Rotterdam:</li> </ul>

	<p>a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010;95(11):4965–4972. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Jonard, S., Dewailly, D., 2004. Physiopathologie du syndrome des ovaires polymicrokystiques. <i>La lettre du Gynécologue.</i> 1(292):10–13.</li> <li>❖ Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. <i>Hum Reprod Update.</i> avr 2004;10(2):107 17</li> <li>❖ Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? <i>Hum Reprod.</i> 2003;18:598-603</li> <li>❖ Jones GL, Hall JM, Balen AH, et al. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. <i>Hum Reprod Update</i> 2008;14:15-25.</li> </ul>
K	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The Syndromes of Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans. <i>N Engl J Med.</i> 1 avr 1976;294(14):739 45.</li> <li>❖ Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2002;87(2):742–6.</li> <li>❖ Kamina P. (2000). Précis d’anatomie clinique, édition MALOIN. Paris</li> <li>❖ Kent SC, Gnatuk CL, Kunselman AR, Demers LM, Lee PA, Legro RS. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2008;93(5):1662–1669. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> janv 1992;36(1):105 11.</li> <li>❖ Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> juin 2011;204(6):558.e1-6.</li> <li>❖ Knight PG, Glister C. Local roles of TGF-<math>\beta</math> superfamily members in the control of ovarian follicle development. <i>Anim Reprod Sci.</i> 2003;78:165–183.</li> </ul>

	<p>[PubMed] [Google Scholar]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i>. 2008;68:800–5.</li> </ul>
L	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Lamazou F. et Salama S. (2007). <i>Gynécologie obstétrique</i>, édition ELSEVIER MASSON. Paris : 201p.</li> <li>❖ Ladowing, P., London, M., Dadidson M., 2010. <i>Le cycle menstruel et les menstruations</i>:1010p.</li> <li>❖ Lansac J, Lecomte P. <i>Tumeurs de l’ovaire</i>. <i>Gynécologie pour praticien</i>, 3ème édition ; 1989 : 175-187</li> <li>❖ Lass, N., Kleber, M., Winkel, K., Wunsch, R., Reinehr, T., 2011. Effet of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome metabolic syndrome, and intima media thickness in obese adolescent girls .<i>J clin Endocrinol metab</i> novembre Vol 96 n°11.</li> <li>❖ Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2004;89:318-23.</li> <li>❖ Le patient. Quelques réflexions sur l'acné en 2014 [En ligne]. Montréal; Sept 2014 [consulté le 20 mai 2016]. Image [environ 1 écran]. Disponible: <a href="http://www.lepatient.ca/articles/20140903103910/quel-ques-reflexions-sur-lacne-en-2014.htm">http://www.lepatient.ca/articles/20140903103910/quel-ques-reflexions-sur-lacne-en-2014.htm</a></li> <li>❖ Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 20 nov 2013;98(12):4565-92.</li> <li>❖ Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. <i>N Engl J Med</i>. 2007;356(6):551–566. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>. 8 déc 1998;95(25):14956-60.</li> <li>❖ Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome : a prospective, controlled study in 254 affected women. <i>J Clin</i></li> </ul>

	<p>Endocrinol Metab. 1999;84:165-9</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Legro RS, Spielman R, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. <i>Recent Prog Horm Res.</i> 1998;53.</li> <li>❖ Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> avr 2006;91(4):1275-83.</li> <li>❖ Leonhardt H, Hellström M, Gull B, et al. Ovarian morphology assessed by magnetic resonance imaging in women with and without polycystic ovary syndrome and associations with antimüllerian hormone, free testosterone, and glucose disposal rate. <i>Fertil Steril.</i> 2014;101(6):1747–1756.e1–e3. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, Decanter C, Dewailly D. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques - Chapitre 13. In: <i>Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique.</i> Elsevier Masson. 2012.</li> <li>❖ Lopez et Trimolieres. (2004). <i>Guide pratique de la ménopause</i>, édition MASSON : 197-199</li> <li>❖ Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, AlvarezBlasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. <i>Hum Reprod.</i> 2007;22:3197-203.</li> </ul>
M	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Maiter D. Le syndrome des ovaires micropolykystiques (OMPK): le point de vue de l'endocrinologue. Document présenté lors: Conférence de l'ALFORMEC. Sept 2011. Luxembourg: Clinique Saint Luc. Figure; p.6.</li> <li>❖ Maitrot et Christin. (2001). <i>Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne.</i> En cyclo. Med. Chir, édition ELSEVIER. 156 A 10 : 1-12.</li> <li>❖ Marieb E. N. (2005). <i>Principe d'anatomie et physiologie humaine</i>, édition PEARSON : 1108-1226.</li> <li>❖ Martin, Jonhson et Barry. (2006). <i>Reproduction</i>, 5ème édition De BOECK : 102.</li> <li>❖ Martindale: <i>The Complete Drug Reference.</i> Clomifene citrate: Adverse effects. Disponible : <a href="http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/cu_rrent/9031-n.htm">http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/cu_rrent/9031-n.htm</a></li> <li>❖ Massicotte M-H, Langlois F, Baillargeon J-P. Current procedures for managing polycystic ovary syndrome. <i>Expert Rev Obstet Gynecol.</i> 1 janv 2010;5(1):77</li> </ul>

