

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie des populations et des organismes



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master II

En Sciences de la Nature et de la Vie

Option : Reproduction animale

Thème

**Etude rétrospective et prospective de l'infertilité
chez des patientes atteintes de trouble de
l'ovulation au niveau de l'hôpital de Beni Messous**

Soutenu par :

M^{lle} AISSANI Nadia

M^{me} BRAHMA Amina

Devant le Jury :

M ^{me} ZATRA Y.	Maître assistante A	U.S.D. Blida	Présidente
M ^{me} OUARAB S.	Maître de conférences A	U.S.D. Blida	Examinatrice
M ^{me} SAYAD M.	Maître de conférences B	U.S.D. Blida	Promotrice
M ^{me} TAFAT H.	Maître assistante A	CHU Beni Messous	Co-promotrice

Année Universitaire 2016/2017

Remerciements

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

Nous exprimons aussi notre gratitude et notre reconnaissance à notre promotrice madame SAYAD pour son aide et son orientation, à notre Copromotrice madame TAFAT pour sa patience et son aide. Et surtout monsieur BESSAAD le responsable de notre spécialité.

Nous tenons à remercier madame SLIMANI chef du service de laboratoire d'anatomopathologie qui nous a accueilli au sein de son laboratoire afin d'effectuer notre stage pratique.

Pour le membre jury, madame ZATRA et madame OUARAB

Nous sommes infiniment reconnaissants d'avoir bien voulu accepter de participer au jury de soutenance de notre mémoire de fin d'étude.

Dédicaces

J'adresse en premier lieu ma reconnaissance a mon Dieu tout puissant, de me donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

A mes chers parents

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

A mon oncle belkassem Et mes frères et sœurs

Votre aide et votre attachement familial resteront la lumière qui éclairera mon chemin.

Pour l'âme de mes grands pères et mères

A mes tante et oncles, cousins et cousines

Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime

A mes professeurs

J n'oublie pas de dire un grand merci à mes professeurs

Mr Aissani belkassem et Mr guedioura .

A mes amies

Pour la bonne ambiance, les conseils et les encouragements.

Nadia

Résumé

Notre étude rétrospective et prospective a porté sur 70 patientes atteintes d'ovaire polykystiques suivies au niveau du service de Gynécologie-Obstétrique au sein de l'hôpital (ISSAD-HASSANI) Beni messous (entre Mai et Juillet 2017). La problématique étant celle de connaître le lien entre les ovaires polykystiques et les troubles de l'ovulation. Aussi, nous nous sommes intéressés à rechercher le retentissement du trouble de l'ovulation sur la fertilité.

Nos résultats ont montré que le pic de fréquence de l'âge des patientes se trouve être entre 22 et 33 ans. L'infertilité est associée avec le SOPK dans 44 des cas, alors que la symptomatologie est dominée par l'hyperandrogénie (17%) causant l'hirsutisme (17%) et l'acné (10%). Le trouble du cycle ovarien (16%) ainsi que l'obésité et l'anovulation avec (13%) sont moins fréquemment observés. Les taux hormonaux viennent confirmer le diagnostic d'une baisse de la progestérone et de la 17OHP, alors que les autres hormones androgéniques (Testostérone, Androsténone, SDHEA) et gonadotrophique LH, ainsi que l'œstradiol et l'insuline sont vus à la hausse parallèlement au nombre de follicules et au volume de l'ovaire. L'étude anatomopathologique confirme le diagnostic de la présence de kystes folliculaires de différentes tailles. Le traitement est essentiellement médicamenteux avec un faible taux de patientes orientées vers la chirurgie (36%). La prise de Citrate de Clomifène (CC) permet de rétablir les taux hormonaux et de revenir des valeurs proches à l'état requis par rapport.

Mots clés : Ovaires polykystiques, troubles de l'ovulation, infertilité, hyperandrogénie, l'hirsutisme, hormones androgéniques, anovulation.

ملخص

الدراسة الاسترجاعية والمحتملة التي أجريناها على 70 مريضا مع متلازمة المبيض المتعدد الكيسات في قسم أمراض النساء والتوليد داخل المستشفى (إسعد - حساني) بني مسوس (ماي وجويلية 2017). المشكلة هي معرفة العلاقة بين المبايض المتعدد الكيسات واضطرابات التئويض. أيضا، كنا مهتمين في البحث عن تأثير اضطراب الإباضة على الخصوبة وأظهرت نتائجنا أن ذروة وتيرة عمر المريض تتراوح بين 22 و 33 سنة.

ويرتبط العقم مع متلازمة المبيض المتعدد الكيسات في 44 حالة، في حين أن الأعراض هي التي تهيم عليها فرط الأندروجينية (17٪)، مما تسبب في الشعرانية (17٪) وحب الشباب (10٪). اضطراب الدورة المبيضية (16٪) وكذلك السمنة (13٪). مستويات الهرمون تؤكد تشخيص انخفاض في هرمون البروجسترون ، في حين أن الهرمونات الاندروجينية الأخرى (التستوستيرون، و 4 الاندوستيرون) و موجهة الغدد التناسلية ، وكذلك استراديول والأنسولين ينظر إلى زيادة بالتوازي مع عدد من الجريبات وحجم المبيض.

تؤكد الدراسة المرضية تشخيص وجود من الجريبات من مختلف الأحجام

العلاج هو أساسا العلاج مع انخفاض معدل المرضى الموجهة لعملية جراحية (36٪). أخذ كلوميفين سترات للمساعدة في استعادة مستويات الهرمونية وعودة القيم إلى القيم القريبة من الحالة المطلوبة..

الكلمات المفتاحية

المبايض المتعددة الكيسات، اضطرابات الإباضة، العقم، فرط الأندروجينية، الشعرانية، الهرمونات الذكورة، الإباضة.

ABSTRACT

Our retrospective and prospective study was carried out on 70 patients with polycystic ovaries followed in the Gynecology-Obstetrics department within the hospital (ISSAD-HASSANI) Beni Messous (between May and July 2017). The problem is to know the link between polycystic ovaries and ovulation disorders. Also, we were interested in looking for the impact of ovulation disorder on fertility.

Our results showed that the peak frequency of the patient's age happens to be between 22 and 33 years old. Infertility is associated with SOPK in 44 cases, whereas symptoms are dominated by hyperandrogenism (17%), causing hirsutism (17%) and acne (10%). The ovarian cycle disorder (16%) as well as obesity and anovulation with (13%) are less frequently observed. The hormonal levels confirm the diagnosis of a decrease in progesterone and 17OHP, while the other androgenic hormones (Testosterone, & 4 Androstenedione, SDHEA) and LH gonadotropin, as well as estradiol and insulin are seen to increase parallel to the number of follicles and the volume of the ovary. The pathological study confirms the diagnosis of the presence of follicular cysts of different sizes. The treatment is essentially medicated with a low rate of patients geared to surgery (36%). Taking Clomiphene Citrate (CC) helps restore hormonal levels and return values close to the required state compared to.

Key words: Polycystic ovaries, ovulation disorders, infertility, hyperandrogenism, hirsutism, androgenic hormones, anovulation.

Table de matières Introduction.....02

Chapitre I : Données bibliographiques

I. L'appareil reproducteur femelle.....	02
I.1. L'appareil reproducteur.....	02
I.1.1. Embryologie de l'appareil reproducteur.....	02
I.1.2. Structure de l'ovaire.....	03
I.1.2.1. Anatomie.....	02
I.1.2.2. Innervation-vascularisation.....	03
I.1.2.3. Morpho-histologie.....	03
I.2. Physiologie de la fonction ovarienne.....	03
I.2.1. Activité ovarienne.....	03
I.2.2. Folliculogenèse.....	04
I.2.2.1. Evolution folliculaire.....	04
I.2.2.2. Stades folliculaires.....	04
I.2.3. Stéroïdogénèse ovarienne.....	06
I.2.3.1. Biosynthèse des stéroïdes ovariens.....	07
I.2.3.1.1. Les androgènes.....	07
I.2.3.1.2. Biosynthèse des œstrogènes et de la progestérone.....	07
I.2.4. Régulation de la production des stéroïdes ovariens.....	08
I.2.4.1. La kisspeptine / GPR-54.....	08
I.2.4.2. La GnRH.....	08
I.2.4.3. Les gonadotrophines.....	09
I.2.4.4. Rétrocontrôle des hormones ovariennes sur l'axe gonadotrope.....	09
II. Physiopathologie de la fonction ovarienne	10
II.1. Le syndrome des ovaires polykystiques.....	10
II.1.1. Critères de diagnostic du SOPK.....	10
II.1.2. Aspect clinique.....	11
II.1.3. Aspect biologique.....	11
a- L'hyperandrogénie.....	12
b- Les troubles du cycle.....	14
c- Les troubles de la folliculogenèse.....	15
d- Les gonadotrophines.....	16

II.1.4.Aspect échographique.....	17
II-4 Complications.....	18
II-4.1 A court terme.....	18
II-4.1.1 L'infertilité.....	18
II-4.2 A long terme.....	18
II.4.2.1.Risque métabolique.....	18
II.4.2.2.L'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance	19
II.4.2.3 Risque cardiovasculaire.....	20
II.4.2.4.Risque néoplasique	20
II-1.2.Syndrome des ovaires polykystiques et reproduction.....	21
II-1.2.1 SOPK et infertilité.....	21
II-1.2.2 SOPK et fausses couches.....	21
II-1.2.3 SOPK et complication obstétricales.....	21
II-1.3.Traitement du syndrome des ovaires polykystiques.....	22
II-1.3.1. Sans désir d'enfant.....	22
II-1.3.2 Avec désir d'enfant.....	22
II-1.3.2.1. Traitement à visée endocrino-métabolique.....	22
II-1.3.2.2. Stimulations ovariennes.....	23
II-1.3.2.3 Multiperforation ovarienne.....	24
II-1.3.2.4 Résection cunéiforme	24
II-1.3.2.5 Fécondation in vitro.....	24
 Chapitre II : Matériel et méthodes	
I. Population d'étude.....	25
I.1 Étude rétrospective.....	25
I.2 Étude prospective	25

I.2.1. Critères de recrutement des patientes avec SOPK.....	25
a. Critères d'inclusion.....	25
b. Critères d'exclusion.....	26
c. Fiche desynthèse	26
I.3-Matériel	26
I.3.1. Données cliniques.....	26
a. Donnée anthropométriques.....	26
I.3.2. Le bilan biologique et hormonal.....	27
I.3.2.1. Bilan biologique.....	
I.3.2.2. Bilan hormonal.....	27
II. Méthodes	27
II.1. Données anthropométriques.....	27
II.2. Dosages biologiques.....	28
II.2.1. Prélèvement sanguin et conservation.....	28
II.3. Dosages hormonaux.....	28
a. Principe du dosage RIA.....	28
b. Mode opératoire.....	29
II.3.1 Dosage de La LH et FSH.....	29
a-Mode Opérateur.....	29
II.3.2Dosage de testostérone.....	30
a-Principe.....	30
b-ModeOpérateur.....	30
II.3.3Dosage de Progestérone.....	30
b-Principe	30
a-Mode Opérateur	31
IV- Etude anatomopathologique.....	31
IV. 1 La technique histochimique.....	31
IV. 1.1 Fixation.....	31
IV.1.2 Examen macroscopique.....	32
IV.1.3- La circulation.....	32
IV.1.3.1- Déshydratation	32
IV.1.3.2- Eclaircissement.....	32
IV.1.3.3- Imprégnation.....	33
IV.1.4- Enrobage	33

IV.1.5- La microtomie	33
IV.1.6- La coloration	34
IV.1.6 .1- Etuvage des lames	34
IV.1.6.2- Déparaffinage	34
IV.1.6.3-Réhydratation	34
IV.1.6.4- Coloration.....	34
IV.1.7- Montage.....	35
II.4. Analyse statistique.....	35

Chapitre III : Résultats et discussion

1-Etude rétrospective et prospective.....	36
1-1 Description de la population	36
1.1.1 Répartition des patientes selon les origines géographiques	36
1.1.2 Répartition des patientes selon les tranches d'âge	37
I.2 Paramètres cliniques	37
1.2.1 Répartition des patientes selon leur motif de consultation.....	39
1.2.2 Répartition des patientes selon les signes et les symptômes.....	40
I.2.3 Répartition des patients selon l'IMC (Kg/m ²)	41
I.2.4 Répartition des patients selon leur état chirurgical.....	42
I.2.5 Répartition des patientes selon les traitements.....	43
I.2.6 Répartition des patientes selon l'évolution.....	45
I.3.1 Corrélation entre les différents paramètres hormonaux et la taille de l'ovaire.....	46
I.3 Paramètres paracliniques « Le bilan biologique »	50
I.3.1 Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux avant et après la prise médicamenteuse chez les patientes atteintes de SOPK.....	51
a - Les androgène	51
b- Les gonadotrophines.....	52
c-Autres hormones sexuelles.....	53
I.4 Interprétation des résultats de test de khi-deux par rapport au traitement médicamenteux.....	55
VI. Etude anatomopathologique.....	56
IV.1- Examen à l'hématoxyline-éosine.....	56

Conclusion et perspectives.....	60
Références Bibliographique.....	62
Annexes 1	
Annexes 2	
Annexes 3	

Liste des figures

Figure 1 : L'appareil reproducteur féminin en coupe frontale.....	2
Figure 2 : Schéma de la folliculogénèse.....	6
Figure 3 : L'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien dans le SOPK. Rôle de la progestérone et de l'insuline.....	13
Figure 4 : Schéma reliant SOPK, obésité et insulino-résistance	14
Figure 5 : Schéma physiopathologique du SOPK.....	16
Figure 6 :Aspect échographique d'ovaires polykystiques. Nombreux follicules antraux répartis en « couronne » et hypertrophie du stroma.....	17
Figure 7 : Schéma du principe de dosage RIA.....	29
Figure 8 :Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon les années.....	36
Figure 9 :Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon les origines géographiques.....	37
Figure 10 : Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon les tranches d'âge.....	38
Figure 11 : Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon leur motif de consultation.....	39
Figure 12 : Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon les signes et les symptômes.....	40
Figure 13 : Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon l'IMC (Kg/m ²)....	41
Figure 14 :Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon leur état chirurgical.....	42
Figure 15 : Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon les traitements.....	44
Figure 16 :Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon l'évolution.	46
Figure 17 :Corrélation entre le volume d'ovaire et le taux de la LH chez les patientes atteintes du SOPK.....	47
Figure 18 :Corrélation entre le volume d'ovaire et le taux de la LH/FSH chez les patientes atteintes du SOPK	47
Figure 19 : Corrélation entre le volume d'ovaire et le taux de la Testostérone chez les patientes atteintes du SOPK.....	48
Figure 20 : Corrélation entre le volume d'ovaire et le taux de la SDHEA chez les patientes atteintes du SOPK.....	48

Figure 21 : Corrélation entre le volume d’ovaire et le taux de la progestérone chez les patientes atteintes du SOPK.....	49
Figure 22 : Corrélation entre le volume d’ovaire et le taux de la 17OHP chez les patientes atteintes du SOPK.....	49
Figure 23 : Diagramme représentatif de la Variation des taux des Androgènes (Testostérone, Δ 4 androstenedione et SDHEA) chez les patientes atteintes de SOPK avant et après traitement.....	51
Figure 24 : Diagramme représentatif de la Variation des taux de gonadotrophines (LH, FSH et LH/FSH) chez les patientes atteintes de SOPK avant et après traitement.....	51
Figure 25 : Diagramme représentatif de la Variation des taux des autres hormones sexuelles (progéstérone, oestradiol et 17OHP) chez les patientes atteintes de SOPK avant et après traitement.....	53
Figure 26 : Diagramme représentatif de la Variation des taux de l’insulinechez les patientes atteintes de SOPK avant et après traitement.....	54
Figure 27 : Histologie d’un kyste folliculaire après coloration d’hématoxyline-éosine (grossissement X100).....	56
Figure 28 : Histologie d’un kyste folliculaire après coloration d’hématoxyline-éosine (grossissement X200).....	56
Figure 29 : Histologie d’un kyste hémorragique du corp jaune après coloration d’hématoxyline-éosine (grossissement X400).....	57
Figure 30 : Histologie d’un kyste hémorragique après coloration d’hématoxyline-éosine (grossissement X100).....	57
Figure 31 : Histologie d’un parenchyme ovarienaprès coloration d’hématoxyline-éosine (grossissement X200).....	58
Figure 32 : Histologie d’un kyste séreux après coloration d’hématoxyline-éosine (grossissement X200).....	59

Liste des tableaux

Tableau I : Nombre de cellules germinales dans les ovaires avant, au moment et après la naissance chez la femme.5

Chapitre II : Matériel et méthodes

Tableau II: Classes définissant la corpulence de l'individu (OMS, 2007).....28

Tableau III: Récapitulatif du protocole opérationnel des dosages RIA des 4 hormones.....31

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau IV :Tableaux représentatif du coefficient de corrélation.....46

Annexes I

Tableau V : Répartition des patientes atteintes de sopk selon les années

Tableau VI :Répartition des patientes atteintes de sopk selon les origines géographiques...

Tableau VII :Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Tableau VIII :Répartition des patientes selon leur motif de consultation.

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

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

Tableau XI :Répartition des patients selon leur état chirurgical.

Tableau XII :Répartition des patientes selon les traitements.

Tableau XIII :Répartition des patientes après traitements.

Tableau XIV :Taux d'hormones des patientes atteintes de SOPK avant et après traitement

Annexes II

Tableau XV :Matériel non biologique.

Liste des abréviations

- AMH** : Hormone anti müllérienne.
- ARN** : Acides Ribonucléiques
- CFA** : Compte des Follicules Antraux
- COA** : Coenzyme A
- CRP** : C-Réactive protein.
- CV** : Cardiovasculaire.
- DHEA** : Déhydroépiandrostérone
- E2** : Œstradiol
- EDTA** : Ethylène-diamine-tétra-acétate.
- FAI** : Free Testostérone Index
- FSH** : Follicule-Stimulating Hormone
- GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone
- HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale.
- HTA** : Hypertension Artérielle
- ICD-O-3** : International Classification of Diseases for Oncology 3
- IGF** : Insulin-Like Growth Factor
- IGFBP1** : Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1
- IMC** : Indice de masse corporelle.
- Index HOMA-IR** : Indice Homeostasis Model Assessment.
- IR** : Insulinorésistance
- LH** : Luteinizing hormone
- NIH** : National Institute of Health.
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- RIA** : Technique Radio-Immunologique
- RTH** : Rapport taille/hanches.
- SHBG** : Sex Hormone Binding Globulin
- SOPK** : Syndrome des ovaires polykystiques.
- TG** : Triglycérides.
- TT** : Tour de taille.

Introduction générale

Introduction

L'infertilité est définie par l'absence de conception après 20 mois de rapports sexuels non protégés, elle constitue de nos jours un réel problème de santé publique. L'infertilité touche 80 millions de personnes dans le monde et environ un couple sur six qui est confronté à une infertilité primaire ou secondaire (**Goff et al., 2008**).

En Algérie, l'infertilité touche 15% des couples (**Bouzekrini, 2012**). Malgré les progrès récents dans le diagnostic précoce et la prise en charge des couples infertiles, la stérilité demeure la première cause de divorce en Algérie (**Bouzekrini, 2012**).

Parmi les causes les plus répondues d'infertilité féminine, les troubles hormonaux qui peuvent être dus à un dysfonctionnement gonadiques, c'est-à-dire l'ovaire causé par plusieurs pathologies. Parmi ces pathologies on peut citer le syndrome des ovaires polykystiques qui due à une augmentation de la sécrétion d'androgène. Ce dernier secrété par les ovaires ou la glande surrénale et aussi un trouble d'ovulation. Lorsque l'ovulation n'a pas lieu, il ne peut pas y avoir de fécondation. C'est dans cette optique que nous nous sommes posé la problématique du sujet :

- Quel est le retentissement du trouble de l'ovulation sur la fertilité ?
- Quel est le lien entre le syndrome des ovaires polykystiques et le trouble d'ovulation?

Afin de répondre à ces questions, nous nous sommes intéressés à la recherche des facteurs pronostic des troubles de l'ovulation et leur conséquence sur la fertilité, notamment trouble de l'ovulation lié à l'ovaire polykystique. Notre travail comporte deux parties, visant en premier lieu, à faire une étude prospective et rétrospective de l'infertilité chez des patientes atteintes de trouble de l'ovulation au sein du service gynécologie de L'Hôpital Issad Hassani de Beni Messous Alger. En seconde lieu, nous avons entrepris une étude anatomopathologique chez les quelques cas de patientes ayant subi une résection cunéiforme.

I. L'appareil de reproduction femelle

I-1. L'appareil reproducteur

Le système reproducteur de la femme (figure 1) est composé de deux ovaires, deux trompes utérines, d'un utérus, d'un vagin et d'une vulve.

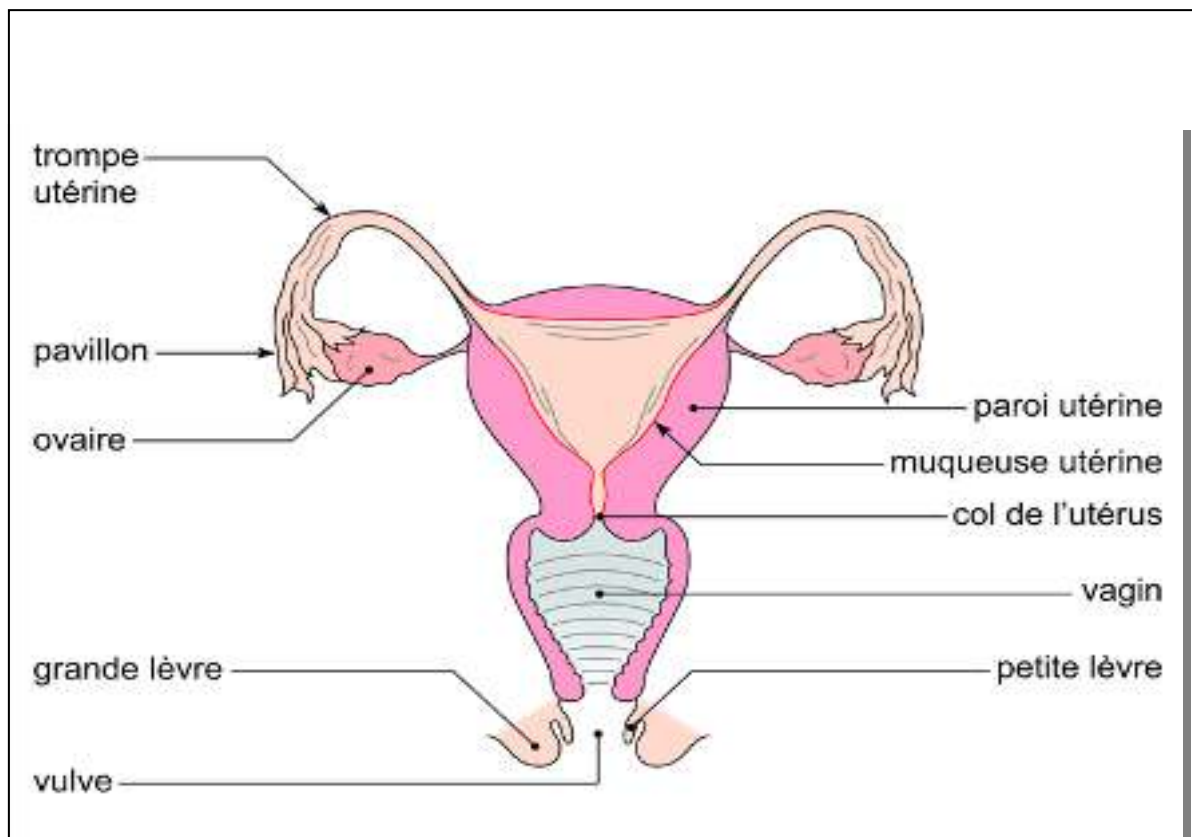


Figure 1 : L'appareil reproducteur féminin en coupe frontale (**anonyme 1**).

