

Abréviations

D4-A	D4-androstènedione	CRH	<i>corticotropin-releasing hormone</i>
17-OHP	17-hydroxyprogestérone		
AA	acides aminés	DG	diabète gestationnel
ACTH	<i>adrenocorticotropic hormone</i>	DHEA	déhydroépiandrostérone
		DHT	dihydrotestostérone
AMH	<i>anti-mullerian hormone</i>	DT2	diabète type 2
AMM	autorisation de mise sur le marché	E1	estrone
		E2	estradiol
AMP	assistance médicale à la procréation	EE	éthinylestadiol
ARN	acide ribonucléique	ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>	FA	follicules antraux
AVC	<i>Automatic Volume Calculation</i>	FIV	fécondation <i>in vitro</i>
		FSH	<i>follicle-stimulating hormone</i>
CC	citrate de clomifène		
CGP	cellule germinale primordiale	GH	growth hormone
		GnRH	<i>gonadotropin-releasing hormone</i>
CLU	cortisol libre urinaire		
COP	contraception estroprogestative	GWAS	<i>genome wide association studies</i>
CPA	acétate de cyprotérone		

hCG	hormone chorionique gonadotrophique	PEC	prise en charge
HDL	<i>high density lipoprotein</i>	POMC	pro-opiomélanocortine
HGPO	hyperglycémie provoquée par voie orale	PRL	prolactine
HSO	hyperstimulation ovarienne	RCIU	retard de croissance intra- utérin
HTA	hypertension artérielle	SDHEA	sulfate de déhydroépiandrostérone
ICSI	micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes	SF1	<i>steroidogenic factor 1</i>
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>	SHBG	<i>sex hormon binding globulin</i>
IGFBP1	protéine de liaison des IGF	SNC	système nerveux central
IIU	insémination intra-utérine	SOPK	syndrome des ovaires polykystiques
IMC	indice de masse corporelle	SOMPK	syndrome des ovaires micropolykystiques
IRM	imagerie par résonance magnétique	T	testostérone
LH	<i>luteinizing hormone</i>	TGF-b	transforming growth factor b
MIV	maturation in vitro des ovocytes	TRH	<i>thyreotropin releasing hormone</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>	TSH	<i>thyroid stimulating hormone</i>
NPV	noyau paraventriculaire	VEGF	vascular endothelial growth factor
NSC	noyau suprachiasmatique		
P	progestérone		
P450scc	cytochrome P450 <i>side chain clivage</i>		

PLAN

Introduction	9
Chapitre I: Généralités.....	12
I. Définition	13
II. Rappels	14
1. Rappels anatomiques.....	14
1. 1. Appareil hypothalamo-hypophysaire	14
1. 1. 1. Hypothalamus	16
1. 1. 2. Hypophyse	18
1. 2. Anatomie de l'ovaire.....	18
1. 2. 1. Définition	18
1. 2. 2. Anatomie macroscopique	18
1. 2. 3. Structure	19
1. 2. 4. Fixité.....	20
1. 2. 5. Vascularisation et innervation.....	20
2. Rappels de l'embryologie ovarienne.....	22
3. Rappels physiologiques	25
3. 1. Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	25
3. 1. 1. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH).....	25
3. 1. 2. Gonadotrophines hypophysaires.....	25
3. 1. 2. 1. Biosynthèse.....	25
3. 1. 2. 2. Mécanisme d'action	26
3. 1. 2. 2. 1. Récepteurs	26
3. 1. 2. 2. 2. Mode d'action chez la femme	27
3. 2. Physiologie ovarienne	27
3. 2. 1. Folliculogenèse.....	28
3. 2. 2. Stéroïdogénèse.....	32
3. 2. 3. Cycle menstruel.....	34

3. 2. 3. 1. Différentes phases.....	34
3. 2. 3. 2. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien	39
Chapitre II: Etiopathogénie	42
I. Epidémiologie.....	43
II. Physiopathologie	43
1. Hyperandrogénie ovarienne.....	43
1. 1. Facteurs extra-ovariens.....	45
1. 2. Facteurs intra-ovariens.....	45
2. Troubles de la folliculogénèse	45
2. 1. Excès de croissance folliculaire précoce.....	45
2. 2. Défaut de sélection du follicule dominant.....	45
III. Facteurs génétiques.....	47
Chapitre III: Diagnostic des ovaires micropolykystiques	48
I. Démarche diagnostique	49
1. Interrogatoire	49
2. Examen clinique	49
2. 1. Examen général.....	49
2. 2. Examen physique	50
3. Bilan hormonal	53
4. Imageries des ovaires micropolykystiques	59
4. 1. Echographie pelvienne.....	59
4. 1. 1. Echographie bidimensionnelle: aspects techniques et recommandations.....	59
4. 1. 2. Définition consensuelle des ovaires micropolykystiques	61
4. 1. 3. Autres critères diagnostiques	63
4. 1. 4. Echographie tridimensionnelle.....	65
4. 2. Doppler	69
4. 3. IRM.....	69

II. Diagnostic positif.....	71
III. Diagnostics différentiels	72
1. Bloc enzymatique surrénalien en 21-hydroxylase	74
2. Hypercorticisme/syndrome de Cushing	75
3. Tumeurs ovariennes androgénosécrétantes	77
4. Tumeurs surrénaliennes androgénosécrétantes	78
5. Hyperprolactinémie	78
6. Causes iatrogènes	79
7. Autres causes d'anovulation	79
7. 1. Anovulation hypothalamo-hypophysaire.....	80
7. 2. Insuffisance ovarienne prématurée	80
Chapitre IV: Complications	83
I. Complications gynécologiques.....	84
1. Risques de fausses couches spontanées	84
2. Infertilité par anovulation	84
3. Hyperplasie et Cancer de l'endomètre.....	84
II. Complications obstétricales	85
1. Diabète gestationnel.....	85
2. HTA gravidique et Pré-éclampsie.....	85
3. Prématurité.....	86
III. Complications extra-gynécologiques	86
1. Syndrome métabolique.....	86
2. Complications cardio-vasculaires	87
Chapitre V: PEC thérapeutique du SOMPK.....	88
I. PEC des désordres hormonaux et métaboliques (hors infertilité)	89
1. Prise en charge des troubles du cycle	89
1. 1. Test à la progestérone.....	89

1. 2. Prise en charge de l'oligoménorrhée et aménorrhée.....	90
2. Traitement de l'hyperandrogénie clinique	91
2. 1. Traitements antiandrogéniques	91
2. 2. Traitements cosmétiques et dermatologiques.....	94
3. Prise en charge du risque métabolique associé au SOMP.....	94
3. 1. Règles hygiéno-diététiques	94
3. 2. Agents insulino-sensibilisants.....	95
3. 3. Chirurgie bariatrique	96
II. PEC de l'infertilité par anovulation.....	96
1. Perte de poids	98
2. Induction de l'ovulation par citrate de clomifène.....	99
2. 1. Mécanisme d'action	100
2. 2. Protocoles	100
2. 3. Effets secondaires	102
2. 4. Contre-indications	102
2. 5. Réponse	103
2. 6. Résistance	103
2. 7. Echecs	104
3. Inhibiteur de l'aromatase	104
4. Stimulation ovarienne par gonadotrophines hors FIV	105
4. 1. Types de gonadotrophines	105
4. 1. 1. Gonadotrophines stimulantes.....	105
4. 1. 2. Gonadotrophines chorioniques.....	107
4. 2. Pharmacocinétique	108
4. 3. Précautions d'emploi	108
4. 4. Protocoles	108
4. 5. Monitoring de l'ovulation	112

4. 5. 1. Dosages hormonaux	112
4. 5. 2. Monitoring échographique.....	112
4. 6. Réponse	113
4. 7. Echecs de stimulation.....	113
4. 8. Critères d'annulation	114
4. 9. Complications	114
5. Drilling ovarien coelioscopique.....	117
5. 1. Mécanisme d'action	117
5. 2. Technique	118
5. 3. Résultats	119
5. 4. Risques	120
6. fécondation in vitro (FIV).....	121
6. 1. FIV classique	121
6. 2. Maturation in vitro des ovocytes (MIV)	122
Conclusion	123
Résumé	124
Bibliographie	126

INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires micropolykystiques (SOMPK) est l'endocrinopathie la plus fréquente et atteint au moins 5 à 10 % de la population féminine. Il se caractérise par: des cycles longs par dysovulation; une hyperandrogénie clinique et parfois biologique et un développement multi folliculaire ovarien hérité de manière autosomique et dominante. Il constitue la principale cause d'anovulation et d'infertilité [1]. En dehors de pathologies rares, telles que le syndrome de Cushing, l'hyperandrogénie d'origine ovarienne, le bloc de l'hormonosynthèse du cortisol, l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase et les tumeurs androgénosécrétantes, le SOMPK est la première cause de troubles des règles, de l'acné et de l'hirsutisme à début pubertaire. L'élément nouveau qui impose de revisiter son nom est qu'il s'agit d'un syndrome non seulement à composante reproductive mais aussi métabolique avec risque élevé de syndrome métabolique et de diabète type 2 [2]. Cette composante métabolique perdure au-delà de la période de reproduction, après la ménopause et est d'autant plus présente et importante qu'il existe une obésité.

Sa prise en charge dépend de la problématique posée par la patiente (troubles du cycle, hyperandrogénie, infertilité). En dehors du désir de grossesse, elle vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie (traitement hormonal et cosmétique) et à corriger les facteurs de risque cardiovasculaires et gynécologiques. En cas d'infertilité par anovulation, la prise en charge est actuellement bien codifiée [3] et devra être assurée par un gynécologue de la reproduction en minimisant le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples.

L'objectif de cette revue de la littérature est de faire le point sur les aspects épidémiologique, les mécanismes physiopathologiques, les facteurs génétiques, les critères diagnostiques ainsi que les complications du syndrome des ovaires micropolykystiques. Nous aborderons également, en accord avec les données de la

littérature, les nouvelles approches thérapeutiques chez les femmes porteuses des ovaires micropolykystiques selon leur symptomatologie ainsi que les moyens de prévention des risques encourus à long terme.

La connaissance de l'anatomie, de l'embryologie et de la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est un prérequis essentiel pour comprendre les mécanismes physiopathologiques, la symptomatologie et la prise en charge du SOMP, ainsi que les modalités de la surveillance d'une procédure de stimulation ovarienne dans la perspective d'une procréation médicalement assistée (PMA) chez les femmes désireuses de grossesse. Ces rappels seront donc traités dans le premier chapitre, avant d'aborder le sujet proprement dit.

CHAPITRE I: GENERALITES

I. Définition

S'il est connu depuis la haute Antiquité qu'il existe chez certaines femmes l'association d'infertilité, de troubles des règles et d'hyperandrogénie, la maladie a été réellement « constatée » dès les années 1930 par deux gynécologues de Chicago: Irving Stein et Michael Levanthal. Ils ont observé, lors d'explorations chirurgicales de ces femmes, l'existence de gros ovaires, siège de multiples formations liquidiennes périphériques. Ils ont dénommé ces ovaires des « ovaires huîtres » en raison de la présence de multiples follicules ovariens situés en périphérie de l'ovaire et correspondant à des follicules normaux bloqués au stade de follicules antraux, par défaut de sélection du follicule dominant.

La conférence de consensus de Rotterdam en 2003, co-organisée par l'*European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* et l'*American Society for Reproductive Medicine (ASRM)*, a précisé les critères diagnostiques. Le syndrome des ovaires micropolykystiques se définit depuis lors par l'association de 2 des 3 critères suivants: le trouble des règles par dysovulation, l'existence d'une hyperandrogénie clinique (acné, hirsutisme, voire alopecie androgénique) et/ou biologique et l'aspect échographique, soit du volume ovarien > 10 ml soit sur le nombre de follicules antraux supérieur à 12 sur au moins un des deux ovaires [4]. Ces critères de Rotterdam malgré des discussions concernant la nécessité, ou non, de la constatation d'une hyperandrogénie biologique ont *in fine* reçu une reconnaissance officielle par le *National Institute of Health (NIH)* en 2012.

Autant cette définition est maintenant reconnue universellement, autant elle ne recouvre que la présentation « reproductive » du syndrome, et ignore la composante métabolique. Malgré une recherche intensive d'une nouvelle terminologie pour qualifier ce syndrome reproductif mais aussi métabolique, aucune nouvelle dénomination n'a été proposée avec succès [2].

II. RAPPELS

1. RAPPELS ANATOMIQUES

1. 1. Appareil hypothalamo-hypophysaire

L'appareil hypothalamo-hypophysaire est formé, comme son nom l'indique de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Ces deux organes sont indissociables et sont reliés par la tige pituitaire et les connexions vasculaires du système porte hypothalamo-hypophysaire [5].

1. 1. 1. Hypothalamus

L'hypothalamus dérive de la vésicule diencephalique primitive. Il est situé à la partie moyenne de la base du crâne, en arrière du chiasma optique, et constitue le plancher du 3^e ventricule. Il se prolonge en bas par la neurohypophyse.

Au sein de l'hypothalamus se constituent des noyaux de cellules neuroendocrines imparfaitement individualisées, mais contribuant plus ou moins significativement au contrôle des fonctions anté- et post hypophysaires . Le contingent principal des neurones à GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) impliqués dans la sécrétion des gonadotrophines est situé dans l'hypothalamus médio basal à proximité du noyau arqué (Fig.1).

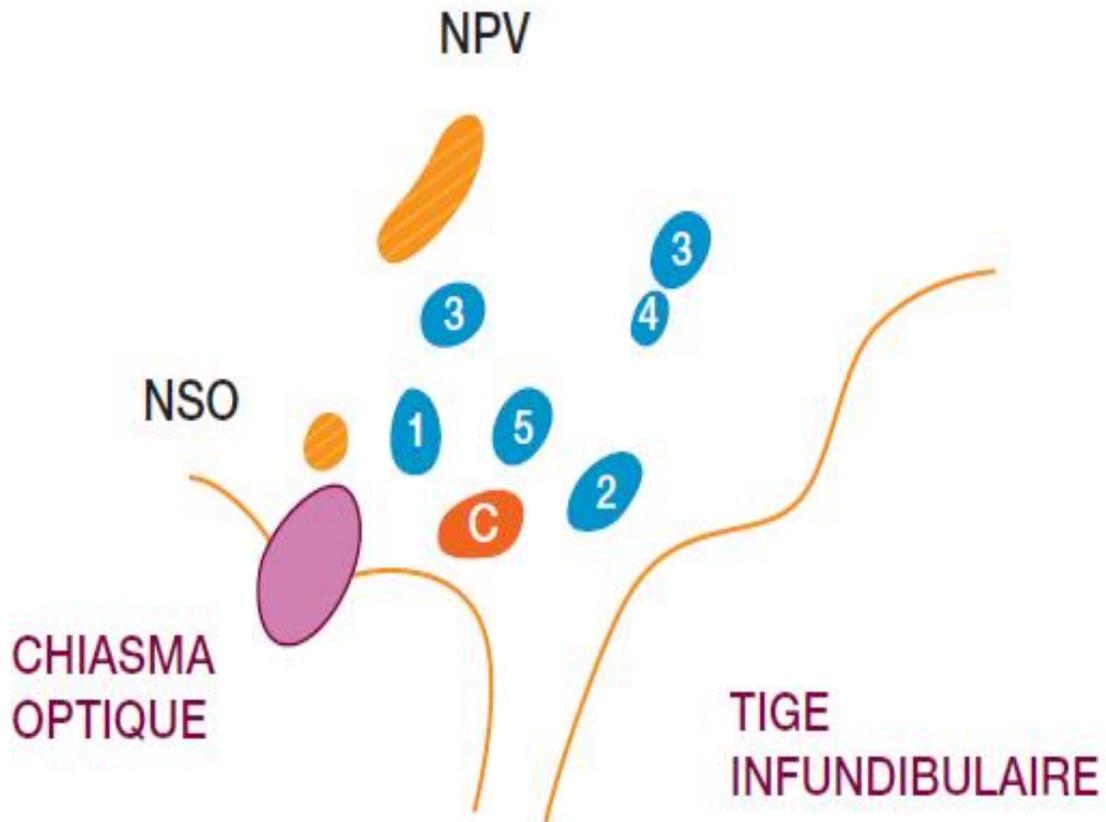


Figure 1 Organisation fonctionnelle de l'hypothalamus. Les noyaux supra-optiques et paraventriculaires constituent les sites de

production des hormones post hypophysaires (vasopressine et de l'ocytocine).

L'hypothalamus comporte aussi différentes zones de contrôle des fonctions antéhypophysaires. NSO = noyau supra-aortique. NVP = noyau paraventriculaire.

Zones de contrôle : thyroïdrotrope (1) ; corticotrope(2) ; gonadotrope (3) ; lactotrope

(4) ; somatotrope (5) [6]

La zone la plus riche en terminaisons axonales des neurones à GnRH du noyau arqué et de l'hypothalamus préoptique et antérieur est l'éminence médiane, qui constitue un passage final, obligatoire, à toute neuro-hormone contrôlant les sécrétions de l'hypophyse antérieure [7, 8].

1. 1. 2. Hypophyse

L'hypophyse est une glande endocrine appendue à l'infundibulum de l'hypothalamus par le pédoncule infundibulaire ou tige pituitaire. Elle est en rapport vers le bas avec le sinus sphénoïdal et latéralement avec les sinus caverneux [5].

L'hypophyse est constituée de deux parties embryologiquement, histologiquement et physiologiquement différentes: l'adénohypophyse (ou lobe antérieur), glandulaire, synthétisant les hormones antéhypophysaires et la neurohypophyse ou lobe postérieur, réservoir d'hormones hypothalamiques (Fig.2).

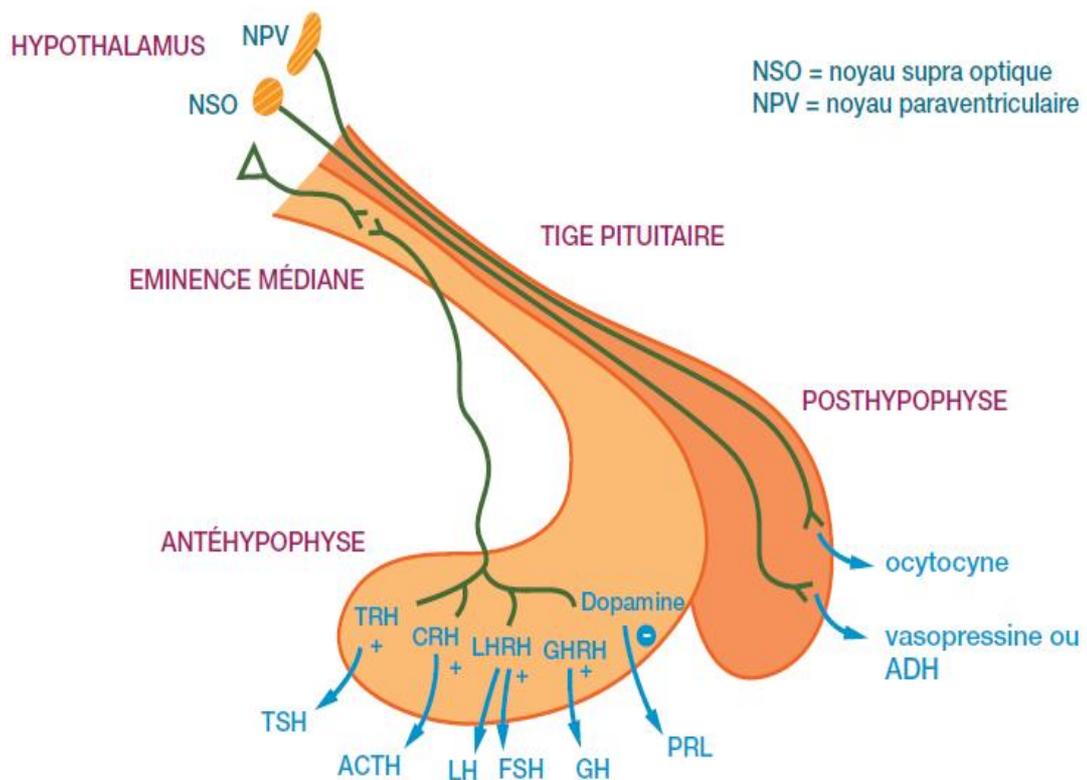


Figure 2. Organisation fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire [6]

La vascularisation de l'hypophyse est assurée directement par les artères hypophysaires supérieure et inférieures, branches de la carotide interne et par le système porte artériel hypothalamo-hypophysaire, base morphologique des relations neurovasculaires entre l'hypothalamus et l'hypophyse (Fig. 3 et 4).