	<p>91.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Mather KJ, Kwan F, et al. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. 2000 Jan;73(1):150–6.</li> <li>❖ Mauvais-Jarvais et Sitruk-Ware. (1998). Gynécologie endocrinienne, édition LAMMARION : 37-38.</li> <li>❖ Mayer P. (1995). Physiologie humaine, édition FLAMMARION : 596-598.</li> <li>❖ McGee AE, Strauss JF., III Ovarian hormone synthesis. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds.: Endocrinology: Adult and Pediatric (7th ed). Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2016:2192–2206. [Google Scholar]</li> <li>❖ Mes-Krowinkel MG, Louwers YV, Mulders AG, de Jong FH, Fauser BC, Laven JS. Influence of oral contraceptives on anthropomorphic, endocrine, and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. Fertil Steril. 2014;101(6):1757–1765.e1. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Michaud T, Tack B. Épilation par laser ou par lampe polychromatique pulsée. Ann Dermatol Vénérologie. févr 2008;135(supplément 3):200 4.</li> <li>❖ Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebocontrolled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:89– 94.</li> <li>❖ Moran C, Reyna R, Boots LS, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotropin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. Fertil Steril. 2004;81(1):126–131. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. Update 2010;16:347-63.</li> <li>❖ Mulders AG, ten Kate-Booij M, Pal R, et al. Influence of oral contraceptive pills on phenotype expression in women with polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 2005;11(6):690–696. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Murray AA, Gosden RG, Allison V, Spears N. Effect of androgens on the development of mouse follicles growing in vitro. J Reprod Fertil. 1998;113:27-33.</li> </ul>
N	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Augmented androgen production is</li> </ul>



	<p>a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. <i>Mol Endocrinol.</i> 1999;13:946-57.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> déc 2001;86(12):5925-33.</li> <li>❖ Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss III JF, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. <i>Endocrinology</i> 2004; 145 (2) : 799 – 808.</li> <li>❖ Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c 17-<math>\alpha</math> activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. <i>N Engl J Med</i> 1996; 335 (9) : 617 – 23.</li> <li>❖ Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1991;72:83-9.</li> <li>❖ Netter D., Millet G., Mandelbaum, Thibault C. et Levasseur M.C. (1995). <i>Gynécologie Reproduction</i> : 7.</li> <li>❖ NIH Office of Disease Prevention. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. 2012ExpertPanelGuidelinesonPCOS. <a href="https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf">https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf</a> Accessed December 3–5, 2012.</li> <li>❖ Noara, H., Montell D.J., 2005. ovarian cancer metastasis : integrating insights from disparate model organisms. <i>Nature Reviews</i>, 5 : p 355-66.</li> <li>❖ Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. <i>Hum Reprod Update</i> 2004; 10 (3) : 267 – 80.</li> <li>❖ Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. <i>Trends Endocrinol Metab TEM.</i> août 2002;13(6):251-7.</li> <li>❖ Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. <i>The Lancet.</i> 31 août 2007;370(9588):685-97.</li> </ul>
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ O'Brien RC, Cooper ME, Murray RM, et al. Comparison of sequential cyproterone acetate/estrogen versus spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1991;72:1008-13.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ohl J. Les protocoles FSH recombinante hors FIV. Oct 2004;235:7-10. Figure 1 : Représentation schématique de différents protocoles de stimulation de l'ovulation par la FSH recombinante; p.8.</li> <li>❖ Orio Jr F, Giallauria F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Vuolo L, et al. Cardiopulmonary impairment in young women with polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006;91(8):2967–71.</li> <li>❖ 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 normalweight women with polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2004;89(9):4588–93.</li> <li>❖ Orio Jr F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2004;89(8):3696–701.</li> </ul>
P	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ 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? <i>Histopathology.</i> 1991;19(5):445–52.</li> <li>❖ Palomba S, Russo T, Orio F Jr, et al. Uterine effects of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome : a prospective controlled study. <i>Hum Reprod.</i> 2006;21:2823-9.</li> <li>❖ Palomba S. Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1 mai 2015;100(5):1742 7.</li> <li>❖ Pasquali R, Diamanti-Kandarakis E, Gambineri A. Management of endocrine disease : Secondary polycystic ovary syndrome: theoretical and practical aspects. <i>Eur J Endocrinol.</i> oct 2016;175(4):R157-169</li> <li>❖ Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. <i>Hum Reprod. Update</i> 2003;9:359-72</li> <li>❖ Paul, claman M.D., 2002. Evaluation et traitement de l'Hirsutisme <i>Endocrinologie de la Reproduction et infertilité n °110 :1- 6</i></li> <li>❖ Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2007;92(1):240–245. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Peter J. Le syndrome des ovaires polykystiques (OPK) et l'infertilité [En ligne].</li> </ul>