I.1.1. Embryologie de l'appareil reproducteur

Jusqu'à la 7^e semaine de la grossesse, les voies génitales, dérivées du mésoderme, sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe : les canaux de Wolff et les canaux de Müller.

Au cours de la 7^e semaine, en absence d'androgènes et d'AMH, les canaux de Wolff régressent et les conduits paramésonephrotiques sont stabilisés et donnent naissance aux futures trompes utérines, à l'utérus et à la partie supérieure du vagin (**Chakroun, 2012**).

I.1.2. Structure de l'ovaire

I.1.2.1. Anatomie

Les organes reproducteurs féminins primaires, ou gonades, sont les deux ovaires. Chaque ovaire a une structure ovoïde dont la taille et la forme est semblable à celle d'une amande d'environ 3,5 cm de longueur, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Les ovaires sont situés dans des dépressions peu profondes, appelées fosses de l'ovaire, un de chaque côté de l'utérus, dans les parois latérales de la cavité pelvienne. Ils sont maintenus en place des ligaments péritonéaux (ICD-O-3, 2000).

I.1.2.2. Innervation/ vascularisation

L'innervation de l'ovaire est assurée par des fibres nerveuses sympathiques destinées aux vaisseaux sanguins mais se terminent également au niveau des cellules musculaires lisses du stroma périfolliculaire (Young et al., 2001)

La vascularisation de l'ovaire est assurée par l'artère utéro-ovarienne et l'artère utérine qui se rejoignent au ligament large jusqu'au hile de l'ovaire où elles s'anastomosent (EL Omrani, 2001).

I.1.2.3. Morpho-histologie

Les ovaires sont recouverts à l'extérieur par une couche d'épithélium cubique simple appelé épithélium germinale qui constitue le péritoine viscéral enveloppant les ovaires. Sous cette couche, il existe une capsule de tissu conjonctif dense, l'albuginée. L'ovaire est divisé en un cortex externe et une médulla interne. Le corps de l'ovaire est formé de cellules fusiformes et de fines fibres de collagène dont l'ensemble constitue le stroma ovarien. Le cortex apparaît plus dense et granuleux en raison de la présence de nombreux follicules ovariens à divers stades de développement (Young et al., 2001).

I-2 Physiologie de la fonction ovarienne

I.2.1. Activité ovarienne

L'ovaire exerce une double fonction :

- Une fonction exocrine, comprenant les différentes étapes de la folliculogénèse qui contribuent à la maturation des cellules germinales et l'émission de l'ovocyte au cours du

cycle œstral sous contrôle de la FSH. L'activité ovarienne au cours du cycle comporte quatre phases : la phase menstruelle qui marque le début de chaque cycle, la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale.

- **Une fonction endocrine**, qui permet par la voie de la stéroïdogenèse de synthétiser les hormones œstrogènes et progestérone, indispensables à la folliculogenèse, sous le contrôle respectif de la FSH et de la LH (**Beaudeau et Durand, 2001**).

I.2.2. Folliculogenèse

Chez les mammifères, la femelle naît avec un nombre fini de follicules, constituant la réserve folliculaire. Cette réserve est réglée à la naissance et représente le potentiel reproductif ainsi que la durée de vie reproductive d'une femelle. Ces follicules sont d'abord formés pendant les derniers stades de la vie fœtale chez l'homme. (**Hannon et Flaws, 2015**)

Chacun des follicules contient un ovocyte ainsi qu'une cellule germinale femelle. De plus, on peut y observer des follicules post-ovulatoires de différents types appelés *corps jaunes*, *corpus albicans* et follicules *atrétiques*. (**Hannon et Flaws, 2015**)

I.2.2.1. Evolution folliculaire

La phase folliculaire, qui dure de 12 à 16 jours, est marquée par le recrutement d'un follicule primordial dont la maturation conduit à devenir un follicule ovulatoire. Ce processus de recrutement, contrôlé entre autres par l'AMH, se déroule sur plusieurs mois en passant du follicule primordial au stade follicule secondaire. Le follicule continue sa croissance jusqu'à l'ovulation ou involue par atresie. (**EL Omrani, 2011**)

I.2.2.2. Stades folliculaires

a. Follicule primordial : centré par l'ovocyte I, est entouré de quelques cellules folliculaires endothéliiformes. Habituellement localisé en périphérie de l'ovaire, il représente le stade folliculaire quiescent. L'ovocyte I, se trouve bloqué au stade diplotène de la prophase de sa première division méiotique par un polypeptide : l'OMI. (**Albert et al., 2015**)

Tableau I : Nombre de cellules germinales dans les ovaires avant, au moment et après la naissance chez la femme (Albert et al., 2015).

Stock folliculaire	Nombre
Ovaire fœtal	2 millions
A la naissance	1 million
A la puberté	0,4 million
Follicules ovulatoires	400

b. Follicule primaire : se caractérise par l'augmentation du volume de l'ovocyte et par l'agencement à la surface d'une couche régulière de cellules cubiques. C'est durant cette période que l'ovocyte synthétise et sécrète les glycoprotéines qui donneront naissance à la zone pellucide. Sur le plan physiologique, le follicule primaire est le témoin de la reprise d'activité de l'ovaire à la puberté. L'ovocyte I est toujours en prophase 1 et le noyau est à 2n chromosomes. (Albert et al., 2015)

c. Follicule secondaire : Il provient de l'évolution du follicule primaire sous l'effet de la FSH. Il montre une activité de divisions mitotiques intensives qui se manifeste par plusieurs couches de cellules de granulosa cubiques qui entourent, avec la zone pellucide, l'ovocyte I plus volumineux à 1n chromosome. Autour de la granulosa, les cellules de la thèque font leur apparition et possèdent alors des récepteurs à la LH et sont sécrétrices d'œstrogène. (Albert et al., 2015)

d. Follicule tertiaire ou cavitaire : Une cavité folliculaire ou antrum se forme, elle contient le liquide folliculaire qui repousse les cellules de la granulosa à la périphérie. L'ovocyte I se trouve suspendu dans la cavité par les cellules de la corona radiata. Le liquide folliculaire contient les œstrogènes sécrétés par les cellules de la granulosa et de la thèque interne. (Albert et al., 2015)

e. Follicule de De Graff : Il permettra l'expulsion de l'ovocyte à l'ovulation. Sur le plan physiologique, l'ovocyte subit une maturation de son noyau quelques heures avant l'ovulation par une reprise de la méiose et devient un ovocyte II à n chromosomes, libéré vers les trompes et l'utérus. La méiose est de nouveau arrêtée en métaphase II. Elle ne se poursuivra qu'au moment d'une éventuelle fécondation. (Albert et al., 2015)

f. Corps jaune : C'est une glande endocrine éphémère qui résulte de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque interne, phénomène initié quelques heures avant la rupture folliculaire. Les cellules de la granulosa, qui jusqu'alors sécrétaient surtout le 17β œstradiol, subissent une hypertrophie cellulaire aboutissant à des cellules lutéales et à la sécrétion de progestérone (Albert *et al.*, 2015)

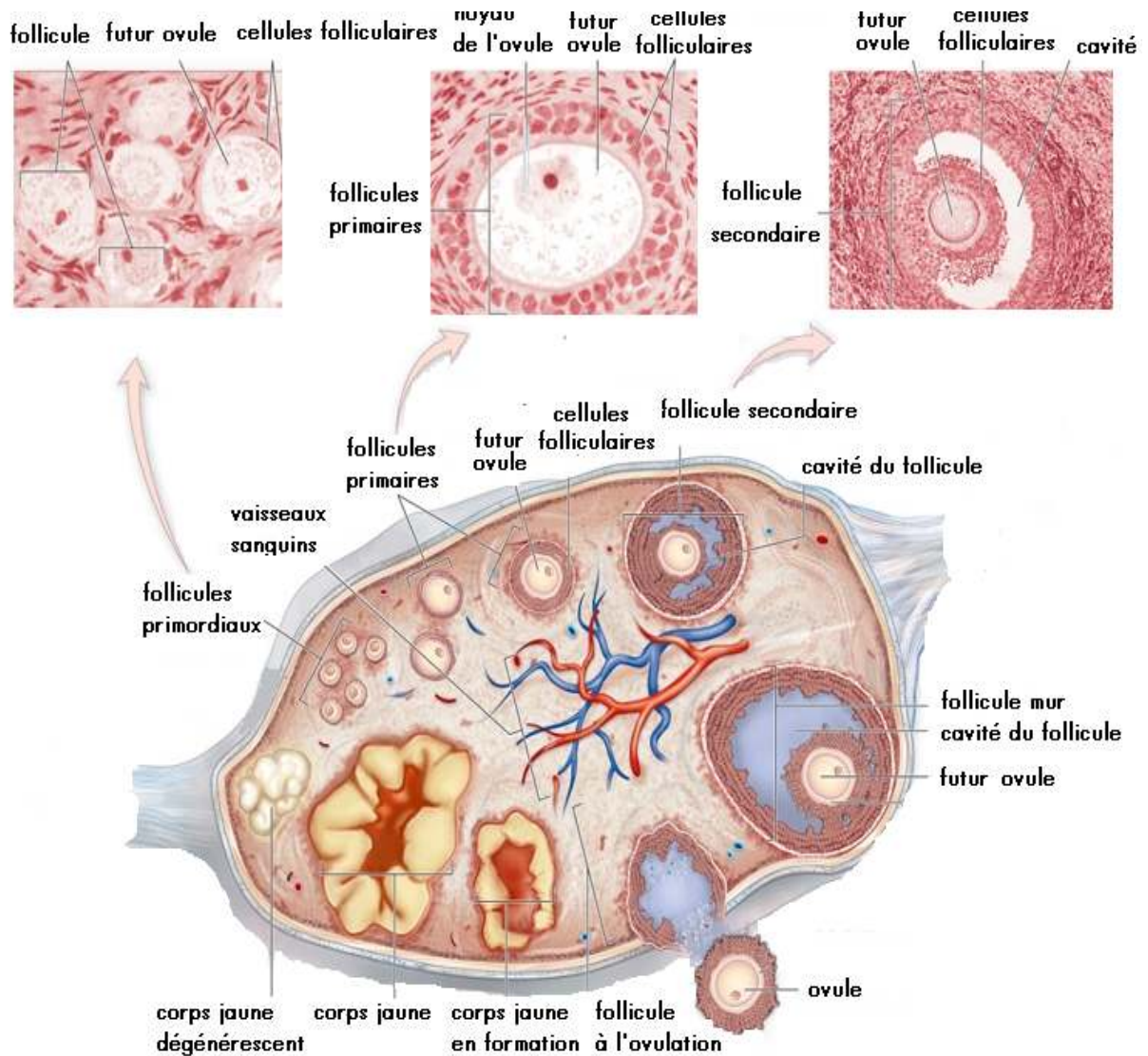


Figure 2 : Schéma de la folliculogénèse (Albert *et al.*, 2015).

I.2.3. Stéroïdogénèse ovarienne

Les différentes glandes endocrines (ovaires, cortico-surrénales, testicules) possèdent l'équipement enzymatique qui leur permet de synthétiser les hormones stéroïdiennes qui constituent une famille de molécules apolaires dérivées du cholestérol, le précurseur principal

de leur synthèse à partir de l'acétate (2C). Les cellules stéroïdogènes sont capables de synthétiser le cholestérol à partir de l'acétyl-coenzymeA (CoA) et le stocker dans les globules lipidiques (liposomes) sous forme estérifiée par l'ACAT (Albert *et al.*, 2015)

II.2.3.1. Biosynthèse des stéroïdes ovariens

Le follicule ovarien contient 2 types de cellules stéroïdogènes : les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa qui diffèrent par leur équipement enzymatique. Les cellules de la thèque peuvent assurer la conversion du cholestérol en progestérone et en androgène, principalement l'androstenedione et la testostérone. Les cellules de la granulosa qui sont dépourvues de cytochrome P-450-17 α importent les androgènes thécaux pour synthétiser les œstrogènes, l'œstrone (E1) et l'œstradiol (E2). (Thibault et Levasseur, 2001)

II.2.3.1.1. Les androgènes

Selon les espèces et les conditions physiologiques, la prégnénolone va subir une succession de réactions enzymatiques en empruntant soit la voie des stéroïdes $\Delta 5$ par l'action de 17 α -hydroxylase (P450 17 α) ou la voie $\Delta 4$ par l'enzyme 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) pour aboutir après plusieurs étapes à la synthèse des androgènes : déshydroépiandrostérone (DHEA), androstènediol, androstènedione et testostérone. (EL Omrani, 2011)

II.2.3.1.2. Biosynthèse des œstrogènes et de la progestérone

Les cellules de la granulosa qui sont dépourvues de cytochrome P-450-17 α , importent les androgènes thécaux par le réseau capillaire très dense, diffusant dans la couche la plus profonde de la granulosa pour y subir l'étape d'aromatation. Cette étape catalysée par l'action de l'enzyme P450 aromatasase transforme l'androstenedione et la testostérone respectivement en œstrogènes E1 et E2 à 18 carbones (C18). L'activité aromatasase est 700 fois plus importante dans la granulosa que dans la thèque interne. La production des œstrogènes au cours de la phase folliculaire du cycle œstral est stimulée par la FSH. Les œstrogènes sont responsables du développement des organes sexuels à la puberté et des caractères sexuels secondaires chez la femelle. (EL Omrani, 2011)

La progestérone est un stéroïde de 21 carbones sécrétée par le corps jaune, le placenta et par le follicule. Cette production a lieu pendant la phase lutéale du cycle œstral et durant la

gestation. Les principaux organes cibles de la progestérone sont l'utérus, le sein et le cerveau. **(Gayrard, 2007)**

Les œstrogènes et la progestérone agissent par un rétrocontrôle positif ou négatif sur l'hypothalamus et sur l'hypophyse en stimulant ou freinant la production et la sécrétion des gonadolibérines et les gonadotrophines. A forte dose, la progestérone inhibe la sécrétion de LH et potentialise l'effet inhibiteur des œstrogènes, prévenant ainsi l'ovulation. **(Ganong et Jobin, 2005)**

I.2.4. Régulation de la production des stéroïdes ovariens

I.2.4.1. La kisspeptine/GPR-54

La kisspeptine, ou méstastine est un neuropeptide codé par le gène KISS1 qui se lie aux récepteurs couplés aux protéines GGPR-54, ces derniers étant exprimés au niveau du placenta, l'hypophyse, le pancréas et la moelle épinière. **(Smith et al., 2004)**

Cette protéine jouerait un rôle dans le déclenchement de la puberté. Chez la femme, elle stimule la décharge de LH en phase pré-ovulatoire comme elle induit la sécrétion des gonadotrophines et la stimulation des neurones à GnRH qui expriment le GPR54. **(Smith et al., 2004)**

I.2.4.2. La GnRH

La GnRH appelée aussi LH-RH, est l'auteur principal de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. C'est un décapeptide hypothalamique qui joue un rôle incontestable dans le contrôle de la fonction de reproduction chez tous les mammifères. La sécrétion de GnRH est modulée par différents facteurs tels que la GnRH elle-même, les stéroïdes sexuels et d'autres facteurs hormonaux et environnementaux **(Kottler et Richard, 2008)**.

La sécrétion pulsatile de GnRH est due à quelques neurones spécialisés qui se développent à partir de l'épithélium olfactif, localisé dans l'hypothalamus **(Kottler et Richard, 2008)**. Ces neurones projettent leurs axones neurosécréteurs dans une région précise de l'hypothalamus, appelée éminence médiane, où ils libèrent la GnRH dans les vaisseaux portes qui relient l'hypothalamus à l'hypophyse. Une fois que la GnRH atteint l'adénohypophyse, elle se lie à des récepteurs spécifiques couplés aux protéines G exprimés par les cellules gonadotropes pour y stimuler la synthèse et la libération de LH et FSH. **(Sisk et Foster, 2004)**

II.2.4.3. Les gonadotrophines

La **FSH** est une hormone de la famille des gonadotrophines. Elle est sécrétée de manière pulsatile par l'anté-hypophyse sous le contrôle de la GnRH et des concentrations sanguines d'œstradiol et d'inhibine. Elle est composée d'une sous-unité FSH β spécifique responsable de son activité biologique et d'une sous-unité FSH α . Sa demi-vie plasmatique est de 120mn. Elle régule la transcription du gène aromatase (CYP19A1) dans les cellules de la granulosa, stimule la maturation des follicules cavitaires et la production d'œstrogènes (**Tostain et al., 2004**).

La **LH** est une hormone produite par les cellules gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. C'est une glycoprotéine comprenant deux sous-unités (α et β). Sa demi-vie plasmatique est de 60mn. Elle agit principalement sur la prolifération des cellules de la thèque, déclenche l'ovulation ainsi que la transformation du follicule rompu en corps jaune. La LH intervient donc dans la régulation de la stéroïdogénèse à deux niveaux :

- Transfert du cholestérol de la membrane externe vers la membrane interne de la mitochondrie faisant intervenir StAR dans un processus de régulation à court terme.
- Activité des systèmes enzymatiques du réticulum endoplasmique assurant la transformation de la prégnénolone pour une régulation à long terme (**Tostain et al., 2004**).

I.2.4.4. Rétrocontrôle des hormones ovariennes sur l'axe gonadotrope

Les œstrogènes, à taux faible (< 200 pg/ml) mais constant, inhibent l'hypothalamus et l'antéhypophyse. Il en résulte une diminution de la fréquence des pulses de GnRH ainsi qu'une diminution de la sécrétion de FSH et LH. Ce qu'on appelle le rétrocontrôle négatif (**Albert et al., 2015**).

Vers le 13^e jour du cycle, lorsque le taux d'œstrogène atteint une valeur suffisante dite valeur seuil (>200 pg/ml), le rétrocontrôle devient positif, c'est-à-dire que la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire aux hormones sexuelles s'inverse. La sécrétion de FSH et surtout de LH augmente considérablement et un pic de LH, provoque l'ovulation (**Albert et al., 2015**).

II-Physiopathologie de la fonction ovarienne

Le SOPK est découvert fortuitement dans 1% des cas, à l'occasion d'une consultation indépendante. Le motif de consultation est variable, il s'agit habituellement soit de l'infertilité (31%), soit de l'hyperandrogénie avec l'acné de l'hirsutisme (36%) qui en résultent, soit des troubles des règles (29%). Il est rare que les femmes consultent pour une obésité (environ 2% seulement) (**Bouchard, 2003**).

II.1. Le Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou syndrome décrit par Stein et Leventhal (1935), cité par SHELLY en 2003, est la cause majeure de l'infertilité anovulatoire qui affecte 5-10% des femmes en âge de procréer (**Shelly, 2003**). Il représente l'un des désordres endocriniens le plus commun de la femme jeune. Depuis la première description par Stein et Leventhal en 1935, ce syndrome a, au fil des années, été défini de différentes façons. En 1990, la *National Institute of Health* (NIH) a établi des critères de diagnostic de ce trouble, fondé sur la présence d'hyperandrogénie et oligoanovulation chronique (**Pasquali et Gambineri, 2006**).

II.1.1. Critères de diagnostic du SOPK

Actuellement, le diagnostic de SOPK repose sur les critères décrits en 2003 lors de la conférence de consensus de Rotterdam 3. Deux des trois critères retenus doivent être présents afin de poser le diagnostic :

1. Oligo et/ou Anovulation.
2. Hyperandrogénie clinique et/ou biologique (testostérone totale).
3. Critères échographiques : >12 follicules de 2 à 9 mm par ovaire ou volume ovarien >10ml

Le diagnostic de SOPK étant un diagnostic d'élimination, il est nécessaire d'exclure une autre étiologie d'anovulation (dysthyroïdie, hyperprolactinémie) ou une autre cause d'hyperandrogénie : hyperplasie des surrénales dans sa forme non classique (bloc partiel en 21 hydroxylase), syndrome de Cushing ou tumeur virilisante.

II.1.2. Aspect clinique

Dans le SOPK, des troubles du cycle sont classiquement mis en évidence : des cycles longs (> 35 jours), une oligospanioménorrhée (moins de 9 menstruations par an) ou une aménorrhée. Il existe parfois également une hyperandrogénie clinique. Elle se manifeste par différents symptômes : l'acné, la séborrhée, l'alopecie androgénique et principalement l'hirsutisme. Il s'agit d'un motif fréquent de consultation étant donné la gêne esthétique dont il peut être à l'origine (**Deugarte et al., 2006**) .

Cliniquement, cette hyperpilosité se situe dans les zones dites « androgénodépendante » : principalement au niveau du visage, du thorax, du dos, de la ligne blanche, des creux inguinaux, des faces internes et postérieures des cuisses. Le score de Ferriman et Gallwey **4** permet d'affirmer la présence d'un hirsutisme « pathologique » lorsqu'il est supérieur à 6. et de mesurer la sévérité de l'atteinte chez une patiente (**Deugarte et al., 2006**) (voir Figure 3)

En dehors des critères diagnostiques, il est également important de dépister les complications potentiellement associées au SOPK au cours de l'examen clinique. La mesure des données anthropométriques, taille et poids avec calcul de l'Indice de Masse Corporel (IMC) ainsi qu'une mesure du tour de taille, est indispensable pour rechercher un surpoids ou une obésité. La mise en évidence d'un acanthosis nigricans peut également orienter vers une insulino-résistance (IR) biologique. Un examen minutieux pourra aussi permettre d'exclure d'autres causes d'hyperandrogénie (Syndrome de Cushing) ou d'anovulation (palpation thyroïdienne et recherche d'une galactorrhée) (**Deugarte et al., 2006**).

II.1.3. Aspect biologique.

Une élévation modérée de la testostérone totale (< 1,2 ng/mL) est le critère le plus utilisé pour confirmer l'excès d'androgènes circulants chez les patientes SOPK. Néanmoins, il a été rapporté que le dosage de la testostérone libre (**Azziz et al., 2009**) ou l'utilisation du Free Testostérone Index 17 (FAI) [Rapport Testostérone totale/SHBG x100] étaient des marqueurs plus sensibles pour mettre en évidence une hyperandrogénie biologique (**Cussons et al., 2005**). L'absence de méthode de dosages reproductibles et fiables pour la testostérone libre limite

Cependant l'utilisation de ce paramètre. Le calcul du FAI est quant à lui rarement réalisé en pratique courante, même si il présente un intérêt pour le diagnostic biologique d'une hyperandrogénie (**Gonway et al., 2014**).

D'autres critères biologiques ne faisant pas partie des critères diagnostiques de Rotterdam peuvent classiquement être constatés chez les patientes SOPK.

- L'hypertonie de la Luteinizing Hormone (LH) est fréquemment mise en évidence, elle résulte d'une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pics de LH (**Waldstreicher et al.,1988**) et le ratio LH/FSH (Follicle Stimulating Hormone) est augmenté chez plus de 75 % des patientes SOPK(**Taylor et al.,1997**). Le dosage de la LH peut varier selon le moment du cycle, l'IMC de la patiente ou le kit de dosage utilisé, c'est pourquoi malgré sa valeur informative, son élévation n'est pas indispensable pour poser un diagnostic de SOPK (**Gonway et al.,2014**).

Plus récemment, des taux circulants d'AMH 2 à 4 fois plus élevés chez les patientes SOPK que dans les populations témoins ont été largement rapportés et étudiés (**Park et al.,2010**). Devant l'absence de consensus des experts sur un seuil de référence, l'hétérogénéité des méthodes de dosage utilisées dans les études, et l'absence de remboursement de ce dosage, cette mesure ne doit pas être réalisée en routine dans le cadre du diagnostic de SOPK.

a. L'hyperandrogénie

Deux hypothèses ont historiquement été proposées sans qu'il puisse exister à ce jour d'argument permettant d'élucider les mécanismes exacts à l'origine de l'hyperandrogénie rencontrée dans le SOPK.

La première hypothèse suggère qu'une hypersécrétion d'origine ovarienne de la synthèse et de la sécrétion des androgènes serait le facteur primitif de la physiopathologie du SOPK. Une activité accrue des promoteurs de gènes impliqués dans la biosynthèse des androgènes ou une stabilité exagérée des acides ribonucléiques (ARN) messagers codés par ces gènes entraîneraient une dysrégulation des cellules stéroïdiennes de la thèque interne (**Wickenheisser et al.,2005**).