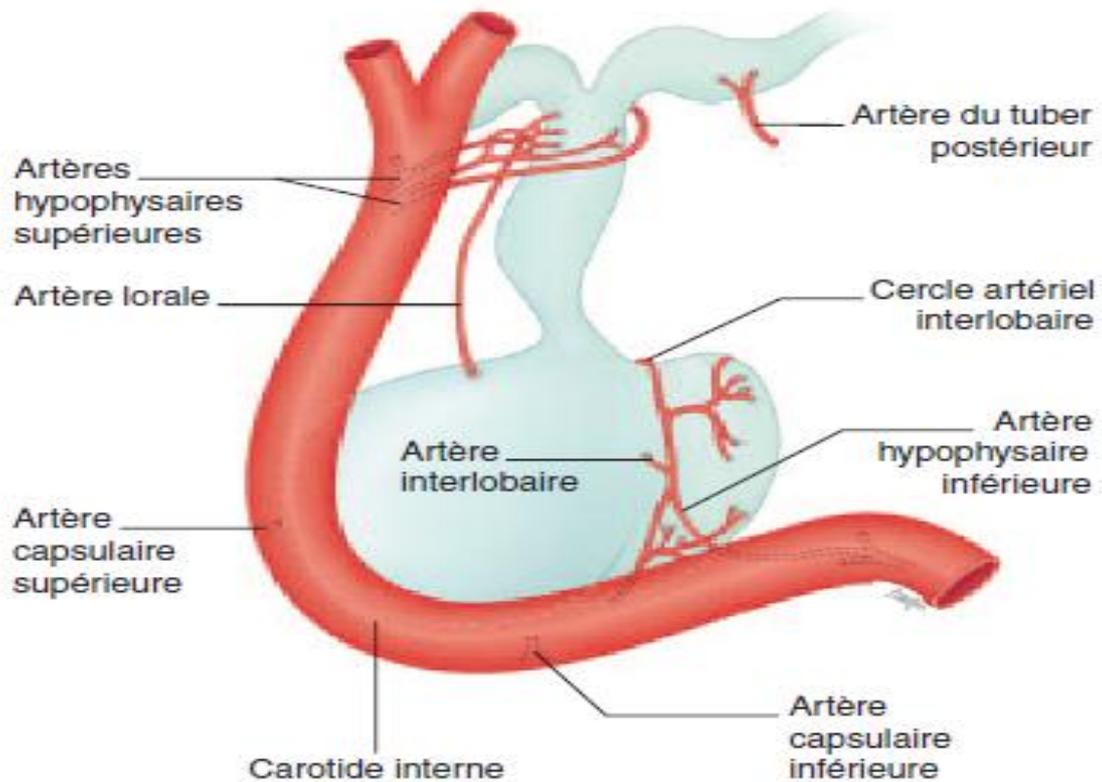


Figure 3. Artère de l'hypophyse [5]

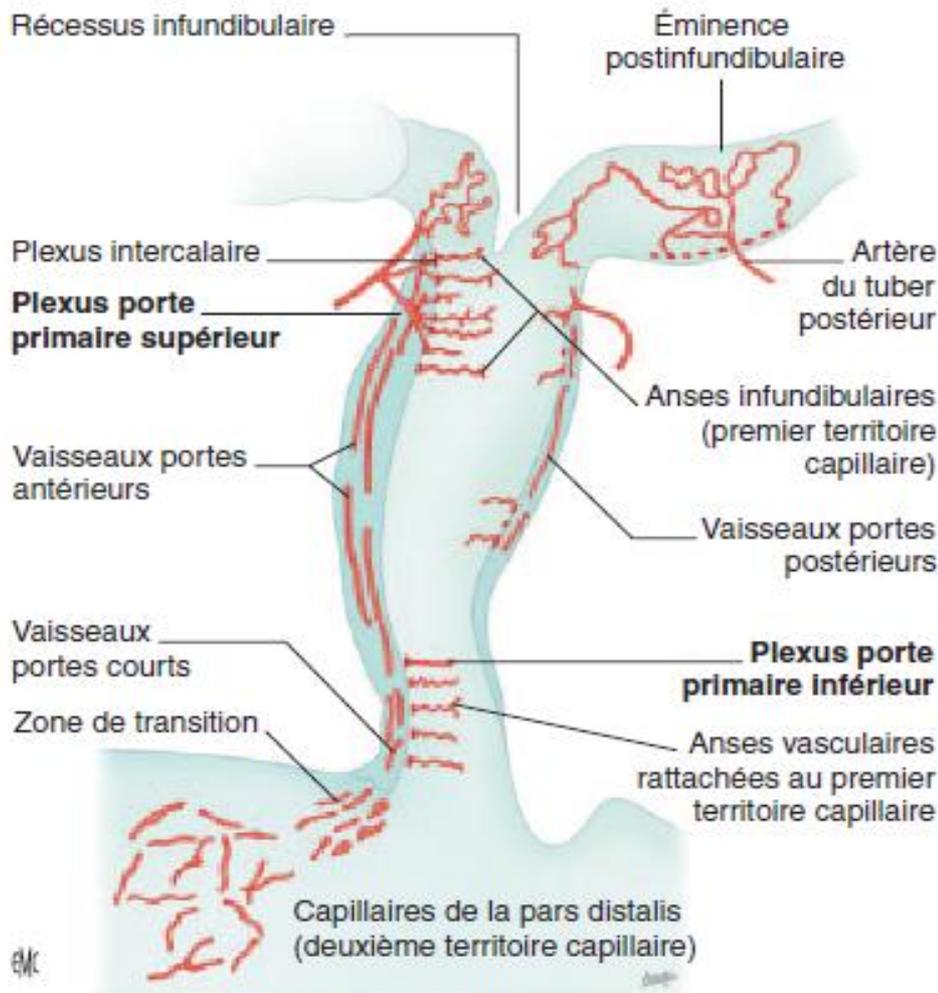


Figure 4. Organisation schématique dans la tige hypophysaire humaine des vaisseaux constituant le système porte. En grisé : lobe tubéral [5]

1. 2. Anatomie de l'ovaire [9]

1. 2. 1. Définition

L'ovaire ou gonade féminin est une glande sexuelle, paire et symétrique située dans la cavité péritonéale et fixée à la face postérieure du ligament large.

1. 2. 2. Anatomie macroscopique

L'ovaire a la forme d'une amande, ovoïde et mamelonnée en surface. La taille des ovaires varie avec l'âge. L'ovaire du nouveau-né mesure 1,3 x 0,5 x 0,3 cm. Pendant l'enfance et jusqu'à la puberté, il prend une forme d'amande mesurant en

moyenne 3 x 1,8 x 1,2 cm. Pendant la période d'activité génitale, les ovaires mesurent en moyenne 4 cm en taille, 6 cm² en surface et 10 cm³ en volume. Après la ménopause, la disparition de stock folliculaire entraîne une atrophie progressive de l'ovaire qui mesure en règle de 1,5 à 2 cm [10]. De consistance ferme, il pèse environ 7 g. A la coéloscopie, sa teinte blanchâtre tranche nettement avec la teinte rosée des formations anatomiques voisines.

1. 2. 3. Structure

L'ovaire est constitué d'une zone centrale, la médulla, en liaison avec le hile, et d'une zone périphérique, le cortex, qui peut représenter les deux tiers de l'organe chez la femme adulte (Fig. 5).

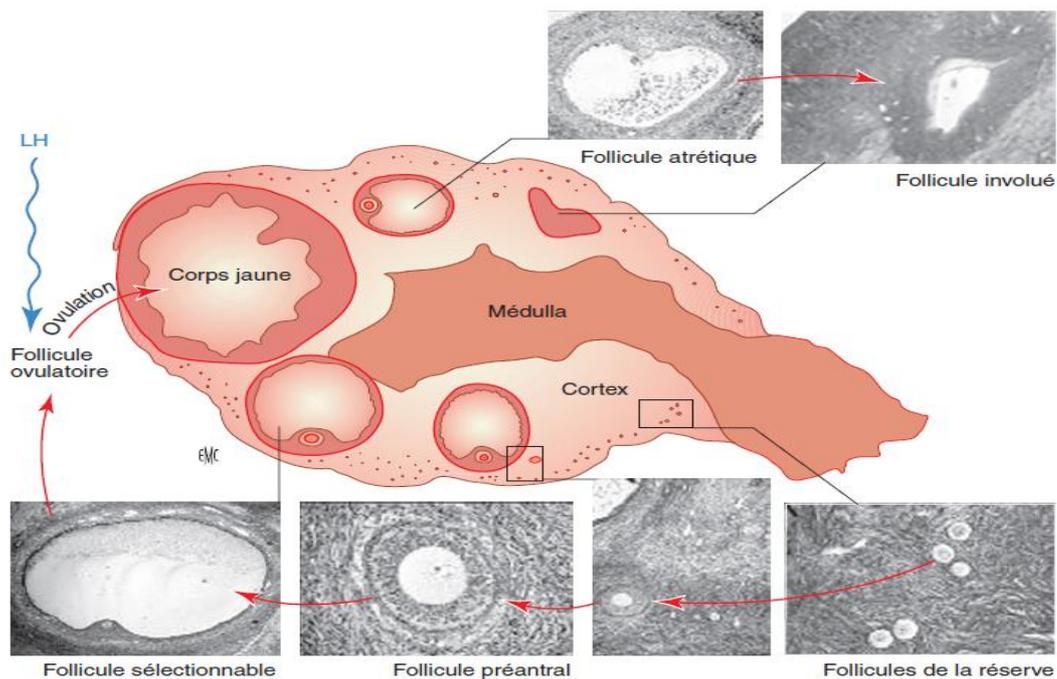


Figure 5. Représentation schématique de l'ovaire humain en phase lutéale montrant les principaux types folliculaires en croissance ou en régression observables dans une coupe histologique. LH : hormone lutéinisante [11].

1. 2. 4. Fixité

La fixation des ovaires est assurée par trois ligaments et le mésovarium situé au niveau du hile ovarien et suivant la limite du péritoine (ligne de Farre Waldeyer). Les ligaments sont le ligament suspenseur de l'ovaire (lombo-ovarien), support de l'artère ovarique, le ligament propre de l'ovaire (utéro-ovarien) raccordant l'ovaire à la corne utérine en arrière de la trompe et le ligament infundibulo-ovarique le reliant à la trompe par l'intermédiaire de la frange ovarique (frange de Richard) (Fig.6).

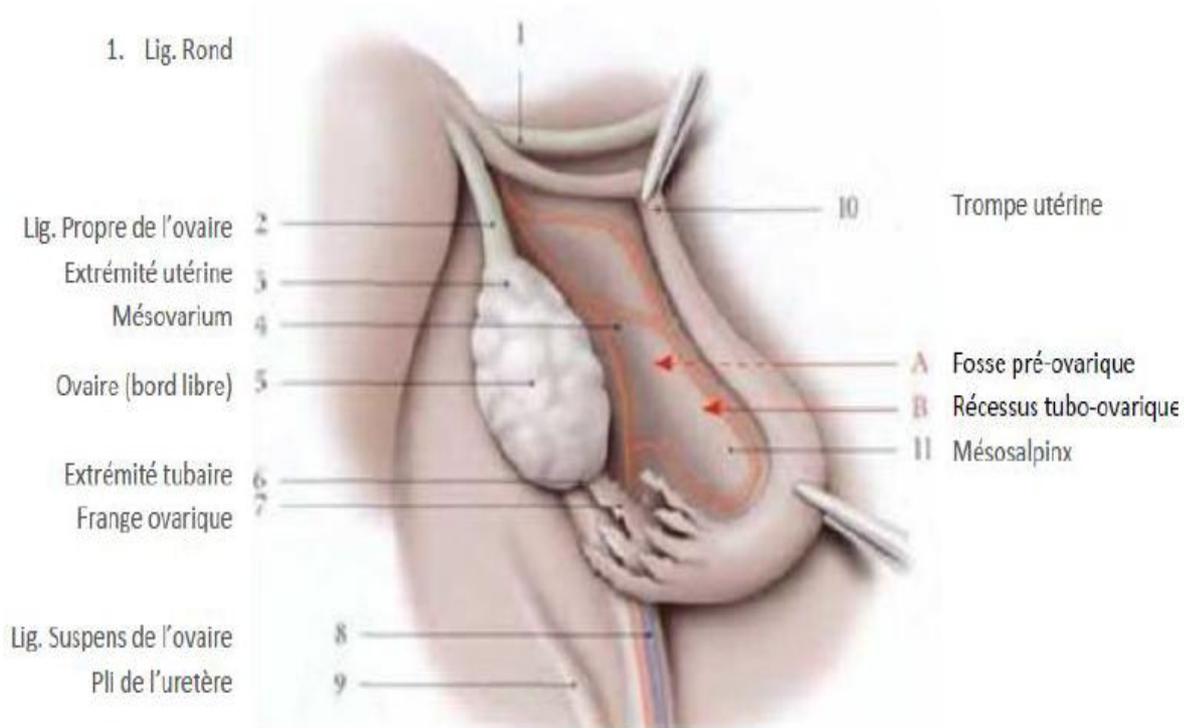


Figure 6. ovaire et trompe droite [9]

1. 2. 5. Vascularisation et innervation

Les ovaires sont majoritairement vascularisés (96 %) par l'artère ovarique, provenant de la face antérieure de l'aorte, et de façon moindre par l'artère ovarique médiale provenant de l'artère utérine (4 %). L'artère ovarique naît de l'aorte au

niveau de L2 ou du disque L2-L3. L'artère ovarienne et la branche ovarienne provenant de l'artère utérine s'anastomosent, formant une arcade vasculaire dans le mésovarium. De cette arcade naissent 10 à 12 artérioles ovariennes qui donneront elles-mêmes des artérioles de 2^e ordre puis de 3^e ordre, périfolliculaires.

Le retour veineux est parallèle, les veines médullaires étant larges et sinueuses. Les veines ovariennes se drainent dans le plexus pampiniforme dans le mésovarium, puis dans la veine ovarienne majoritairement et minoritairement dans la veine utérine. La veine ovarienne droite se jette dans la veine cave inférieure alors que la gauche se jette dans la veine rénale gauche.

Des vaisseaux lymphatiques prennent naissance dans le stroma périfolliculaire et convergent vers de larges vaisseaux qui s'enroulent autour des veines médullaires. Les plexus lymphatiques se drainent en latéro- et précaves à droite, pré- et latéroaortique à gauche.

L'innervation est assurée par le système sympathique qui innerve les vaisseaux sanguins et également les cellules musculaires lisses du stroma périfolliculaire [12].

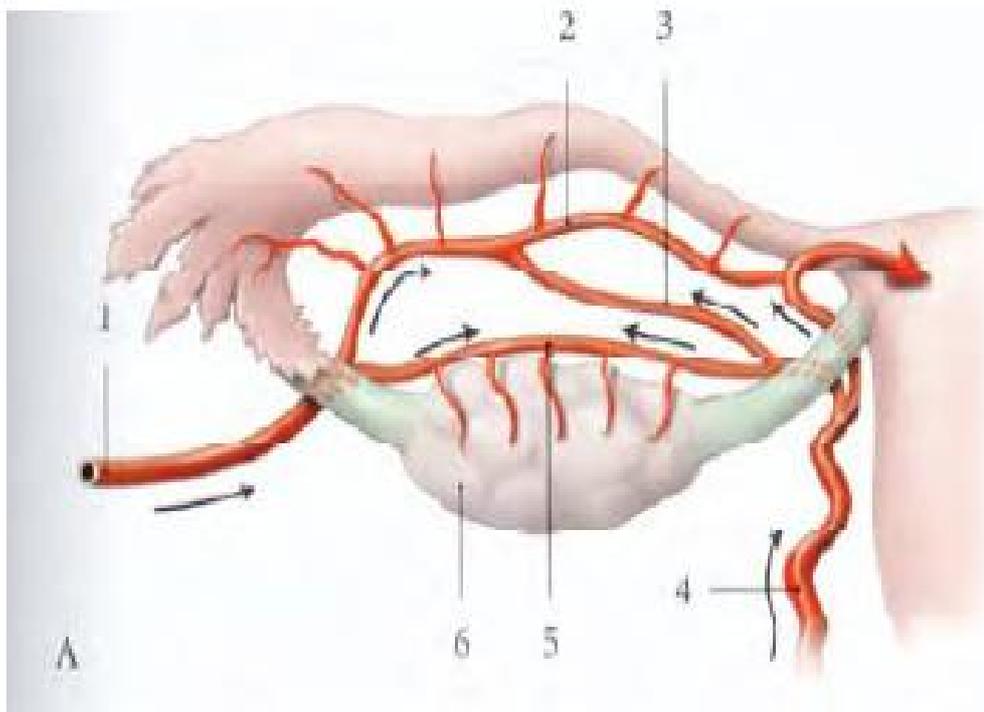


Figure 7. Irrigation artérielle de l'ovaire [9].

1. a. ovarique 2. arcade infratubaire 3. a. tubaire moyenne
4. a. utérine 5. arcade infraovarique 6. ovaire.

2. RAPPELS DE L'EMBRYOLOGIE OVARIENNE

L'embryogenèse ovarienne ou ovogenèse fait intervenir deux types de cellules : la lignée germinale, constituée des cellules germinales primordiales (CGP) qui évolueront en ovogonies puis en ovocytes, et la lignée somatique qui donnera les cellules folliculaires (granulosa et thèques) ainsi que le stroma ovarien. Cette dualité s'explique par l'origine embryologique différente de ces lignées, la lignée somatique ayant pour origine les constituants cellulaires de la crête génitale, tandis que la lignée germinale est constituée par des cellules issues de l'ectoderme primaire (épiblaste) qui coloniseront la crête génitale [11].

Au cours de la quatrième semaine de la vie embryonnaire, les cellules germinales apparaissent dans la paroi de la vésicule vitelline. Ces cellules migrent

ensuite activement en direction de la paroi postérieure du corps de l'embryon où elles colonisent les gonades en formation et où elles se différencient en ovogonies. Comme les autres cellules somatiques normales du corps, les ovogonies sont diploïdes c'est-à-dire qu'elles contiennent 23 paires de chromosomes (46 chromosomes en total). Lorsque ces cellules donnent naissance aux gamètes par le processus d'ovogenèse, elles subissent la méiose, une séquence de deux divisions cellulaires spécialisées par lesquelles le nombre de chromosome est réduit de moitié dans chaque gamète. Chacun de ceux-ci contient donc 23 chromosomes (un de chaque paire) et est dit haploïde. Les gamètes en formation subissent également des modifications cytoplasmiques aboutissant à la production des ovocytes définitifs (Fig. 8) [13]. Tous les ovocytes primaires que la femme possédera sont élaborés au cours de la vie fœtale. Les ovogonies commencent leur première division méiotique entre le troisième et le cinquième mois de la vie fœtale. Cependant, peu après le début de la méiose, lorsque les ovocytes atteignent le stade diplotène (ou dictyé), le processus s'arrête et les cellules entrent dans une période de repos qui se poursuit jusqu'au-delà de la puberté. Dès que l'ovocyte est bloqué au stade de dictyé, il s'entoure de cellules aplaties, précurseurs des cellules de la granulosa. Il est alors appelé follicule primordial [5]. Une fois organisés, ces follicules primordiaux constituent le pool de cellules germinales disponible durant la période d'activité génitale (Fig. 9) [14]. Après la puberté, quelques follicules primordiaux reprennent, chaque mois, leur développement en réponse à la production des gonadotrophines. Un seul de ces follicules arrivent à maturation et subit l'ovulation par laquelle l'ovocyte est libéré. Celui-ci achève sa méiose (devenant donc un gamète mature) dans le seul cas où il est fécondé par un spermatozoïde.

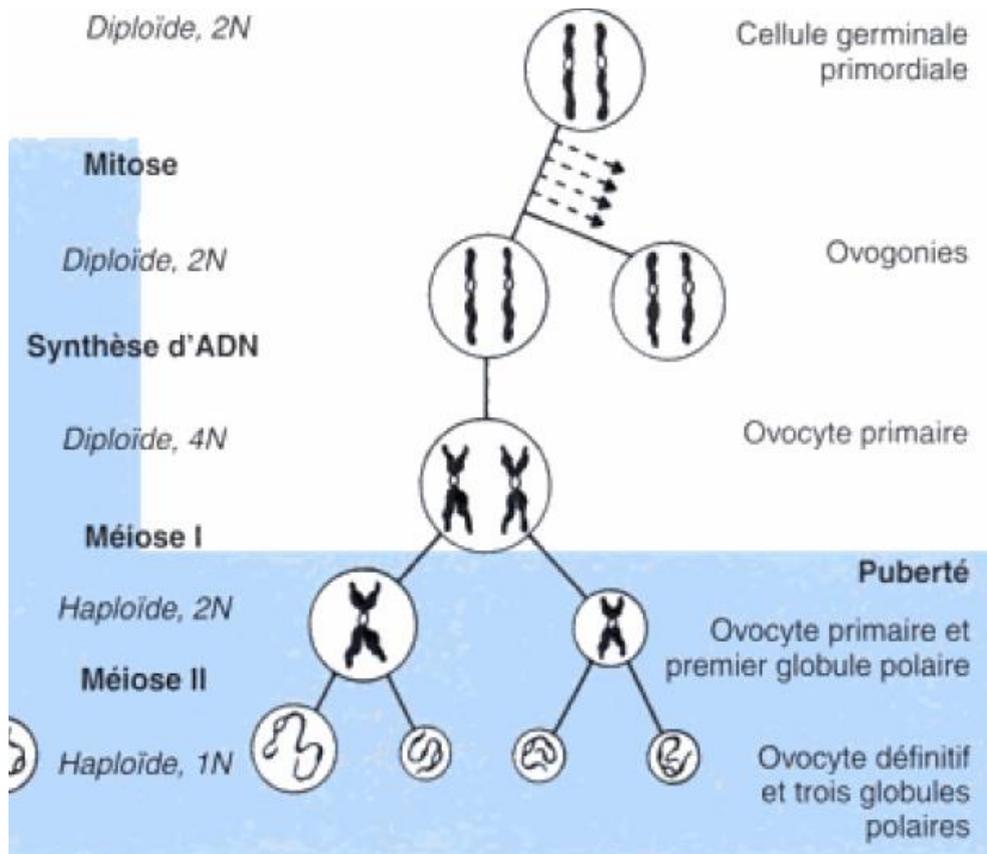


Figure 8. Maturation nucléaire des cellules germinales au cours de la méiose [13].

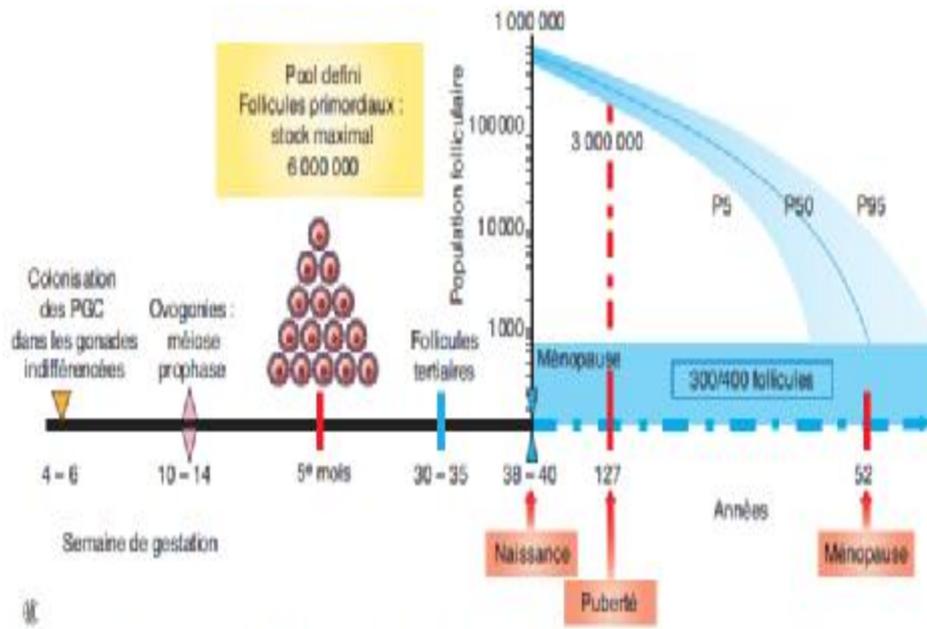


Figure 9. Formation des follicules et stock folliculaire de la vie intra-utérine à la ménopause. PGC : *primordial germ cell* (cellules germinales primordiales) [15]

3. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

3. 1. Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire

3. 1. 1. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)

La GnRH est un décapeptide hypothalamique de 10 acides aminés (AA), synthétisé principalement dans le noyau arqué et l'aire préoptique. Elle est sécrétée de façon pulsatile au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus dans le système porte hypothalamo-hypophysaire jusqu'à l'antéhypophyse. Elle n'est pas dosable dans le sang périphérique en raison d'une 1/2 vie courte (2 à 8 min) et de faible quantité. Au niveau hypophysaire, elle se lie au récepteur de la GnRH et stimule la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines. La pulsatilité de sécrétion de la GnRH est essentielle pour maintenir une sécrétion des gonadotrophines [16].

3. 1. 2. Gonadotrophines hypophysaires

Les deux gonadotrophines hypophysaires sont la *luteinizing hormone* (LH) et la *follicle stimulating hormone* (FSH). LH, FSH, hormone chorionique gonadotrophique (hCG) et *thyroid stimulating hormone* (TSH) ont des structures comparables et seraient issues d'un gène ancestral commun. Seules LH, FSH et hCG ont des propriétés gonadotrophiques [17].

3. 1. 2. 1. Biosynthèse

Les gonadotrophines hypophysaires sont constituées de deux sous-unités α et β qui sont codées par des gènes différents situés sur des chromosomes distincts (chromosome 6 pour le gène de la sous-unité α et le chromosome 19 pour le gène de la sous-unité β).

La sous-unité α faite de 92 AA est commune à toutes les hormones glycoprotéiques. La sous-unité β est formée de 121 AA pour LH et 118 pour FSH, et

c'est elle qui confère la spécificité biologique et immunologique de l'hormone, mais la formation de l'hétérodimère est essentielle à l'activité biologique [18].