[consulté le 22 Mai 206]. Image, Aspect échographique typique d'un ovaire polykystique [environ 3 écrans]. Disponible: [http://www.gyneobs.com/gyneobs/OPK\\_et\\_infertilite.html](http://www.gyneobs.com/gyneobs/OPK_et_infertilite.html)

- ❖ Physiologie de la reproduction; physiologie humaine et explorations fonctionnelles; Faculté de pharmacie de Monastir - DCEP1; 2013/2014
- ❖ Pienkowski C, Cochet T. Hyperandrogenie, syndrome des ovaires polykystiques, Obésité et syndrome métabolique. réalités en gynécologie-obstétrique # 169\_Septembre/Octobre 2013
- ❖ Pierpont T, Mc Keigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at longterm follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:518–86.
- ❖ Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum antimullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:941-5.
- ❖ Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome : relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5957-62.
- ❖ 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.
- ❖ Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(2):E238–E243. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Pocock et Christopher D.R. (2004). *Physiologie humaine : les fondements de la médecine*, édition MASSON : 453-460
- ❖ Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *Lancet.* 1988;1(8590):870–872. [PubMed] [Google Scholar]
- ❖ Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 6 oct 2016;375(14):1397 9.
- ❖ Porcu G, Heckenroth H. Malformations utérines et infertilité. EMC, Gynécologie. Mise à jour 2005, 739-A-20, 10p.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Poretsky L , Cataldo NA , Rosenwaks Z , Giudice LC . The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease . Endocr Rev 1999 ; 20 (4) : 535 – 82 .</li> <li>❖ Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The Insulin-Related Ovarian Regulatory System in Health and Disease. Endocr Rev. 1 août 1999;20(4):535 82.</li> <li>❖ Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG) : relation to insulin. J Steroid Biochem Mol Biol. 1991;40:841-9</li> </ul>
Q	
R	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1999;94:194–7.</li> <li>❖ Rame A. et Therond S. (2006). Anatomie et physiologie, édition MASSON. Paris : 266-273.</li> <li>❖ Rame A. et Therond S. (2009). Anatomie et physiologie, édition MASSON. Paris : 272-</li> <li>❖ Ray coquard I, PujadeLauraine E, Pautier P, Méeus P, Morice P, Treilleux I et al. Rare ovarian tumors: therapeutic strategies in 2010, national website.</li> <li>❖ Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest. 1976;57:1320-9.</li> <li>❖ Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. Lancet. 1990;336:1141-4.</li> <li>❖ Reinehr T, Kulle A, Rothermel J, Knop C, Lass N, Bosse C, et al. Weight loss in obese girls with polycystic ovarian syndrome is associated with a decrease of Anti Müllerian Hormone concentrations. Clin Endocrinol (Oxf). :n/a-n/a. 2017 Aug;87(2):185-193. doi: 10.1111/cen.13358. Epub 2017 May 29.</li> <li>❖ Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1 janv 2004;81(1):19 25.</li> <li>❖ Rosenfield RL, Wroblewski K, Padmanabhan V, Littlejohn E, Mortensen M, Ehrmann DA. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. Fertil Steril. 2012;98(1):242–249. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. <i>Endocrinol Metab Clin North Am.</i> 1999;28(2):265–293. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. <i>Dermatol Ther.</i> 2008;21:354-61.</li> <li>❖ Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. <i>Fertil Steril.</i> 2004;81:19. [PubMed] [Google Scholar]</li> </ul>
S	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Sahli N, Ben Salem Hachmi L, Haouat E, et al. PA052: L'hypertension artérielle au cours du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). <i>Annales D'endocrinologie.</i> 2015;76(32e Congres de la Societe Francaise d'Endocrinologie):367</li> <li>❖ Sam S, Legro RS, Essah P, Apridonitze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. <i>Proc Natl Acad Sci.</i> 5 févr 2006;103(18):7030 5.</li> <li>❖ Sasseville M. Le rôle des phosphodiesterases dans le follicule ovarien. Université Laval, 2007 Oct [consulté le 28 décembre 2016]. Figure 2: La stéroïdogénèse et le modèle "2 cellules, 2 gonadotrophines". Disponible: <a href="http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24848/ch01.html#d0e787">http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24848/ch01.html#d0e787</a></li> <li>❖ Schenker J., Yarkoni S., Granat M. : Multiple pregnancies following induction of ovulation. <i>Fertil Steril.</i> 1981;35:105-23.</li> <li>❖ Sermondade N, Dupont C, Massart P, Cédrin-Durnerin I, Lévy R, Sifer C. Influence du syndrome des ovaires polykystiques sur la qualité ovocytaire et embryonnaire. <i>Gynécologie Obstétrique Fertil.</i> janv 2013;41(1):27 30.</li> <li>❖ Shaw JC. Acne: Effect of hormones on pathogenesis and management. <i>Am J Clin Dermatol</i> 2002; 3: 571-8.</li> <li>❖ Sherwood L. (2000). <i>Physiologie humaine</i>, édition 2. Paris : 548.</li> <li>❖ Sherwood L. (2006). <i>Physiologie humaine</i>, édition DE BOECK : 1122-1126.</li> <li>❖ Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. <i>Maturitas.</i> 2004;277-83.</li> <li>❖ Sonino N, Fava GA, Mani E, Belluardo P, Boscaro M. Quality of life of hirsute women. <i>Postgrad Med J.</i> 1 mars 1993;69(809):186 9.</li> <li>❖ Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i></li> </ul>