La seconde hypothèse, « hypothèse neuroendocrine », décrit qu'une augmentation de la fréquence des pulses de Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) (**Waldstreicher et**

al.,1988) altérant ainsi la libération de la LH, est à l'origine de l'hyperandrogénie observée dans le SOPK. En effet, cet excès de LH entraîne une production excessive d'androgènes par les cellules de la thèque interne ovarienne. Néanmoins, l'origine de la modification de fréquence des pulses de GnRH n'est pas clairement établie : il pourrait s'agir d'une anomalie intrinsèque de libération de la GnRH ou bien d'une dysrégulation par absence de rétrocontrôle de la progestérone sur l'hypothalamus (*Ehrmann, 2005*).

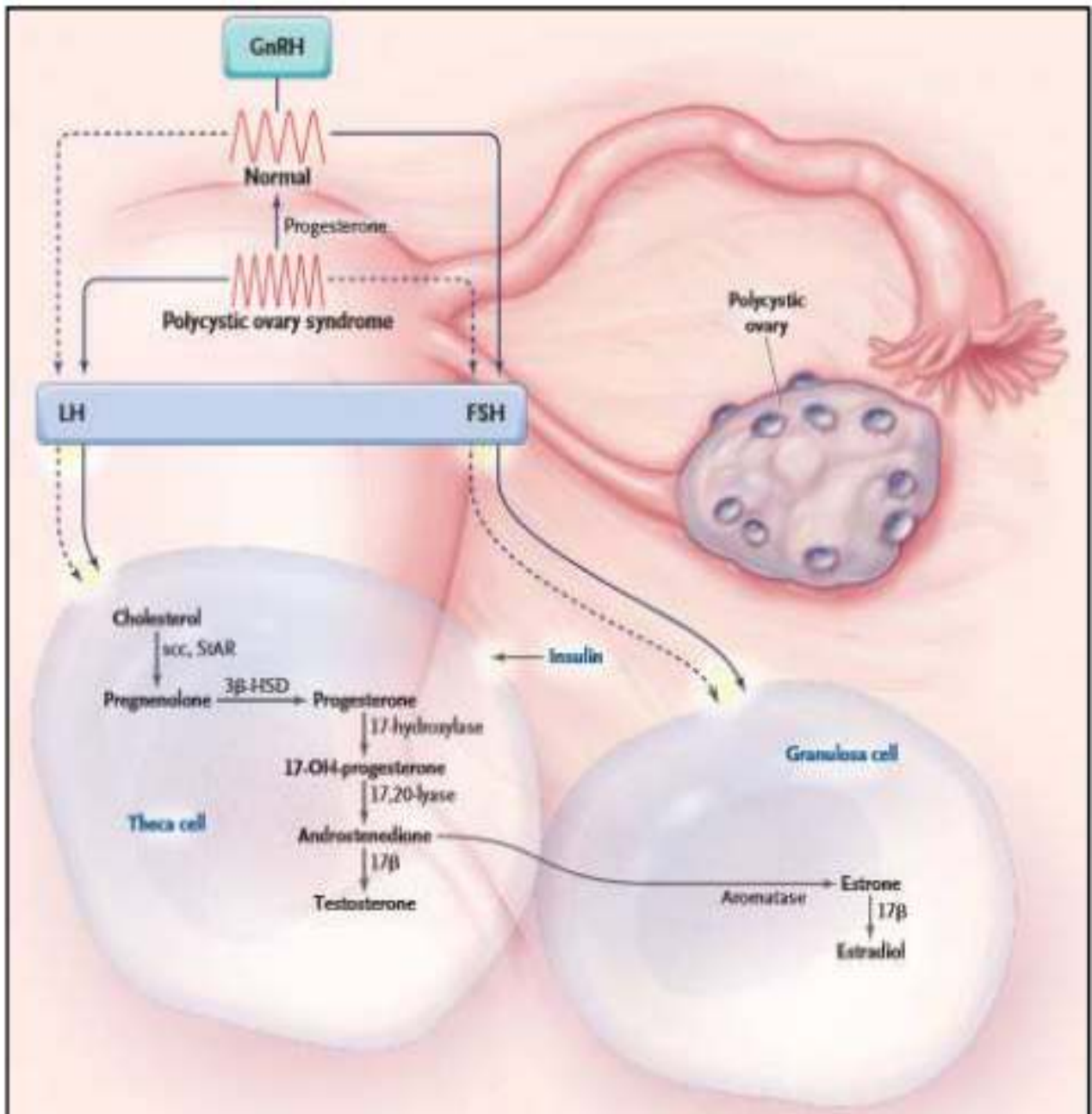


Figure 3 : L'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien dans le SOPK. Rôle de la progestérone et de l'insuline (*Nelson-Degrave et al., 2005*).

Quel que soit le *primum novens* de cette hyperandrogénie, différents mécanismes conduisant à un maintien ou un entretien de cette anomalie ont été décrits. Plusieurs études réalisées *in vivo* et *in vitro* suggèrent que les cellules de la thèque interne des patientes SOPK comparativement aux sujets sains convertissent de manière plus 20 importante les précurseurs des androgènes aboutissant à une production majorée d'androsténédione et donc de testostérone (Nelson-Degrave *et al.*, 2005) (voir Figure 3).

Sous l'influence de facteurs extraovariens (LH ou insuline), il existe également une majoration secondaire de cette hyperandrogénie par stimulation directe de la sécrétion des androgènes ovariens dans les cellules thécales. De plus, l'hyperinsulinémie favorise à différents niveaux l'existence d'un excès d'androgènes. L'insuline inhibe la synthèse hépatique de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), entraînant une augmentation de la fraction bioactive des androgènes circulants. Elle freine la biosynthèse hépatique d'Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP1), augmentant ainsi l'Insulin-Like Growth Factor (IGF) capable de stimuler directement la stéroïdogénèse ovarienne (Poretsky *et al.*, 1999). L'insuline posséderait également une action centrale par interaction avec les cellules gonadotropes antéhypophysaires pour stimuler la sécrétion de LH, créant un « cercle vicieux » entre l'unité hypothalamo-hypophysaire et l'ovaire polykystique (Anttila *et al.*, 1991).

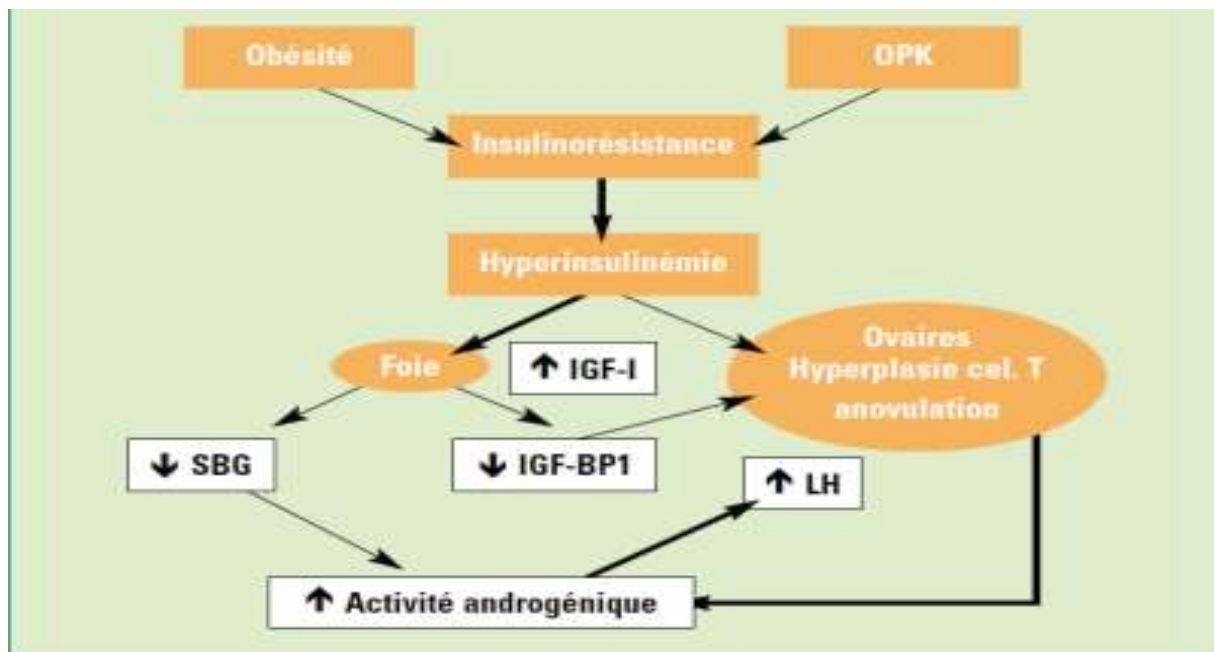


Figure 4 : Schéma reliant SOPK, obésité et insulino-résistance (Lopez *et al.*, 2004).

Lorsque les patientes SOPK réduisent leur hyperinsulinisme par des mesures hygiéno-diététiques ou des traitements médicamenteux, une diminution des taux circulants d'androgènes est observée confirmant une relation péjorative entre l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie (Norman *et al.*, 2004).

b. Les troubles du cycle

Dans le SOPK, ces troubles se résument en :

- Une oligoménorrhée persistante qui correspond à une diminution du volume et de la durée des règles. Comme la durée normale des règles varie entre 3 et 8 jours, elle devient persistante au-delà de 3 ans de règles. L'importance des pertes est en rapport avec l'épaisseur de la muqueuse utérine, elle-même liée au taux plasmatique d'œstrogènes. Lorsque ce taux est faible, les règles sont habituellement réduites à un saignement de très faible abondance, dit oligoménorrhéique (Torre et Fernandez, 2007)
- Les femmes ayant un SOPK ont des cycles longs, une raréfaction des règles dite spaniménorrhée, qui correspond à une absence d'écoulement menstruel pendant 3 mois (Torre et Fernandez, 2007)
- Plus rarement est observée une aménorrhée primaire qui correspond à l'absence d'écoulement menstruel chez l'adolescente au-delà de 16 ans (Torre et Fernandez, 2007)

c. Les troubles de la folliculogénèse

Il est en rapport avec deux phénomènes conduisant à une absence d'ovulation : un excès de follicules en croissance et un défaut de sélection du follicule dominant. Deux mécanismes sont évoqués pour expliquer l'excès de follicules en croissance dans l'ovaire des patientes SOPK. Le ralentissement de la cinétique de croissance folliculaire sous l'action des androgènes locaux (Maciel *et al.*, 2004) et l'existence d'une moindre activité apoptotique au niveau des cellules folliculaires (Webber *et al.*, 2007.), ce qui suggère une moindre entrée en atresie des follicules en croissance et donc une accumulation de ces derniers.

Par ailleurs, il a été mis en évidence un défaut de sélection du follicule dominant. En phase folliculaire, les cellules de la granulosa des patientes SOPK présentent une acquisition

précoce des récepteurs de la LH (**Jakimiuk et al.,2001**) probablement sous l'effet de médiateurs locaux tels que l'insuline et/ou les androgènes. Il en résulte une action précoce de la LH entraînant une lutéinisation prématurée des cellules de la granulosa (**Hillier, 1994**). Ainsi il existerait une stagnation de la croissance folliculaire aboutissant à un défaut de sélection du follicule dominant. Il a également été décrit un défaut d'action de la FSH (**Coffler et al.,2003**) nécessaire à la croissance folliculaire puis à la sélection du follicule dominant. L'absence d'élévation intercyclique des taux de FSH due à l'anovulation (taux de progestérone nulle) et l'excès de facteurs intraovariens comme l'AMH semblerait à l'origine de l'inhibition de l'action de la FSH (**Pigny et al.,2003**) (voire Figure 5).

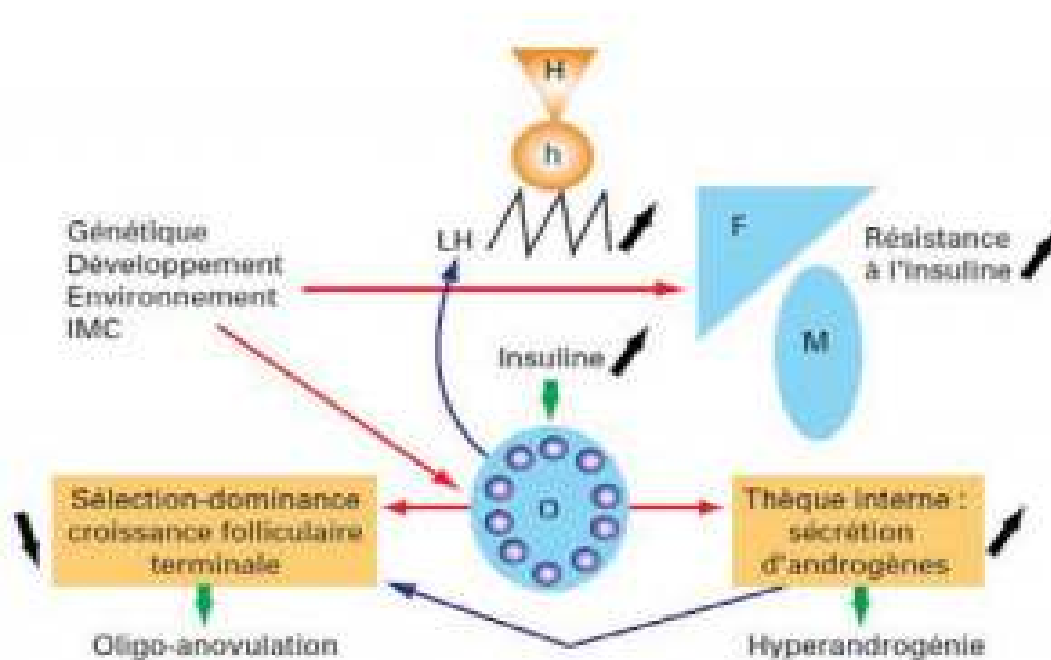


Figure 5 : Schéma physiopathologique du SOPK (**Young, 2007**).

d. Les gonadotrophines

Le signe typique du SOPK est l'augmentation du niveau de LH. Dans la forme typique SOPK de type I, le rapport LH/FSH est supérieur à 2, alors que la forme typique SOPK de type II présente les mêmes manifestations cliniques avec un rapport LH/FSH normal, mais avec une capsule ovarienne épaisse, la présence de microkystes intra ovariens et l'absence de kystes sous corticaux (**Hillier, 1994**).

L'intervention des gonadotrophines à deux niveaux :

- L'acquisition prématurée du récepteur LH par les cellules de la granulosa chez les patientes ayant un SOPK. Il s'ensuivrait une différenciation lutéale prématurée de ces cellules provoquant un arrêt de leur multiplication aboutissant ainsi à l'anovulation (**Hillier, 1994**).
- Dans toutes les anovulations eugonadotropes, dont le SOPK fait partie, l'absence d'ovulation et donc de la phase lutéale va empêcher l'élévation intercyclique des taux de FSH (**Almahbobi et al., 1996**) En outre dans le SOPK, il a été émis l'hypothèse d'un excès local d'inhibiteurs de l'action de la FSH tels que l'AMH et l'Insulin-like growth factor-binding protein 4 (IGFBP-4) (**Coffler et al., 2003**).

II.1.4.Aspect échographiques

Le consensus de Rotterdam en 2004 a fixé les critères échographiques ayant la meilleure sensibilité et spécificité pour le diagnostic de SOPK . Ainsi, il a été retenu une augmentation du volume ovarien (soit volume > 10 cm³ /ovaire) et/ou plus de 12 follicules antraux de 2 à 9 mm par ovaire (**Balen et al.,2003**). (voire. Figure 6).

La présence de ces critères sur un des deux ovaires suffit au diagnostic. Il est nécessaire de réaliser cette échographie en début de phase folliculaire afin de ne pas avoir un follicule dominant pouvant gêner l'exploration du reste du parenchyme ovarien et ainsi fausser le CFA. En pratique clinique, ces paramètres sont plus objectifs que la recherche d'une hypertrophie du stroma ou d'une couronne folliculaire périphérique, bien que ceux-ci soient classiquement mis en évidence lors de l'échographie pelvienne.



Figure 6:Aspect échographique d'ovaires polykystiques. Nombreux follicules antraux répartis en « couronne » et hypertrophie du stroma (**Young, 2007**).

II-4 Complications

II.4.1 À court terme

L'infertilité est une des complications évidente chez les patientes atteintes, du fait même de la définition du SOPK : présence d'une oligo/anovulation. Les études rapportent que 50 % des patients présentent une infertilité primaire et 25 % une infertilité secondaire (**Balen et al., 1995**).

Des troubles de l'ovulation et des altérations de la qualité ovocytaire, de la fonctionnalité du corps jaune (**Dumesic et Abbott, 2008**) et des modifications endométriales ont été mises en évidence dans les études in vivo et in vitro.

Les comorbidités associées au SOPK semblent également favoriser cette infertilité ; le syndrome métabolique et l'obésité ont en effet été associés à un sur-risque de fausse couche spontanée, une diminution des taux de grossesses et du nombre de naissances vivantes.

Les méta-analyses concernant le risque de complications obstétricales chez les patientes SOPK ont mis en évidence une prévalence augmentée d'hypertension artérielle (HTA) gravidique et de prééclampsie (**Qin et al, 2013**). Le risque absolu de diabète gestationnel est compris entre 6 et 15 % selon les études (**Palomba et al. 2015**). Concernant la prématurité, il semble exister un risque 2 à 3 fois plus important chez les patientes SOPK par rapport aux sujets contrôle (**Qin et al, 2013**).

L'ensemble de ces données est en faveur d'une surveillance obstétricale rapprochée pour ces patientes présentant des risques de grossesses compliquées.

II.4.2.À long terme

II.4.2.1.Risque métabolique

Chez les patientes SOPK, l'incidence du syndrome métabolique varie de 33 à 46 % selon les études. Il associe obésité androïde, dyslipidémie athérogène, HTA, insulino-résistance, état pro-inflammatoire et pro thrombotique, et est défini par la présence d'au moins 3 facteurs de risques cardiovasculaire (**NCEP ,2002**) :

- Hypertriglycéridémie 1,5 g/L.

- Taux bas de HDL-cholestérol ($< 0,5$ g/L chez la femme),
- HTA (Pression Artérielle Systolique > 130 ou une Pression Artérielle Diastolique 85 mmHg),
- Glycémie à jeun (GAJ) $> 1,10$ g/L,
- Obésité abdominale (androïde) : tour de taille > 88 cm chez la femme. La prévalence de l'obésité (IMC 30 kg/m²) est classiquement augmentée chez les SOPK même s'il existe une forte variabilité selon l'origine géographique des patientes (10 % en Italie vs 37 % 25 au Koweït). Indépendamment de l'IMC, les SOPK présentent plus fréquemment un excès de graisse viscérale qui est le facteur le plus négativement corrélé à l'insulinorésistance (**Palomba et al., 2015**).

II.4.2.2. L'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance

Chez les SOPK, notamment chez les patientes en surpoids ou obèses, un hyperinsulinisme et une IR sont fréquemment présents. Dans les phénotypes « complets » de SOPK (type 4 du paragraphe Phénotypes), l'hyperinsulinisme et l'IR sont plus marqués, indépendamment de l'IMC. La prévalence des patientes SOPK présentant une IR varie de 50 à 70 % selon les études, avec une moindre prévalence chez les patientes ayant des cycles réguliers (**Azziz et al., 2009**).

L'origine physiopathologique de cette IR n'a pas clairement été élucidée, néanmoins les mécanismes à l'origine de cette IR semblent différer de ceux rencontrés en cas d'obésité ou diabète de type 2 (DT2). Il a été notamment mis en évidence dans les études in vivo des anomalies de la signalisation de l'insuline en rapport avec une plus forte phosphorylation d'un résidu sérine de la sous unité E du récepteur à l'insuline, entraînant une anomalie du signal par défaut de l'activité tyrosine kinase (**Corbould et al., 2005**). Cette IR et l'hyperinsulinisme sont à l'origine d'un sur-risque d'intolérance au glucose (Risque Relatif RR x 2,5) et de DT2 (RR x 4) indépendamment de l'IMC. Ainsi, le SOPK apparaît comme un facteur de risque indépendant de survenue d'un DT2 (**Alberti et al., 2007**).

En dehors des risques de complication métabolique, cet IR aggrave le dysfonctionnement ovulatoire des patientes SOPK, par majoration de la production ovarienne d'androgènes et diminution de la synthèse hépatique de SHBG, conduisant à un excès d'androgènes libres

circulants (cf. Physiopathologie). Il existe ainsi un « cercle auto-entretenu » aggravant la fonction reproductrice de ces patientes (**Dunaif, 1997**).

II.4.2.3 Risque cardiovasculaire

Chez les patientes SOPK, des dysfonctions endothéliales ont été identifiées et sont à l'origine d'un excès d'athérome par rapport aux sujets contrôles du même âge (**Bajuk Studen et al, 2013**).

Ces anomalies de l'endothélium semblent plus marquées en présence d'une hyperandrogénie, d'une IR et d'une augmentation de l'IMC (**Kravariti et al, 2005**). L'HTA est également plus fréquemment présente chez les patientes SOPK et apparaît le plus souvent après plusieurs années d'évolution du SOPK.

Les modifications du profil lipidique, dyslipidémie prédominant sur les triglycérides associés à un HDL cholestérol bas, prédisposent également les patientes SOPK à une morbidité vasculaire. De plus, l'IR et l'hyperandrogénie potentialisent le climat athérogène du profil lipidique (**Valkenburg et al, 2008**).

Il a également été rapporté que l'hyperandrogénie est le facteur le plus associé à un risque cardiovasculaire chez les patientes SOPK (**Fauser et al, 2012**). Ces données sont en faveur d'une prise en charge globale métabolique et d'un contrôle du surpoids dès le plus jeune âge chez les patientes SOPK notamment en cas d'hyperandrogénie (**Fauser et al, 2012**).

II.4.2.4. Risque néoplasique

Depuis les années 40, une majoration du risque d'hyperplasie ou de carcinome endométrial chez les patientes SOPK a été mise en évidence et a été confirmée par une méta-analyse récente (**Barry et al., 2014**). Au cours des cycles anovulatoires, il n'y a pas de production de progestérone en phase lutéale par absence de corps jaune ; ainsi la croissance endométriale sous l'effet de l'estrone n'est pas suivie d'une différenciation du tissu endométrial, ce qui expliquerait ce sur-risque. La prise en charge des patientes SOPK en aménorrhée ou oligoménorrhée nécessite donc le déclenchement d'hémorragie de privation (**Fauser et al., 2012**) par un traitement reposant sur la prise de progestérone ou d'une contraception œstroprogestative afin de prévenir ce risque endométrial. Les données

concernant la survenue des cancers du sein ou ovariens sont faibles, mais ne sont pas en faveur d'une majoration du risque chez les SOPK (**Barry et al., 2014**).

II-1.2.Syndrome des ovaires polykystiques et reproduction

II-1.2.1 SOPK et infertilité

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

II-1.2.2 SOPK et fausses couches

La fréquence normale des fausses couches au premier trimestre est d'environ 10 à 15%.En cas de SOPK, cette fréquence pourrait être trois fois supérieure (**Jakubowicz et al., 2002**) mais la responsabilité de cette pathologie en tant que cause indépendante reste discutée (**Norman et al., 2004**).

D'autres mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer la grande fréquence des fausses couches dans la population de SOPK ont néanmoins été invoqués (**Patel et al., 2006**). En premier lieu, l'élévation des taux de LH (**Regan et al., 1990**) pourrait avoir un effet délétère puisque sa suppression par les analogues de la GnRH améliorerait grandement le taux de fausse couche. Un facteur thrombophilique connu pour être particulièrement élevé chez les patientes SOPK hyperinsuliniques, le plasminogène-activateur inhibiteur type 1, semble corrélé au risque de fausse couche (**Glueck et al., 1999**). L'hyperinsulinisme pourrait encore exercer un effet négatif en abaissant les taux de glicodélin et d'insulin growth factor binding protein-1 (IGFbp-1), deux protéines majeures de l'endomètre qui pourraient contribuer à la grande fréquence des fausses couches dans cette population (**Jakubowicz et al., 2004**).