Les sous-unités α et β sont synthétisées sous forme de préhormones contenant un peptide signal d'environ 20 AA. Ce peptide hydrophobe permet l'ancrage du polypeptide en cours d'élongation dans la lumière du réticulum endoplasmique granuleux où débute la glycosylation des sous-unités. La glycosylation est indispensable pour l'effet biologique de l'hormone mais pas pour la liaison de l'hormone à son récepteur; elle jouerait aussi un rôle dans la stabilité de l'hormone. Les formes sécrétées dans le milieu apparaissent 1 à 3 heures après leur synthèse.

LH et FSH sont stockées dans les granules de sécrétion. Sous l'effet d'un stimulus sécrétoire, les granules libèrent leur contenu dans la circulation par exocytose.

La demi-vie plasmatique des gonadotrophines hypophysaires est courte: 20 minutes pour LH et 60 minutes pour FSH.

Le catabolisme est hépatique après désialylation et l'élimination est urinaire ou par internalisation au niveau des organes cibles, suivie d'une dégradation lysosomiale [17].

3. 1. 2. 2. Mécanisme d'action

3. 1. 2. 2. 1. Récepteurs

Le récepteur de la LH est commun à l'hCG. C'est une glycoprotéine membranaire de 669 AA et 85 à 95 kDa de masse moléculaire. Il est présent sur les cellules de la thèque interne, sur les cellules de la granulosa à partir du stade préovulatoire chez la femme et sur les cellules de Leydig chez l'homme et dans d'autres tissus (utérus, trompes, cerveau, paroi vasculaires) où son rôle n'est pas connu. Le *gène du récepteur de la LH* est situé sur le bras court du chromosome 2 en 2p21 [17].

Le récepteur de la FSH présente une forte homologie avec celui de la LH dans sa partie transmembranaire. Il contient 678 AA et sa masse moléculaire est plus élevée (240 kDa). On le retrouve sur les cellules de la granulosa chez la femme et sur les cellules de Sertoli chez l'homme. Le *gène du récepteur de la FSH* est situé sur le bras court du chromosome 2 en 2p21-16.

3. 1. 2. 2. Mode d'action chez la femme

Le rôle de la LH et de la FSH est bien défini chez la femme.

L'initiation de la folliculogénèse chez la femme est indépendante des gonadotrophines jusqu'au stade de follicule antral. Puis la FSH joue un rôle capital dans la croissance folliculaire : en fin de cycle, il existe une lutéolyse du corps jaune qui aboutit à la diminution du rétrocontrôle de la FSH par la progestérone, l'inhibine et l'estradiol. La FSH augmente donc, ce qui entraîne entre j1 et j4 du cycle le recrutement d'un petit nombre de follicules appelé cohorte folliculaire, entre j5 et j7 à la sélection d'un seul follicule et de j7 à j14 à la dominance de ce follicule [19]. FSH régule la sécrétion des estrogènes en stimulant l'expression du gène de l'aromatase (responsable de la conversion des androgènes d'origine thécale en estrogènes) et permet la multiplication des cellules de la granulosa en stimulant la transcription de gènes de facteurs de croissance [20] .

En milieu de cycle, LH induit la reprise de la méiose de l'ovocyte et active des enzymes nécessaires à la rupture folliculaire et à l'ovulation [21]. LH est le principal régulateur de la stéroïdogénèse ovarienne en activant les récepteurs présents sur les cellules de la thèque. LH permet aussi, en deuxième partie de cycle, la sécrétion de la progestérone par les cellules dérivées de la granulosa [22] .

3. 2. Physiologie ovarienne

A partir de la puberté et jusqu'à la ménopause, l'ovaire assure une double fonction. Une fonction exocrine, puis qu'il assure la croissance, la maturation puis

l'émission du gamète femelle, l'ovocyte, et une fonction endocrine puisqu'il synthétise les hormones stéroïdes indispensables à la fonction de reproduction [14].

3. 2. 1. Fonction exocrine: Folliculogenèse

La folliculogenèse correspond au processus de croissance et de maturation folliculaire à partir des follicules primordiaux jusqu'à l'ovulation [10]. Les follicules sont des structures complexes organisées autour des ovocytes différenciés à partir des gonocytes primordiaux durant la vie fœtale et bloqués dans leur division en prophase de première division méiotique [23]. Le nombre de follicules présents dans l'ovaire est maximum au 5^e mois de la vie intra-utérine, il atteint 6 millions de follicules. À partir du 5^e mois de la vie intra-utérine, il existe une décroissance progressive du nombre de follicules, par un phénomène de mort cellulaire programmée ou apoptose. A la naissance, en moyenne, une petite fille possède environ 1 million de follicules. Cette perte se poursuit tout au long de la vie. A partir de la puberté, seuls 400 000 follicules persistent et 400 d'entre eux environ arrivent à maturation complète. L'âge moyen d'arrêt du fonctionnement ovarien chez la femme, ou ménopause, est de 51 ans [24]. Le nombre de follicules à ce stade est d'environ 1 500. Il est important de noter que chez la femme, comme dans beaucoup d'espèces, il existe un parallélisme entre la diminution du nombre de follicules et la fertilité. Dans l'espèce humaine, la fertilité baisse de manière significative après l'âge de 35 ans, et surtout après 40 ans.

La folliculogenèse peut être divisée en quatre étapes (Fig. 10): initiation ou recrutement, la croissance basale, la sélection et la maturation. Ces étapes sont regroupées en deux phases distinctes (Fig.11, 12): la première phase indépendante des gonadotrophines (recrutement et croissance jusqu'aux follicules préantraux) et la deuxième phase gonadotrophines dépendantes (sélection et maturation) [25].

Les deux phases distinctes se déroulent normalement de façon continue au cours du cycle, à partir de la puberté jusqu'à la ménopause.

- La première phase se déroule sur 300 jours environ, et permet un recrutement et une croissance continue de follicules primordiaux en follicules primaires ($\approx 46 \mu\text{m}$), puis secondaires et finalement follicules préantraux (0,2-0,4 mm).
- La seconde phase, dépendante des gonadotrophines, se déroule sur 20 jours en moyenne. Cette croissance folliculaire est marquée par l'accumulation de liquide dans l'antrum et par la multiplication des cellules de la granulosa et de la thèque interne. Seul le dernier stade conduisant les follicules à devenir potentiellement sélectionnables pour une ovulation est accessible à l'échographie (2-5 mm) [10]. Ce passage en follicules sélectionnables survient pendant la phase lutéale du cycle précédent, suggérant qu'une vingtaine de follicules sont visibles durant cette période et a fortiori dès le début du cycle suivant. Le follicule dominant sélectionné pour l'ovulation présente une fonction aromatasase plus développée assurant la plus grande sécrétion d'estradiol. La différence morphologique va apparaître au cours de la phase folliculaire avec la croissance d'un follicule, qui passe progressivement de 5 à 7 mm en début de phase folliculaire à 15 à 28 mm en fin de cycle alors que les autres vont évoluer vers l'atrésie.
- L'ovulation se caractérise par l'expulsion de l'ovocyte; elle est précédée par une augmentation significative du taux d'estradiol, puis par un pic de LH survenant 36 heures environ avant l'ovulation. Après l'ovulation, le reliquat folliculaire se réorganise en corps jaune dont la persistance, pendant 14 jours, nécessite un soutien en LH. Après la décharge ovulante, le follicule passe d'un statut oestrogénique à un statut progestatif [26].

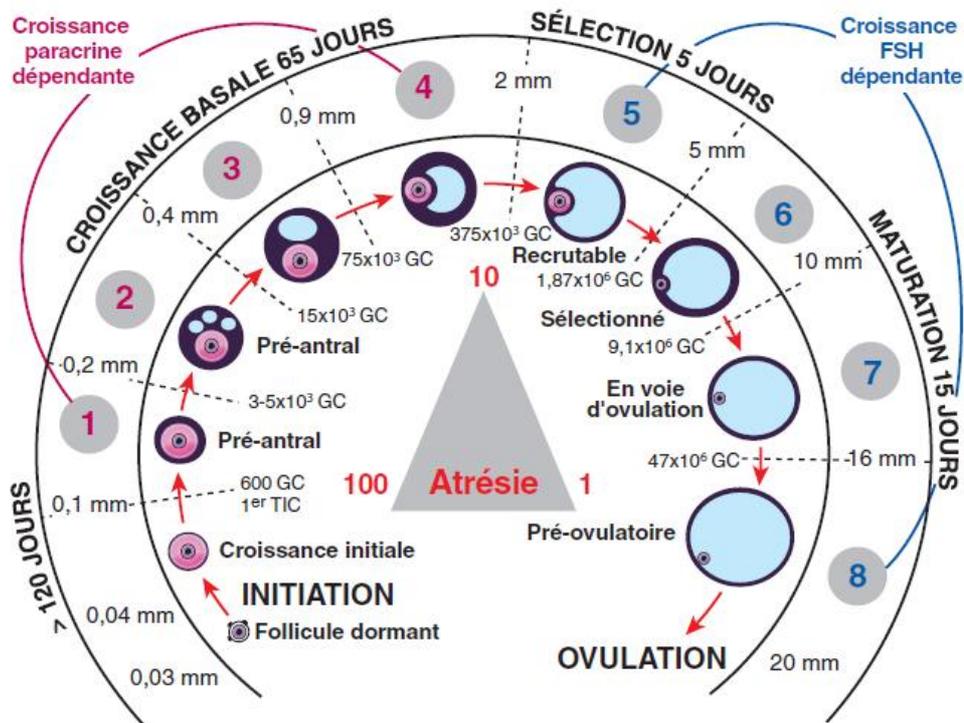


Figure 10. Classification des follicules du stade pré-antral au stade pré-ovulatoire selon l'analyse

de Gougeon [23]. Ce schéma montre l'évolution en huit classes des follicules depuis le stade pré-antral jusqu'à l'ovulation. La durée de la croissance basale est de 65 jours, celle régulée par les hormones gonadotropes de 20 jours. Le diamètre folliculaire évolue de 0,1 à 20 mm.

Le nombre de cellules de la granulosa passe de 6.10² à 50.10⁶. L'atrésie folliculaire est permanente. Sur les 100 follicules de la classe 1, seuls dix atteindront la classe 5 et un seul la classe 8.

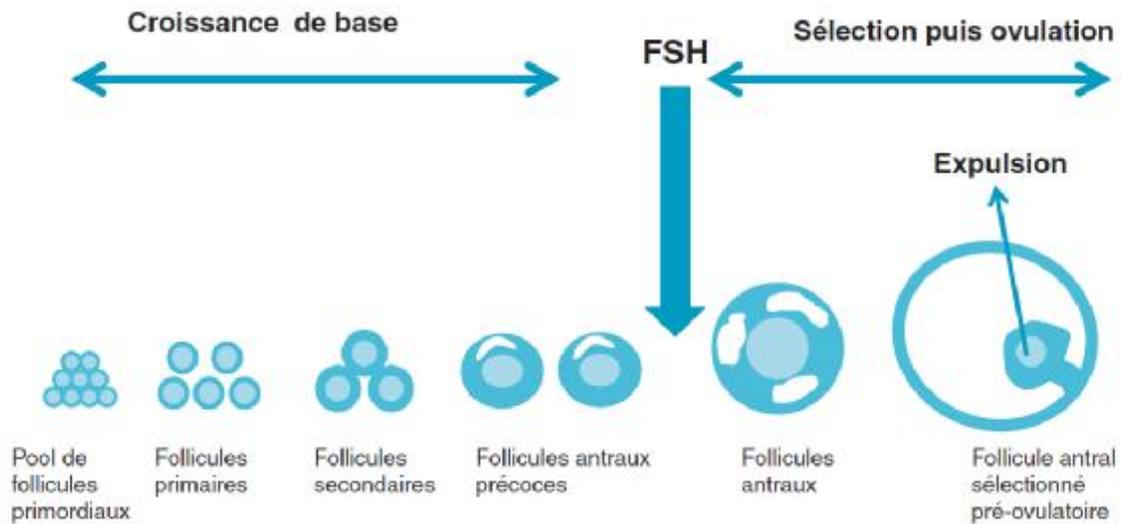


Figure 11. Folliculogénèse (adaptée de Broekmans et al. [24]).

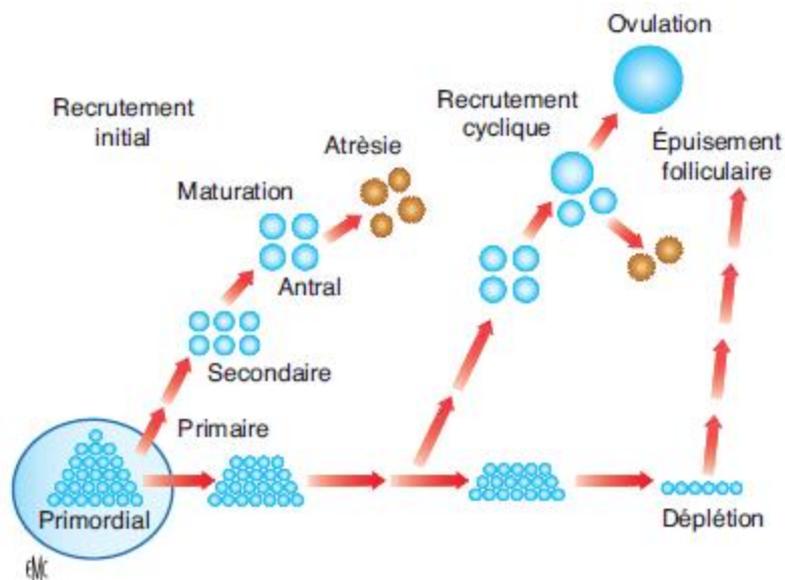


Figure 12. Histoire naturelle des follicules ovariens : formation, recrutement initial, maturation, atrésie ou recrutement cyclique, ovulation et enfin déplétion folliculaire [27].

3. 2. 2. Fonction endocrine: Stéroïdogénèse (Fig.13)

La stéroïdogénèse correspond à la production d'hormones stéroïdes sexuelles (progestérone, androgènes et estrogènes) par les ovaires. Cette production n'est pas exclusivement ovarienne car elle se produit à un moindre degré dans les surrénales, le foie et le tissu adipeux.

La progesterone est synthétisée à partir du cholestérol, après deux hydroxylations et coupure de sa chaîne latérale par l'enzyme, la P-450 SCC. Elle est produite principalement par le corps jaune ovarien et le placenta lors de la grossesse.

Les principaux androgènes circulants chez les femmes sont la testostérone (T), la D4-androstènedione (D4-A), la dihydrotestostérone (DHT) et la déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate, le SDHEA. La 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) n'est pas un stéroïde ovarien mais un précurseur du 11-désoxycortisol et donc de la production surrénalienne de cortisol.

Ainsi, à partir du cholestérol sont synthétisées la D4-A puis la T. La D4-A est ensuite convertie en œstrogènes (œstrone puis œstradiol), au niveau des CG qui possèdent une activité aromatasase [28], sous la dépendance de la FSH. La synthèse des œstrogènes par l'ovaire nécessite donc, d'après la théorie bicellulaire, une coopération entre les deux compartiments cellulaires adjacents que sont la thèque interne et la granulosa [29] (Fig. 12). La T circulante est produite pour moitié par la conversion périphérique de précurseurs, principalement la D4-A ; les 50 % restant proviennent des ovaires et des surrénales, en quantités égales. Une fois sécrétée, la T se lie à une protéine de transport synthétisée par le foie, la *sex hormone binding globuline* (SHBG), ne laissant qu'une faible quantité (1 %) de fraction libre de testostérone, considérée comme la fraction active. La D4-A, principal androgène actif sécrété chez la femme, provient pour deux tiers de l'ovaire et un tiers de la

surrénale. Le SDHEA est un androgène surrénalien car il provient à 95 % de la glande surrénale. Enfin, la DHT circulante provient exclusivement de la conversion périphérique de la T par l'intermédiaire de la 5 α -réductase. La LH contrôle la synthèse d'androgène des cellules de la thèque interne alors que la FSH induit l'activité aromatase des cellules de la granulosa. L'insuline stimule la LH et la sécrétion ovarienne d'androgène et diminue les concentrations de sex hormone binding globuline (SHBG) [30].

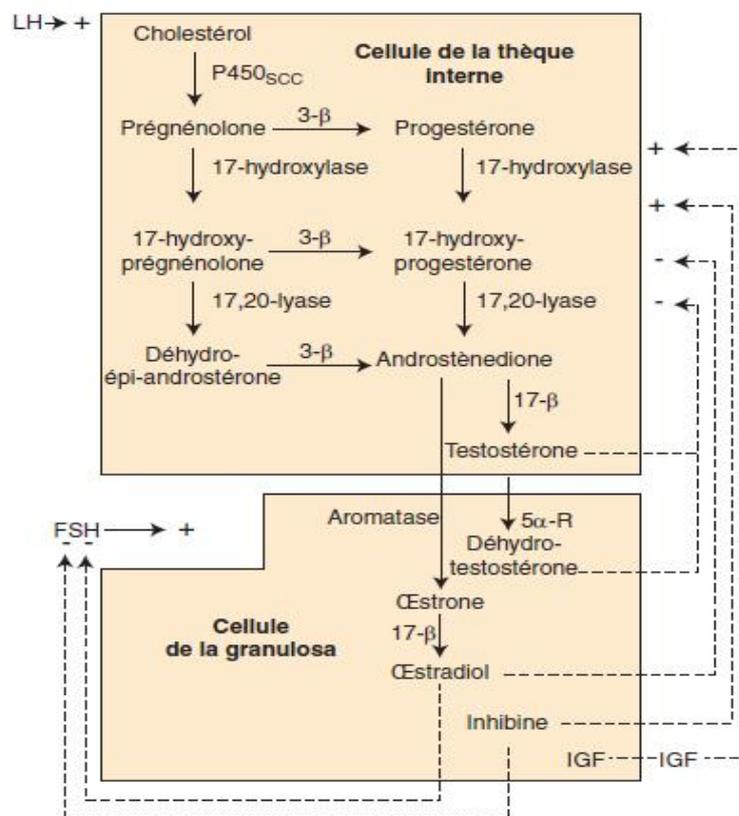


Fig. 13. Biosynthèse des hormones stéroïdes dans l'ovaire selon la théorie bicellulaire [26].

P450scc : cytochrome P450 side chain clivage ; 3 β et 17 β : 3- β - et 17- β -
hydroxystéroïde-
déshydrogénase ; 5 α -R : 5 α -réductase.

3. 2. 3. Cycle menstruel

Chez la femme, la fonction de reproduction suit une évolution cyclique, le cycle menstruel, qui regroupe l'ensemble des variations anatomiques et physiologiques de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et du tractus génital du début d'une menstruation à la suivante [14]. L'apparition des règles à la puberté marque l'entrée dans la période reproductive qui s'achève par l'arrêt des règles à la ménopause [31]. Deux phénomènes sont prépondérants au cours de celui-ci: l'ovulation et la préparation de l'endomètre à une éventuelle implantation.

Le cycle, qui débute par convention au 1^{er} jour des règles, a une durée normale moyenne de 28 jours (entre 25 et 32 jours), déterminée par la croissance folliculaire et par la durée de vie fixe du corps jaune. Cette durée est soumise à une variabilité inter- et intra-individuelle.

3. 2. 3. 1. Différentes phases

- Phase folliculaire

La phase folliculaire s'étend du 1^{er} jour des règles au pic préovulatoire de LH. Elle se divise en deux événements: la sélection des follicules et la dominance. L'élévation des taux de FSH durant la phase folliculaire précoce du cycle va permettre la sélection du follicule dominant. Ainsi, au début de la phase folliculaire, sur la cohorte de follicules recrutés, le plus grand follicule sain est le follicule sélectionné. A partir du 6^e jour, le follicule dominant poursuit seul sa croissance et secrète des quantités croissantes d'estradiol. Au 12^e-13^e jour, le follicule dominant mesure 20 à 25 mm et les taux d'estradiol atteignent 200 à 300 pg/mL. Ils sont alors suffisants pour induire le pic de LH qui déclenche l'ovulation [32].

- Ovulation

Le pic de LH précède l'ovulation d'environ 35 à 36 heures. Pendant cet intervalle, l'ovocyte et ses enveloppes (zone pellucide et cumulus) subissent une maturation indispensable à la fécondation.

L'ovulation, phénomène majeur du cycle menstruel, correspond à la rupture du follicule mûr, libérant dans la cavité pelvienne un ovocyte entouré de sa zone pellucide et d'une couche de cellules constituant la corona radiata. Elle est la résultante de trois phénomènes : une fragilisation de la paroi folliculaire (dissociation partielle des cellules de la granulosa, démantèlement du réseau externe de fibres collagènes, etc.), l'augmentation rapide du volume du liquide folliculaire (augmentation de la tension superficielle) et la mise en jeu des fibres musculaires folliculaires et ovariennes. La survenue de l'ovulation dépend d'une sécrétion hormonale appropriée : elle se produit s'il existe une sécrétion croissante d'E2 par le follicule dominant au cours de la phase folliculaire tardive, déclenchant le pic de LH. La progestérone joue également un rôle dans le déclenchement du pic de LH [33].

- Phase lutéale (cycle utérin)

- Corps jaune

Après l'ovulation, le follicule subit une transformation lutéale et devient un corps jaune qui secrète de la progesterone et, à un degré moindre, de l'estradiol et de l'inhibine, sous l'influence de la LH. Son maximum d'activité se situe entre le 19^e et le 23^e jour du cycle. Les taux plasmatiques de progesterone sont alors de 10 à 20 ng/mL. En l'absence de grossesse, le corps jaune commence ensuite à se scléroser et sa fonction hormonale s'interrompt vers le 26^e jour, déclenchant à la fois la menstruation et le recrutement folliculaire d'un nouveau cycle. En cas de grossesse, la sécrétion de gonadotrophine chorionique par le trophoblaste dès le 6^e jour

suivant la fécondation assure le maintien du corps jaune jusqu'à la fin du 1er trimestre

[32].

- Cycle utérin

Le caractère cyclique des sécrétions d'estradiol et de progesterone entraîne des modifications cycliques dans tous les organes cibles et en particulier dans l'utérus (Tableau 1).

- Modifications du mucus cervical

Sous l'influence de l'estradiol, l'épithélium glandulaire de l'endocol secrète un mucus dont l'abondance et la qualité sont optimales en période préovulatoire. Il est alors abondant, clair, limpide, filant et cristallise en feuilles de fougère. La progesterone a l'effet inverse : des l'ovulation, le mucus cervical coagule et devient inhospitalier.

- Modifications de l'endomètre

La menstruation laisse un endomètre mince et inactif comportant des glandes courtes et une vascularisation peu développée. Sous l'influence de l'estradiol, l'endomètre se régénère et devient prolifératif pendant la phase folliculaire : l'activité mitotique est importante, l'endomètre s'épaissit, les glandes s'allongent, la vascularisation se développe. Sous l'influence de la progesterone, l'endomètre se prépare à la nidation et devient sécrétoire pendant la phase lutéale : l'activité mitotique est inhibée, les glandes se chargent de glycogène et deviennent tortueuses, la vascularisation atteint son développement maximal. Entre le 19^e et le 23^e jour du cycle, l'endomètre est réceptif à la nidation : c'est la fenêtre d'implantation. En l'absence de grossesse, l'effondrement des stéroïdes sexuels provoque une synthèse endométriale de prostaglandines, surtout PGF₂α, qui déclenche la menstruation.

Tableau 1. – Modifications tissulaires au niveau des organes génitaux
au cours du cycle menstruel [31].