	<p>2000;52:587–94.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. <i>Fertil Steril.</i> 2004;81:630–7.</li> <li>❖ Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy contraception. <i>Rev Endocr Metab Disord.</i> 2002;3:211- 24.</li> <li>❖ Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 1935;29:181. [Google Scholar]</li> <li>❖ Stevens A. et Lowe J. (1997). <i>Histologie humaine</i>, édition DE BOECK : 345.</li> <li>❖ Stop calvitie : Comprendre et traiter l'alopecie androgénétique [En ligne]. 2015 [consulté le 20 Mai 2016]. Image [environ 5 écrans]. Disponible : <a href="http://www.stop-calvitie.net/alopecie-androgenetique/">http://www.stop-calvitie.net/alopecie-androgenetique/</a></li> <li>❖ Strauss, JF., 2003. Epidémiologie et génétique de syndrome des ovaires polykystiques. <i>J Gynecol obstet Biol reprodu.</i> 32 : 2511-2516</li> </ul>
T	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ _Thibault C. et Levasseur M.C. (2001). <i>La reproduction chez les mammifères et l'homme</i>, édition ELLIPSE : 197.</li> <li>❖ _Tortora G. et Derrickson. (2007). <i>Anatomie et physiologie humaine</i>, édition 4 : CEC : 1160-1190.</li> <li>❖ 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. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 1995;15:821–6.</li> <li>❖ Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006;91(1):36–42.</li> <li>❖ Teixeira Filho FL, Baracat EC, Lee TH, et al. Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2002;87:1337-44.</li> <li>❖ Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. <i>Hum Reprod Oxf Engl.</i> mars 2008;23(3):462 77.</li> <li>❖ Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. <i>J Dermatol</i> 1997; 24: 223-9.</li> <li>❖ Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). <i>J</i></li> </ul>