II-1.2.3 SOPK et complication obstétricales

Une méta-analyse récente sur une quinzaine d'études et 720 SOPK soulignent le taux élevé de complications obstétricales, tant par diabète gestationnel que par hypertension artérielle gravidique, prééclampsie et prématurité. En conséquence, leurs enfants nécessitent plus de

soins néonatalogiques, leur mortalité périnéale est plus élevée, indépendamment des complications liées aux grossesses multiples (**Boomsma et al., 2006**).

II-1.3. Traitement du syndrome des ovaires polykystiques

II-1.3.1. Sans désir d'enfant

A envisager au long ou très long cours dans une affection chronique. Sont ciblés par le traitement l'hyperandrogénie et ses signes cutanés, ainsi que l'insulinorésistance et ses conséquences métaboliques. Les patientes présentant un SOPK sont souvent diagnostiquées à la fin de l'adolescence ou à l'âge de jeune adulte. Cette caractéristique constitue peut-être une opportunité à saisir pour les sensibiliser très tôt aux aspects métaboliques de leur maladie.

Les recommandations retenues pour la prise en charge précoce des complications métaboliques associées au SOPK sont basées sur des adaptations corrigées avec un aspect strict des règles d'hygiène diététique : contrôle pondéral, changement dans les habitudes alimentaires et promotion de l'activité physique (**Bui et al., 2012**).

Sur le plan clinique, un antidiabétique oral doit être introduit, la métformine qui devrait être privilégiée. De la plupart des études publiées confirment que ce médicament améliore la sensibilité à l'insuline et diminue l'hyperinsulinémie dans le SOPK de manière similaire à ce qui est connu pour les patients diabétiques de type 2. De plus, la réduction de l'insulinémie s'accompagne de changements hormonaux : augmentation de la SHBG, diminution des taux circulants de LH et de l'hyperandrogénisme, avec souvent une amélioration de l'ovulation (**Pluder et al., 2009**).

Enfin, les différents autres facteurs de risques cardiovasculaires doivent également être pris en charge de manière spécifique (**Pluder et al., 2009**).

II-1.3.2 Avec désir d'enfant

II-1.3.2.1. Traitement à visée endocrino-métabolique

II-1.3.2.1.1 Amaigrissement.

Dans l'étude de Clarke, la motivation de la patiente qui accepte la prise en charge médicale de l'équipe (modifications des habitudes alimentaires, exercice physique régulier,

encadrement par un médecin de la fertilité, un psychiatre, une diététicienne) semble déterminante sur l'efficacité en termes de grossesses. Un amaigrissement d'environ 5 % du poids initial permet d'améliorer le taux d'ovulation (Clarck *et al.*, 1995).

II-1.3.2.1.2 Insulinosensibilisateurs.

Le freinage de l'hyperinsulinémie peut être obtenu, dans l'échec de l'amaigrissement, par plusieurs types de molécules, utilisées avec une efficacité équivalente : diazoxide, metformine, thiazolidinedione, D-chiro-inositol. La metformine est actuellement la plus accessible à la prescription. D'administration orale, elle est antihyperglycémique, sans provoquer d'hypoglycémie. Elle améliore la sensibilité insulinique hépatique et périphérique. La prise de metformine, 1 500 mg par jour pendant 3 à 6 mois, restaure un cycle ovulatoire dans 60 % des cas (Costello *et Eden*, 2003).

II-1.3.2.1.3 Freinage de l'hyperandrogénie

a. Freinage surrénalien

L'association de dexaméthasone peut, selon les études, améliorer l'efficacité du clomifène si le taux de SDHA est initialement élevé (Daly *et al.*, 1984), ou indépendamment du taux initial de SDHA (Azziz *et al.*, 1999).

b. Freinage de LH

Le risque élevé de fausses-couches précoces dans l'OPK, corrélé à un taux élevé de LH, a incité plusieurs auteurs à freiner cet excès. Les analogues de la GnRH ont été prescrits en association avec les gonadostimulines. Leur administration dans ce contexte de freinage central assure un recrutement multifolliculaire assorti de son risque d'hyperstimulation endocrine et exocrine et le taux de grossesse est faible (Fleming *et al.*, 1985).

II-1.3.2.2. Stimulations ovariennes

II-1.3.2.2.1 Le clomifène.

Le citrate de clomifène est utilisé à titre d'agent de déclenchement de l'ovulation de première intention depuis plus de 40 ans (Kafy *et Tulandi*, 2006). Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques qui stimule la production et la sécrétion endogènes de

FSH en interrompant la rétroaction œstrogénique au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse. La posologie de départ de citrate de clomifène est de 50 mg par jour pendant cinq jours, débutant entre le 2^e et le 5^e jour des règles (**Wu et Winkel, 1989**).

II-1.3.2.2 Les gonadostimulines.

C'est dans l'échec du clomifène que se fait le recours aux gonadostimulines, qui représentent un risque d'hyperstimulation endocrine et exocrine. La prescription de FSH n'est plus celle des protocoles dits conventionnels (150 UI par jour contrôlées à 4 ou 5 jours), mais celle des protocoles « basses posologies » par opposition aux précédents : 75 UI par jour contrôlées à 7 ou 10 jours (**Buvat et al., 1989**). Cette modification d'administration de la FSH tente de se rapprocher du profil de sécrétion physiologique et intègre les caractéristiques pharmacologiques de ces produits, morphostimulants, avec des effets observables sur la croissance folliculaire 4 jours après leur administration. Ces protocoles basses posologies réduisent le taux d'hyperstimulation et de grossesses multiples. L'efficacité attendue est de 70 % de cycles ovulatoires, dont 77 % sont monofolliculaires, 48 % de grossesses, dont 6 % sont multiples (**White et al., 1996**).

II-1.3.2.3 Multiperforation ovarienne : la technique du *drilling* ovarien, réalisable classiquement par laparotomie. On immobilise l'ovaire pour pratiquer 6 à 12 ouvertures de 3 mm de diamètre et de 4 à 5 mm de profondeur, à travers le cortex ovarien, grâce à une énergie électrique ou au laser. La procédure s'achève par un lavage péritonéal important pour prévenir les adhérences. (**Farquhar et al., 2002**).

II-1.3.2.4 Résection cunéiforme : La résection cunéiforme ovarienne chirurgicale par laparotomie ouverte a été l'une des premières interventions visant l'anovulation attribuable au SOPK. On estimait alors qu'elle déclenchait l'ovulation en diminuant la teneur ovarienne et réduisait ainsi la production d'androgènes (**Stein et al., 1939**).

II-1.3.2.5 Fécondation in vitro : En cas d'échec des traitements précédents, ou si l'infertilité féminine liée au SOPK s'associe avec une stérilité masculine, le recours à la fécondation in vitro est indiqué. Celle-ci peut être pratiquée de manière conventionnelle (en prélevant les ovocytes matures) ou en effectuant les ultimes étapes de la maturation ovocytaire in vitro (251). La prescription d'insulinosensibilisateurs améliorerait le résultat final (**Stadtmauer et al., 2001**).

I. Population d'étude

Notre étude a porté sur une population de 70 femmes ayant le syndrome des ovaires polykystiques comme groupe d'étude suivis dans le service de gynécologie et d'endocrinologie de l'hôpital de Beni Messous ISSAD Hassani et ce pendant une durée allant de mai à juillet 2017. Le recrutement des patientes a été effectué au moment de la consultation de gynécologie qui avait lieu chaque dimanche.

Le travail réalisé comporte deux parties :

I.1 Étude rétrospective sur 3ans (allant de Janvier 2014 jusqu'à Janvier 2017). Cette étude est basée sur le recueil des données sur dossiers du bilan hormonal ovulatoire (préopératoire et poste opératoire s'il y a chirurgie) complet avec, dosage de LH, FSH, œstradiol, testostérone totale, SDHEA, 17-OHP, l'insulinémie et progestérone. De plus, un bilan radiologique avec échographe a été effectué afin de déterminer les volumes des kystes.

I.2 Étude prospective (allant de mai 2017 jusqu'à juillet 2017). nous avons procédé à un interrogatoire (anamnèse) dont lequel nous avons précisé l'identité de chaque patiente et les motifs de consultation ou d'hospitalisation ; les signes fonctionnels tels que trouble du cycle, hyperandrogénie, aménorrhée, oligo-aménorrhée, infertilité, obésité. Les patientes portant sur la présence de trouble hormonale et/ou métaboliques (insulinémie).

Nous avons procédé à la sélection des cas de patientes éligibles à notre étude, en adoptant les critères suivant :

I.2.1 Critères de recrutement des patientes avec SOPK

a. Critères d'inclusion

- Les patientes âgées de 20 à 40 ans toujours en activité génitale (non ménopausées) ;
- Les adolescentes présentant des cycles menstruels d'au moins deux années ;
- Les patientes présentant un SOPK défini par les critères de Rotterdam (2003) pour lesquels toute une série de paramètres métaboliques, androgéniques et folliculaires ont été relevées (Tarlantzis, Rebar *et al.*, 2012). Le diagnostic SOPK est positif si les femmes présentent les critères suivants :
 - Une oligo-anovulation ou anovulation (en pratique oligo-ménorrhée ou aménorrhée).

- Des taux élevés d'androgènes circulants (hyperandrogénie biologique) et/ou des manifestations cliniques d'excès d'androgènes avec une augmentation de leurs taux (testostérone, androstènedione et SDHEA) et un rapport LH/FSH supérieur à 2 ne font pas partie de la définition, cependant ils sont présents dans 60 à 80% des cas. (Abbara, 2015)
- Ovaires polykystiques à l'échographie (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm) sur au moins un des deux ovaires et une augmentation de la taille du follicule ovarien au-dessus de 10 cm³.

b. Critères d'exclusion

Les femmes présentant d'autres causes d'hyperandrogénie doivent être exclues, tels que l'acromégalie, le syndrome de CUSHING, le déficit partiel en 21-hydroxylase, l'hyperprolactinémie, l'hyper et l'hypothyroïdie, les tumeurs virilisantes ovariennes ou surrénaliennes, l'état de grossesse et la prise de médicaments tels que la pilule, les antiandrogènes, les corticoïdes, les antidiabétiques, les antiépileptiques, la cyclosporine depuis moins de trois mois.

c. Fiche de synthèse

Au cours de la consultation, nous avons procédé au recueil d'informations par le biais d'une fiche de synthèse afin d'explorer l'historique des patientes, dans ce dernier figurent des renseignements utiles pouvant aider à suspecter un SOPK (Annexe 4)

Cette fiche inclut les renseignements du questionnaire ainsi que le bilan clinique (biologique et hormonal) des patientes.

I.3-Matériel

L'équipement utilisé dans notre étude est représenté en annexe 2.

I.3.1 Données cliniques

a. Données anthropométriques

Elles concernent la prise du poids mesuré à l'aide d'un pèse personne, de la taille et du tour de taille (TT) mesurés à l'aide d'un mètre ruban gradué en centimètre ainsi que le rapport RTH=tour de taille/ tour des hanches. L'indice de masse corporel (IMC) ou body mass index (BMI) est calculé selon la formule :

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{poids (en kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

I.3.2. Le bilan biologique et hormonal

I.3.2.1. Bilan biologique

Il comprend la lipidémie (CT, TG, HDL-C et LDL-C) et la glycémie estimée avant et après le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO, ainsi que la SHBG, l'acide urique et la CRP. Un prélèvement est effectué sur tube à héparine pour le dosage de la glycémie à jeun, de la lipidémie, de l'acide urique ainsi que la SHBG. Un autre prélèvement sur tube secs est réalisé pour le dosage de la CRP. Puis un test à l'HGPO est pratiqué après ingestion orale de 75g de glucose soit 250ml de sérum glucosé à 30% à boire en 5mn. Durant les 2 heures d'attente, la patiente ne doit ni fumer, ni boire, ni manger, ni trop bouger.

I.3.2.2. Bilan hormonal

Un prélèvement a été effectué sur tube sec pour le dosage de la FSH, LH, œstradiol, testostérone totale, SDHEA, 17-OHP, l'insulinémie et progestérone (entre J21 et J23 des règles).

II. Méthodes

II.1. Données anthropométriques

- La pesée (en tenue légère) est réalisée à l'aide d'une balance manuelle de type PECA.
- La mesure de la taille (sans chaussures) est effectuée à l'aide d'une toise en cm.
- Le tour de taille (en cm) est relevé sur la patiente, debout dévêtue, après repérage des crêtes iliaques antéro supérieures et dernières côtes, en plaçant le mètre ruban à l'horizontal à mi-distance entre ces deux repères.
- Le tour de hanches (en cm) est mesuré à l'aide d'un mètre ruban placé sur le diamètre des hanches le plus grand.

Remarque :

Selon l'OMS, la patiente est considérée obèse pour un TT supérieur à 88cm et un RTH supérieur à 0,85, les classes sont :

Tableau II: Classes définissant la corpulence de l'individu (OMS, 2007)

IMC (kg/m ²)	< 18,5	18,5 – 24,9	25,0 – 29,9	30,0 – 34,9	35,0 – 39,9	≥ 40
Classification	Maigreur	Normal	Surpoids	Obésité modérée classe I	Obésité sévère classe II	Obésité morbide classe III

II.2. Dosages biologiques

II.2.1. Prélèvement sanguin et conservation

Il est effectué en prenant la précaution d'utiliser des gants à usage unique afin d'éviter le contact direct avec le sang. Toutes les patientes ont été prélevées en phase folliculaire (entre le 3^e et le 5^e jour du cycle) entre 8h et 9h du matin, après 12h de jeun. Trois jours avant le prélèvement, le régime alimentaire doit être libre, comprenant un apport en glucides d'au moins 300 gr/jour et la patiente doit avoir une activité physique normale.

Les prélèvements effectués dans une durée de plus de 24h avant le dosage, ont été divisés en aliquotes et ont été conservés et congelés à -20°C et seront décongelés juste avant l'utilisation. Pour certaines patientes chez qui le dosage a été effectué dans les 24h qui suivent le prélèvement, les échantillons ont été conservés à 2-8°C.

II.3. Dosages hormonaux

L'estimation des niveaux plasmatiques des différentes hormones est réalisé par des dosages radio-immunologiques (RIA) des trousse kit immunotech et CIS utilisant ces hormones marquées à l'isotope ¹²⁵I comme traceur.

a. Principe du dosage RIA

La technique RIA est basée sur une réaction de compétition entre l'hormone (H) présente dans l'échantillon plasmatique ou de la gamme étalon (hormone froide non marquée) avec l'hormone marquée ¹²⁵I (H*) pour se fixer sur l'anticorps (Ac) adsorbé à la paroi du tube de dosage. Au cours de l'incubation, plus la fraction de radioactivité fixée à l'Ac est importante, plus faible sera la concentration de l'hormone froide ou de l'échantillon présente dans le tube.

Le rapport entre la radioactivité lié à l'Ac / radioactivité totale induite (B/Bo) en fonction des concentrations connues de la gamme étalon, permet d'établir la courbe correspondante et d'extrapoler les concentrations de l'hormone dans l'échantillon biologique. La radioactivité est lue en coups par minute (cpm) sur un compteur γ de type WALLAC 1470 WIZARD (Mehaoudi et Oussekhri, 2012)

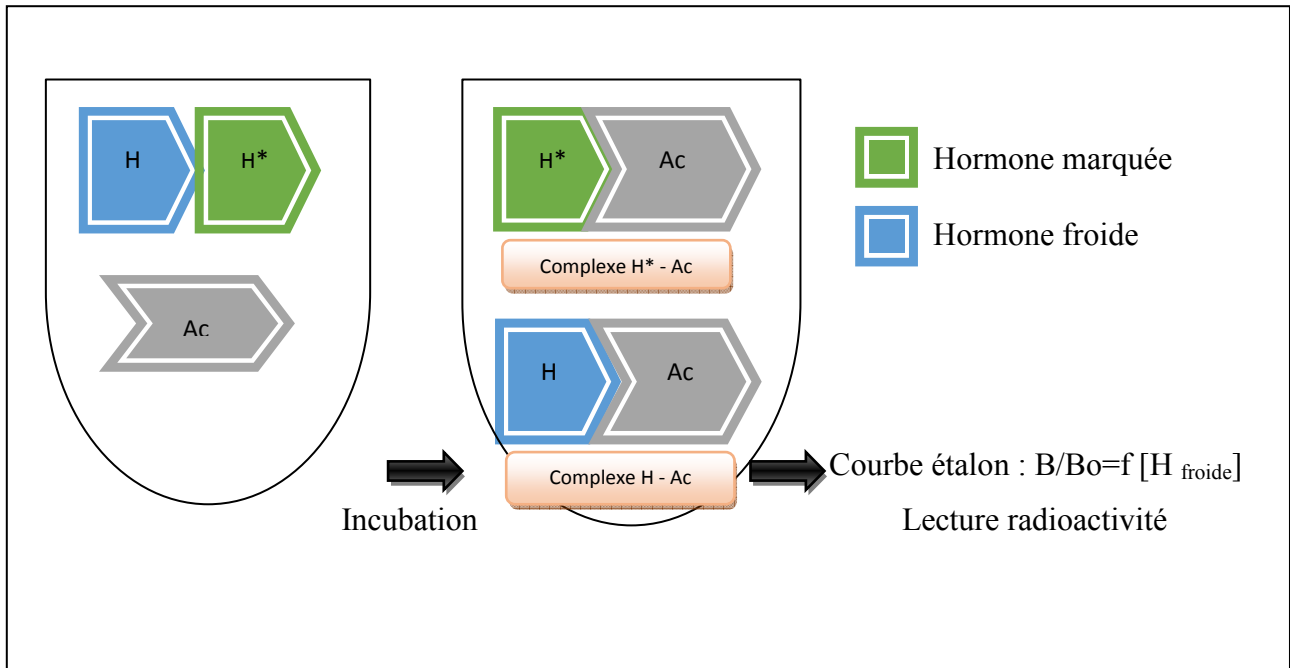


Figure 7: Schéma du principe de dosage RIA

b. Mode opératoire

Les volumes adéquats des échantillons plasmatiques ou de la gamme étalon sont répartis dans les tubes de dosage. L'hormone traceur marquée à ^{125}I est additionnée. La réaction radio immunologique est favorisée par une agitation horizontale tout le long de l'incubation.

II.3.1 Dosage de La LH et FSH

a-Mode Opératoire

Nous avons pris 100 μl des sérums des différents patients que nous avons mis dans des tubes numéroté, revêtus et étiquetés. Nous avons ensuite introduit 200 μl de diluant de dosage dans chaque tube et incubé pendant 45mn à 37 ° C.

Nous avons transvasé le contenu des tubes dans d'autres tubes afin de laver les 1ers tubes par les procédures suivantes :

- Pipeter 1 ml de la solution de lavage dilué dans chaque tube.

- Secouez la grille de tube à essai vigoureusement pendant environ 5 secondes.
- Vider la solution de lavage dans les tubes, soit par décantation ou aspiration.

Nous avons, par la suite, pipeté 300µl de l'Anticorps anti-FSH¹²⁵I et/ou Anticorps anti-LH¹²⁵I dans chacun des tube précédemment laver (les premiers tubes) puis les incuber pendant 45mn à 37°C. Nous avons procédé à deux lavages des tubes selon la procédure précédente. Enfin, procéder au comptage des tubes lavés dans un compteur « Automatic Gamma Counter 2470 » calibré pour ¹²⁵I.

II.3.2 Dosage de la testostérone

a-Principe

Trousse de dosage radio-immunologique pour la mesure quantitative de la testostérone dans le sérum humain

b-Mode Opérateur

- Identifier les recouverts fournis dans la trousse en double pour chaque calibrateur ,échantillon ,contrôle .pour la détermination de l'activité totale ,identifier 2 tubes non recouverts.
- Agiter au vortex brièvement les calibrateur, les échantillons et les contrôles . Puis distribuer 50 µL de chacun d eux dans leur tubes respectifs .
- Distribuer 0.5ml de testostérone marquée à ¹²⁵I dans chaque tube y compris les tubes sans anticorps pour la détermination de l'activité totale.
- Agiter gentiment le portoir de tube pour libérer toute bull d'aire emprisonnée
- Incuber pendant 3 heures à 37°C
- Aspirer le contenu de chaque tube (à l'exception de tubes utilisée pour aspirer le liquide des tubes atteint le fond de chacun deux pour éliminer toute trace de liquide.
- Laver les tubes avec 3ml de solution de lavage et aspirer .
- Laisser les tubes droits pendant 2 minutes et aspirer le reste de liquide .
- Placer les tubes dans un compteur gamma pendant 60 secondes pour quantifier la radioactivité.

II.3.3 Dosage de la Progestérone

b-Principe

Trousse de dosage radio-immunologique pour la mesure quantitative de la progestérone (PROG) dans le sérum humain

a-Mode Opérateur

Une quantité fixe de progestérone marquée à ^{125}I est en compétition avec la progestérone à mesurer et présente dans l'échantillon ou dans le calibrateur pour une quantité fixe d'anticorps immobilisés sur les parois du tube en polystyrène. Aucune extraction ni chromatographie n'est requise. Après 2 heures d'incubation à 37°C dans un bain-marie, le liquide est aspiré pour terminer la réaction de compétition.

Les tubes sont lavés avec 3ml de solution de lavage et aspirés à nouveau. Une courbe de calibration est réalisée et la concentration en progestérone des échantillons est déterminée par interpolation de la dose sur la courbe de calibration.

Tableau III: Récapitulatif du protocole opérationnel des dosages RIA des 4 hormones.

	Volume échantillon (μL)	Volume traceur (μL)	Temps et température d'incubation	Normes
Testostérone totale	50	500	1h au bain marie à 37°C	0,3-3 nmol/l
FSH	0,1ml	0,3ml	45min à 37°C	3-8 mU/ml
LH	100	300	45min à 37°C	1-7 mU/ml
Progestérone	50	500	2h à $18-25^\circ\text{C}$	2,5-29 ng/ml

Dans chaque série de dosage, deux tubes supplémentaires sont introduits et servent à évaluer la radioactivité totale (tubes totaux) en cpm.

IV- Etude anatomopathologique**IV. 1 La technique histochimique**

Les prélèvements adressés au service d'anatomopathologie du Benimessous sont accompagnés d'une fiche comportant les renseignements cliniques et personnels du patient à savoir le nom, prénom, l'âge, le sexe et les antécédents. Chaque patiente se voit attribué un numéro de dossier noté comme suit : D/N° de dossier /Mois/année.

IV. 1.1 Fixation :

Les prélèvements doivent impérativement être fixés dans du formol pur (36%). Le formaldéhyde ou formol est un gaz incolore et inflammable, utilisé le plus souvent sous forme de solution tamponnée en histopathologie. C'est un agent fixateur dit pontant puisqu'il va

former des ponts méthylénique entre les chaînes protéiques entraînant la formation d'un gel permettant la stabilisation de la structure tissulaire.

Le but de la fixation est de

- Eviter l'autolyse en bloquant les enzymes endogènes responsables de la destruction des cellules et empêcher la putréfaction ;
- Maintenir les structures cellulaires et tissulaires dans un état le plus proche possible de l'état physiologique ;
- Préserver la réactivité des cellules pour une étude immuno-histochimique ;
- Préparer l'inclusion en paraffine.

Les facteurs influençant l'étape de fixation sont d'une part le temps puisque la fixation doit se faire dans les plus brefs délais et doit durer au minimum 24 heures pour les petits fragments et 48 heures pour les plus grandes pièces. D'autre part, la quantité du fixateur doit être suffisante c'est à-dire dix fois le volume du prélèvement pour s'assurer de sa bonne pénétration dans le tissu.

IV.1.2 Examen macroscopique :

Le prélèvement est soumis ensuite à un examen microscopique qui constitue la première étape à réaliser dans l'étude histopathologique.