		Phase folliculaire (phase œstrogénique)	Phase lutéale (phase œstroprogestative)
Utérus	Endomètre Épithélium	Prolifératif Palissadique	Sécrétoire Dentelé Déplacement transitoire du noyau du pôle basal au pôle apical par des vacuoles de gly- cogène
	Glandes	Droites puis sinueuses	Tortueuses
	Chorion	Cellulaire	Œdémateux
	Vaisseaux	Droits puis hélicoïdaux	Abondants, spiralés ; anasto- moses artérioveineuses
	Myomètre	Fibres contractiles	Fibres relâchées
	Col	Ouvert	Fermé
	Glaire	Abondante, filante	Coagulée
Vagin	Cellules Noyaux	Grandes, éosinophiles, Pycnotiques	Basophiles Vésiculeux Présence de leucocytes

- Menstruations

Classiquement décrite comme résultant d'un ensemble de mécanismes à point de départ vasculaire, la menstruation est actuellement plutôt perçue comme un ensemble de mécanismes, dont le point de départ serait une destruction tissulaire au niveau endométrial liée à l'action de métalloprotéinases (MMP) synthétisées, libérées par la matrice cellulaire et activées localement par une réponse inflammatoire induite par la chute de la progestérone [34]. Il existe en effet une

augmentation considérable des cellules lymphomyéloïdes dans l'endomètre, juste avant la menstruation. Les cellules de la réaction immunitaire humorale (notamment éosinophiles, macrophages et neutrophiles) sont prépondérantes, tandis que les cellules de l'immunité cellulaire (lymphocytes T et B) sont moins nombreuses. Ces cellules produisent une série de molécules régulatrices dont des cytokines et des protéases, qui ne sont libérées, pour certaines, que

lors de l'activation de ces cellules. L'hypothèse d'un phénomène initial résultant d'une destruction tissulaire, associée à des mécanismes ancillaires modifiant la coagulation lors de la menstruation, est soutenue par des observations au microscope à balayage, montrant que le début du saignement est précédé d'une dégénérescence étendue de la lamina basa qui supporte les cellules déciduales de l'endomètre et les vaisseaux endométriaux [31].

Les règles durent en moyenne de 3 à 5 jours. Il est classique d'appeler J1 le 1^{er} jour des règles.

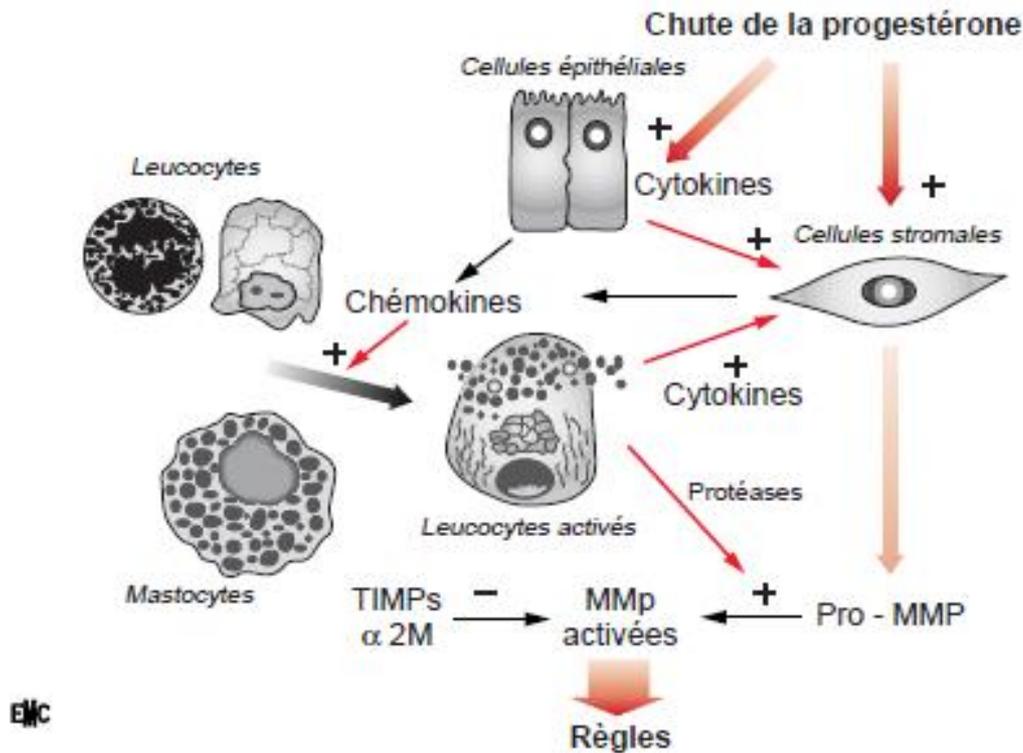


Figure 14. Représentation schématique des différents éléments impliqués dans le déclenchement de la menstruation et leurs interrelations. MMP : métalloprotéases ; TIMP : inhibiteur des MMP ; CME : couche membranaire épithéliale (d'après Salamonsen, 1998) [34]

3. 2. 3. 2. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (Fig. 15 et 16)

Au cours du cycle, il existe une régulation fine de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. La GnRH, libérée par l'hypothalamus, est sécrétée de manière pulsatile toutes les 90 minutes en début de cycle, toutes les 60 minutes à mi-cycle et toutes les 4 heures lors de la phase lutéale. La GnRH contrôle la sécrétion antéhypophysaire également pulsatile des gonadotrophines. Ces dernières gouvernent l'action des sécrétions ovariennes stéroïdiennes et peptidiques dont les variations cycliques sont à l'origine, par l'intermédiaire d'un rétrocontrôle, des fluctuations en FSH et LH [26]. L'estradiol (E2), la progestérone (P) et l'inhibine sont les principaux régulateurs ovariens de la sécrétion des gonadotrophines. En effet,

l'E2 exerce pendant la majeure partie du cycle un rétrocontrôle négatif prédominant sur la sécrétion de FSH mais également sur celle de LH sauf en milieu de cycle où il existe une inversion du rétrocontrôle de l'estradiol sur la LH. En effet, le pic de LH en milieu de cycle et donc l'ovulation résultent d'un rétrocontrôle positif de l'E2 mais aussi de l'élévation de la P en phase folliculaire tardive [33]. La P lors de la phase lutéale est responsable du décalage thermique, lié à son effet thermogène. La chute d'E2 est le signal clef qui permet l'augmentation de la FSH pendant la transition lutéofolliculaire [35], autorisant l'initiation d'un nouveau cycle

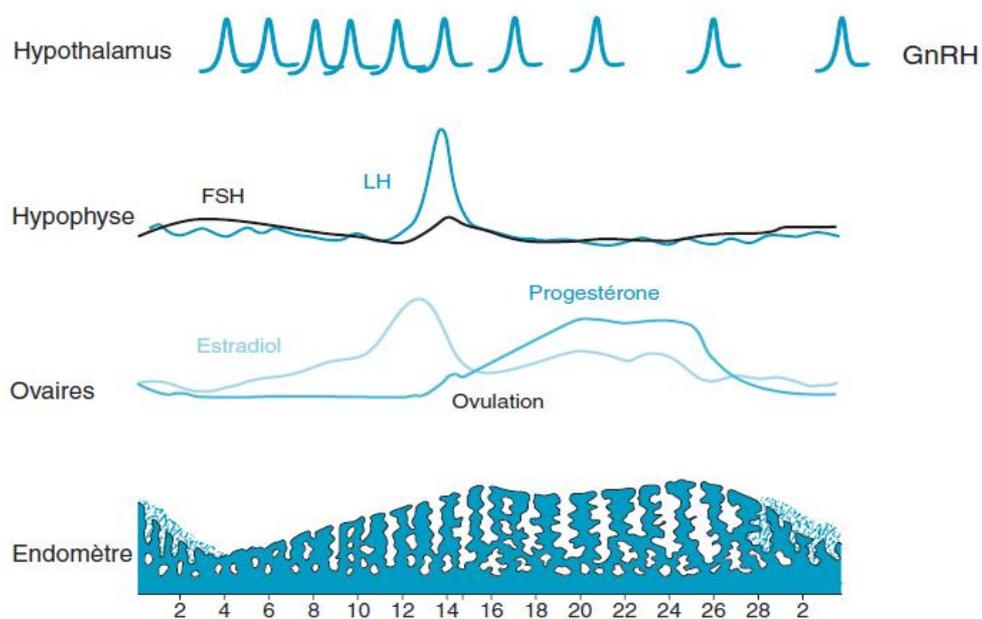


Figure 15 . Schéma du cycle menstruel avec les différents niveaux : pulsativité de la GnRH au niveau hypothalamique, sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, recrutement folliculaire et production d'estradiol et de progestérone au niveau ovarien, prolifération et desquamation de l'endomètre responsable de règles [24].

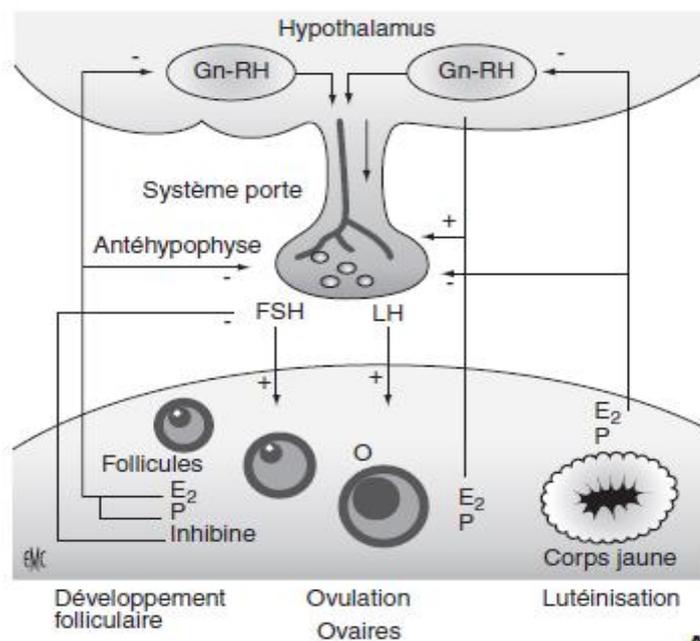


Figure 16. Régulation des gonadotrophines chez la femme [17].

GnRH : gonadotropin releasing hormone ; FSH : follicle stimulating hormone;

LH: luteinizing hormone ; E2 : estradiol ; P : progestérone ; T : testostérone.

CHAPITRE II: ETIOPATHOGENIE

I. EPIDEMIOLOGIE

Le SOMPK est le désordre endocrinien le plus fréquent chez la femme en période d'activité génitale avec une prévalence estimée entre 5 et 10 % [36,37]. En effet, 7% des femmes infertiles et 70 % des infertilités par anovulation sont liées au SOMPK.

Il est probablement sous-diagnostiqué, car parfois pauci-symptomatique. On lui attribue un risque cardio-vasculaire accru en relation avec l'association au syndrome métabolique. En effet, la prévalence de celui-ci est élevée chez les femmes ayant un SOMPK, et augmente avec l'âge (30 à 50 %) [38].

II. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du SOMPK reste encore imprécise, mais les preuves s'accumulent pour suggérer que les principales anomalies sont primitivement ovariennes et font intervenir deux mécanismes fondamentaux: une production accrue d'androgènes ovariens et une insulino-résistance (majorée par l'excès de poids) [2].

1. Hyperandrogénie ovarienne

L'augmentation de la synthèse et de la sécrétion des androgènes est le reflet d'un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes. Ce dernier s'expliquerait par l'action combinée de divers facteurs, d'origine génétique pour certains [39].

1. 1. Facteurs extra-ovariens

- *Luteinizing hormone (LH)*

La LH contrôle la synthèse d'androgène des cellules de la thèque alors que la FSH induit l'activité aromatasase des cellules de la granulosa. Quand la sécrétion de LH augmente par rapport à la FSH, les ovaires synthétisent préférentiellement des

androgènes. Or, la fréquence de libération de l'hormone gonadolibérante hypothalamique (GnRH) détermine, en partie, la proportion relative de LH et de FSH synthétisée par l'antéhypophyse : plus la fréquence de libération de GnRH est grande plus la synthèse de LH est favorisée au détriment de la FSH [40]. Il semble que les femmes atteintes du syndrome des ovaires micropolykystiques aient une fréquence accrue de libération de LH (et donc de GnRH), ce qui contribuerait aussi à l'hyperandrogénie [41].

- Insuline

L'hyperinsulinisme contribue de manière directe et indirecte à l'hyperandrogénie : au niveau de la thèque, l'insuline potentialise la synthèse des androgènes induite par la LH. Elle inhibe également la synthèse hépatique de la *sex hormon binding globuline* (SHBG), protéine sérique de liaison à la testostérone. La conséquence est une augmentation de la fraction libre biologiquement active de testostérone circulante et accroît l'hirsutisme. Ainsi, les femmes porteuses du SOMPK associent-elles souvent hyperandrogénémie, Insulinorésistance, LH élevée et SHBG basse, alors que la testostérone sérique totale peut être normale ou modérément augmentée [40].

1. 2. Facteurs intra-ovariens

- Inhibines

Sécrétée par les cellules de la granulosa, les inhibines exercent, outre leur effet antigonadotrope, une action paracrine sur les cellules thécales, stimulant la biosynthèse des androgènes.

- Dysrégulation intrinsèque des cellules thécales

Aucun des facteurs sus-cités ne semble être impliqué dans le phénomène primitif responsable de la production excessive d'androgènes ovariens sans la SOMPK. En effet, cette dernière persiste in vitro, même en l'absence de stimulation

par l'insuline ou la LH [42]. Il semble que cette hypersécrétion basale d'androgènes dans les cellules thécales d'ovaires micropolykystiques soit en partie due à une activité accrue des promoteurs des gènes de certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse des androgènes et/ou à une stabilité exagérée des acides ribonucléiques (ARN) messagers codés par ces gènes [43].

2. Troubles de la folliculogénèse

Ce trouble de la folliculogénèse consiste en deux évènements physiopathologiques distincts [44].

2. 1. Excès de croissance folliculaire précoce

L'hyperandrogénie pourrait stimuler l'entrée en croissance de follicules primordiaux comme semble le suggérer l'induction d'aspect d'ovaires polykystiques échographiques chez des transsexuelles soumis à l'administration de testostérone [45]. L'excès d'androgènes pourrait par ailleurs empêcher l'apoptose des cellules de la granulosa ce qui induirait une résistance à l'atrésie folliculaire. Ces deux mécanismes seraient responsables d'un excès folliculaire. Les ovaires vont ainsi prendre leur aspect caractéristique, en échographie, d'ovaires micropolykystiques.

Ce phénomène d'excès folliculaire est présent également dans les autres pathologies endocriniennes responsables d'une élévation des androgènes circulants (bloc enzymatique en 21 α -hydroxylase, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes et hypercorticismes) [46]. C'est pourquoi ces pathologies sont considérées comme des diagnostics différentiels du SOMPK qu'il conviendra donc d'éliminer.

2. 2. Défaut de sélection du follicule dominant

La perturbation de la croissance de ces follicules conduirait à un véritable arrêt folliculaire et à l'absence de sélection d'un follicule dominant. L'acquisition trop

précoce des récepteurs à la LH sur les cellules de la thèque d'ovaires de SOMPK pourrait y contribuer en altérant la maturation folliculaire [47]. Il serait la conséquence de l'hyperinsulinisme général responsable d'une augmentation de l'insulin-like growth factor 1 (IGF1) intra ovarien [48]. Une sécrétion de formes immature ou anachronique d'inhibines par les cellules de la granulosa de ces follicules en excès pourrait perturber les mécanismes de dominance folliculaires [49, 50]. Cet arrêt de la maturation folliculaire aura comme conséquence des cycles anovulatoires à l'origine de l'infertilité. L'anovulation liée au SOMPK s'accompagne le plus souvent (mais pas constamment) d'irrégularité menstruelle (oligoménorrhée et aménorrhée).

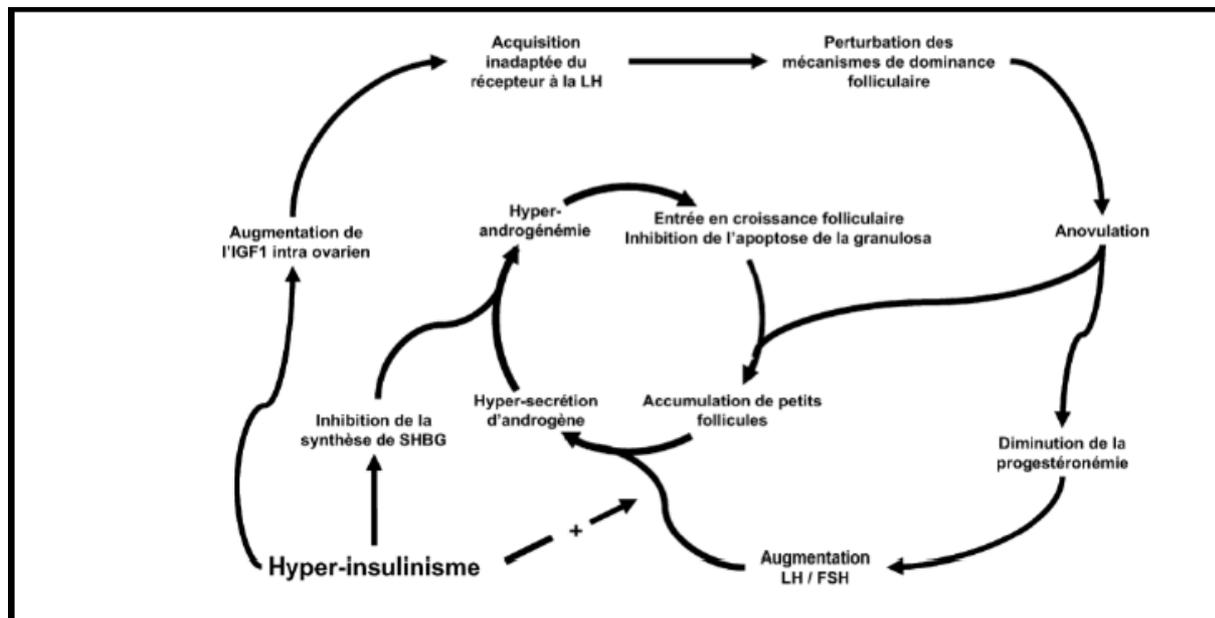


Figure 17. Éléments du mécanisme physiopathologique du SOMPK [40]

III. Facteurs génétiques

Le SOMPK est à transmission autosomique et dominante comme le montre l'étude des jumelles homozygotes où la deuxième jumelle est atteinte dans 70 % des cas. De même l'étude des sœurs de femmes présentant des ovaires micropolykystiques montre qu'elles présentent des ovaires multi folliculaires dans 50 % des cas, et même un syndrome complet dans un certain nombre de cas, notamment en cas d'obésité [2].

Cette transmission génétique clairement démontrée fait appel à plusieurs gènes, c'est donc bien une pathologie oligogénique sur laquelle l'environnement vient apporter une aggravation éventuelle notamment par le biais de l'Insulinorésistance.

Dans un premier temps, de multiples gènes candidats ont été étudiés, mais aucun n'a apporté de contribution significative.

Les progrès sont venus de l'étude du génome (*genome wide association studies* ou GWAS), réalisées en Chine chez les Chinoises han porteuses du SOMPK [51, 52]. Onze loci associés au syndrome ont été mis en évidence et ont apporté un éclairage nouveau en montrant une liaison forte avec des gènes du diabète de type 2, des gonadotrophines et de leurs récepteurs et de la synthèse des androgènes. Ces résultats ont été confirmés récemment par un consortium États-Unis-Europe [53]. Les loci impliqués sont LHCGR, FSHR, DENND1A, INSR, RAB5B, et THADA, tous régulateurs de la production androgénique par les cellules de la thèque et/ou associés au diabète de type 2.

Il apparaît ainsi clairement que le SOMPK est une maladie génétique incluant les gènes impliqués dans la folliculogénèse, la synthèse des androgènes et le diabète de type 2. La composante génétique est impliquée pour environ 70 % du mécanisme du syndrome.

CHAPITRE III: DIAGNOSTIC
DES OVAIRES
MICROPOLYKYSTIQUES

I. Démarche diagnostique

1. Interrogatoire

L'interrogatoire occupe une place fondamentale pour orienter les explorations.

Il permet de:

- préciser le motif de consultation
- faire une analyse sémiologique des troubles du cycle menstruel. Ainsi, l'anovulation (absence d'ovulation) ou la dysovulation (ovulation de mauvaise qualité) peuvent entraîner une aménorrhée (absence de règle depuis au moins 3 mois), des cycles longs (35-45 jours) ou une spanioménorrhée (cycles de plus de 45 jours);
- détailler la date d'apparition des symptômes et leur mode d'évolution;
- préciser les antécédents personnels : l'âge des de la ménarche et son mode de survenue (spontanée ou induite), ainsi que la régularité des premiers cycles menstruels. La persistance de cycles irréguliers et/ou de durée anormale, au-delà de la première année suivant la ménarche, est fortement prédictive de présenter des troubles de l'ovulation à l'age adulte;
- et de repreciser les antécédents familiaux. des troubles du cycle ou d'infertilité.

2. Examen clinique

2. 1. Examen général

Permet de mesurer le poids, la taille, du tour de taille, la tension artérielle (TA) et d'établir l'indice de masse corporelle (IMC ou body masse index [BMI]) égal au rapport poids/taille². Ce paramètre est nécessaire pour dépister un surpoids ($20 < \text{IMC} \leq 30$) ou une obésité ($\text{IMC} > 30$, obésité morbide si $\text{IMC} > 40$) [54].

2. 2. Examen physique

L'examen permet de rechercher les signes cliniques d'une hyperandrogénie et ainsi que les signes évocateurs d'un syndrome métabolique.

Ø Signes cliniques de l'hyperandrogénie

Les signes cliniques de l'hyperandrogénie comprennent l'hirsutisme, l'acné et/ou la séborrhée, l'alopecie androgénique, les troubles du cycle menstruel (à l'interrogatoire) et au maximum la virilisation.

• Hirsutisme

L'hirsutisme est le signe d'hyperandrogénie le plus spécifique. Dans 71 à 86 % des cas, le SOMPK en est la cause [55]. Il s'agit d'une pilosité faite de poils durs et pigmentés, développée dans de territoires masculins (visage, thorax, dos, ligne blanche, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses). Le score de Ferriman et Gallwey modifié évalue cette pilosité, cotée de 0 à 4, sur neuf zones du corps (Figure 18). Fréquemment, une valeur de ce score ≥ 6 signe l'hirsutisme [56] mais la pilosité ayant une expression variable selon les ethnies, le seuil de définition doit être établi en fonction de la population à laquelle il est appliqué. Ainsi, ce seuil varie de 4 en Asie à 8 en Espagne, Iran ou États-Unis [56,57]. L'apparition ancienne de l'hirsutisme avec une évolution lente ou stable est plus évocatrice du SOMPK, tandis qu'une apparition récente et rapide doit faire évoquer une origine tumorale [58].

L'hirsutisme doit être différencié de l'hypertrichose, non androgéno-dépendante, qui est une simple exagération de la pilosité féminine normale (jambes, avant-bras, etc.) et qui ne partage pas les mêmes étiologies [59].