	<p>Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007;36:423-46.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 29 mars 2008;36(5):423-46.</li> <li>❖ Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007;36:423-46. Figure 3: Eléments du mécanisme physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques; p.426.</li> <li>❖ Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007;36:423-46. Figure 4: Ensemble des symptômes associés au SOPK; p.427.</li> <li>❖ Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2007;36:423-46.</li> <li>❖ Tortora G. et Anagnostakos N.P. (1988). Principe d'anatomie et physiologie, édition : 762.</li> <li>❖ Tortora G., Grabawski S.R. et Parent G.J. (1995). Biologie humaine. CENTRE EDUCATIF ET CULTUREL(CEC). Canada : 338-339.</li> <li>❖ Tortora G., Grabawski S.R. et Parent G.J. (1995). Biologie humaine. CENTRE EDUCATIF ET CULTUREL(CEC). Canada : 338-339.</li> <li>❖ Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. Fertil Steril. 2009;92:667-77.</li> <li>❖ 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.</li> </ul>
U	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS, Strauss III JF, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(12): 6623-9.</li> <li>❖ Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirtyseven candidate genes for polycystic ovary syndrome : strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:8573-8.</li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Van Dessel HJ, Schoot BC, Schipper I, Dahl KD, Fauser BC. Circulating immunoreactive and bioactive follicle stimulating hormone concentrations in anovulatory infertile women and during gonadotrophin induction of ovulation using a decremental dose regimen. Hum Reprod. 1996;11(3):478-85.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Van Santbrink E.J.P., Fauser B.C.J.M. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1997;82:3597-602.</li> <li>❖ Vause TDR, Cheung AP. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. <i>J Obstet Gynaecol Can.</i> 2010;32:503- 11.</li> <li>❖ Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2001;86(2):517–20.</li> <li>❖ Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 29 avr 2011;</li> <li>❖ Vitek W, Alur S, Hoeger K. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. <i>Fertil Steril.</i> mars 2015;103(3):605 11.</li> <li>❖ Vollenhoven B, Clark S, Kovacs G, Burger H, Healy D. Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins. <i>Obstet Gynaecol.</i> 2000;40:54–8.</li> <li>❖ Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. <i>Hum Reprod. Update</i> 2005;11:277-91.</li> </ul>
W	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Webber LJ , Stubbs S , Stark J , Trew GH , Margara R , Hardy K , et al . Formation and early development of follicles in the polycystic ovary . <i>Lancet</i> 2003 ; 362 (9389) : 1017 – 21 .</li> <li>❖ Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. <i>Mol Hum Reprod.</i> 2004;10(2):77–83. [PubMed] [Google Scholar]</li> <li>❖ Weil S, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1999;84:2951-6</li> <li>❖ Wickenheisser JK , Nelson-Degrave VK , McAllister JM . Dysregulation of cytochrome P450 17- <math>\alpha</math> hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome . <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2005 ; 90 (3) : 1720 – 7 .</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Wickenheisser JK , Quinn PG , Nelson VL , Legro RS , Strauss III JF , et al . Differential activity of the cytochrome P450 17- <math>\alpha</math> hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells . J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 (6) : 2304 – 11 .</li> <li>❖ Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister. JM. Differential Activity of the Cytochrome P450 17<math>\alpha</math>-Hydroxylase and Steroidogenic Acute Regulatory Protein Gene Promoters in Normal and Polycystic Ovary Syndrome Theca Cells. J Clin Endocrinol Metab. 1 juin 2000;85(6):2304- 11.</li> <li>❖ Widmaier Vander E.P, Hershell Raff et Strang Kevin T. (2004). Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme, édition MALOINE : 186-149.</li> <li>❖ Wild RA, Rizzo M, Clifton S, et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011;95:1073-9.</li> <li>❖ Wild RA, Vesely S, Beebe L et al. Ferriman Gallwey self-scoring I : performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4112-4.</li> <li>❖ Willis DS, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:302-9.</li> <li>❖ 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. nov 1998;83(11):3984 91.</li> <li>❖ Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH, Strauss III JF. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:705–13</li> </ul>
X	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ 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. mai 2006;91(5):1660-6.</li> </ul>
Y	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Yum SK, Kim T, Hwang MY. Polycystic ovaries is a disproportionate signal in pharmacovigilance data mining of second generation antipsychotics. Schizophr</li> </ul>

	Res. 1 sept 2014;158(1):275 6.
Z	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, et al., editors. Polycystic Ovary Syndrome. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377. [Google Scholar]</li> <li>❖ Zeleznik AJ, Benyo DF. Control of follicular development, corpus luteum function, and the recognition of pregnancy in higher primates. The Physiology of Reproduction. New York : Raven Press, 1994;751-82</li> <li>❖ Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20- lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:10619-23.</li> </ul>