Tout d'abord les fragments sont dénombrés, orientés, mesurés et leur aspect externe est décrit ; cela dans le but de localiser et d'observer la lésion, évaluer son étendue et éventuellement déterminer sa nature. Les fragments sont déposés dans des cassettes, perforées en plastique, spécifiques selon la nature du prélèvement : biopsie ou pièces d'exérèse préalablement disséquées pour obtenir un échantillonnage le plus représentatif de la lésion. Ces cassettes comportent le numéro de dossier du patient et sont directement placées dans du formol pur avant leur passage dans l'appareil à circulation.

IV.1.3- La circulation :

Cette dernière peut se faire manuellement ou à l'aide d'un automate et a pour but le remplacement de l'eau présente dans le tissu par la paraffine afin faciliter la découpe. Cette opération est effectuée en trois étapes :

IV.1.3.1- Déshydratation :

Elle consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient. Idéalement, l'agent déshydratant doit être miscible à l'eau et à la paraffine. Les prélèvements sont placés dans trois bains successifs d'éthanol de degrés croissant : 70°, 95° et 100° (2h chacun).

IV.1.3.2- Eclaircissement :

C'est une étape permettant le remplacement de l'éthanol présent dans les tissus par un solvant de la paraffine. Le principal agent éclaircissant utilisé en histopathologie est le xylène. Il est à la fois miscible à la paraffine et à l'agent déshydratant. A mesure que le solvant remplace l'agent déshydratant, le tissu devient transparent. L'éclaircissement est réalisé dans trois bains de xylène (2h chacun).

IV.1.3.3- Imprégnation :

Elle consiste en le remplacement du xylène présent dans les cellules par la paraffine liquide. Les prélèvements sont placés successivement dans trois bains de paraffine en fusion à 60° afin de s'assurer de l'imprégnation totale du tissu.

A la fin de la circulation qui dure 24 heures, les prélèvements se trouvent dans un panier plongé dans de la paraffine chaude, ils sont récupérés et introduits au niveau de la station d'enrobage.

IV.1.4- Enrobage :

Ce dernier consiste à former des blocs de paraffines. Pour se faire, les cassettes sont ouvertes, les couvercles jetés, le fragment est ensuite récupéré et placé dans un moule adapté à sa taille. Celui-ci est recouvert d'une petite quantité de paraffine, il est important de bien orienter le fragment et veiller à son adhérence. Le moule est placé sur une plaque refroidissante.

La cassette est déposée sur le moule, de la paraffine est coulée extemporanément sur cette dernière afin de s'assurer de l'homogénéité du bloc pour une découpe de qualité.

Les moules sont placés sur une plaque refroidissante pour figer la paraffine. Une fois que cette dernière durcit les blocs sont démoulés.

IV.1.5- La microtomie :

Une fois les blocs refroidi sur la plaque réfrigérante de la station d'enrobage, la découpe peut être réalisée. A l'aide d'un microtome, des coupes de 4µm d'épaisseur sous forme de ruban sont réalisées. Cette épaisseur permet aux rayons lumineux du microscope de traverser la préparation et d'éviter la superposition tissulaire.

Les rubans sont placés dans un bain marie à 37° pour détendre la paraffine. Une lame est ensuite plongée perpendiculairement au fragment pour faciliter son adhésion puis cette dernière est déposée sur une plaque chauffante pour faire fondre la paraffine et éliminer les résidus d'eau.

Il faut cependant rester vigilant quant à la retranscription du bon numéro de bloc sur la lame qui lui correspond.

IV.1.6- La coloration :

IV.1.6.1- Etuvage des lames

Toutes les lames sont déposées dans l'étuve à 40°C pendant 24 heures, pour une meilleure adhérence du tissu. Cette étape est dite séchage, elle permet d'éliminer la fine couche d'eau qui se dépose entre la lame et le tissu. Pour mettre en évidence les lésions tissulaires, différents types de colorant peuvent être utilisés.

Il existe des colorations dites spécifiques, comme la coloration au bleu Alcain ou encore au Giemsa, et d'autres dites usuelles ou de routine comme l'hématoxyline-éosine (H-E).

IV.1.6.2- Déparaffinage

Pour cela, il est nécessaire de préparer le tissu. Tout d'abord les lames doivent être plongées dans trois bains de xylènes de 5 minutes chacun afin d'éliminer la paraffine des tissus. Cette étape permet une meilleure imprégnation de ces derniers par le colorant.

IV.1.6.3- Réhydratation

S'en suit l'étape de la réhydratation dont le but est chasser le xylène du tissu et de le remplacer par l'eau étant donné que la plus part des colorants sont de nature aqueuse. Elle se traduit par le passage dans cinq bains d'éthanol, les deux premiers contenant de l'éthanol absolu durent 3 à 5 minutes et sont suivis de trois bains de degrés décroissant 95°, 80° et 70°. Enfin, les lames sont rincées à l'eau courante pendant 3 minutes.

Cette étape comporte un haut risque de décollement du fragment dû aux forces de courants créés par la sortie de l'éthanol du tissu et l'entrée de l'eau.

Un contrôle qualité peut être effectué en relation avec l'opacité du fragment, les parties du tissu n'ayant pas subi une bonne réhydratation apparaissent translucide alors que le reste du fragment est opaque.

IV.1.6.4- Coloration :

Arrive enfin l'étape de la coloration proprement dite, dans les laboratoires d'anatomopathologie la plus utilisée en tant que coloration topographique de routine est l'HE. Le noyau est révélé en bleu par l'hématoxyline de Harris alors que l'éosine permet d'obtenir un cytoplasme rose, en pratique, la coloration à l'HE est réalisée de la manière suivante:

Les lames sont placées dans un bain d'hématoxyline de Harris durant 6 à 10 minutes puis rincées à l'eau courante, afin d'enlever l'excès d'hématoxyline et ne colorer que le noyau, les coupes sont différenciées dans l'alcool acide (1 à 2 plongées) jusqu'à l'obtention d'une coloration rose.

Les lames sont ensuite déposées dans un bain d'eau du robinet puis bleuit dans l'eau ammoniacale (plusieurs plongées jusqu'à l'obtention d'une couleur bleue) ceci va permettre la différenciation et la coloration des noyaux en bleu, il faut ensuite bien rincer les lames à l'eau du robinet pour éliminer l'excès de toutes les substances précédemment utilisées.

La coloration à l'éosine peut être alors réalisée. Les lames sont placées dans de l'éosine alcoolique à 0.02% (4 à 6 minutes) puis mises dans trois bains d'éthanol de concentration croissante (70°, 95° et 100°) et ce pour déshydrater le tissu. Finalement elles sont plongées dans un bain de xylène pour éclaircir le tissu en attendant le montage.

IV.1.7- Montage :

L'étape finale est donc le montage des lames. Elle est réalisée sous une hotte aspirante et consiste à fixer une lamelle couvre objet sur la lame préalablement traitée avec quelques gouttes de résine synthétique, l'Eukitt, afin de protéger la coupe de la dégradation. Il est à noter qu'il faut éviter toute bulle d'air qui pourrait gêner la lecture au microscope.

Méthodes statistiques utilisées :

Pour comparer 2 échantillons de la série, nous avons utilisé le test khi-deux. Pour les paramètres étudiés comme facteurs pronostique, nous avons calculé la moyenne, l'écart-type et le coefficient de corrélation.

La différence entre deux moyennes comparées est systématiquement significative si la probabilité $\ll p \gg$ est égale ou inférieure à 5% :

- $p > 0.05$: la différence entre les deux moyennes est non significative (NS)
- $p < 0.05$: la différence entre les deux moyennes est significative (S)*
- $p < 0.01$: la différence entre les deux moyennes est très significative (TS)**
- $p < 0.001$: la différence entre les deux moyennes est hautement significative (HS) ***

Remarque : L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel Excel

1-Etude rétrospective et prospective :

1-1 Description de la population :

1.1.1 Répartition des patientes selon les origines géographiques

Les résultats de la répartition des patients selon leurs origines sont représentés dans le tableau VI (voir annexe 1) et la figure 9.

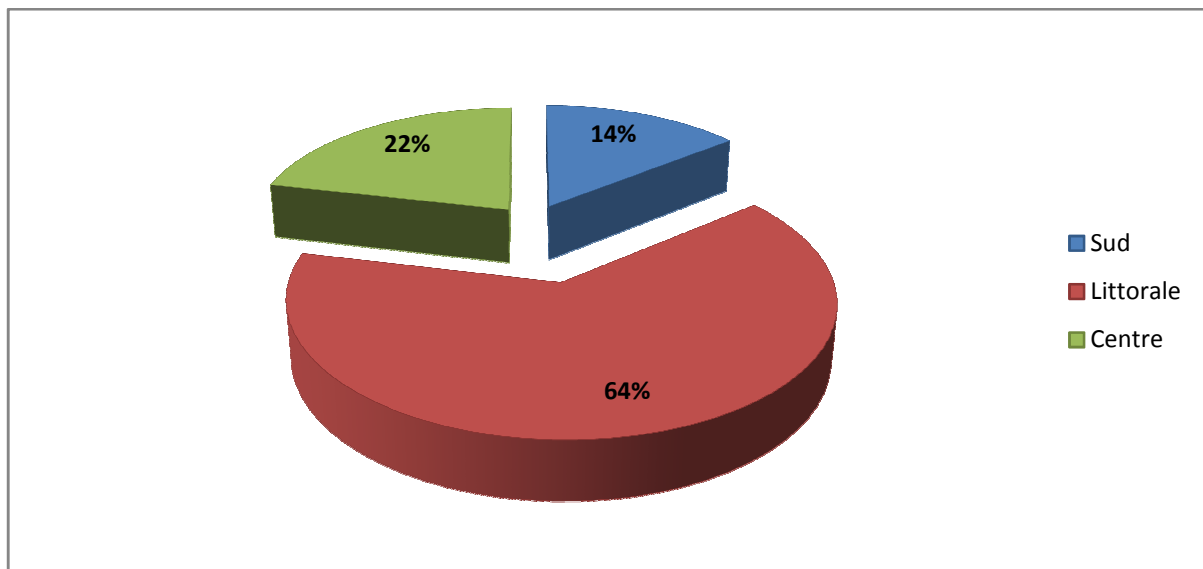


Figure 9 :Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon les origines géographiques.

Nous avons constaté que les origines des femmes atteintes du syndrome ovaires polykystiques se classent en trois catégories. La première catégorie appartient à celle de Littorale avec un pourcentage de 64% tandis que pour la deuxième catégorie est celle du Centre avec un pourcentage de 22%. En fin, la dernière catégorie appartient aux femmes prévenant du sud avec un pourcentage de 14%.

Selon (Palomba *et al.*, 2015) s'il existe une forte variabilité selon l'origine géographique des patientes (10 % en Italie vs 37 % 25 au Koweït).

1.1.2 Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Les résultats de la répartition des patientes selon les tranches d'âges sont représentés dans le tableau VII(voir annexe 1) et la figure 10

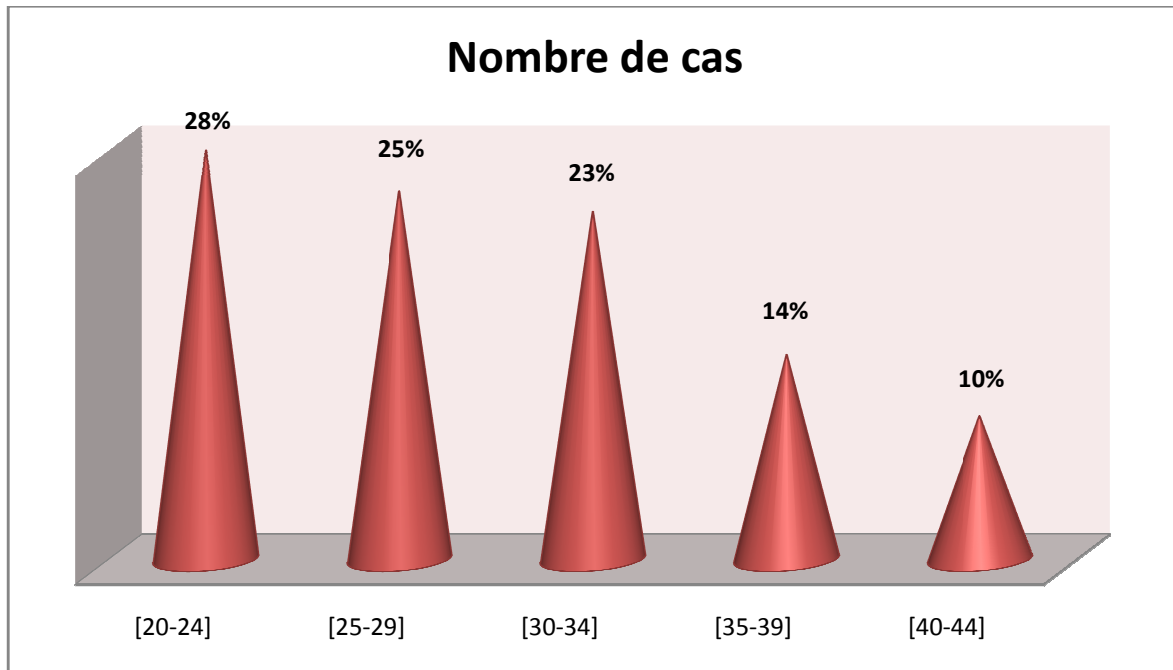


Figure 10 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Nous avons observé que la tranche d'âge la plus apparente est celle de [20-25] avec un pourcentage de 28% patientes et en deuxième classe on note les deux tranches d'âge [25-29] et [30-34] qui présentent une proximité puisque les pourcentages sont comme suit (25% et 23% respectivement) ensuite la troisième classe appartient à la tranche d'âge de [35-39] avec un pourcentage de 14%. En fin on déduit que la dernière classe est pour les femmes âgées de [40-44] avec un pourcentage de 10% patientes.

Les patientes sont relativement jeunes, avec une tranche d'âge allant de 20 à 30 ans avec une moyenne inférieure à 35 ans ($33,02 \pm 1,07$). Pour les âges extrêmes, la fréquence du SOPK est plus faible (0% pour les moins de 20 ans et 7% de plus de 40 ans) car le diagnostic de celui-ci est plus difficile à établir.

Selon **Torre et collaborateurs(2007)**, le SOPK est la plus fréquente des maladies endocriniennes de la femme jeune en âge de procréer (plus de 5%), et la fréquence des troubles du cycle tend à diminuer avec l'avancement de l'âge (**Torre et al, 2007**).

L'étude de **Duijkers et Klipping(2010)** incluant 171 femmes volontaires hollandaises, montre que 84% des 25 femmes dans le groupe d'âge entre 18 et 22ans avaient des ovaires polykystiques, tandis que (**Kristensen et al,2010**) notent sur 154 jeunes femmes danoises, que 68% avaient un âge moyen de 20ans et présentaient des ovaires polykystiques selon les critères de Rotterdam. Il est probable que la différence d'âge entre la cohorte que nous avons étudié et celle des populations de l'Europe du nord soit due aux facteurs intrinsèques d'ordre génétique et environnementaux, incluant des facteurs climatiques et nutritionnels, mais aussi à l'effectif réduit de notre cohorte qui ne comprend pas la tranche 15-20 ans.

I.2.Paramètres cliniques

1.2.1 Répartition des patientes selon leur motif de consultation

Les résultats de la répartition des patientes selon le motif de consultation sont représentés dans le tableau VIII(voir annexe 1) et la figure 11

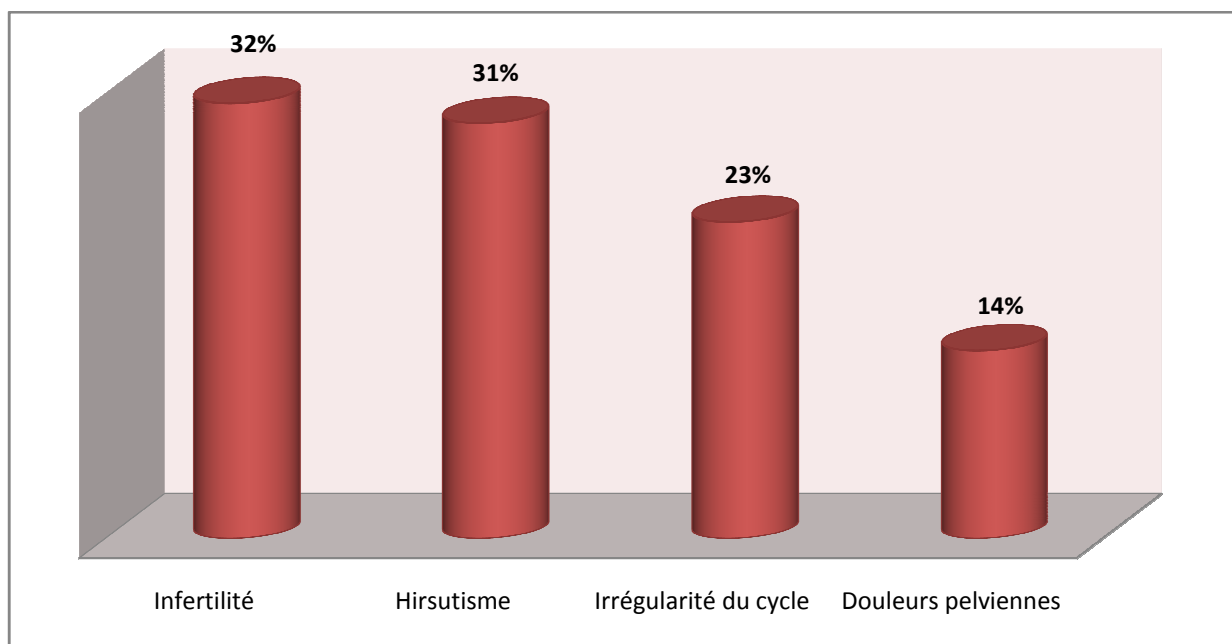


Figure 11 : Répartition des patientes selon leur motif de consultation

Nous avons remarqué que le motif de consultation varie d'une femme à une autre comme c'est mentionné en haut. Notre étude indique que l'infertilité constitue le principal motif de consultation retrouvé chez 32% des patientes et l'hirsutisme avec un pourcentage de 31% femmes en suite l'irrégularité du cycle prend sa place avec 23% et en dernier les douleurs pelviennes avec 14% femmes.

Selon **Bouchard (2003)**, Le motif de consultation est variable. Il s'agit habituellement soit de l'infertilité (31%), soit de l'hyperandrogénie avec l'acné de l'hirsutisme (36%) qui en résultent, soit des troubles des règles (29%).

1.2.2 Répartition des patientes selon les signes et les symptômes

Les résultats de la répartition des patientes selon les signes et les symptômes sont représentés dans le tableau IX (voir annexe 1) et la figure 12

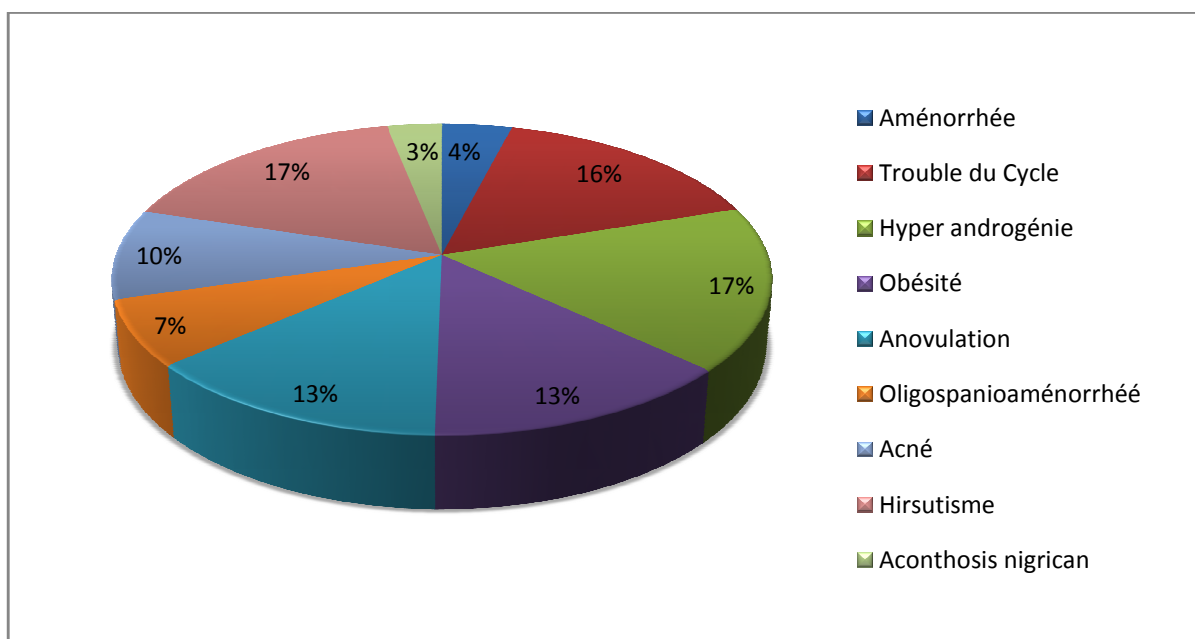


Figure 12 : Répartition des patientes selon les signes et les symptômes

Nous avons constaté que les symptômes les plus observés sont l'hirsutisme et l'hyper androgénie avec un pourcentage de 17% chacun. En suite, nous avons constaté que le trouble du cycle ovarien vient en troisième position avec un pourcentage de 16% tandis que les symptômes anovulation et Obésité ont un pourcentage moindre (13% chacun). Concernant l'acné (10%), l'Oligo-spanio-aménorrhée (7%), l'Aménorrhée (4%) et l'Acanthosis nigrican (3%) ont un faible pourcentage.

Nos résultats vont dans le même sens que ceux de **Hunter(2000)**, qui a indiqué que l'hirsutisme apparaît graduellement, avec une croissance des poils terminaux (poils épais et pigmentés) dans les régions du corps influencées par les androgènes (angle de la mâchoire, menton, lèvre supérieure, région périaréolaire, thorax, ligne blanche sous-ombilicale, cuisses).

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

Selon **Speroff(1999)**, l'obésité affecte approximativement 50% de ces femmes hyperandrogéniques et anovulatoires, et elle est habituellement de type androïde avec un rapport taille-hanches supérieur à 0,85. L'acanthosis nigricansse caractérise par une décoloration gris-brun de la peau qui apparaît veloutée, parfois même verruqueuse ; elle est habituellement située au cou, aux aisselles, à l'aîne et sous les seins. Elle peut être un marqueur d'hyperinsulinémie et se retrouver chez les patientes souffrant du SOPK, mais on peut également la retrouver chez des femmes normales.

I.2.3 Répartition des patients selon l'IMC (Kg/m²)

Les résultats de la répartition des patients selon leur IMC sont représentés dans tableau X (voir annexe 1) et la figure 13

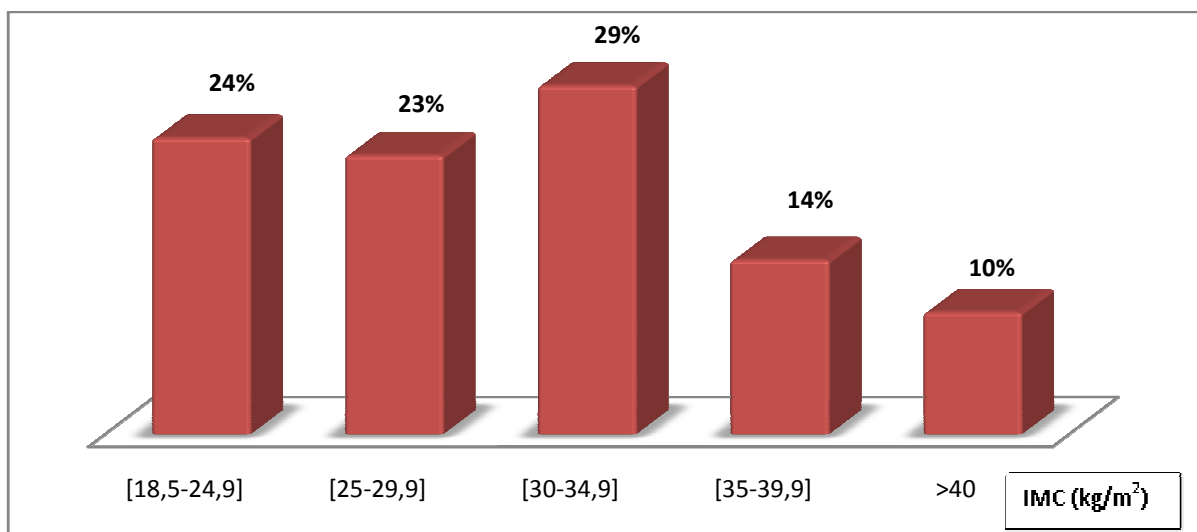


Figure13:Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon l'IMC (Kg/m²).