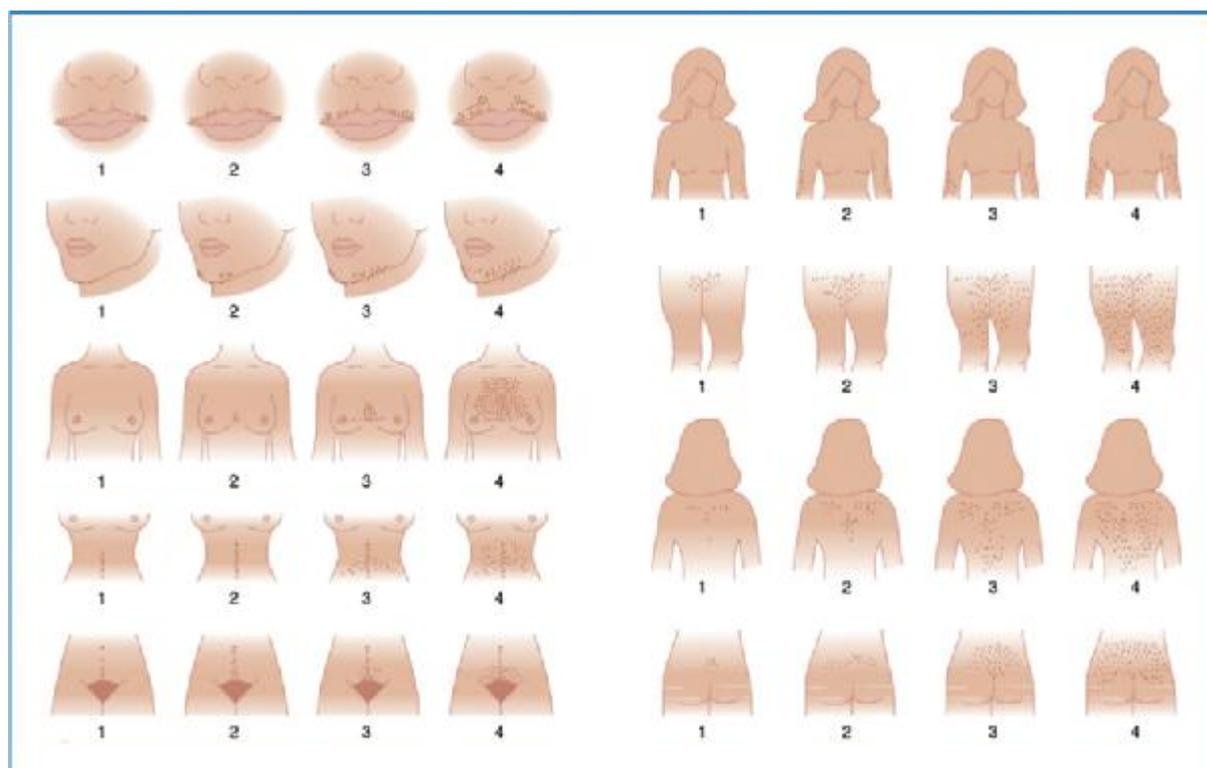


Figure 18. Score d'hirsutisme de Ferriman-Galwey modifié [56].

- Acné et séborrhée

L'acné est une atteinte hormonodépendante du follicule pilosébacé, rétentionnelle par augmentation de la production de sébum et hyperkératose du canal excréteur et/ou inflammatoire par colonisation bactérienne.

Cliniquement, la forme rétentionnelle se caractérise par des comédons et des microkystes et la forme inflammatoire par des papules et des pustules. Fréquemment, il s'agit d'une forme mixte associant les deux types de lésion.

Dans le cadre d'une hyperandrogénie, elle est volontiers inflammatoire et sévère, à topographie masculine (menton, cou, thorax), et est souvent d'apparition précoce avant même le démarrage pubertaire [59].

- Alopécie androgénique

la chute des cheveux ou alopécie est également un signe d'hyperandrogénie qui peut varier de l'aspect clairsemé du vertex à l'existence d'une calvitie complète. La

présence de golfes frontaux qui est un signe de virilisation majeure doit faire évoquer une autre cause (cushing ou tumeur) [39].

- Signes de virilisation

Les signes majeurs de virilisation (habitus masculin, hypertrophie musculaire, raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres) doivent faire évoquer une cause tumorale.

- Galactorrhée

Signe évocateur d'une hyperprolactinémie surtout lorsqu'elle s'associe à une aménorrhée. En effet, l'hyperprolactinémie entraîne une augmentation de la synthèse de la progestérone qui a une action inhibitrice sur la FSH avec comme conséquence une hyperandrogénie par défaut d'aromatisation.

Ø Signes cliniques évocateurs d'un syndrome métabolique

La présence d'un *acanthosis nigricans* (hyperpigmentation cutanée prédominant au niveau des aisselles, des sillons sous-mammaires, de la région cervicale et de la vulve) et/ou d'une obésité androïde (tour de taille > 80 cm) évoquent un syndrome métabolique (hyperinsulinisme par Insulinorésistance), dont on sait qu'il peut aggraver des troubles de l'ovulation préexistants [60].

Le syndrome métabolique se définit depuis 2009 comme l'association de trois critères parmi les cinq suivants (Tableau 2): la tension artérielle supérieure à 130/85 mm Hg, les triglycérides supérieures à 1,5 g/l, le HDL cholestérol inférieur à 0,5 g/l pour les femmes, le tour de taille supérieur à 80 cm, la glycémie à jeun (GAJ) supérieure à 1,0 g/l [61].

Tableau 2: Critères diagnostiques du syndrome métabolique chez la femme [4] .

3 critères parmi les 5 suivants permettent de retenir le diagnostic de syndrome métabolique.	
1) Obésité abdominale (femme)	IMC \geq 30kg/m ² et tour de taille > 80 cm
2) Triglycérides élevés	\geq 1,50 g/l
3) HDL-C abaissé (femme)	< 0,50 g/l
4) Pression artérielle élevée (au repos)	\geq 130/85 mmHg
5) Intolérance aux hydrates de carbone :	
– Glycémie à jeun	Supérieure à 1 g/l
– Glycémie à 2 heures de l'HPO	Comprise entre 1,40 et 1,99 g/l
HPO : hyperglycémie provoquée orale.	

3. Bilan hormonal

Les dosages hormonaux compris dans ce bilan doivent être réalisés à J3 cycle spontané, ou déclenché par une courte séquence progestative (dydrogestérone). En l'absence de réponse à la dydrogestérone, le bilan sera quand même réalisé 10 jours après l'administration de la séquence progestative.

- Dosage des androgènes

- Le marqueur biologique d'hyperandrogénie le plus utilisé est le dosage de la testostérone (T) totale. En effet, la testostérone totale dépiste une hyperandrogénie biologique quand elle est \geq 0,5 ng/ml. En cas de testostérone totale \geq 1,5 ng/ml (ou > 2 fois la norme du laboratoire), il faudra éliminer une cause tumorale d'origine ovarienne ou surrénalienne (Fig. 19). Le dosage de testostérone libre n'est pas suffisamment fiable pour pouvoir être utilisé dans ce cadre;

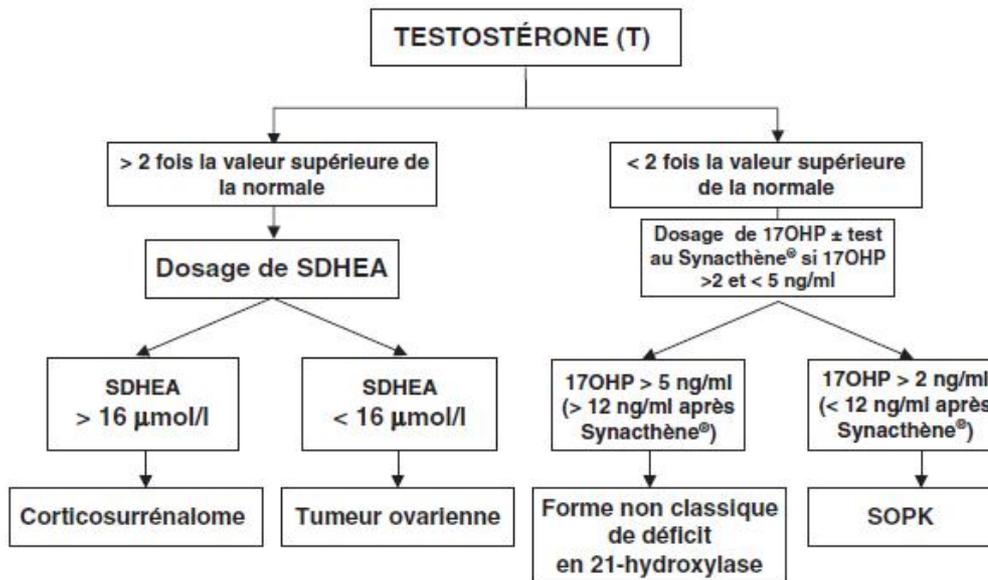


Figure 19. Arbre décisionnel devant une concentration élevée de testostérone [58].

- Le dosage de la 17 hydroxy-progesterone (17OH-P) sera systématique devant un trouble du cycle et/ou une hyperandrogénie, dans un contexte d'infertilité, pour rechercher une hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21 α -hydroxylase à révélation tardive (forme non classante) [62]. Le diagnostic biologique repose sur les dosages plasmatiques de la 17-OHP de base et après stimulation par 0, 25 mg en intraveineuse directe ou intramusculaire de Synacthène®. Le dosage doit être réalisé à 8 heures, à jeun, en première partie de cycle. En effet, il existe une décroissance circadienne du taux de 17-OHP parallèlement à celle de l'ACTH (hormone adrénotropique) et du cortisol. De plus, les patientes doivent être explorées en phase folliculaire du cycle pour éviter la part de sécrétion de 17-OHP par le corps jaune. Enfin, le prélèvement doit être effectué en l'absence ou à distance d'un traitement par les glucocorticoïdes car un traitement même « substitutif » et *a fortiori* pharmacologique introduit un risque de méconnaître le diagnostic (faux négatif) par l'inhibition de l'axe corticotrope qu'il entraîne [62]. Ce diagnostic sera d'emblée posé si la 17OH-P en base en phase folliculaire précoce est > 5 ng/ml

[63]. Là où des divergences peuvent apparaître entre spécialistes, c'est sur la valeur seuil de 17-OHP à utiliser pour poser le diagnostic et pour indiquer si le dosage du stéroïde à l'état basal est suffisant pour le dépistage ou si, au contraire, une stimulation par le Synacthène® ordinaire (250 µg) est obligatoire. La réalisation systématique du test au Synacthène® a en effet été discutée dans la littérature. Certaines équipes proposent la valeur seuil de 2 ng/ml de 17-OHP pour la réalisation d'un test au Synacthène® pour le diagnostic d'HCS tardive [64, 65]. Cependant, d'autres études ont rapporté un taux de 8 à 10 % de faux négatifs de ce dosage, c'est-à-dire de 8 à 10 % de patients avec une forme non classante (FNC) d'HCS, et des taux de 17-OHP inférieurs à 2 voire 1 ng/ml [66, 67, 68]. On peut donc en conclure que si l'objectif poursuivi par le praticien est d'écartier formellement le diagnostic de FNC d'HCS par déficit en 21-hydroxylase, le dosage de 17-OHP ne suffit pas. Le dosage de 17-OHP après stimulation par le Synacthène® (250 µg) doit alors être utilisé. Plusieurs valeurs seuils de 17-OHP sous Synacthène® ont été proposées pour le diagnostic de FNC d'HCS par déficit en 21-hydroxylase. Les valeurs de 10, 20 ou 30 ng/ml ont été avancées par différents auteurs [66, 64, 65, 69]. En prenant la valeur seuil de 10 ng/ml, la sensibilité de cette méthode de dépistage est donc excellente, proche de 100 %, ce qui explique son utilisation par de nombreuses équipes à travers le monde [70, 71, 72, 73, 74]. Seuls quelques sujets sains porteurs de mutations hétérozygotes arrivent à avoir des valeurs supérieures à ce seuil diagnostique, ce qui atténue un peu la spécificité de cette procédure diagnostique [67]. Ce défaut mineur de spécificité sera corrigé par le séquençage du gène *CYP21A2*.

- Le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA), androgène spécifique de la surrénale, sera quant à lui dosé, en cas d'hyperandrogénie clinique et/ou

biologique, afin de dépister une origine surrénalienne. Ses normes peuvent varier en fonction de la technique de dosage utilisée et de l'âge de la patiente.

- Bilan en cas de troubles du cycle (Fig. 20)

- Dosage de la FSH et estradiol

Le dosage d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'œstradiol (E2) permet d'évaluer la « réserve ovarienne ». Un dosage d'œstradiol bas ou normal associé à une FSH élevée oriente vers une insuffisance ovarienne débutante. L'existence d'une œstradiolémie élevée (c'est-à-dire supérieure à 80 pg/ml) et d'une FSH en regard faussement normale peut avoir la même signification. En effet, un des premiers bouleversements induits par le vieillissement ovarien est un recrutement folliculaire prématuré (qui débute en fin de phase lutéale du cycle précédent), ce qui explique l'augmentation de l'œstradiolémie en début de cycle (sélection précoce). Celle-ci exerce alors son rétrocontrôle négatif sur la FSH, qui apparaît de ce fait faussement « normale ». Ces résultats sont idéalement à corréliser avec le comptage des follicules antraux (mesurant entre 2 et 9 mm) sur chacun des deux ovaires, réalisés également en début de phase folliculaire par échographie endovaginale [60];

- Dosage de la LH

Un dosage bas d'hormone lutéinisante (LH) (< 2 UI/l) fera suspecter un hypogonadisme hypogonadotrope organique ou fonctionnel. À l'inverse, une hypertonie de la LH en base (entre 6 et 15 UI/l) en début de phase folliculaire pourra se rencontrer en cas de syndrome des ovaires polymicrokystiques, même si elle ne fait plus partie des critères diagnostiques de ce syndrome. Une LH franchement défreinée sera observée en cas d'insuffisance ovarienne franche [60].

- Dosage de l'AMH

Le dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH) constitue, actuellement, le marqueur le plus fiable et reproductible de la réserve ovarienne [75]. L'AMH

présente l'avantage de pouvoir être dosée à n'importe quel moment du cycle, car elle est indépendante des gonadotrophines (contrairement à l'inhibine B qui n'est donc presque plus utilisée). L'AMH serait, pour certains auteurs, un « équivalent biologique » du comptage des follicules antraux, et serait donc utile lorsque l'échographie pelvienne est peu contributive. Il a été, par ailleurs, montré une excellente corrélation positive entre les taux d'AMH et le compte des follicules antraux dans une population de patientes présentant un syndrome des ovaires polymicrokystiques [76]. De ce fait un taux d'AMH >5 ng/ml est évocateur d'un ovaire micropolykystique [77].

- Dosage de la progestérone

Pour confirmer le caractère ovulatoire du cycle il convient d'effectuer un dosage de progestéronémie vers J22-J24 (> 5 ng/mL). L'anovulation ou la dysovulation pourront être suspectées lorsque le taux est < 3 ng/mL [60].

- Dosage de Prolactine

Un dosage de prolactine pour dépister une hyperprolactinémie sera systématique en cas de troubles du cycle menstruel [60] ;

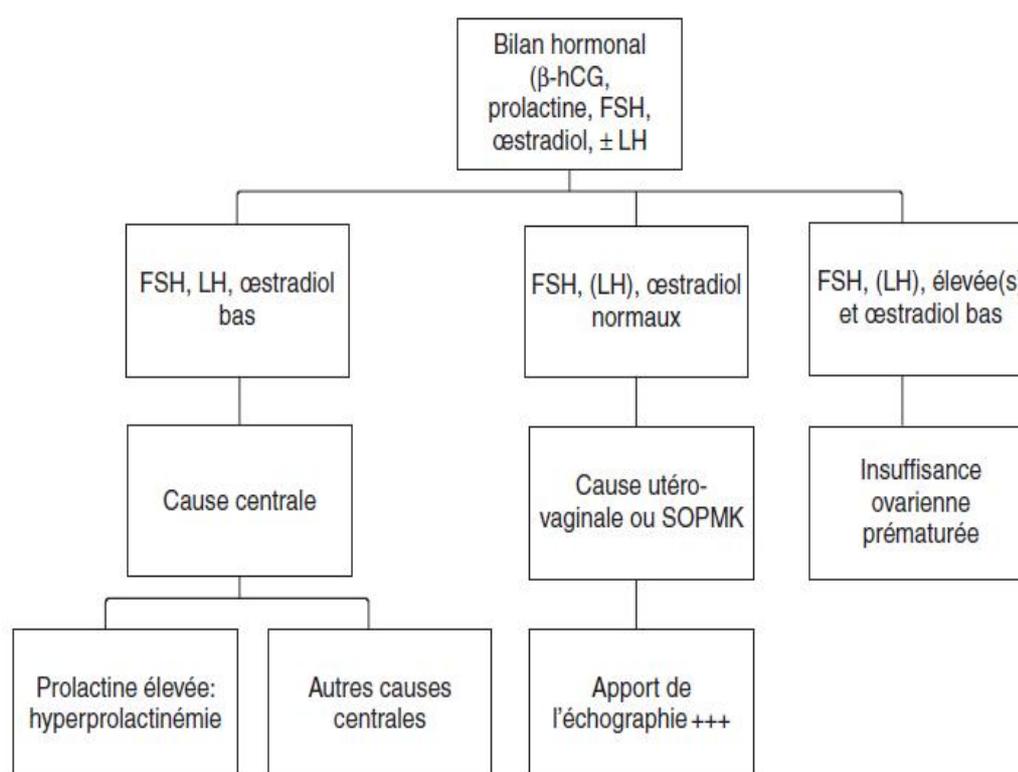


Figure 20. Orientation diagnostique devant une aménorrhée secondaire [78].

- Autres dosages sanguins

En cas d'obésité, mais aussi en cas de surpoids, et surtout s'il existe une répartition androïde des graisses avec un tour de taille > 80 cm, ce bilan hormonal exhaustif pourra être complété par un bilan glucidolipidique, pour dépister un syndrome métabolique. Ce bilan comportera idéalement un bilan lipidique, avec mesure du HDL cholestérol, une glycémie et une insulïnémie à jeun, éventuellement complétée par une HGPO 75 en cas d'IMC > 30 et/ou d'antécédents familiaux de diabète de type 2 (DT2) et/ou d'antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'intolérance aux hydrates de carbone [60].

4. Imageries des ovaires micropolykystiques

4. 1. Echographie pelvienne

4. 1. 1. Echographie bidimensionnelle: aspects techniques et recommandations

La voie sus-pubienne doit toujours être la première étape de l'examen échographique puisqu'elle permet d'éliminer une anomalie utérine ou une pathologie ovarienne à développement abdominal. Elle permet également d'apprécier d'un coup d'œil la taille, la forme (Fig. 21) et la position des ovaires, ce qui peut guider la voie vaginale, lorsqu'ils sont en situation haute ou latérale en fosse iliaque [78]. Elle sera bien sûr suivie d'un examen par voie transvaginale sauf chez les patientes vierges ou refusant l'examen.

La voie transvaginale avec une sonde à haute fréquence (> 6 MHz) offre une bien meilleure résolution spatiale puisque les ovaires sont proches de la sonde vaginale et que le tissu graisseux est en principe moins gênant, sauf en cas de lipomatose pelvienne importante. Avec cette technique, non seulement la taille et la forme des ovaires, mais aussi leur structure interne, à savoir les follicules et le stroma, sont bien visualisables.

Cependant, l'évaluation précise de la taille des ovaires n'est pas aisée et nécessite de choisir méticuleusement l'image sur laquelle l'ovaire apparaît le plus long et le plus large. L'image doit être gelée puis la surface calculée soit par l'utilisation d'une ellipse, soit en délimitant l'ovaire manuellement, la surface étant dans les deux cas calculée par l'appareil. La seconde méthode est plus fastidieuse mais préférable lorsque l'ovaire n'est pas de forme ellipsoïdale, on peut aussi évaluer la surface ovarienne par la formule : $L \times l \times 0,8$ (Fig. 22). Le volume permet une approche la plus complète et peut être estimé à partir des trois mesures de l'ovaire en utilisant la formule de l'ellipse : longueur \times largeur \times épaisseur $\times 0,523$ [79]. Cependant, les mesures doivent être prises dans trois plans orthogonaux

stricts, ce qui n'est pas toujours facile à respecter. Le comptage du nombre total de follicules et l'évaluation de leur taille nécessitent de visualiser l'ovaire dans sa totalité en le balayant d'avant en arrière par exemple [80].

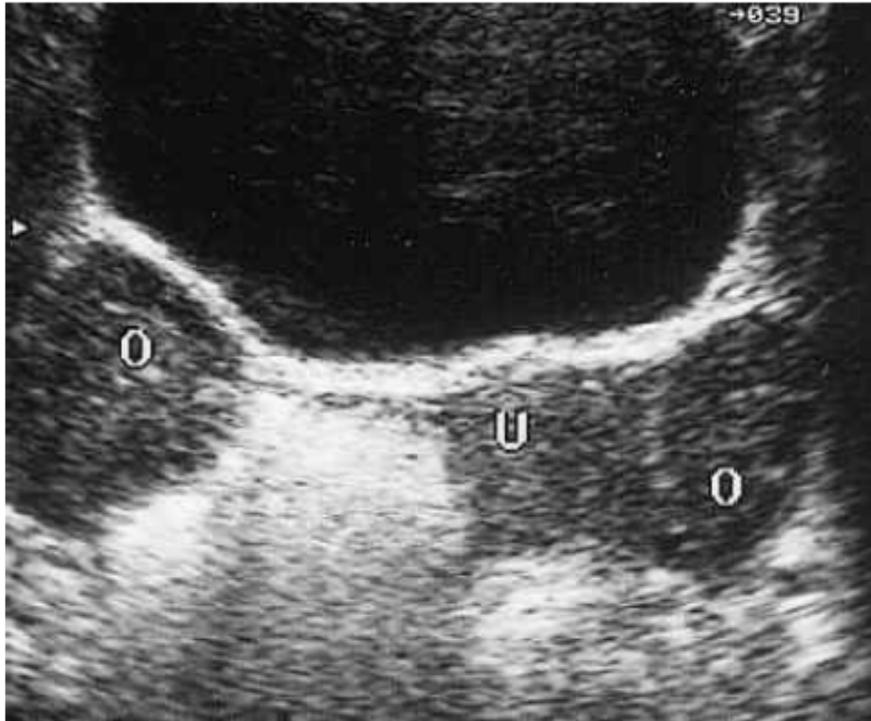


Figure 21. Ovaires micropolykystiques (OMPK) par voie sus-pubienne. Ovaires globuleux plus gros que le fond utérin et apparaissant homogènes par voie sus-pubienne [78].

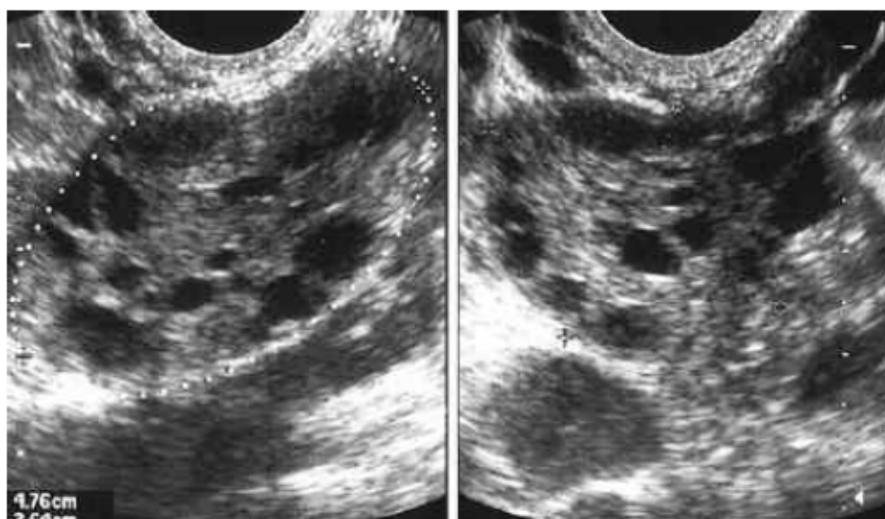


Fig. 22. OMPK: mesure de la surface ovarienne par l'ellipse électronique (A) ou par ma mesure directe des deux axes orthogonaux (B) [78]

4. 1. 2. Définition consensuelle des ovaires micropolykystiques

La définition des OMPK déterminée lors du consensus de Rotterdam de 2003 est la suivante [4] : au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre sur au moins un des deux ovaires et/ou un volume ovarien augmenté (> 10 ml ou 10 cm³) [81]. Le seuil de 10 ml pour discriminer un ovaire normal d'un OMPK reste inchangé.