L'IMC moyen a été de 30.48 kg/m² avec un maximum de 44.5kg/m² et un minimum de 18.5 kg/m². Le pourcentage de cas représentant un poids normal est de 23% et de 16% femmes pour un surpoids tandis que pour le pourcentage de cas représentant une obésité varie selon sa classification : obésité modérée classe I : 20% , obésité sévère classe II : 14%, obésité classe III : 10% cas selon la classification de l'OMS, 2007.

Selon **Lefebvre et collaborateurs (2004)**, La prévalence de l'obésité chez les femmes avec SOPK, bien qu'élevée, est variable selon les populations étudiées. Dans une population

américaine avec un diagnostic clinique et hormonal de SOPK, 86,5 % des femmes avaient un indice de masse corporelle (IMC) > 26 kg /m². Dans une étude anglaise, à partir d'un diagnostic échographique 38,4 % étaient en surpoids (IMC > 26).

La graisse viscérale apparaît plus importante chez les femmes avec un SOPK même chez les femmes de poids normal. La fréquence de l'insulinorésistance dans la population générale est reliée à cette graisse viscérale. Les femmes PCOS avec répartition androïde des graisses ont une fréquence accrue d'insulinorésistance (60 %) par rapport à celles avec une répartition gynoïde (25 %). La distribution particulière du tissu adipeux des femmes avec SOPK joue donc un rôle important.

I.2.4 Répartition des patients selon leur état chirurgical

Les résultats de la répartition des patients selon leur état chirurgical sont représentés dans tableau XI (voir annexe 1) et la figure 14

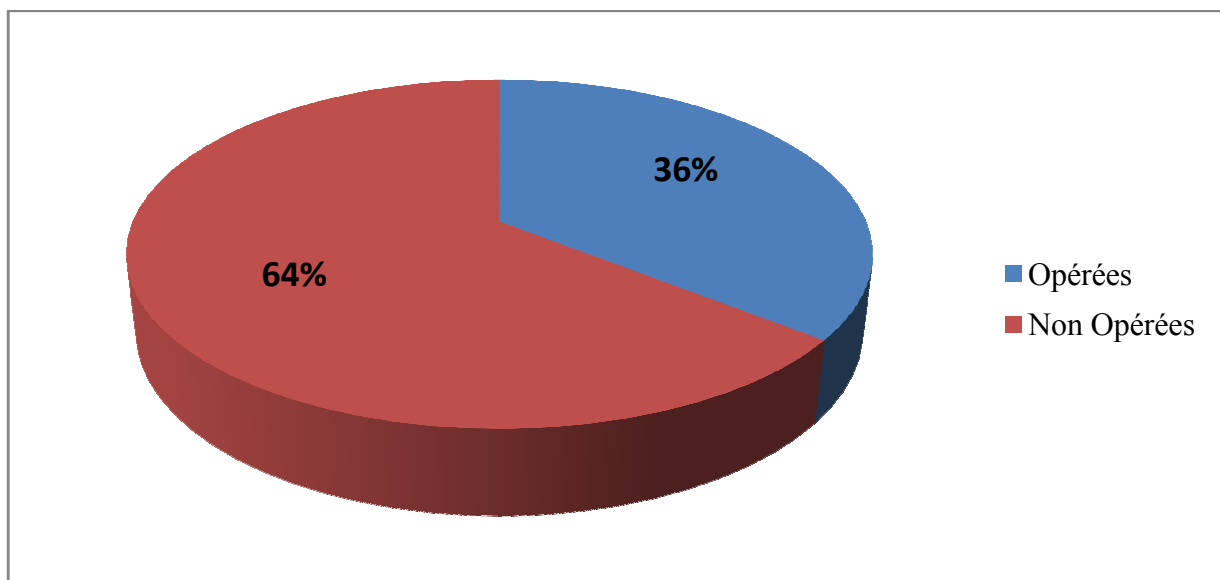


Figure 14 : Diagramme représentatif de la répartition des patients selon leur état chirurgical

On peut déduire que le nombre des femmes opérées est remarquablement moins important avec un pourcentage de 36% si on le compare à celui des femmes non opérées (64%).

L'analyse de la littérature montre qu'il n'existe qu'une seule indication à la multiperforation des ovaires en chirurgie gynécologique: l'infertilité due aux SOPK résistantes au CC. La méta-analyse de la Cochrane suggère que la multiperforation ovarienne était aussi efficace qu'un traitement par FSH, tout en diminuant le nombre de complications (grossesse multiple et HSO) avec de moindres coûts (Farquart, et al, 2007).

Historiquement, le traitement chirurgical est le premier traitement qui a été pratiqué pour le syndrome des ovaires polykystiques, sous la forme de résection ovarienne cunéiforme. Plus

récemment, la biopsie des follicules kystiques (*punch biopsy*) et la multi perforation ovarienne (ou *drilling*) ont été introduits.

Si l'on s'intéresse aux patientes ayant subi des résections cunéiformes, on voit que 80% d'entre elles ont récupéré des cycles normaux, 50% d'entre elles l'ont conçu spontanément, et malheureusement 15 à 80% ont présenté des adhérences ovariennes graves. Les ovaires ne sont, en effet, recouverts que d'une seule couche cellulaire et sont donc les organes les plus susceptibles aux adhérences dans la cavité péritonéale. La chirurgie de résection cunéiforme a donc été abandonnée, ainsi que la prise en charge opératoire du syndrome des ovaires polykystiques par la plupart des équipes.

I.2.5 Répartition des patientes selon les traitements

Les résultats de la répartition des patients selon leur état chirurgical sont représentés dans tableau XI (voir annexe 1) et la figure 15

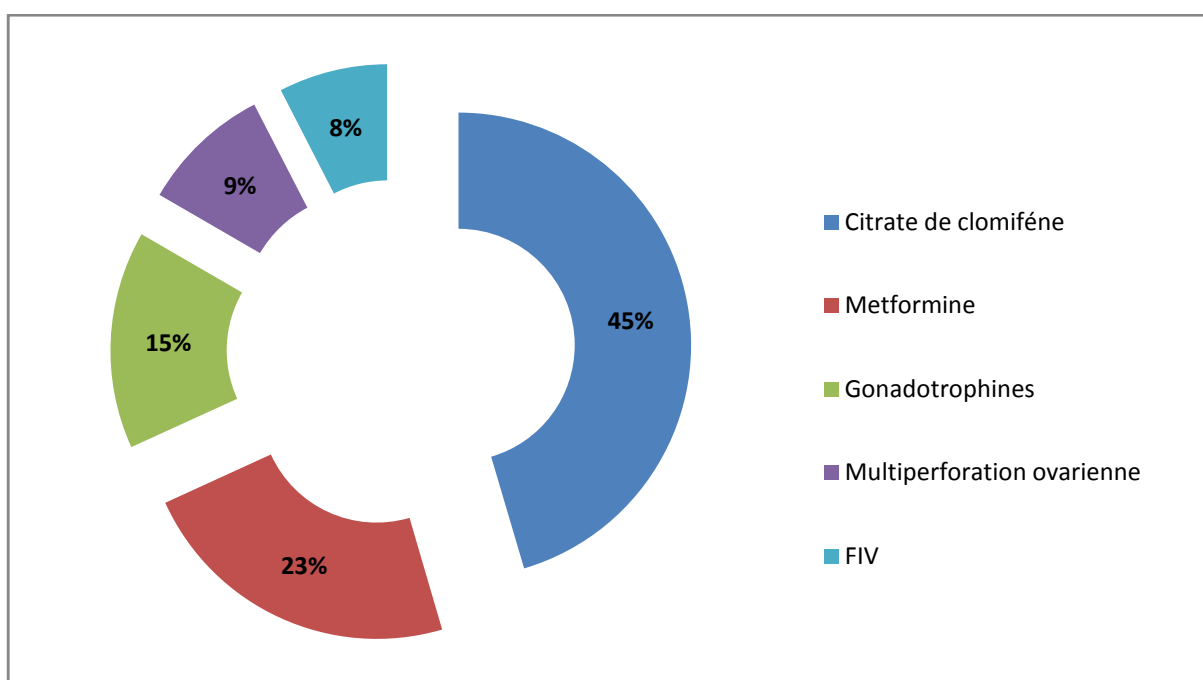


Figure 15 : Diagramme représentatif de la répartition des patients selon les traitements.

Nous avons constaté que le traitement qui présente une prédominance est celui de Citrate de clomifène qui a traité un nombre de femmes de 30 cas (45%). Tandis que pour le traitement du Metformine son tour peut traiter 25 femmes (23%) atteintes du syndrome polykystique.

Concernant les gonadotrophines, la multiperforation ovarienne et la FIV prennent la dernière classe avec peu de nombres de femmes 10,6 et 5 respectivement (15%, 9%, 8%).

Les recommandations relatives à la prise en charge de l'infertilité éditée par le National

Institute for Clinical Excellence (**NICE, 2004**), ainsi que le récent consensus relatif à la prise

en charge de l'infertilité des femmes souffrant de SOPK, **Consensus on Infertility (2008)** positionnent la multiperforation ovarienne, le gonadotrophines et la metformine comme traitements de seconde intention après échec du citrate de clomifène l'anovulation, en cas de désir de fertilité, est habituellement traitée, en première intention, par du citrate de clomifène (CC), modulateur sélectif du récepteur de l'œstradiol, à la dose initiale de 50 mg par jour du 2^e au 6^e jour du cycle, lorsque celui-ci est rétabli. La dose peut être augmentée jusqu'à 150 ou 200 mg par jour pendant 5 jours, en l'absence d'ovulation. Afin d'éviter la survenue d'une grossesse multiple, il est fortement conseillé d'utiliser le CC sous monitoring de l'ovulation par dosages hormonaux d'œstradiol et par au moins une échographie pelvienne. Le citrate de clomifène permet d'obtenir une ovulation cumulative sur 6 mois dans près de 80 % des cas et une grossesse dans près de 40% des cas. Un traitement prolongé au-delà de 6 mois par CC ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats (**Gystler et al., 1982**).

En cas d'échec du citrate de clomifène défini par l'absence d'obtention d'une ovulation après 6 mois de traitement à dose adéquate, la patiente va être classée comme résistante au citrate de clomifène. Par extension, l'absence de grossesse peut être également considérée comme un échec de la thérapeutique malgré l'obtention d'une ovulation. C'est dans ce contexte que le drilling ovarien peut être proposé.

Depuis cinq ans, la metformine, un biguanide insulinosensibilisant, a été proposée comme alternative thérapeutique pour le traitement du SOPK. Selon **Kashyap et collaborateurs (2004)** et **Tang et (2006)**, portant sur une étude randomisée sur 143 SOPK obèses, ont montré

que l'association metformine-CC pourrait améliorer significativement le taux de grossesses (3 à 4 fois meilleur) en comparaison au CC seul.

Selon le **Consensus on Infertility 2008**, dans les cas d'échec des traitements (CC, metformine), d'autres alternatives thérapeutiques ont été proposées, comme, par exemple, la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines, en utilisant des protocoles type «step-up/lowdose» ou «step-down». Ceux-ci permettent d'obtenir une ovulation dans 70 % des cas et des grossesses sont obtenues dans 40 % des cas après 3 cycles de monitoring.

Le risque de grossesse multiple peut même faire immédiatement discuter le recours à une FIV-ET, qui présenterait l'avantage de ne transférer que 2 embryons chez ces femmes souvent jeunes (**Guzick DS. 2004**).

I.2.6 Répartition des patientes selon l'évolution

Les résultats de la répartition des patients après traitement sont représentés dans tableau XII (voir annexe 1) et la figure 16

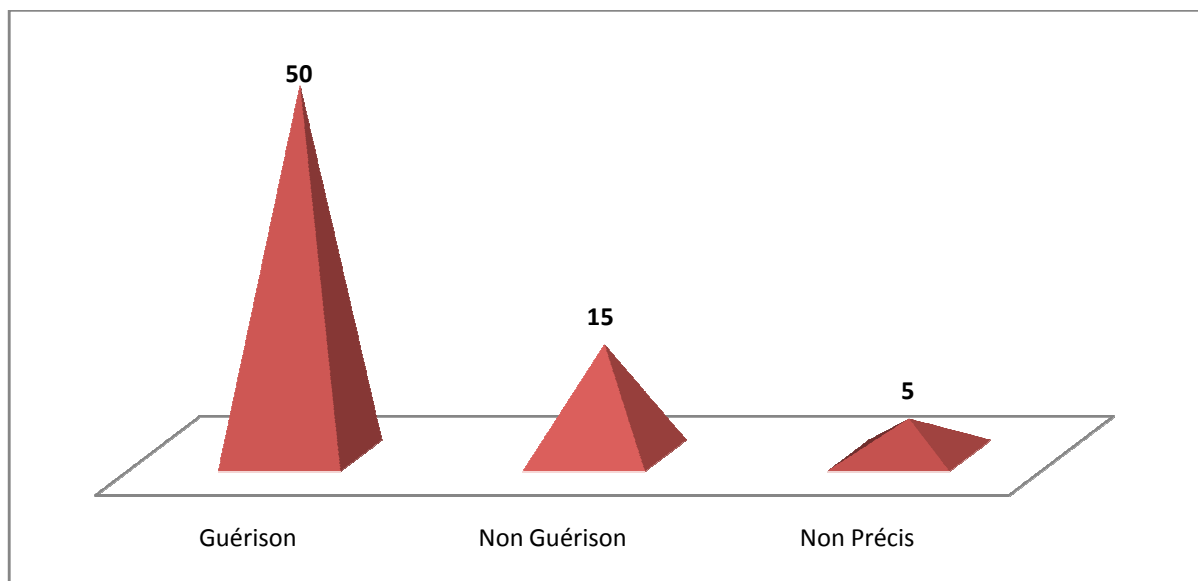


Figure 16 : Diagramme représentatif de la répartition des patientes selon l'évolution.

Nous avons noté que la majorité des femmes subites aux traitements dans la plupart de temps guérissent avec un grand nombre de 50 cas. Tandis que le nombre pour celles des femmes non guéri est moins important avec un nombre de 15 cas.

Il existe aussi un tout petit nombre des femmes que leurs cas n'est pas précis sur les dossiers médicaux.

I.3.1 Corrélation entre les différents paramètres hormonaux et la taille de l'ovaire

Le tableau ci-dessous représente le coefficient de corrélation entre le volume ovarien et les différents dosages hormonaux.

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

Hormones	Coefficient de corrélation
LH	0.83
LH/FSH	0.33
Testostérone	0.28
SDHEA	0.27
Progestérone	-0.16
17OHP	-0.17

Les patientes femmes atteintes de SOPK ont une corrélation positive hautement significative pour la LH ($r=0.83$) et alors qu'une faible corrélation est observée entre le rapport LH/FSH ($r=0.33$), la testostérone ($r=0.28$) et la SDHEA ($r=0.27$), alors qu'une faible corrélation négative est remarquée pour la progestérone ($r= -0.16$) et la 17OHP ($r= -0.17$).

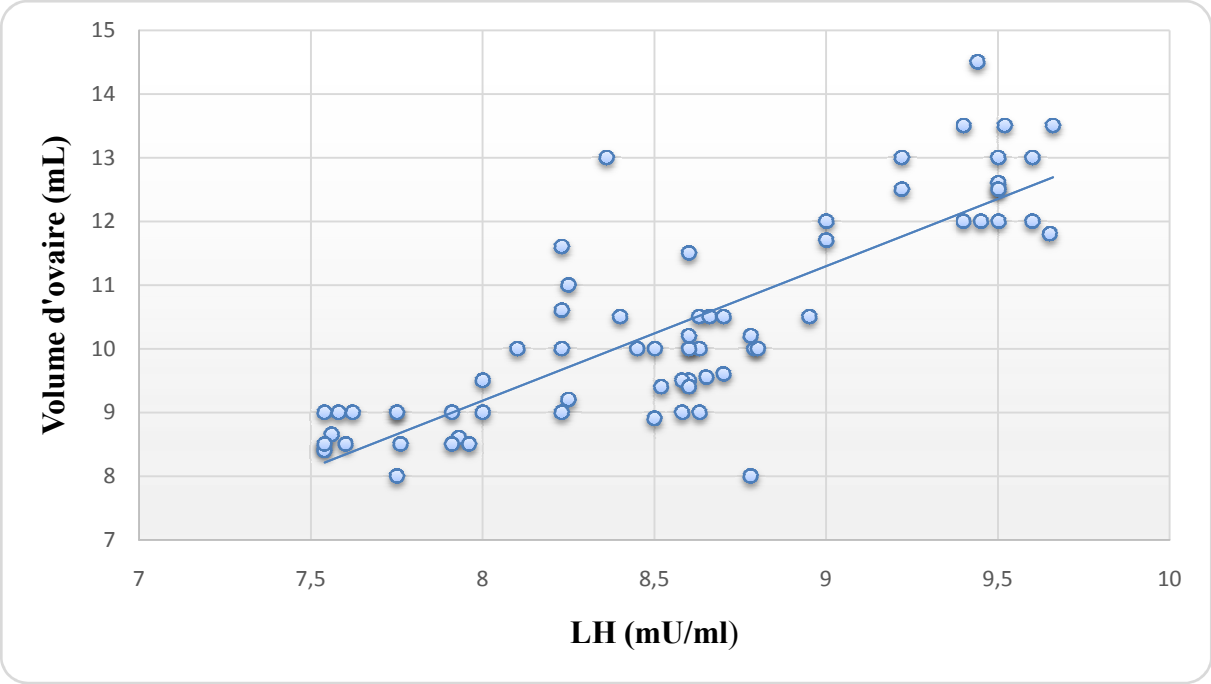


Figure 17:Corrélation entre le volume d’ovaire et le taux de la LH chez les patientes atteintes du SOPK

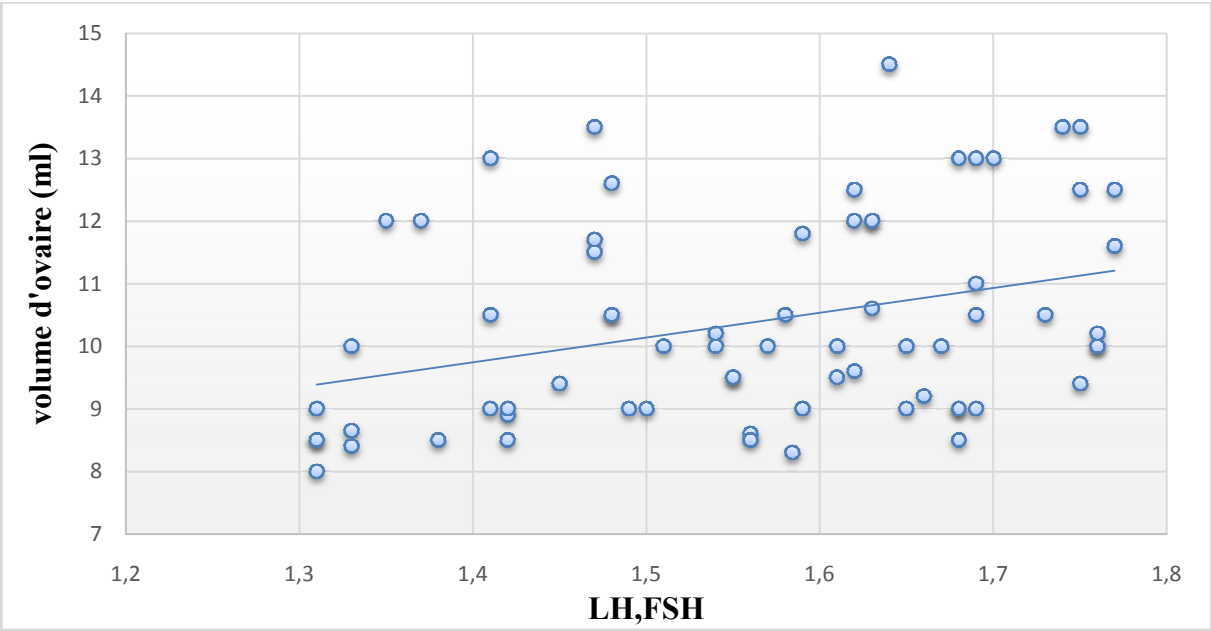


Figure 18:Corrélation entre le volume d’ovaire et le taux de la LH/FSH chez les patientes atteintes du SOPK

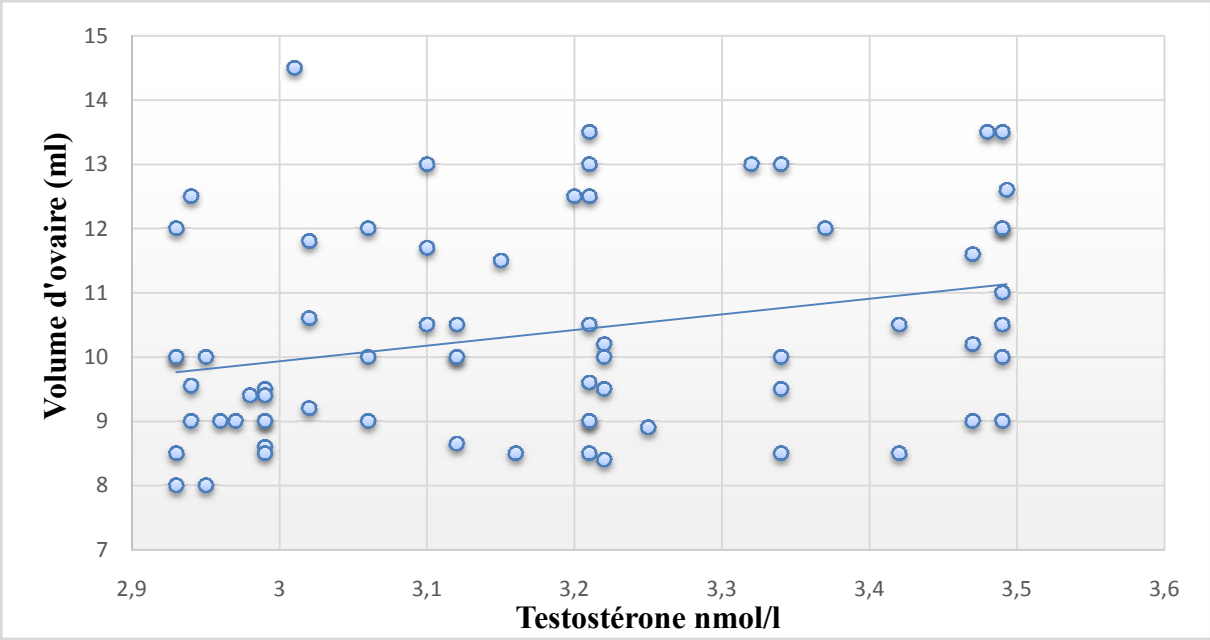


Figure 19:Corrélation entre le volume d’ovaire et le taux de la Testostérone chez les patientes atteintes du SOPK