Concernant l'excès folliculaire, le seuil de 12 follicules par ovaire a été retenu (Fig. 23) d'après une étude comparant 214 patientes avec SOPMK et 112 femmes contrôles [82]. Cependant, avec l'amélioration des performances des appareils d'échographie, il est désormais possible de mieux distinguer les petits follicules et notamment les follicules de moins de 2 mm de diamètre (Fig. 24), ce qui rend le seuil de 12 follicules par ovaire obsolète à l'heure actuelle. Dans une récente revue de la littérature, le nombre de follicules antraux retenu pour parler d'OMPK est désormais compris entre 19 et 25 follicules par ovaire lorsque l'appareil d'échographie est récent et que la fréquence maximale de la sonde endovaginale est supérieure à 8 MHz [83]. En cas d'impossibilité de réalisation d'une échographie

fiable, le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH) peut remplacer la mesure de la richesse en follicules. L'AMH, sécrétée par les petits follicules antraux, est en effet très bien corrélée au nombre de follicules de moins de 9 mm visibles en échographie et un seuil d'AMH > 5 ng/mL est proposé pour évoquer des OPMK [77].

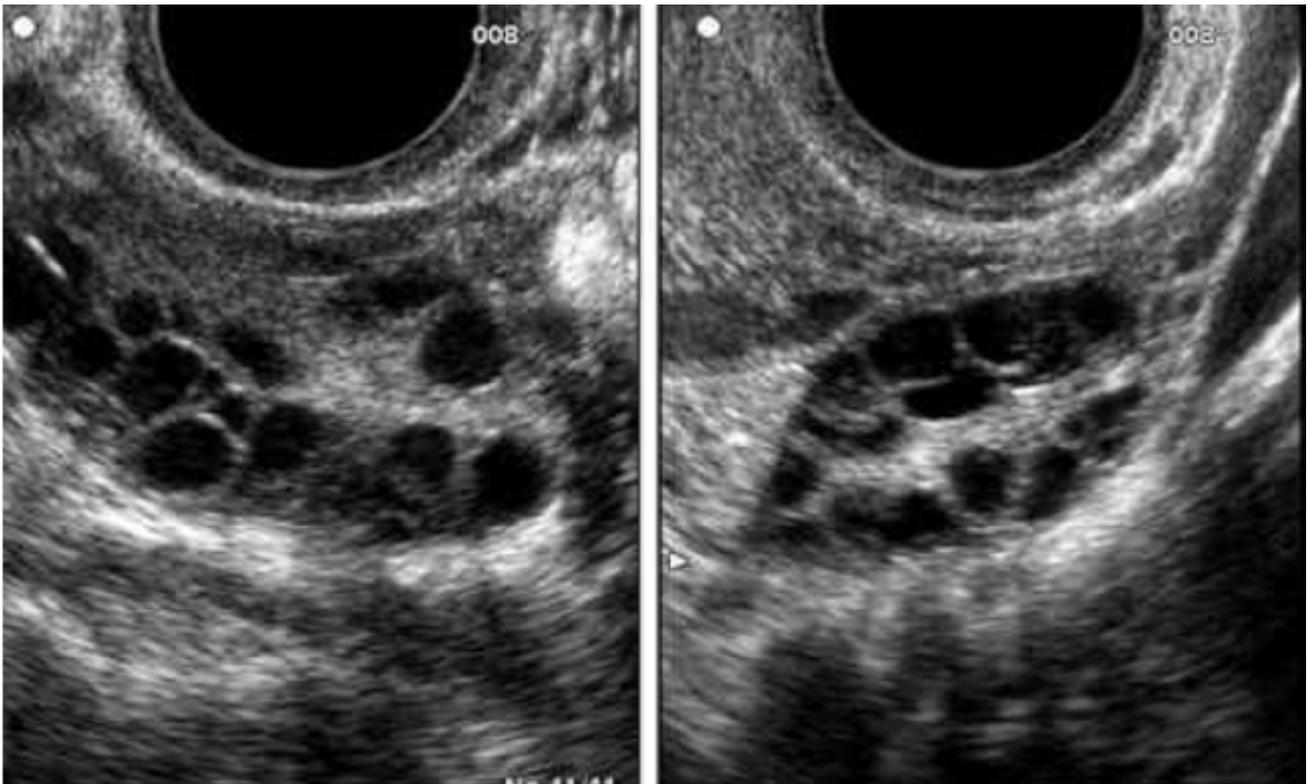


Figure 23. Images échographiques par voie endovaginale des deux ovaires montrant des ovaires micropolykystiques avec plus de 12 follicules par ovaire [78].

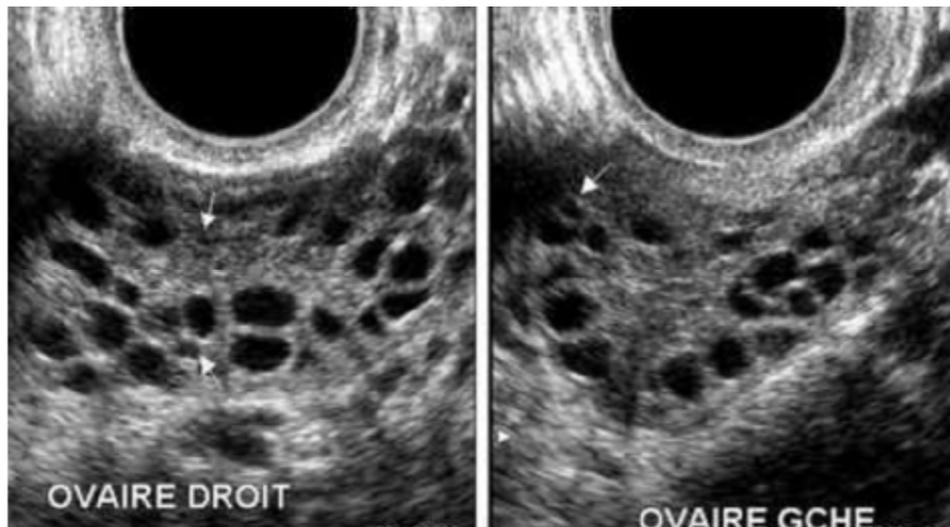


Figure 24. Images échographiques par voie endovaginale des deux ovaires montrant un aspect micropolykystiques : avec plus d'une vingtaine de microfollicules, dont certains inférieurs à 2 mm (→) dans chaque ovaire [78] .

4. 1. 3. Autres critères diagnostiques

- La surface ovarienne n'est pas retenue dans le consensus mais son pouvoir diagnostique est en fait légèrement supérieur à celui du volume ovarien pour un seuil de 5,5 cm²/ovaire [78].
- L'hypertrophie stromale est caractérisée par une augmentation de la partie centrale de l'ovaire qui semble d'autre part plus échogène. La proportion de cette hypertrophie stromale par rapport aux microfollicules est très variable (Fig. 25), mais lorsqu'elle est abondante, elle peut aboutir à l'extrême à l'hyperthécose, les ovaires sont alors volontiers sphériques et les microkystes tassés sous l'albuginée (Fig. 26). Cette forme majeure d'OPMK n'est pas la plus fréquente, mais correspond au classique syndrome décrit par Stein et Levanthal se traduisant par des gros ovaires blancs nacrés souvent plus gros que l'utérus (rapport U/O) (Fig. 27), et s'accompagnant d'un tableau clinique associant anovulation et hyperandrogénie sévère. Cependant l'appréciation du stroma est très subjective, et sa quantification nécessite le recours à des

appareils d'échographie permettant des mesures et des calculs sophistiqués pour être exploitables de façon objective [84, 85]. L'hypertrophie stromale n'est donc pas retenue dans la définition consensuelle des OMPK.

- La distribution en périphérie des follicules a, elle aussi, été jugée comme trop inconstante et subjective pour être retenue dans la définition consensuelle.

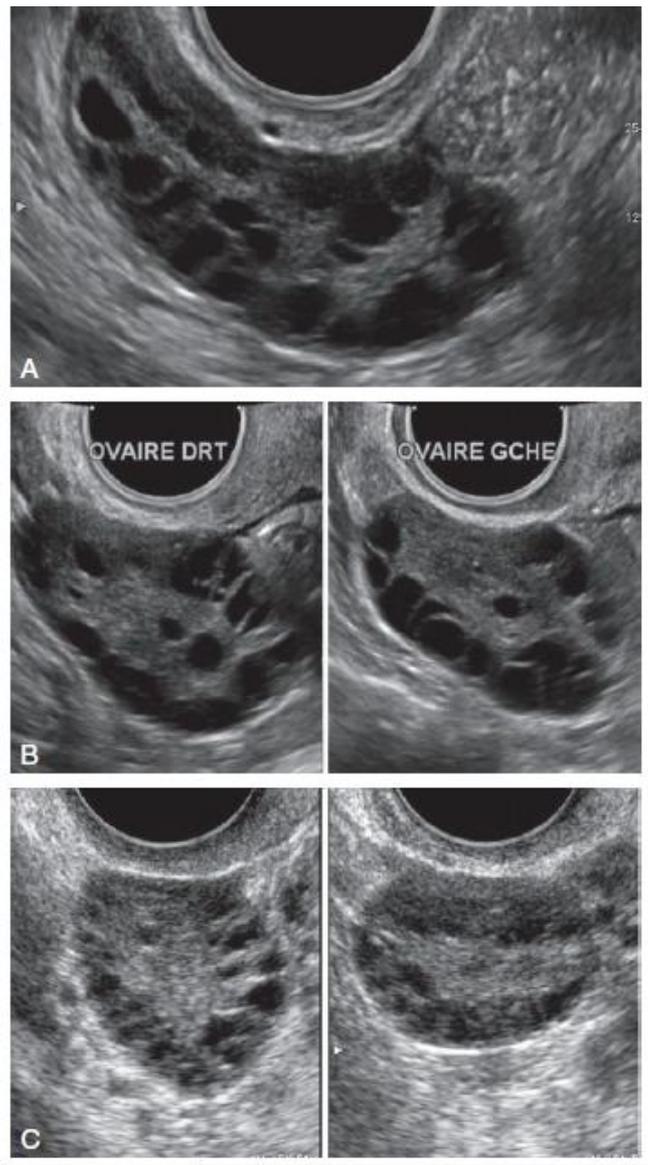


Figure 25. OMPK : répartition microkystes-stroma. A. Aspect micropolykystique prédominant, ovaire de forme oblongue.

B. Forme mixte : stroma plus abondant, ovaires plus épais.

C. Forme stromale : ovaire globuleux et stroma abondant [78]

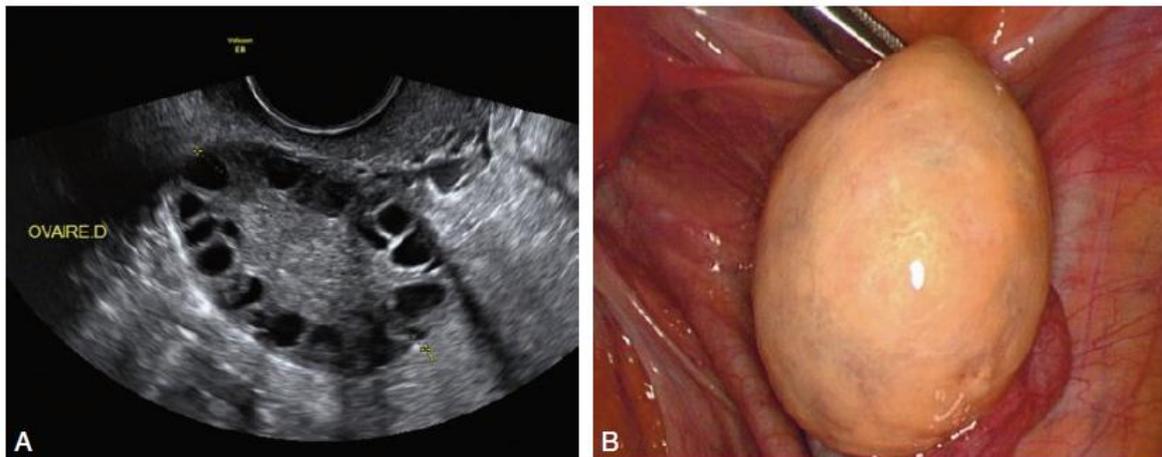


Figure 26. Hyperthécose. A. Échographie : ovaires globuleux avec hypertrophie stromale majeure tassant les follicules sous la corticale ovarienne. B. Coéloscopie des OPMK : gros ovaire blanc nacré à coque albuginée épaisse [78].

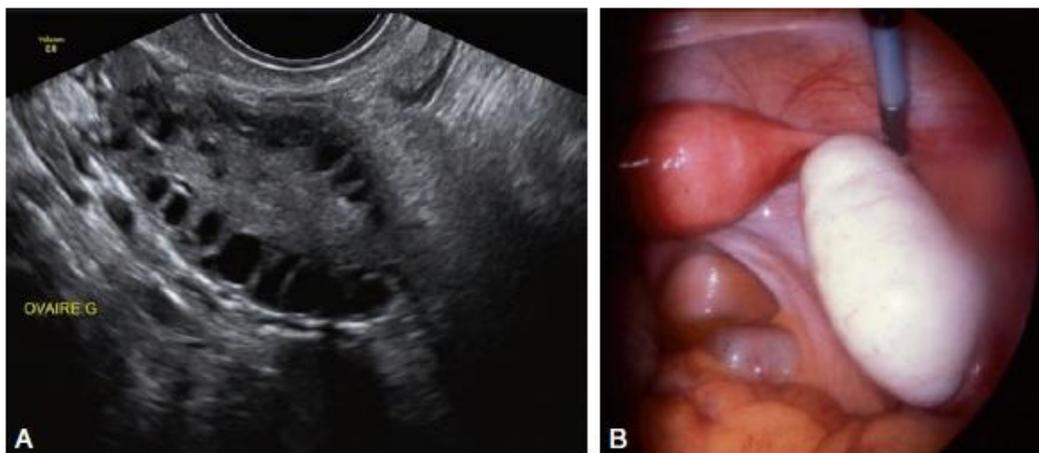


Figure 27. OPMK (anciennement appelé « syndrome de Stein-Levanthal »). A. Échographie : gros ovaire avec importante hyperplasie stromale. B. Coéloscopie : ovaire globuleux plus gros que le fond utérin [78].

4. 1. 4. Echographie tridimensionnelle

Pour éviter les difficultés de mesure de l'ovaire, l'échographie 3D a été proposée. A partir des données stockées, trois plans orthogonaux sont déterminés dans l'ovaire, permettant une évaluation plus précise des trois dimensions et ainsi du volume ovarien (Fig. 28). Le comptage folliculaire peut se faire manuellement

grâce au mode triplan en balayant l'ovaire manuellement selon les trois plans orthogonaux ou grâce au mode multiplans TUI. Il peut être également réalisé de façon automatique ou semi-automatique grâce au mode sono AVC (*Automatic Volume Calculation*) qui permet une estimation du nombre, des dimensions et du volume individuel et global des follicules (Fig. 29).

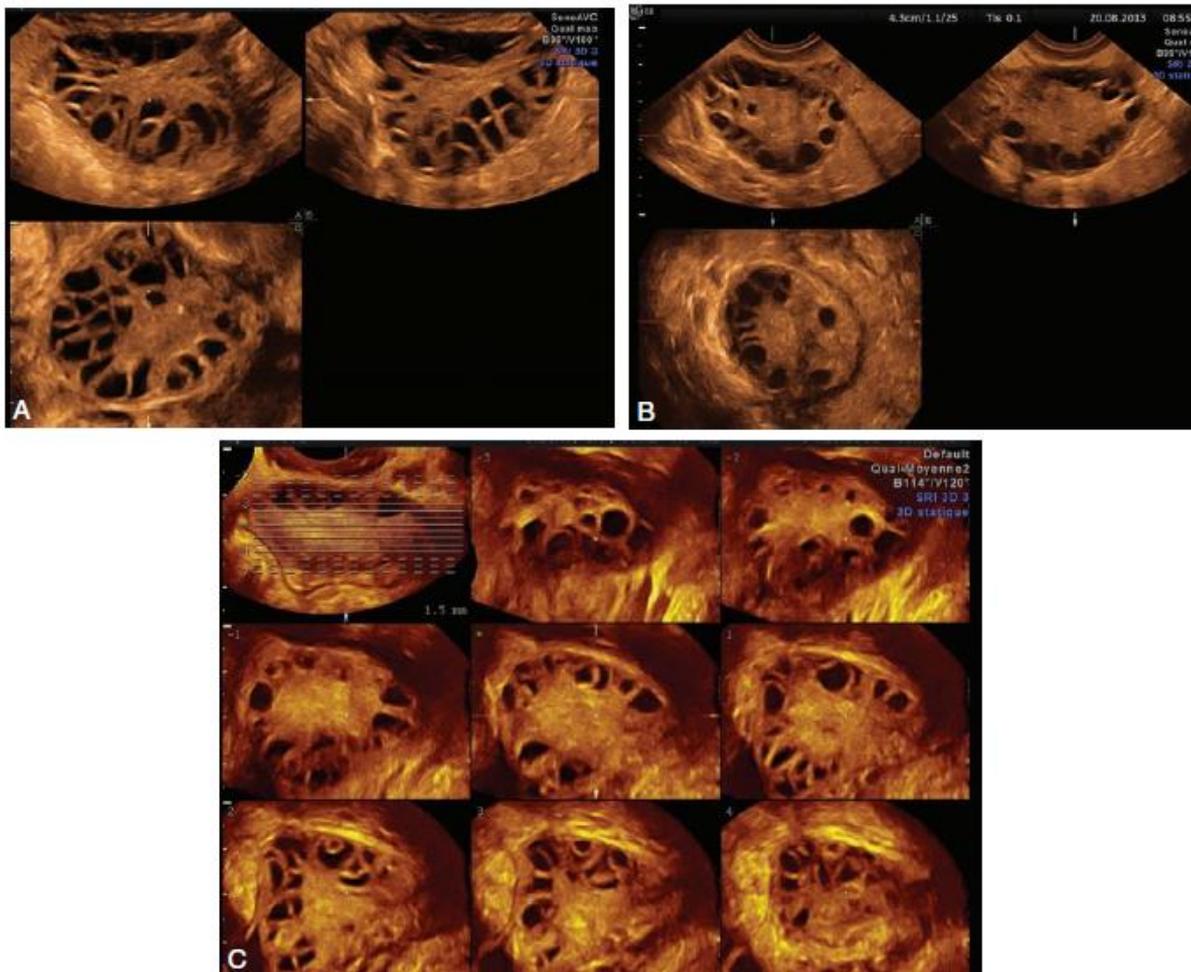


Figure 28. OMPK : échographie 3D mode triplan et TUI. A. Ovaires globuleux avec aspect polymicrokystique majeur (environ 50 microfollicules/ ovaire). B. OPMK : les microkystes sont un peu moins nombreux (une trentaine environ/ovaire) et le stroma central un peu plus abondant. C. Mode multiplan TUI : le comptage folliculaire est réalisé en balayant la totalité de l'ovaire par plans successifs [78].

Ce mode est de réalisation facile et permet un comptage rapide des follicules notamment quand ils sont très nombreux (Fig. 29B). Cependant la méthode n'est pas parfaite car elle méconnaît souvent des follicules de petite taille qu'il faut revalider (Fig. 29C) et à l'inverse elle peut englober plusieurs follicules contigus (Fig. 29D). La nécessité de cette validation manuelle *a posteriori* fait de l'échographie 3D un outil parfois utile mais non indispensable pratique courante, dans l'état actuel de ses performances.

L'aspect polymicrokystique est également bien visible en reconstruction 3D avec mode surfacique et inversion pour bien dissocier les follicules du stroma (Fig.

30). Nardo et al. ont trouvé de bonnes corrélations entre les mesures par échographies 2D et 3D du volume ovarien et du comptage folliculaire [86]. En

pratique courante, il ne semble cependant pas y avoir de supériorité de

l'échographie 3D sur la 2D.

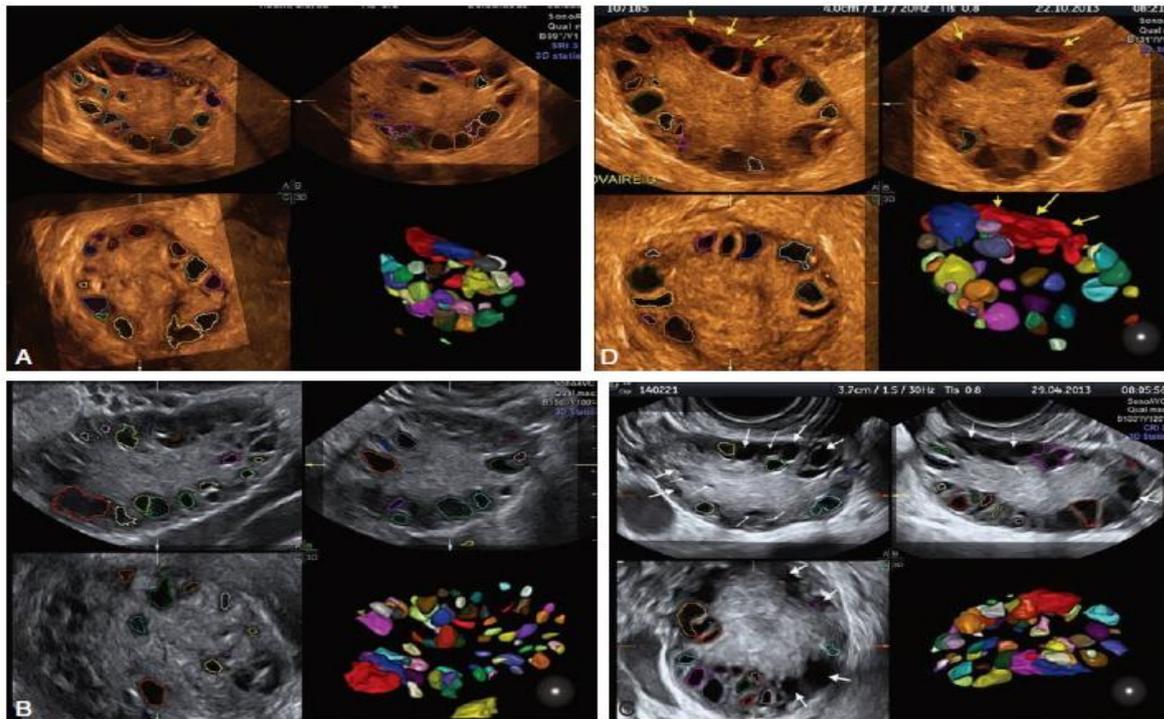


Figure 29. Comptage folliculaire en mode sono AVC.

- A. OPMK, mode sono AVC : chaque microfollicule est contouré automatiquement et matérialisé par une couleur propre. La reconstruction volumique en bas à droite dénombre une trentaine de follicules dans l'ovaire.
- B. OPMK : aspect polymicrokystique majeur en mode sono AVC avec plus de 50 microfollicules en périphérie de l'ovaire.
- C. Mode sono AVC : le comptage folliculaire est imparfait et méconnaît un certain nombre de petits follicules qu'il faut revalider manuellement (→) malgré cela l'aspect polymicrokystique est évident avec environ 50 follicules dans l'ovaire.
- D. Le contourage englobe 4 microfollicules contigus (→), mais là encore l'aspect OPMK est évident [78].

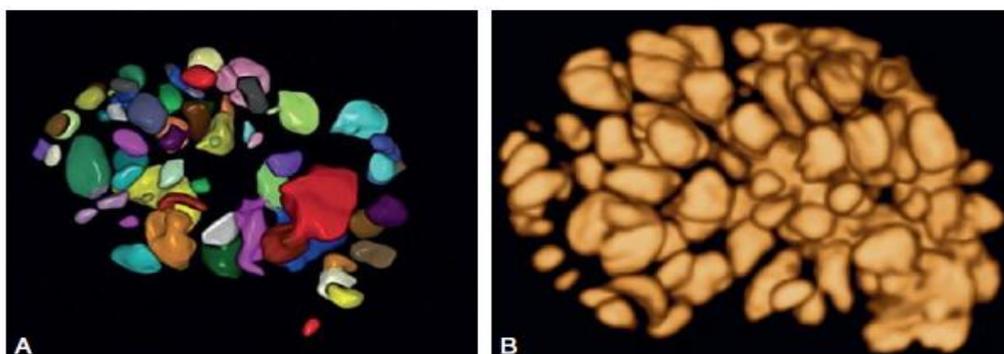


Figure 30. OPMK en reconstruction 3D, modes sono AVC et inversion. Les modes surfaciques en sono AVC (A) ou avec inversion (B) permettent une extraction volumique des microfollicules, qui sont très nombreux, une cinquantaine par ovaire.

B : cliché J.-M. Levallant et B. Benoit [78]

4. 2. Doppler

Au niveau de l'ovaire, le Doppler couleur permet la détection du réseau vasculaire dans le stroma ovarien. Dans l'OMPK, on retrouve souvent une hypervascularisation stromale avec augmentation des signaux colorés autour des microfollicules (Fig. 31), mais leur mise en évidence nécessite un écho-Doppler couleur de dernière génération capable de détecter les flux lents ; de plus l'étude de la vascularisation ovarienne par cette technique est très subjective. Son utilité dans le diagnostic du SOMPK n'est pas formellement établie.

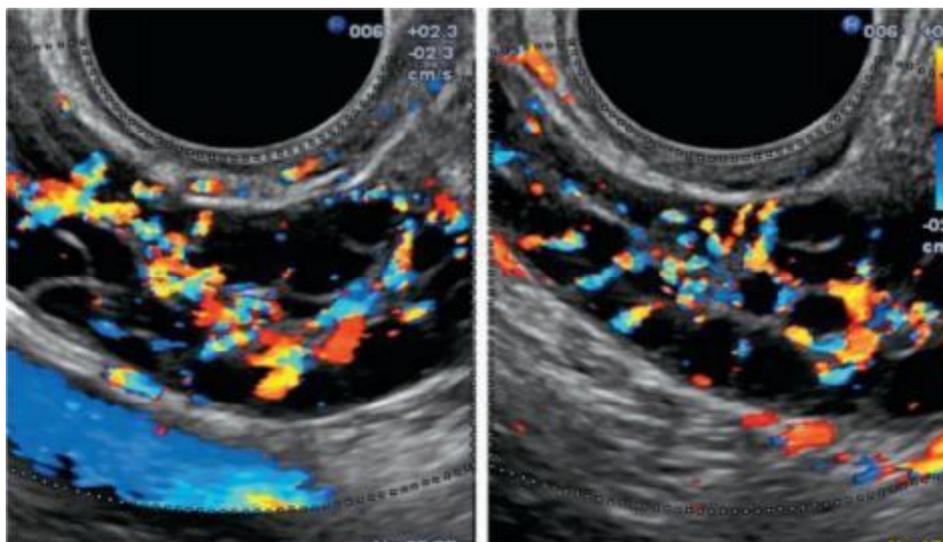


Figure 31. OMPK : Doppler couleur. Hypervascularisation stromale entourant les microfollicules [78]

4. 3. IRM

Malgré son coût élevé et son accessibilité difficile, l'IRM peut avoir un intérêt, en cas d'hyperandrogénie sévère ou lorsque l'échographie est peu informative (voie vaginale non utilisable, patientes obèses ou peu échogènes). Elle permet dans ce cas de mieux préciser la structure interne de l'ovaire et surtout d'éliminer une hyperandrogénie de cause tumorale.

Les microkystes sont bien visibles en T2, sous forme de multiples petites images arrondies hyperintenses (Fig. 32). Les IRM de dernière génération couplées aux antennes à réseau de phase permettent actuellement de visualiser des microkystes de moins de 2 mm, ce qui rejoint sans l'atteindre la résolution spatiale de l'échographie vaginale. En revanche, la résolution en contraste est excellente grâce à l'hyersignal franc des microkystes en T2. En fait, l'intérêt principal de l'IRM est d'éliminer une tumeur ovarienne androgéno-sécrétante.

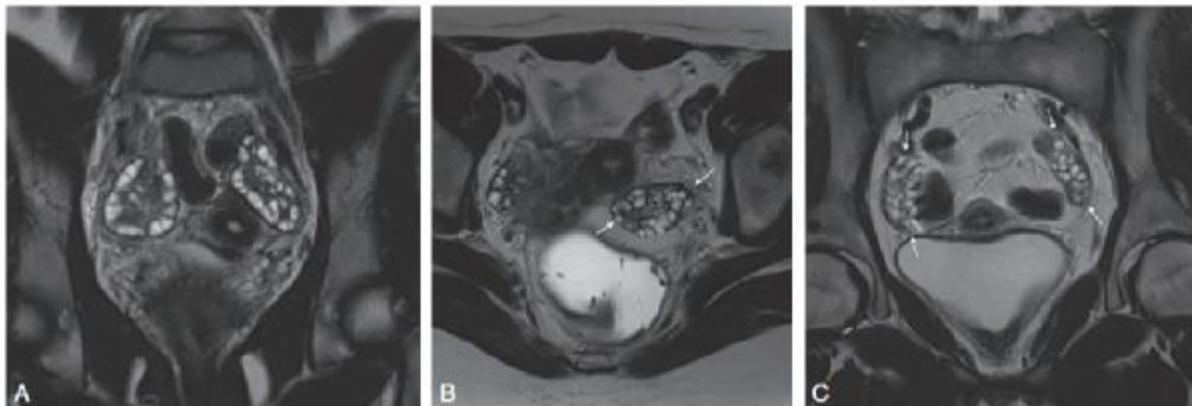


Figure 32. OMPK : aspects IRM séquence T2. A. Coupe frontale T2 : ovaires contenant de multiples microfollicules périphériques en hyersignal entourant le stroma central en hyposignal. B. Coupe axiale T2 : ovaire globuleux avec aspect polymicrokystique typique. C. Coupe frontale T2 : aspect quasi symétrique des deux ovaires polymicrokystiques [65].

II. DIAGNOSTIC POSITIF

Les critères retenus par la conférence de consensus de Rotterdam (2003) pour le diagnostic de SOMPK sont les suivants [4]:

- oligo-et/ou anovulation (cycles longs, oligospanioménorrhée, aménorrhée);
- hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné, alopecie) et/ou biologique (augmentation modérée de la T totale);
- aspect échographique d'ovaires micropolykystiques (présence de 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre dans chaque ovaire et/ou augmentation du volume ovarien > 10 ml ou 10 cm³).

Deux critères sur trois sont suffisants pour retenir le diagnostic de SOMPK, après exclusion des autres étiologies d'hyperandrogénie et/ou de dysovulation (Tableau 3).

Tableau 3: Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques, selon le consensus de Rotterdam (2003) [4].

La présence de 2 critères parmi les 3 suivants permet de retenir le diagnostic :

- trouble du cycle : cycle long (> 35 j), oligospanioménorrhée, aménorrhée ;
- hyperandrogénie :
 - clinique : hirsutisme, acné, alopecie,
 - et/ou biologique ;
- aspect d'ovaires polymicrokystiques en échographie pelvienne : volume augmenté (> 10 mL) et/ou plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des deux ovaires.

Après élimination des diagnostics différentiels :

- bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive ;
- hyperprolactinémie ;
- anovulation hypothalamo-hypophysaire ;
- tumeurs ovarienne ou surrénalienne androgénosécrétantes. . .

III. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Le diagnostic de SOMPK est un diagnostic d'élimination. Il est essentiel d'éliminer:

- les autres causes d'hyperandrogénie en fonction de la symptomatologie clinique et du contexte familial éventuel (Tableau 4): bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive, hyperprolactinémie, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes, les causes iatrogènes ...
- ainsi que les autres causes d'anovulation

Tableau 4. Principaux diagnostics différentiels du syndrome des ovaires micropolykystiques [39]

Diagnostics différentiels	Éléments diagnostiques
Bloc enzymatique surrénalien en 21-hydroxylase (à révélation tardive)	Élévation de la 17-OHP et/ou test dynamique au Synacthène® perturbé Analyse en biologie moléculaire du gène codant pour la 21-hydroxylase Dépistage chez le conjoint afin de proposer un diagnostic prénatal
Syndrôme de Cushing (hypercorticismes)	CLU élevé Dosage d'ACTH → ACTH-dépendant ou non ? Puis : tests de freinage, TDM surrénalienne ou IRM hypophysaire...
Tumeurs ovariennes androgénosécrétantes	Testostéronémie très élevée Échographie +/- IRM pelviennes Voire cathétérisme sélectif des veines ovariennes
Tumeurs surrénaliennes androgénosécrétantes	DHEA-S très élevé TDM abdominale centrée sur les surrénales Voire cathétérisme sélectif des veines surrénaliennes
Hyperprolactinémies	Élévation de la prolactine Réalisation d'une IRM hypophysaire +/- test au TRH/métoclopramide
Anovulations hypothalamiques fonctionnelles	Situations de déficit énergétique (restriction alimentaire, sportifs de haut niveau...) Estradiolémie et gonadotrophines basses IRM cérébrale pour éliminer une cause organique d'hypogonadisme hypogonadotrope acquis
Hyperandrogénies iatrogènes	Importance de l'interrogatoire (prise d'acide valproïque, danazol, progestatifs norstéroïdes...)

L'exclusion des diagnostics différentiels repose sur la recherche de signes cliniques spécifiques, voire de signes de virilisation et sur la réalisation d'un bilan biologique de débrouillage. Les dosages sanguins à réaliser, en l'absence de toute prise de corticoïdes sont: la testostérone totale, le SDHEA et la 17-OHP (Fig. 33). Les autres dosages envisagés selon l'orientation diagnostique sont: la prolactine et le cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures.

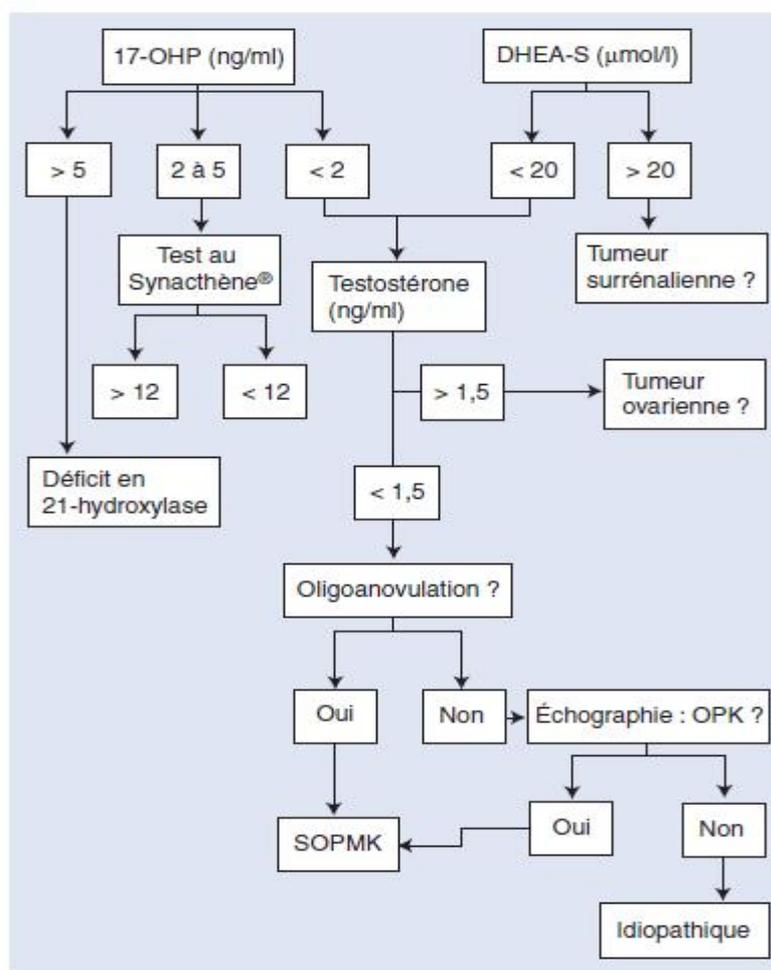


Figure 33. Arbre décisionnel. Démarche diagnostique devant une suspicion de syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) : toujours éliminer les autres causes d'hyperandrogénie. SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone
17-OHP : 17-hydroxyprogestérone ; OPK : ovaire polykystique [39].

1. Bloc enzymatique surrénalien en 21-hydroxylase

Il s'agit d'une pathologie génétique de transmission autosomique récessive. Elle est secondaire à des délétions ou mutations du gène codant pour le cytochrome P450 C21, situé sur le bras court du chromosome 6. Il s'agit ici du bloc en 21-hydroxylase dit « à révélation tardive » (ou forme non classique), en rapport avec un déficit partiel enzymatique : l'enzyme 21-hydroxylase est présente mais sa vitesse de catalyse est diminuée . Il s'ensuit une accumulation de 17-OHP, précurseur stéroïdien directement en amont de l'enzyme, dont l'excès de production va être responsable d'une hypersécrétion d'androgènes par la corticosurrénale (Fig. 34). Son dépistage se réalise par un dosage basal de 17-OHP [62].

Une fois le diagnostic de bloc enzymatique surrénalien affirmé biologiquement, une analyse moléculaire du gène codant pour le cytochrome P450 C21 est nécessaire pour déterminer le génotype de la patiente (homozygotie, hétérozygotie composite...). Cette information prendra toute son importance en cas de désir de grossesse. En effet, le dépistage, voire une recherche d'anomalies moléculaires de ce gène chez le conjoint, possiblement hétérozygote sain, permettra d'envisager, si nécessaire, une stratégie de diagnostic anténatal [87].

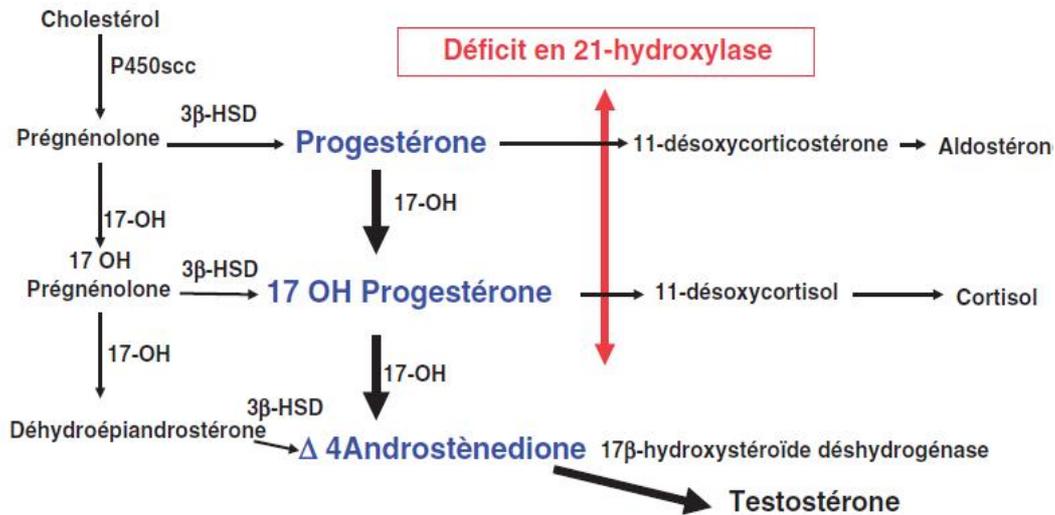


Figure 34. Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens [62].

17-OH : 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase ; 3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

2. Hypercorticisme/syndrome de Cushing

La présence d'une obésité avec répartition faciotronculaire des graisses, d'une « bosse de bison ou *buffalo-neck* », de vergetures abdominales et thoraciques larges et pourpres, d'une fragilité cutanée et capillaire, d'une érythrose faciale ou encore d'une hypertension artérielle (HTA), sont autant de signes qui doivent faire rechercher un hypercorticisme devant un tableau d'hyperandrogénie avec troubles du cycle menstruel. De plus, la réalisation d'une échographie pelvienne dans un contexte d'hypercorticisme pourrait montrer un aspect d'ovaires multifolliculaires pouvant orienter à tort vers un SOPMK.

La suspicion clinique sera confirmée par l'élévation du cortisol libre urinaire (CLU) qui est un très bon critère diagnostique, associé à un dosage de la créatinurie supérieur à 1 g/j pour s'assurer du caractère complet du recueil. Un taux supérieur à 300 $\mu\text{g}/\text{j}$ est quasi pathognomonique. Entre 60 et 300 $\mu\text{g}/\text{j}$, le test de freinage rapide (dosage du cortisol plasmatique à 8 heures du matin, la patiente ayant ingéré

1 mg de dexaméthasone la veille à minuit) est indispensable (Fig. 35). Un taux demeurant supérieur à 3 µg/100 ml doit conduire à des investigations en milieu spécialisé (cycle nyctéméral du cortisol et de l'ACTH, test de freinage « fort » par dexaméthasone, test à la métopirone, test à la *corticotropin releasing hormone* [CRH], cathétérisme des sinus pétreux inférieurs), permettant d'orienter les examens morphologiques (tomodensitométrie ou IRM surrénalienne et/ou hypophysaire).

Les étiologies peuvent être ACTH-dépendantes (maladie de Cushing, sécrétion ectopique d'ACTH) ou ACTH-indépendantes (tumeur ou hyperplasie autonome, primitivement surrénalienne) [88].

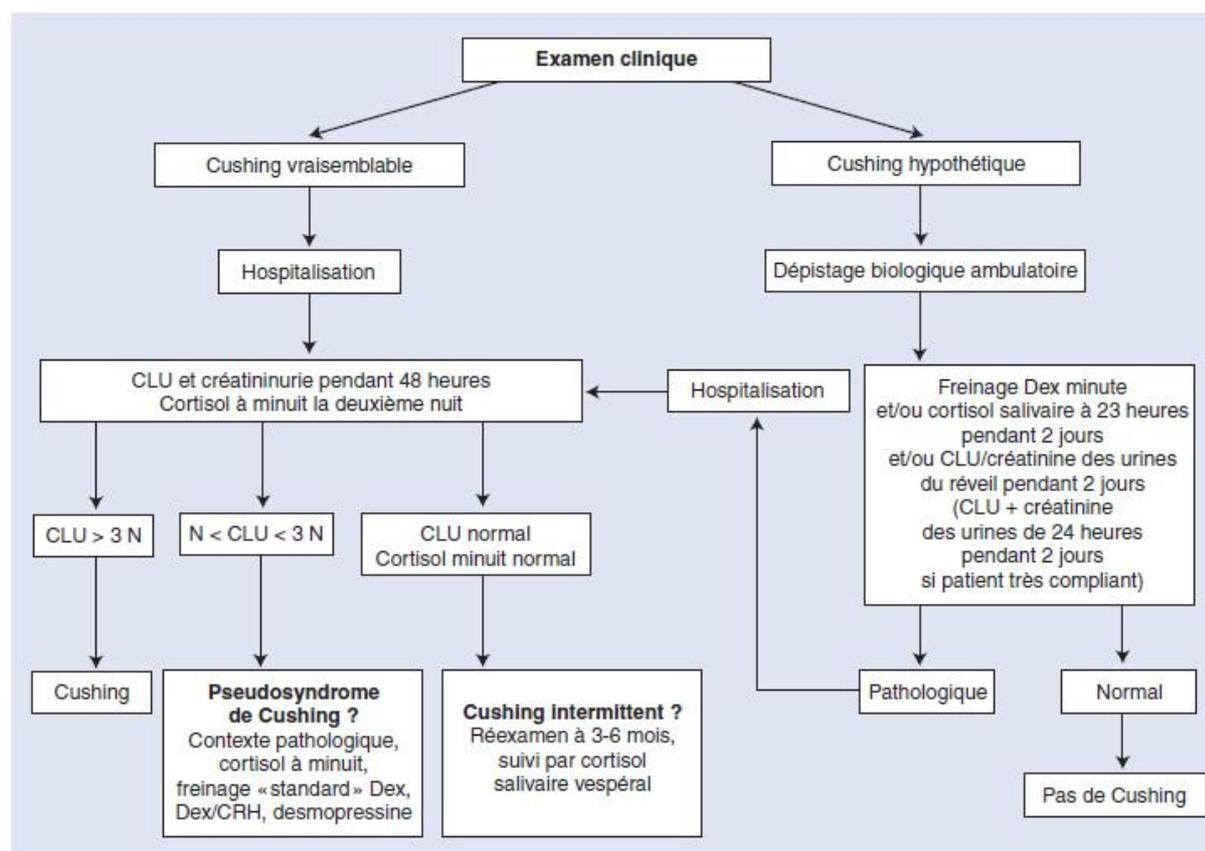


Figure 35. Arbre décisionnel. Algorithme diagnostique proposé pour le diagnostic positif de syndrome de Cushing. DEX : dexaméthasone ; CLU : cortisol libre urinaire ; CRH : test à la corticolibérine [89].

3. Tumeurs ovariennes androgénosécrétantes

Les tumeurs virilisantes ovariennes sont plus rares que les tumeurs féminisantes, puisqu'elles ne représentent qu'un quart des tumeurs endocrines de l'ovaire (elles-mêmes ne représentant que 5 à 10 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes).

La classification histologique simplifiée des tumeurs ovariennes virilisantes comprend les tumeurs non germinales (à cellules de Sertoli-Leydig, à cellules lipidiques, à cellules granulothécales), les tumeurs germinales (dysgerminomes et tumeurs embryonnaires) et les tumeurs « non endocrines » avec sécrétions hormonales (à stroma fonctionnel et avec sécrétion ectopique) [90]. Les tumeurs à cellules lipidiques et à stroma fonctionnel sont des tumeurs de la femme ménopausée ou de la grossesse. Chez l'adolescente, il s'agit presque toujours de tumeurs bénignes.

Cliniquement, il existe un syndrome d'hyperandrogénie marquée avec signes de virilisation. Il existe souvent des troubles du cycle associés du fait du rétrocontrôle hypothalamohypophysaire négatif des androgènes et de l'effet néfaste de ces derniers sur le bon déroulement de la folliculogénèse.