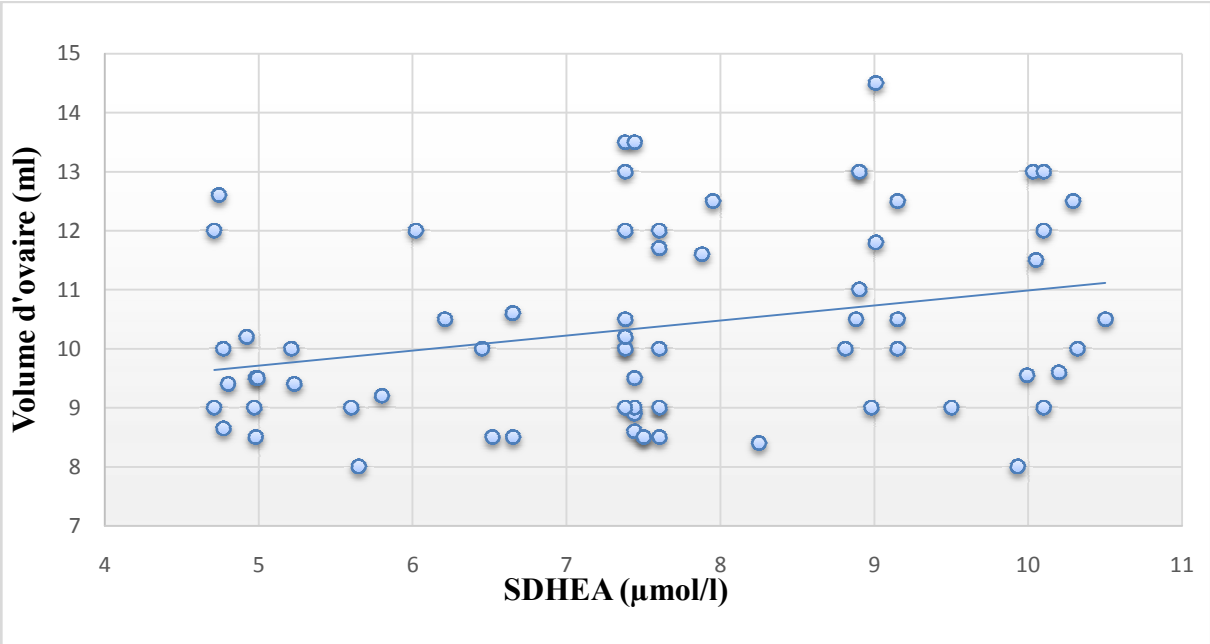


Figure 20:Corrélation entre le volume d’ovaire et le taux de la SDHEA chez les patientes atteintes du SOPK

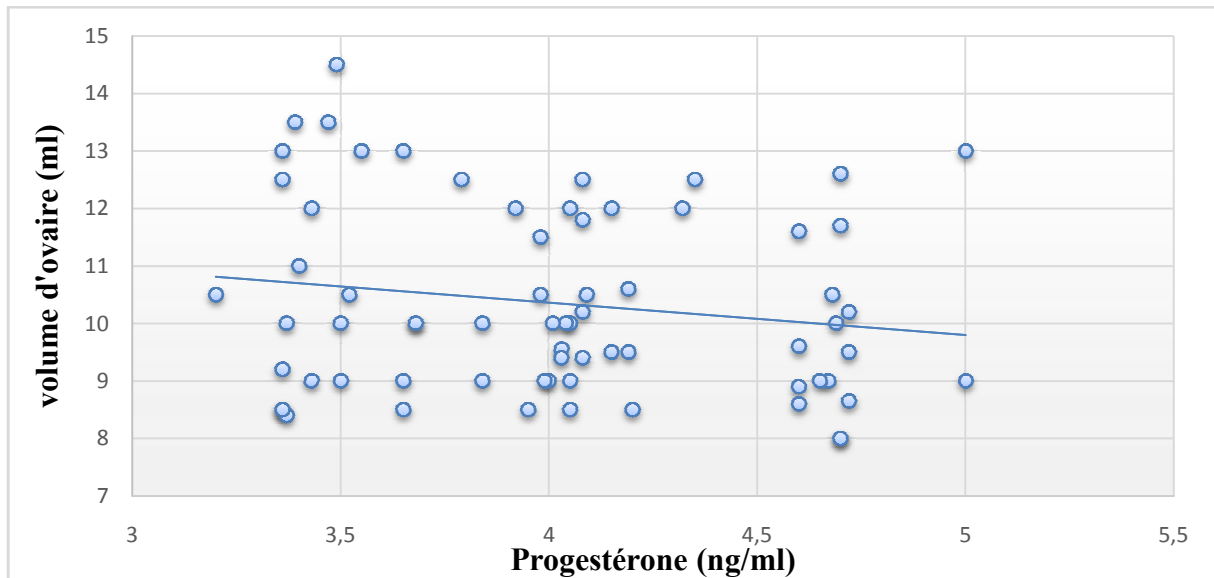


Figure 21:Corrélation entre le volume d’ovaire et le taux de la progestérone chez les patientes atteintes du SOPK

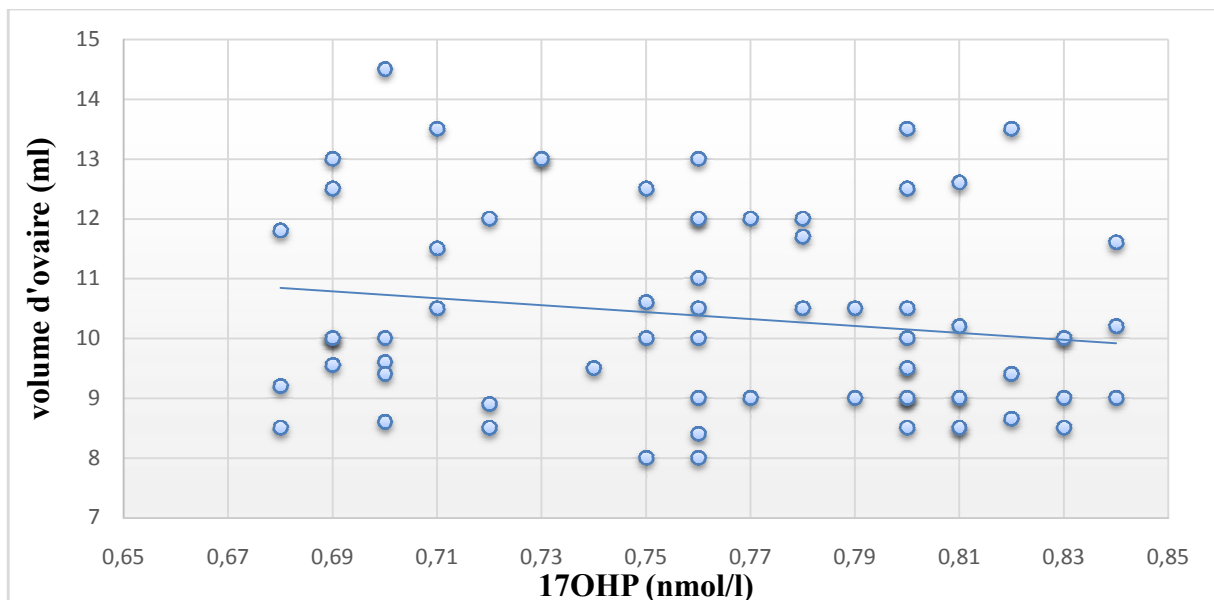


Figure 22:Corrélation entre le volume d’ovaire et le taux de la 17OHP chez les patientes atteintes du SOPK

Selon la **Conférence deconsensus de Rotterdam (2003)**. Normalement en début de cycle, il existe 5 à 10 petits follicules d’environ 5 mm chaque un visibles à l’échographie sur chaque ovaire. Dans le SOPK, du fait du blocage de la maturation folliculaire, ce nombre passe à au moins 12 follicules sur chaque ovaire, de taille comprise entre 2 et 9 mm. Le volume ovarien est augmenté, supérieur à 10 ml.

La découverte de nombreux follicules à distribution périphérique en raison de l'hypertrophie stromale est pathologique lorsqu'elle est supérieure à 4 cm² et son élévation est généralement proportionnelle au degré d'hyperandrogénie.

Selon **Webber et collaborateurs (2003)**, un volume important de l'ovaire peut empêcher la fabrication des hormones normalement synthétisées par l'ovaire. Il survient alors un ou des déficits hypophysaires qui sont sous le rétrocontrôle des hormones secrétées par l'ovaire.

Normalement l'hypophyse dans le cerveau produit l'hormone (LH) et (FSH). À l'obtention du signal des hormones LH et FSH, les ovaires produisent de l'œstrogène et de la progestérone, les hormones sexuelles femelles. Tous les ovaires sains fabriquent également une petite quantité de testostérone androgène. Le pancréas est l'organe qui fabrique l'insuline. Dans le SOPMK, les ovaires sont constitués d'un pool anormalement riche en follicules de la classe 1 à 5. Les androgènes ovariens sécrétés par les cellules thécales sont actuellement désignés comme les principaux responsables de ce phénomène d'excès folliculaire, probablement par un effet trophique in situ. Plusieurs arguments viennent étayer cette hypothèse.

Selon **Jonard et collaborateurs**

(2003), il existe une corrélation positive entre le nombre de follicules de 2 à 5 mm en échographie et les taux plasmatiques d'androgènes ovariens chez les femmes ayant un SOPMK. De plus, l'administration d'androgènes à fortes doses chez des femelles animales (brebis, guenons) induit un aspect multifolliculaire des ovaires (**Vendola KA et al, 1998**).

De même, dans l'espèce humaine, il est observé une augmentation importante du nombre de follicules antraux suite à l'administration régulière d'androgènes chez les femmes transsexuelles (**Pache et Fauser, 1993**).

I.3 Paramètres paracliniques « Le bilan biologique »

I.3.1 Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux avant et après la prise médicamenteuse chez les patientes atteintes de SOPK

a- Les androgènes :

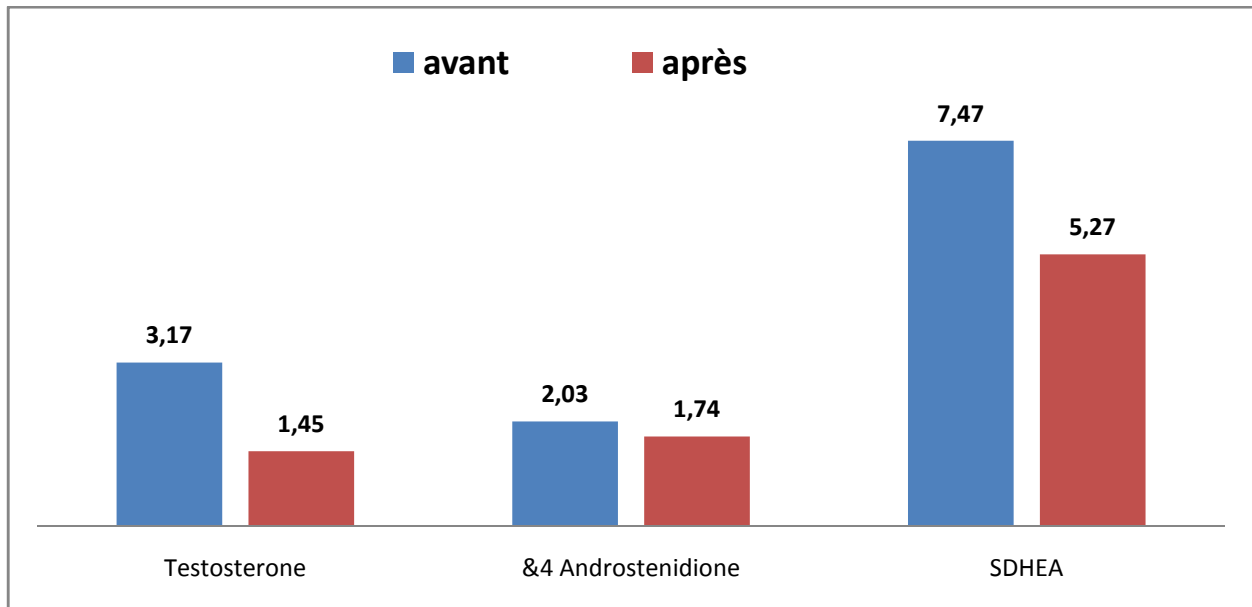


Figure 23 : Diagramme représentatif de la Variation des taux des Androgènes (Testostérone, Δ_4 androstenedione et SDHEA) chez les patientes atteintes de SOPK avant et après traitement

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de la testostérone, Δ_4 Androstenedione et SDHEA des patients ont été fortement vues à la hausse et après le traitement médicale, ce qui démontre le bon effet du traitement sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal.

Dans le cas du SOPK, la perte de poids (au moins égale à 5 % du poids initial) modifie le profil biologique : diminution de l'insulinémie à jeun et après charge en glucose, diminution significative de la testostérone libre (**Guzick et al, 1994**), diminution de la LH (**Pasquali et al, 1989**).

Selon **Kiddy et collaborateurs (1992)**. La diminution des taux d'androgènes est illustrée par une diminution clinique de l'hirsutisme chez 40 % des malades. Parallèlement à l'amélioration du profil biologique, la perte de poids permet la restauration de cycles ovulatoires (chez 33 à 80 % des femmes) et la survenue de grossesses spontanées.

Selon **Velazquez et collaborateurs (1997)**, la metformine diminue l'hyperandrogénie, diminution significative de la testostérone libre, de la Δ_4 androstenedione,

Pour certain, l'association metformine-anti-androgène accroît leur efficacité réciproque dans le traitement de l'hirsutisme (**Ibanez et al, 2002**). Sous troglitazone, le sulfate de DHA et la Δ_4 androstenedione diminuent ainsi que l'estradiol et l'estrone ; aucun événement indésirable n'est noté (**Duaif et al, 1996**).

Selon **Ehmannet collaborateurs (1997)** une seconde étude en 1997, portant sur 13 femmes, traitées par 400 mg de troglitazone pendant 12 semaines, montre également une diminution significative des taux d'androgènes.

b- Les gonadotrophines :

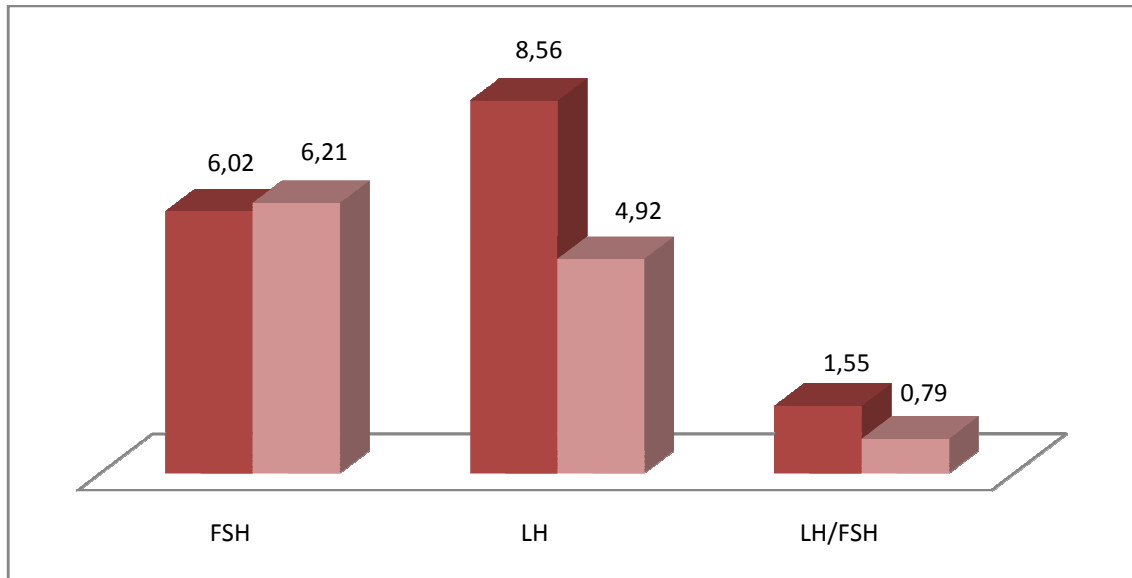


Figure 24 : Diagramme représentatif de la variation des taux de gonadotrophines (LH, FSH et le rapport LH/FSH) chez les patientes atteintes de SOPK avant et après traitement

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de la LH, le rapport LH/FSH des patientes ont été fortement vus à la hausse avec une baisse de la FSH, et après le traitement médicale une diminution de la LH et du rapport LH/FSH suggérant ainsi un bon effet du traitement sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal. Classiquement sur le plan biologique, le SOPK se traduit par une élévation de la LH et du rapport LH/FSH ainsi qu'une élévation des androgènes (**Utiger, 1996**).

Selon **Valquez et collaborateurs (1997)** l'emploi de la metformine trouve là aussi sa place. Elle diminue l'hyperandrogénie de la LH et du rapport LH/FSH.

c- Autres hormones ovarienne :

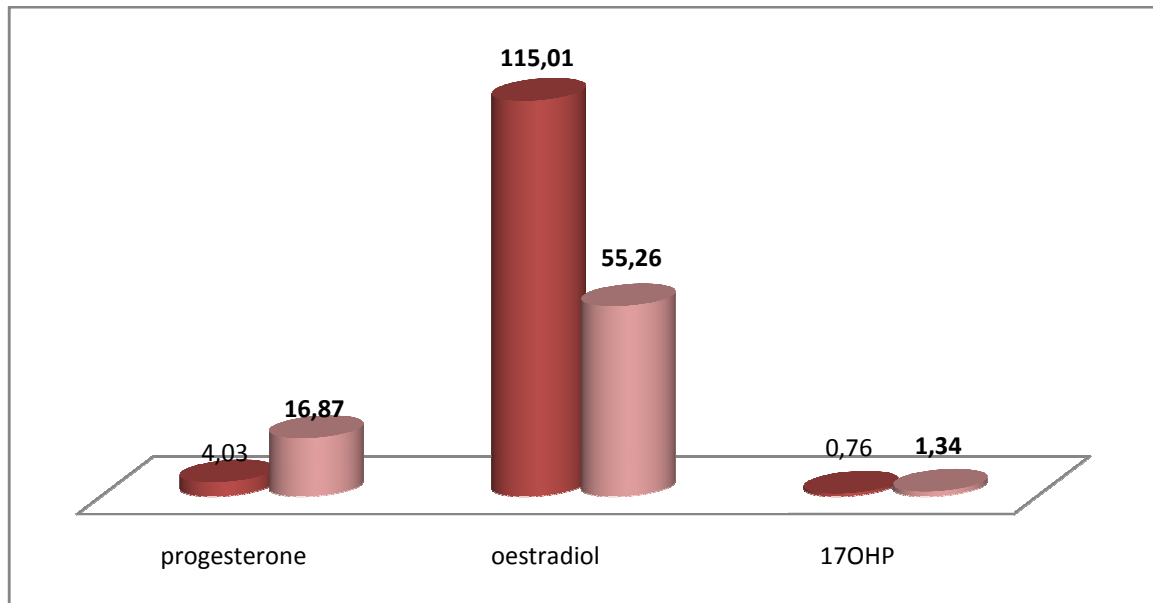


Figure 25: Diagramme représentatif de la Variation des taux des autres hormones sexuelles (progesterone, œstradiol et 17OHP) chez les patientes atteintes de SOPK avant et après traitement

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs de la Progesterone et 17OHP des patientes atteintes du syndrome d'ovaire polykystique sont plus bas avant le traitement par rapport, par contre après le traitement les taux de la Progesterone et 17OHP ont été vu à la hausse par rapport à l'œstradiol qui est plus bas que l'état avant, donc ça suggère le bon effet du traitement sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal.

Selon **De Leo et collaborateurs (1999)**, l'utilisation du médicament biguanide est aussi intéressante en association avec la FSH et permet de diminuer le nombre des hyperstimulations, la durée de la phase folliculaire et le taux d'œstradiol en période ovulatoire. La metformine diminue la réponse de la 17 OH progesterone à l'HCG (**La Marca et al, 1999**).

Une étude randomisée en double aveugle et contre placebo, portant sur 24 femmes SOPK obèses, a montré une diminution de l'activité cytochrome P450 ovarien dans le groupe traité par metformine (**Nestler et Jakobowicz, 1996**). Cette enzyme, à la double activité 17 hydroxylase et 17,20 lyase, permet la transformation de la progesterone en 17 hydroxyprogesterone et donc la synthèse de testostérone.

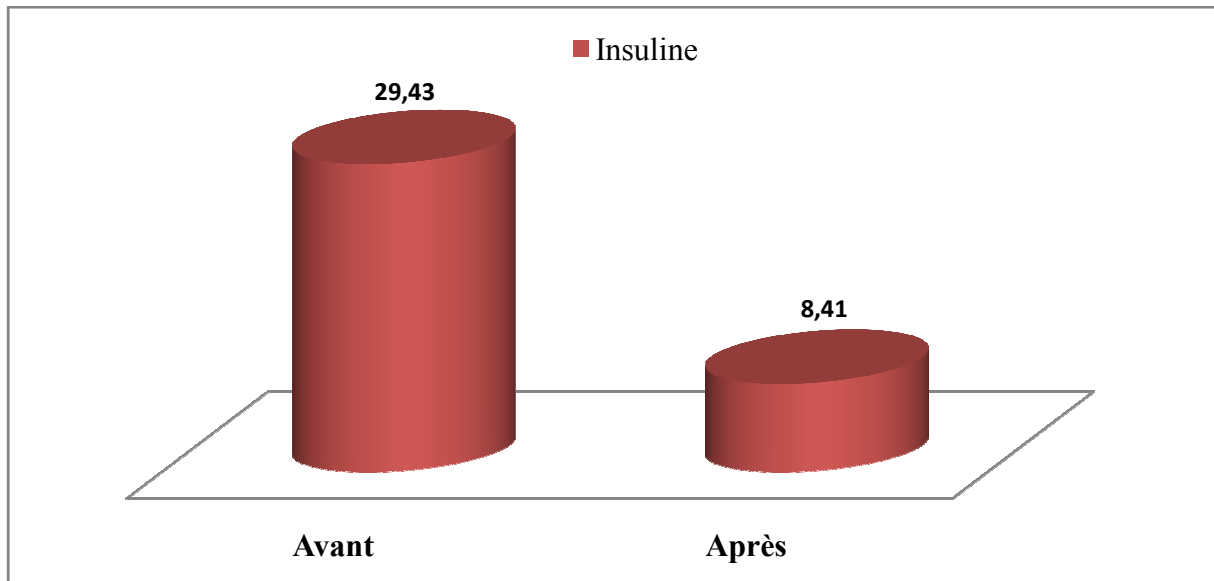


Figure 26 : Diagramme représentatif de la Variation des taux de l'insuline et de l' Index Homa chez les patientes atteintes de SOPK avant et après traitement

Le graphe montre une augmentation de l'insuline avant le traitement, et une baisse de ce dernier après le traitement médical, ce qui suggère le bon effet du traitement sur le bon Rétablissement de cette valeur vers l'état normal.

Selon **Legros et Strauss (2002)**, le SOPK est associé à une insulino-résistance génétiquement déterminée mais aggravée par des facteurs environnementaux et l'obésité.

Selon **Dunaif et collaborateurs (1996)**, il est noté, une diminution de l'insulinémie et une augmentation significative de la sensibilité de l'insuline sous 400 mg de troglitazone (les glycémies à jeun et post-prandiales ne sont pas modifiées).

I.4 Interprétation des résultats de test de khi-deux par rapport au traitement médicamenteux :

a) Les androgènes : D'après les calculs, nous avons constaté une nette diminution de la testostérone après le traitement médical (avant : 3.17 nmol/l et après : 1.45 nmol) avec $p=0,000002$ *** et une différence hautement significative.

Nous avons aussi constaté une baisse du taux de la SDHEA après le traitement médical (avant : 7.47 μ mol/l et après : 5.27 μ mol/l) avec $p=0,193$ et une différence non significative.

L'hormone &4 Androsténone va dans le même sens que pour la testostérone et la SDHEA (avant : 2.03ng/ml après : 1.74ng/ml) mais avec un $p=0,0179$ * et une différence significative.

b) Les gonadotrophines : La FSH augmente après le traitement médical (avant : 6.02mU/ml et après : 6.21mU/ml) avec un $p=0,515$ et une différence non significative

Par contre nous avons constaté une nette diminution de la LH après traitement (avant : 8.56mU/ml et après : 4.92mU/ml) avec un $p=0,00014$ *** et une différence hautement significative.

Le rapport LH/FSH va dans le même sens que pour la LH (avant : 1.55 après 0.79) mais avec un $p=0,000189$ *** et une différence hautement Significative.

c) Les autres hormones sexuelles : Il ya une augmentation du taux de progestérone après le traitement (avant 4.03ng/ml et après 16.87ng/ml) avec un $p=0,000001$ *** et une différence hautement significative.

L'hormone 17OHP va dans le même sens que pour la progestérone (avant : 2.03ng/ml après : 1.74ng/ml) mais avec un $p=0,0024$ ** et une différence très significative.

Alors que pour l'œstradiol nous avons constaté une claire diminution de leur taux (avant :115.01nmol/l et après :55.26nmol/l) avec un $p=0,0009$ *** et une différence hautement significative.

d) Hormone insuline : Il ya une diminution du taux d'insuline après le traitement médical (le taux d'insuline était de 29.43 μ U/ml pour arriver à une valeur de 8.41 μ U/ml) avec un $p=0,00001$ ***et une différence hautement significative.

VI. Etude anatomopathologique:

IV.1- Examen à l'hématoxyline-éosine :

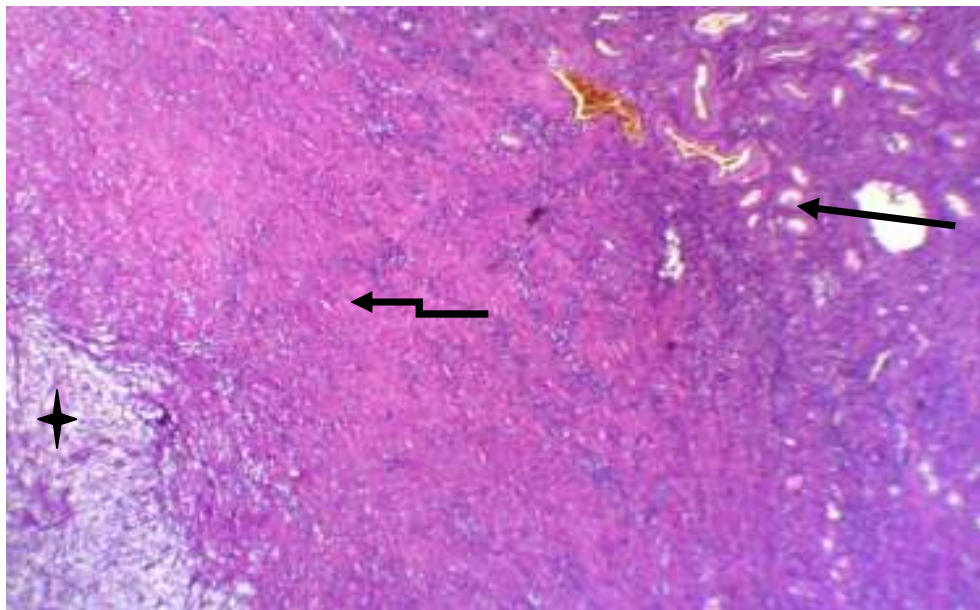


Figure 27 : Histologie d'un kyste folliculaire après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X100).

Parenchyme ovarien présentant un aspect normal ↗
 Hypertrophie stromale ↖
 Kyste folliculaire couvert par une capsule fibreuse dense et remplie d'un liquide clair ✦

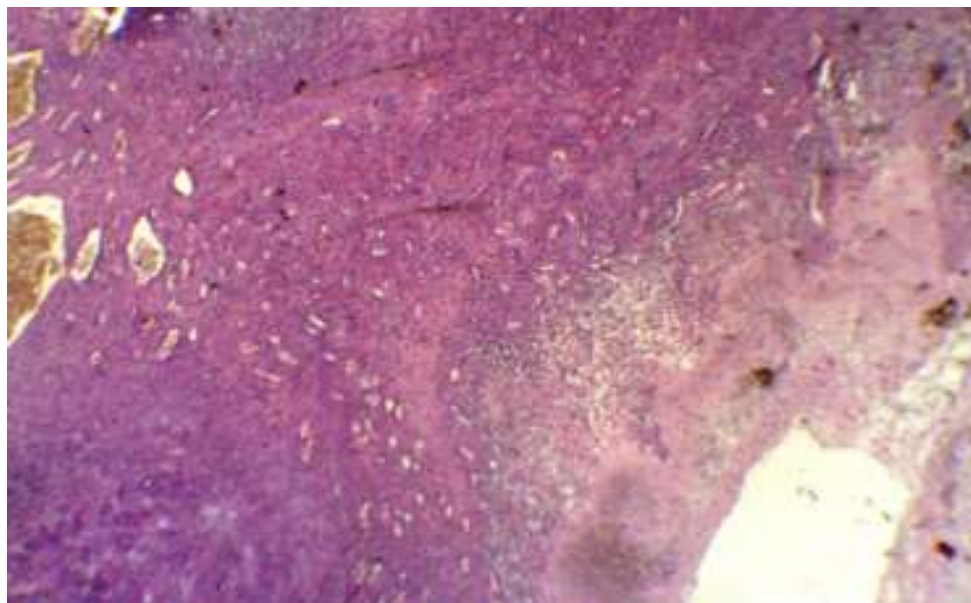


Figure 28 : Histologie d'un kyste folliculaire après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X200).

Le cortex superficiel est fibreux, hypocellulaire, ressemblant à une capsule avec des vaisseaux à paroi épaissie. Les kystes correspondent à des follicules kystiques atrétiques avec plusieurs couches internes de cellules de la granulosa non lutéinisées et une couche externe marquée de cellules de la thèque interne lutéinisées. Présence d'un nombre normal de follicules primordiaux, absence de stigmate d'ovulation antérieure, augmentation nette du stroma cortical profond et médullaire, qui contient des cellules stromales lutéinisées voire musculaires lisses.

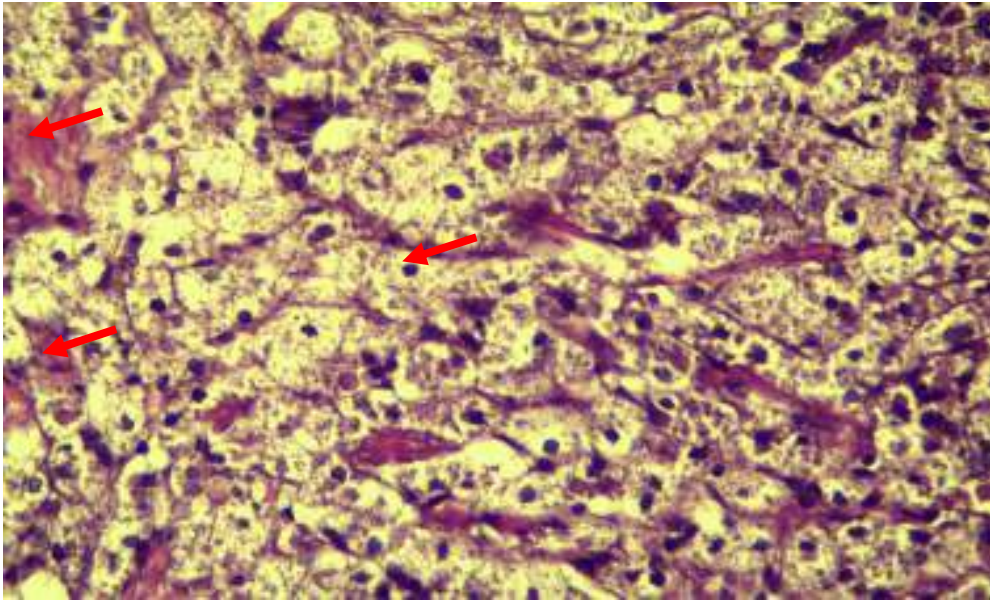


Figure 29 : Histologie d'un kyste hémorragique du corp jaune après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).

Foyer hémorragique ←

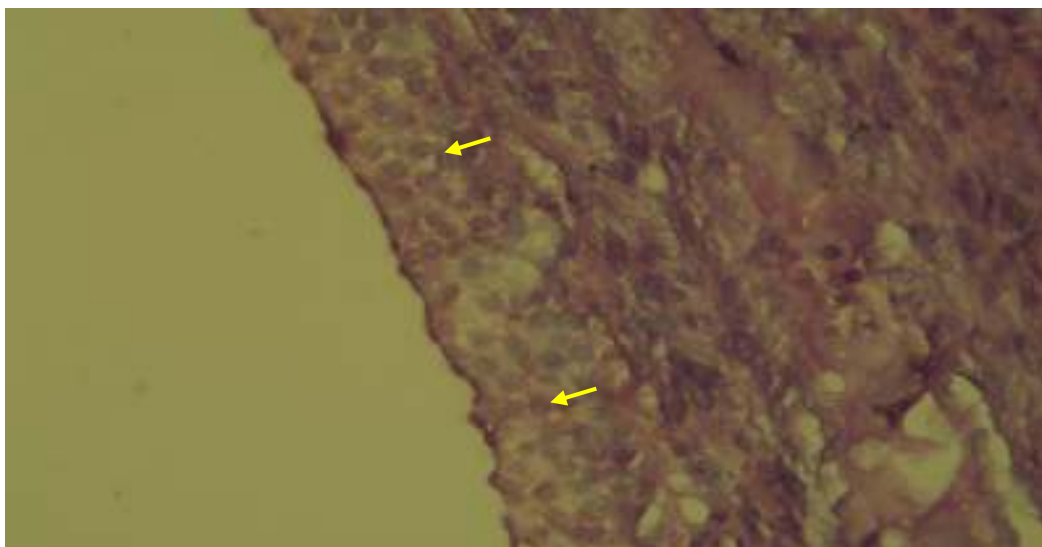


Figure 30 : Histologie d'un parenchyme ovarien après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X200). Cellules lutéales ←

Nous observons ici, un parenchyme ovarien avec siège de petits kystes folliculaire, la paroi kystique est bordée par des cellules lutéinisée.

Conclusion et perspectives

Dans notre étude sur l'infertilité chez des patientes atteintes de troubles de l'ovulation au niveau de service de Gynécologie-Obstétrique, nous avons analysé le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien associé aux perturbations métaboliques lié au SOPK. Cette analyse a été réalisée sur une cohorte de 70 femmes, dont l'atteinte par le SOPK est diagnostiquée sur la base des 3 critères définis par le consensus de Rotterdam. Les résultats de cette étude nous ont permis d'établir le lien entre le statut obèse des patientes SOPK, le niveau d'insuline circulante et les hormones de l'axe hypophysio-ovarien et de conclure :

- Que les origines des femmes atteintes du syndrome ovaires polykystiques se classent a Littorale avec un pourcentage 64%.
- Nous avons mentionné que la tranche d'âge la plus apparente est celle de [20-25] avec un nombre de 20 patientes.
- Les troubles du cycle sont présents chez 32% de femmes atteintes de SOPK.
- Présence d'une hyperandrogénie comme facteur principal chez les SOPK.
- Que l'augmentation de l'IMC et de l'obésité accentue l'hyperinsulinémie chez les patientes SOPK.
- Nous avons constaté que le traitement qui présente une prédominance est celui de Citrate de clomifène qui a traité un nombre de femmes de 30 cas (45%).
- Nous avons noté que la majorité des femmes subites aux traitements dans la plupart de temps guérissent avec un grand nombre de 50 cas. La fertilité est tout de suite rétablie après traitement aussi bien médicamenteux que chirurgical.
- Que l'hyperinsulinémie associée à l'insulinorésistance, retrouvée chez 70% des patientes, ne semble pas être une répercussion métabolique liée au SOPK, mais plutôt au surpoids et à l'obésité des patientes.
- L'étude anatomopathologique confirme le diagnostique. En effet, il y a présence de kystes folliculaires de différentes tailles.

Au terme de ce travail qui a été bénéfique pour nos connaissances théoriques et pratiques, les résultats obtenus constitueraient une assise de données pour envisager en perspective une étude prospective plus approfondie, notamment :

En réalisant une investigation sur un effectif de population SOPK d'adolescentes et de jeunes filles et d'analyser la prévalence selon la corpulence mince-surpoids-obèse.

Conclusion et perspectives

En exploitant les résultats de l'échographie pelvienne au mieux dans le diagnostic du SOPK.

Contribuer par des techniques d'investigation au diagnostic précoce du SOPK, afin de prévenir la survenue de pathologies graves telles que le cancer de l'ovaire.

Références bibliographiques

Abbara A.(2015). Syndrome des ovaires polykystiques : Dystrophie ovarienne (en ligne) disponible sur : http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/dystrophie_ovarienne_sopk.html

Albert M, Anahory T, S. Assou, H. Dechaud.(2011). Physiologie, physiopathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. *Springer-Verlag* ; **718p**, 978-2.

Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. & Shaw, J.(2007).International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 24, 451–463

Almahbobi G, ANDERIESZ E, Anderiesz C, Hutchinson P, McFarlane JR, Wood C, Trounson AO. (1996). Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)*; **44**, 571-80.

Anttila et al. (1991). Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.*

Azziz R, Black VY, Knochenhauer ES, Hines GA, Boots LR.(1999). Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovarian syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin EndocrinolMetab*;84:946-50.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE.(2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil and Steril*; **91(2)**, 465-88.

Azziz, R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE.(2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* 91, 456–488.

BajukStuden, K., Jensterle Sever, M. & Pfeifer, M.(2013).Cardiovascular risk and subclinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Front. Horm. Res.* 40, 64–82

Balen, A. H. Et al.(1995).Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 10, 2107–2111.

Balen, A. H., Laven, J. S. E., Tan, S.-L. &Dewailly, D,(2003). Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum. Reprod. Update* 9, 505–514.

Barry, J. A., Azizia, M. M. & Hardiman, P. J. (2014). Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 20, 748–758.

Bates GW, Whitworth NS. (1999).Effect of body reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *FertilSteril* **1982**; *38*: 406-9.

Références bibliographiques

BEAUDEUX J L, DURAND G.(2011). Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives. Deuxième édition. Paris : Médecine Science Publications/ Lavoisier ; 607p. ISBN : 9782257294721.

Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS.A (2006).meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum ReprodUpdate;

Bouchard P.(2003). Physiopathologie et diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. *J de Gynécologie obstétrique : biologie de la reproduction* ; **32**, 2S5-2S10.

Bui T, Christin-Maitre S. (2012). Conduite à tenir devant un syndrome des ovaires polykystiques chez une adolescente. *Gynécolobstét*, 149-151.

Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G,Dehaene, JL, Verbecq, P, and Renouard, O.(1989).Purified follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: slow administration is safer and more effective. *FertilSteril*;52:553-9.

Chakroun N.(2012). Développement de l'appareil génital. *Faculté de médecine Sfax*, cours, 28p.

Chian RC, Buckett WM, Tan SL. (2004). In vitro maturation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*Feb;8(2):148-66.

Clark AM, Ledger W, Gallety C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ.(1995). Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*;10:2705-12.

Coffler M S, Patel K, Dahan M H, Malcom PJ, Kawashima T, Deutsch R, Chang RJ.(2003). Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J ClinEndocrinol* ;**88**, 1742-1747.

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008 March;23(3):462-477.

Conway G. Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F. (2014).The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 171, P1–P29.

Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A.(2005). Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 288, E1047–1054.

Costello MF, Eden JA.(2003). A systematic review of the reproductive system effects of metformine in patients with polycystic ovary syndrome. *FertilSteril*;79:1-13.

Références bibliographiques

Cussons, A. J., Stuckey, B. G. A., Walsh, J. P., Burke, V. & Norman, R. J.(2005). Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 62, 289–295.

Daly DC, Walters CA, Soto-Albers CE, Tohan N, Riddick DH.(1984). A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril*;41:844-8.

De Leo V, La Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. (1999). Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *FertilSteril* ; 72: 282-5.

Deugarte, C. M., Woods, K. S., Bartolucci, A. A. &Azziz, R.(2006). Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 1345–1350

Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA.(2005). PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis?.*Eur J ObstetGynecolReprod Biol*;118:(1)4-16.

Dumesic, D. A. & Abbott, D. H.(2008). Implications of polycystic ovary syndrome on oocyte development. *Semin. Reprod. Med.* 26, 53–61.

Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcom R,(1996). The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 3299-306.

Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcom R.(1996).The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* ; 81: 3299-306.

Dunaif, A.(1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 18, 774–800.

Ehmann DA,Schneider DJ,Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL,Polonsky KS(1997). Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J clin Endocrinol Metab*,82 : 2108-16.

Ehrmann, D. A.(2005). Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 352, 1223–1236.

El omrani F. (2011). Tératomes ovariens de la jeune fille : étude rétrospective à propos de 11 cas. Thèse de doctorat 3^e cycle : Médecine Rabat, 146p. :!

Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. (2002).Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *The Cochrane Library*, Issue 2.

Références bibliographiques

- Fausser, B. C. J. M, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH.(2012).**Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 97, 28–38
- Ferriman, D. & Gallwey, J. D.(1961).** Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 21, 1440–1447
- Fleming R, Haxton MJ, Hamilton MPR, McCune, G.S., Black, W.P., Macnaughton, M.C., and Coutts, J.R.T. (1985).**Successful treatment of infertile women with oligomenorrhea using a combination of LHRH agonist and exogenous gonadotrophins. *Br J ObstetGynaecol*;92:369-72.
- Ganong W et Jobin M. (2005).** Physiologie médicale. Deuxième édition. Bruxelles : De Boeck supérieur, 849p. ISBN : 2804148912.
- Gayrard V. (2007).** Physiologie de la reproduction des mammifères. Ecole nationale vétérinaire. Toulouse, 198p.
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK.(1999).** Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*;48:(12)1589-1595.
- Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SL.(1994).**Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *FertilSteril* ; 61: 598-604.
- Guzick DS. (2004).** Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* Jan;103(1):181-93.
- Gysler M, March CM, Mishell DR, Jr., Bailey EJ.(1982).** A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *FertilSteril* Feb;37(2):161-7.
- Hannon P R, Flaws J A. (2015).** The effect of phtalates on the ovary. *Fromtiers in endocrinol* ;6, 8.
- Hart R, Hickey M, Franks S.(2004).** Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res ClinObstet Gynaecol*;18:(5)671-683.
- Hillier S O.(1994).** Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* ;9, 188-191.
- Ibanez L, Vallis C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F.(2002).**Additive effects in insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* ; 87: 2870-4.

Références bibliographiques

Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. (2000). Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* ; 85: 3526-30.

Jakimiuk, A. J., Weitsman, S. R., Navab, A. & Magoffin, D. A.(2001). Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1318–1323.

Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppala M, Jakubowicz S, Baillargeon JP, Koistinen R, Nestler JE.(2004). Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*;89:(2)833-839.

Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE.(2002). Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*;87:(2)524-529.

Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. (2003). Ultrasound examination of polycystic ovaries : is it worth counting the follicles ? *Hum Reprod*; 18 (3) : 598 – 603 .

Kafy S, Tulandi T.(2007).« New advances in ovulation induction », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 19, , p. 248–52. 21. Kousta E, White DM, Franks S. « Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation », *Hum Reprod Update*, vol. 3, 1997, p. 359–65. 22.

Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z.(2004). Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*, Nov;19(11):2474-83.

Kelly DJ, Gordon D.(2002).The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*; 147: 217-21.

Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S.(1992). Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*; 36: 105-11.

Kottler M L et Richard N.(2008). La gnrh. *Médecine de la reproduction : gynécologie endocrinologie* ; 10(2), 105-113.

Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN(2005).Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 5088–5095

La Marca, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *FertilSteril* 1999; 72: 985-9.

Références bibliographiques

Lefebvre P, Raingeard I, Renard E, Bringer J, (2004). Long-term risks of polycystic ovaries syndrome. *Gynecol Obstet Fertil* ; 32 : 193-8.

Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER.(2007). Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* Feb 8;356(6):551-66.

Legros RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78: 569-76.

Maciel, G. A. R. Et al. (2004). Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5321–5327

Mehaoudi I et Oussekhri H. (2012). Profils sanguins de quelques hormones au cours du dépistage du diabète gestationnel. Thèse de master 2^e cycle : Biologie. Alger, 37p.

Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F.(2006). Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *Bmj* Jun 24;332(7556):1485.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 3143–3421 (2002).

Nelson-Degrave, V. L. E, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T. (2005). Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* 19, 379–390

Nestler JE, Jakubowicz DJ.(1996). Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* ; 335: 617-23.

Norman RJ, Wang JX, Hague W.(2004). Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy?. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 16:(3)245-250.

Norman, R. J, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX.(2004). Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum. Reprod. Update* 10, 267–280

Références bibliographiques

- PacheTD ,Fauser BC . (1993).** Polycystic ovaries in female-to-male transsexuals .*Clin Endocrinol (Oxf)* ; 39 (6) : 702 – 3 .
- Palomba, S., Santagni, S., Falbo, A. & La Sala, G. B. (2015).** Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int. J. Womens Health* 745.56
- Park, A. S, Lawson, M.A., Chuan, S.S.(2010).** Serum anti-mullerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 1786–1792
- Pasquali R et Gambineri A. (2006).** Insulin sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* ;154, 763-775.
- Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L.** Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 173-9.
- Patel SM, Nestler JE,(2006).** Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*;35:(1)137-155. (vii).
- Pigny, P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D.(2003).** 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.* 88, 5957–5962
- Pluder J et Pralong F.(2009).** Polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Rev Med Suisse* ;5(198), 779-82.
- Poretsky, L., Cataldo, N. A., Rosenwaks, Z. & Giudice, L. C.(1999).** The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.* 20, 535–582
- Qin, J. Z, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY.(2013).** Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* RBE 11, 56
- Regan L, Owen EJ, Jacobs HS.** Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990;336:(8724)1141-1144.
- Smith J, Popa S, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA. (2004).** A role of kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinol* ;145, 4073-4077.
- Sorensen A E, Wissing M L, Wissing, M.L.; Salö, S.; Englund, A.L.M.; Dalgaard, L.T. (2014).** Micronas related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Genes* ; 5, 684-708

Références bibliographiques

Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. (2001). Metformine treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *FertilSteril*;75:505-9.

Stein IF, Cohen MR, (1939)« Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries », *Am J ObstetGynecol*, vol. 38, p. 465–73.

Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. (2006). Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum reprod*;21(1):80-9.

Taratzis B C, Rebar R W, Lobo R, Legro RS, Balen AH, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F.(2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) : The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *97(1)*, 28-38.

Taylor, A. E, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE.(1997).Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 2248–2256

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 19, 41–47 (2004).

Thibault C et Lavasseur M C. (2001). La reproduction chez les mammifères et l'homme. Deuxième édition. Paris ; ELLIPSES / INRA. 936p. ISBN : 9782729804176.

Torre A et Fernandez H. (2007). Le syndrome des ovaires polykystiques. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ; 36(5), 423-446.

Torre A et Fernandez H. (2007). Le syndrome des ovaires polykystiques. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ; 36(5), 423-446.

Tostain J, Rossi D, Martin P M. (2004). Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. Laboratoire de transfert en oncologie biologique, CHU Marseille. 26p.

Utiger R. Insulin and the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 657-8.

Valkenburg, O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, Laven JS.(2008).A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 470–476

Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG.(1997). Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *ObstetGynecol*; 90: 392-5.

VendolaKA, Zhou J , Adesanya OO , Weil SJ , Bondy CA . (1998). Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary . *J ClinInvest* ; 101 (12) : 2622 – 9 .

Références bibliographiques

Waldstreicher, J., Santoro, N. F., Hall, J. E., Filicori, M. & Crowley, W. F,(1988). Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66, 165–172

Weather P R, Young B, Heath J W, (2001). *Histologie fonctionnelle.* Quatrième édition. Paris : De Boeck Supérieur, 413p. ISBN : 2744501263.

Webber LJ ,Stubbs S , Stark J , Trew GH , Margara R , Hardy K , Franks S, Lavery SA . (2003). Formation and early development of follicles in the polycystic ovary .*Lancet* ; 362 (9389) : 1017 – 21 .

Webber, L. J. Stubbs SA, Stark J, Margara RA, Trew GH, Lavery SA, Hardy K, Franks S,(2007). Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 1975–1978.

White DM, Polson DW, Kiddy D. Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, Hamilton-Fairley D, Franks S,(1996). Induction of ovulation with low-dose gonadotrophins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab*;81:3821-4

Wickenheisser, J. K., Nelson-Degrave, V. L. & McAllister, J. M,(2005). Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 1720–1727

Wu CH, Winkel CA,FertilSteril,(1989). « The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy », vol. 52, , p. 564–8.