Le diagnostic repose sur l'élévation considérable des androgènes ovariens avec une testostéronémie plasmatique au moins 3 fois supérieure à la normale (> à 1,5 ng/ml). L'échographie pelvienne, éventuellement complétée d'une IRM, permet le plus souvent de localiser la tumeur. Dans le cas contraire, on doit avoir recours, pour localiser la lésion droite ou gauche, à un cathétérisme des veines ovariennes avec dosage des androgènes *in situ* [88].

4. Tumeurs surrénaliennes androgénosécrétantes

Elles sont rarissimes et souvent malignes (corticosurrénales). Elles seront suspectées devant des signes d'hyperandrogénie sévère avec virilisation, associés à un tableau clinique et biologique d'hypercorticisme. Biologiquement, on retrouve des taux sériques de SDHEA très élevés. Le scanner abdominal est l'examen de choix, pratiqué rapidement pour localiser la tumeur et réaliser le bilan d'extension locale [88].

5. Hyperprolactinémies

Toutes les causes d'hyperprolactinémies, hormis les macroprolactinémies, provoquent :

- un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel responsable d'une oligoanovulation avec troubles du cycle (de la spanioménorrhée à l'aménorrhée) ;
- une hyperandrogénie, en règle générale modérée, par stimulation de la sécrétion d'androgènes surrénaliens, en particulier du SDHEA.

Ce tableau clinique pourrait donc à tort faire évoquer également un SOPMK, ce d'autant que les ovaires ont le plus souvent un aspect multifolliculaire à l'échographie pelvienne. C'est pourquoi il est nécessaire de rechercher une galactorrhée et de faire réaliser un dosage de prolactine devant ce tableau clinique [39]. Une fois l'hyperprolactinémie confirmée (PRL > 25 ng/ml) et si l'élévation de la PRL est importante (> 250 ng/ml), une IRM hypophysaire sera réalisée, à la recherche d'un adénome à prolactine [91].

6. Causes iatrogènes

Elles sont suspectées dès l'interrogatoire. En effet, l'utilisation de stéroïdes anabolisants, de certains progestatifs de synthèse ayant des effets androgéniques ou encore de certains neurotropes, est susceptible d'induire des tableaux cliniques évocateurs de SOMP. Parmi ces derniers, le plus connu est l'acide valproïque [92], largement utilisé dans le traitement de l'épilepsie et dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et le traitement de fond de la migraine.

7. Autres causes d'anovulation

Les anovulations ou dysoovulations ont été classées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en [93]:

- OMS type I (anovulations d'origine hypothalamo-hypophysaire),
- OMS type IIa (dysoovulation d'origine ovarienne ne remplissant pas les critères de diagnostic du syndrome des ovaires micropolykystiques),
- OMS type IIb (dysoovulations d'origine ovarienne remplissant ces critères),
- OMS type III (insuffisance ovarienne prématurée).

Les résultats des différents éléments du bilan en fonction du type d'anovulation sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5. Bilan hormonal en fonction du type d'anovulation selon l'OMS [93].

	OMS I (Déficit gonadotrope)	OMS IIa (Dysoovulation)	OMS IIb (SOPK)	OMS III (Insuffisance ovarienne)
FSH	N ou diminuée	N	N	Augmentée
LH	N ou diminuée	N	N ou augmentée	Augmentée
E2	Diminué	N		Diminuée
Testostérone	N ou diminuée	N	N ou augmenté	Diminuée ou augmentée
Échographie (CFA)	N ou augmenté	N ou augmenté	N ou augmentée augmenté	Diminuée

CFA : compte folliculaire antral.

7. 1. OMS I: Anovulations hypothalamo-hypophysaire

Il s'agit là encore d'un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel responsable de troubles du cycle avec souvent un aspect d'ovaires multifolliculaires à l'échographie. L'hyperandrogénie est le plus souvent absente. Elle survient dans des situations de déficits énergétiques (restriction alimentaire, voire anorexie mentale, sportives de haut niveau...), aboutissant à une diminution de la fréquence de sécrétion de la *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) par les neurones hypothalamiques.

Le diagnostic est évoqué dans un contexte de pratique sportive de haut niveau, de restriction alimentaire avec signes cliniques d'hypométabolisme (érythrocyanose des extrémités, lanugo à ne pas confondre avec un hirsutisme...). Il est confirmé biologiquement par une oestradiolémie abaissée et des taux sériques des gonadotrophines (LH et FSH) bas ou « anormalement normaux ». Le test de stimulation par la LH-RH est le plus souvent normal. Une IRM hypophysaire est systématiquement réalisée pour éliminer une autre cause d'hypogonadisme hypogonadotrope acquis organique (tumeurs, pathologies infiltratives...) [39].

7. 2. OMS III: Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

L'insuffisance ovarienne correspond à un hypogonadisme hypergonadotrope. Elle se définit chez une femme de moins de 40 ans comme la survenue d'une aménorrhée depuis plus de 4 mois et d'une élévation des gonadotrophines (FSH) supérieure à 20 UI/l sur deux prélèvements distincts [94, 95]. La forme la plus sévère se manifeste par un impubérisme avec aménorrhée primaire. La forme la plus fréquente se caractérise par une apparition post-pubertaire avec aménorrhée secondaire associée à des signes d'hypoestrogénie. Sa prévalence est de 1 à 2 % de la population féminine [96].

Les nombreuses étiologies peuvent être classées :

- soit en se basant sur le mécanisme physiopathologique ; l'IOP peut alors s'expliquer par trois mécanismes (Figure 36) :
 - une déplétion primitive du pool de follicules primordiaux ;
 - une atrésie folliculaire accélérée avec épuisement du stock de follicule ;
 - un blocage de la maturation folliculaire.
- soit selon la présence d'une cause génétique ou la notion d'une cause iatrogène.

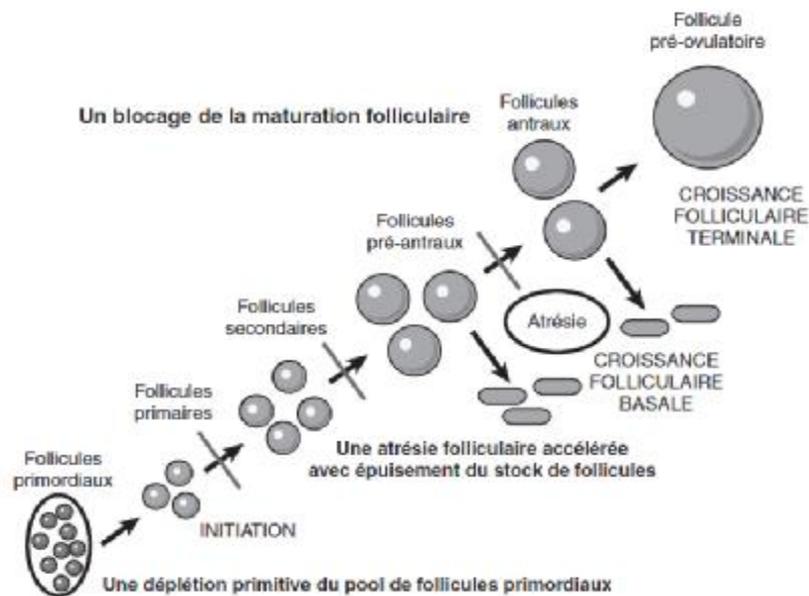


Figure 36. Les trois mécanismes de l'insuffisance ovarienne prématurée [96]

Les différentes étiologies correspondant à ces mécanismes sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6. Causes des IOP en fonction du mécanisme [93].

Mécanismes	Pathologies
Anomalies de formation du pool folliculaire	– Syndrome ataxie-télangiectasie
Blocage de maturation folliculaire	– Mutation des gènes du récepteur à FSH, GDF 19- connexine 37, Fox-I 2 – Auto-immunité
Épuisement accéléré du stock folliculaire	– Anomalie du chromosome X (nombre, structure et translocation : • Sd de Turner • triple X • prémutation FMR1 (Sd de l’X fragile) • mutation des gènes BMP15, SF1, DIA – Anomalie autosomique (chromosomes 11 et 3) – Toxique (chimio- et radiothérapie) – Agents viraux – Galactosémie – Auto-immunité

Dans l'exploration de l'insuffisance ovarienne, l'enquête génétique est indispensable, avec la réalisation d'un caryotype qui peut être complété par une technique d'hybridation in situ (*fluorescence in situ hybridization* [FISH]) pour détecter les monosomies X, les mosaïques, les délétions et les translocations. La recherche de la permutation du gene *FMR1* doit être réalisée systématiquement et non pas uniquement dans les cas familiaux d'IOP ou dans les cas d'antécédents de retard mental chez les membres de la famille de sexe masculin. Cette enquête doit s'accompagner d'une information claire et de la signature d'un consentement en raison de conséquences d'un tel diagnostic [EGO 7]. Le pronostic de grossesse est réservé avec risque de dissection aortique fatale [97].

CHAPITRE IV:

COMPLICATIONS (Fig. 37)

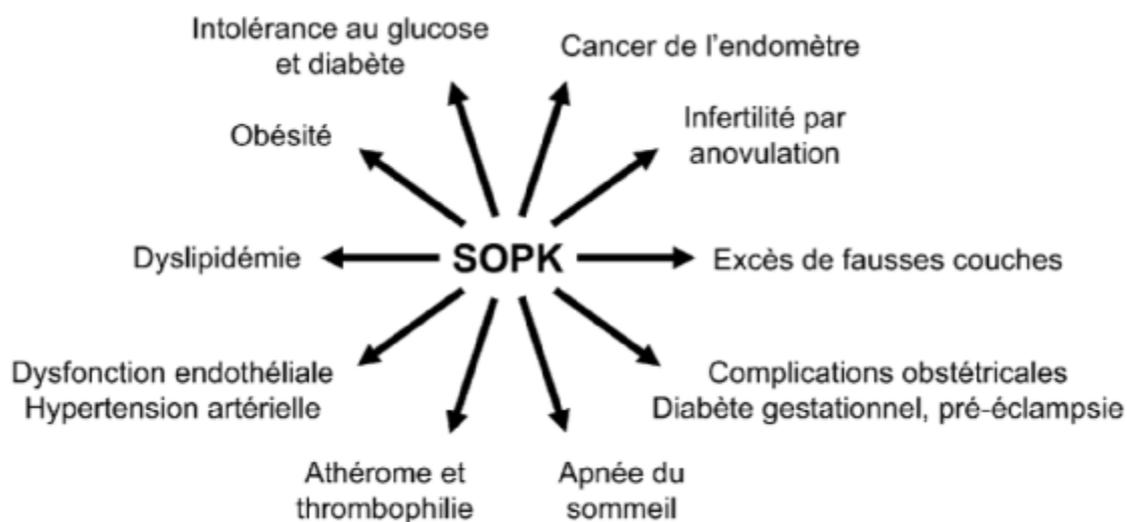


Figure 37. Ensemble des symptômes associés au SOPK [40].

I. COMPLICATIONS GYNECOLOGIQUES

1. Risques de Fausses couches spontanées (FCS)

Indépendamment de l'infertilité liée à l'oligoanovulation dont il est responsable, le SOMPK est aussi responsable d'une augmentation du risque de FCS (touchant environ 30 % des grossesses chez les femmes ayant un SOMPK avéré contre 15 % environ dans la population générale) [98].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer la grande fréquence des fausses couches dans la population de SOMPK ont été invoqués [99]. L'élévation des taux de LH pourrait avoir un effet délétère puisque sa suppression par les analogues de la GnRH améliorerait grandement le taux de fausse couche [100]. Un facteur thrombophilique connu pour être particulièrement élevé chez les patientes SOMPK hyperinsuliniques, le plasminogène-activateur inhibiteur type 1, semble corrélé au risque de FCS [101]. L'hyperinsulinisme pourrait encore exercer un effet négatif en abaissant les taux de glycoprotéine-1 (IGFBP-1), deux protéines majeures de l'endomètre qui pourraient contribuer à la grande fréquence des fausses couches dans cette population [102].

2. Infertilité par anovulation

Le SOMPK s'accompagne d'infertilité par anovulation dans 20 à 74 % des cas [40], par arrêt de la maturation folliculaire.

3. Hyperplasie et Cancer de l'endomètre

Beaucoup d'études suggèrent que les patientes porteuses d'un SOMPK auraient plus de risque d'être atteintes d'hyperplasie ou de carcinome endométrial [103, 104], surtout quand il s'agit de femmes préménopausées. Cela serait dû en

grande partie à une hyperoestrogénie relative (majoritairement l'estrone) conduisant à une croissance persistante du tissu endométrial sans différenciation induite par la progestérone (anovulation) [105].

II. COMPLICATIONS OBSTETRIQUES

1. Diabète gestationnel

Plusieurs études prospectives ont montré une augmentation du risque de diabète gestationnel (DG) chez les femmes ayant un SOMPK, avec des taux d'incidence variables [106, 107]. D'autres études ne retrouvent cette augmentation du risque que pour les sous-groupes de femmes obèses ayant un SOMPK [108]. Une méta-analyse récente de Boomsma et al. [109], portant sur 15 études (720 cas de SOMPK et 4505 contrôles) met en évidence que la grossesse monofoetale, chez les femmes ayant un SOMPK, multiplie le risque de DG par 3. Cette augmentation du risque de DG est due à l'aggravation, par la grossesse, de l'insulinorésistance déjà préexistante. En effet, la grossesse est marquée par l'apparition d'une insulinorésistance au début du deuxième trimestre qui s'accroît progressivement au cours du troisième trimestre. Cette insulinorésistance pourrait résulter de la combinaison d'une augmentation de la masse adipeuse maternelle et un effet anti-insulinique des hormones produites par le placenta (progestérone, *human placental lactogène*, prolactine, cortisol et leptine) [110].

2. HTA gravidique et Pré-éclampsie

Plusieurs études ont montré un lien significatif entre SOMPK et risque d'HTA gravidique et de prééclampsie [111, 112]. La méta-analyse de Boomsma et al. [91] a mis en évidence que la grossesse monofoetale, chez les femmes ayant un SOMPK,

multiplie le risque d'hypertension artérielle gravidique par 3,7 et de pré-éclampsie par 1,7. Là encore, des travaux récents suggèrent que l'insulinorésistance pourrait être impliquée dans les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces risques vasculoplacentaires [113].

3. Prématurité

Selon la méta-analyse de Boomsma et al. [109], chez le nouveau-né, le risque de prématurité est multiplié par 1,7, de réanimation néonatale par 2,3 et de mortalité périnatale par 3 si la mère a un syndrome des ovaires micropolykystiques. L'étude de Paradisi G. et al [114], a montré une augmentation du risque d'accouchement prématuré dans une population de femmes asiatiques ayant un SOMPK (prévalence de 13,3 % versus 5,4 % dans la population témoin), mais le mécanisme physiopathologique précis n'a pas encore été élucidé. Là encore, l'insulinorésistance représenterait une piste intéressante.

III. COMPLICATIONS EXTRA-GYNECOLOGIQUES

1. Syndrome métabolique

Il est maintenant clairement établi que les patientes atteintes d'un SOMPK sont plus souvent en surpoids ou obèses, plus souvent porteuses d'un syndrome métabolique avec en ligne de mire l'insulinorésistance. Un syndrome métabolique est observé dans plus de 20 % des cas des SOMPK (risque relatif ou RR: 2,8). Le risque relatif de prédiabète est de 2,5 et celui de type 2 (DT2) atteint plus de 4 en cas de surpoids [2]. Cette association SOMPK et un état d'insulinorésistance a été confirmée par de nombreuses études [61]. Cette insulinorésistance est un facteur aggravant du SOMPK, mais elle n'est ni nécessaire, ni suffisante à la constitution

d'un SOMPK. C'est pour cela que la recherche d'un syndrome métabolique avec insulino-résistance ne rentre pas dans les nouveaux critères diagnostiques du SOMPK, définis à l'issue de la conférence de consensus de Rotterdam en 2003. Il convient néanmoins de dépister ce syndrome métabolique par la recherche de stigmates cliniques d'insulino-résistance sévère comme l'acanthosis nigricans ou la répartition androïde des graisses, mais surtout par la recherche systématique du syndrome métabolique selon les critères diagnostiques, dont on sait qu'il représente un phénotype à risque de DT2 et de maladies cardiovasculaires plus élevé que dans la population générale.

2. Complications cardio-vasculaires

Malgré l'existence de multiples facteurs de risque et d'anomalies de marqueurs d'inflammation, et malgré l'augmentation de journées d'hospitalisation observée en Australie [115], l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes présentant un SOMPK est incertaine en dehors de facteurs de risque associés comme l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, une hypercholestérolémie [116].

CHAPITRE V : PEC THERAPEUTIQUE DU SOMPCK

I. PEC des désordres hormonaux et métaboliques (hors infertilité)

En dehors du désir de grossesse, la prise en charge vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie et à corriger les facteurs de risque cardio-vasculaires et gynécologiques [40].

1. Prise en charge des troubles du cycle

1. 1. Test à la progestérone

En cas d'aménorrhée, conséquence d'une anovulation, le test à la progestérone permet peut être utile pour différencier une anovulation hypo-oestrogénique d'une aménorrhée normo-oestrogénique. Ce test consiste à administrer pendant 7 à 10 jours, une séquence de 10 à 20 mg de dydrogestérone (Duphaston®). Si, dans les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement, il se produit un épisode d'hémorragie de privation, c'est que l'endomètre avait au préalable été imprégné par les estrogènes et qu'il subsiste donc encore une activité stéroïdogène ovarienne, mais que la patiente présente un probable trouble de la folliculogénèse aboutissant à une absence d'ovulation (Fig. 38).

À l'inverse, l'absence d'hémorragie de privation à l'arrêt de cette séquence progestative signifie que l'endomètre n'avait pas au préalable été estrogénisé et qu'il existe probablement un hypofonctionnement ovarien global (hypoestrogénie). Le test est également négatif en cas de synéchie utérine quasi totale, en cas de cloison vaginale transversale ou en cas d'absence d'utérus (congénitale ou acquise). Ainsi, après s'être assuré de l'intégrité anatomique de la filière génitale, ce test permet de différencier les aménorrhées hypoestrogéniques (qui ne répondent pas au

test au Duphaston®) des aménorrhées normo-estrogénique (classe II de l'OMS) qui répondent au test au Duphaston® [117].

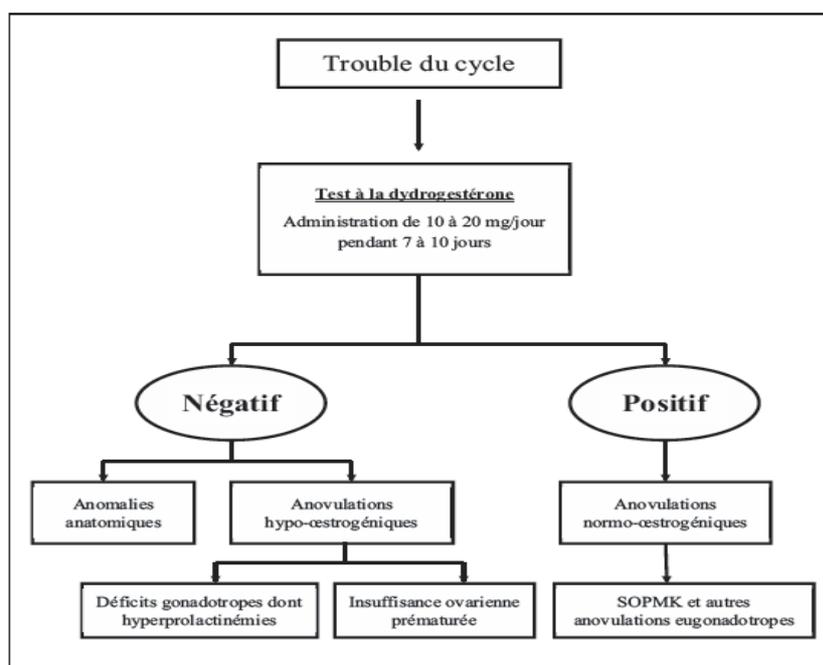


Figure 38 . Interprétation du test au progestatif [60]

1. 2. Prise en charge de l'oligoménorrhée et aménorrhée

La dysovulation ou encore l'anovulation conduit à un risque accru d'hyperplasie et cancer de l'endomètre. Certains auteurs ont proposé une surveillance échographique de l'épaisseur de l'endomètre pour décider du moment de la biopsie [103]. La prévention passe par un traitement progestatif cyclique, soit de manière isolée, dix jours par mois, pour régulariser les cycles, soit associé à un estrogène au sein d'une contraception orale. Enfin, la lutte contre l'hyperandrogénie régularise souvent, elle aussi, le cycle menstruel [40].

2. Prise en charge de l'hyperandrogénie

2. 1. Traitements antiandrogéniques

Le choix de l'hormonothérapie va dépendre d'une part de l'intensité de l'hyperandrogénie, et d'autre part de l'existence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés (Fig. 39) [118].

Le traitement de première intention d'une hyperandrogénie minime à modérée est l'administration de contraceptifs estroprogestatifs (COP). Il existe deux principaux mécanismes:

- l'action antigonadotrope diminue la production ovarienne d'androgènes;
- l'éthinylestradiol (EE) augmente le taux de SHBG diminuant ainsi les taux circulants de T libre.

La COP ne semble pas augmenter le risque cardio-métabolique des femmes présentant un SOMPK selon une revue de la Cochrane [119]. Néanmoins,

l'existence de facteurs de risque cardio-vasculaires comme l'obésité, l'insulinorésistance ou le diabète de type 2, plus fréquent dans cette population, peut contre-indiquer son utilisation.

Les pilules de dernière génération contenant des progestatifs peu androgéniques comme le désogestrel, le gestodène ou le norgestimate sont a privilégier [120]. D'autres pilules contenant de l'acétate de cyprotérone 2 mg (Diane 35®), du diénogest, de la drospirénone, de l'acétate de chlormadinone, sont *a priori* encore plus adaptées car ces progestatifs possèdent une activité antiandrogénique intrinsèque ; mais la teneur en EE (de 30 à 35 µg) de certaines d'entre elles amène quelques réserves pour un usage chez les patientes dont le terrain métabolique est particulièrement « à risque ».

Lorsqu'il s'agit d'une hyperandrogénie plus sévère, il convient d'utiliser spécifiquement des traitements antiandrogènes. L'acétate de cyprotérone

(Androcur®) est le principal traitement antiandrogène utilisé en France en cas d'hirsutisme avéré [121]. Ce progestatif anti-androgène puissant induit une baisse de concentration de la testostérone totale et de la $\Delta 4$ -androsténone par inhibition de la LH. Il bloque également l'effet périphérique des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. La dose utilisée en pratique courante est de 50 mg pendant 20 ou 21 jours sur 28, en association avec du 17β -estradiol en comprimé, gel ou patch à la dose de 1 à 2 mg par jour afin d'éviter des métrorragies par atrophie endométriale et de limiter les signes fonctionnels d'hypoestrogénie induits par l'effet freinateur puissant de ce progestatif sur l'axe gonadotrope. La tolérance métabolique de ce schéma est satisfaisante [122]. Les premiers effets se manifestent sur l'acné et la séborrhée en 3 mois, suivis de ceux, plus lents, sur l'hirsutisme en 6 mois. Il est important de prévenir les patientes que l'effet attendu sur l'hirsutisme met 9 à 12 mois à être obtenu [56]. Le relais peut ensuite être pris par un estroprogestatif contenant un progestatif antiandrogénique.

La contraception microprogestative (orale et par implant) est probablement à éviter du fait de sa faible action antigonadotrope.

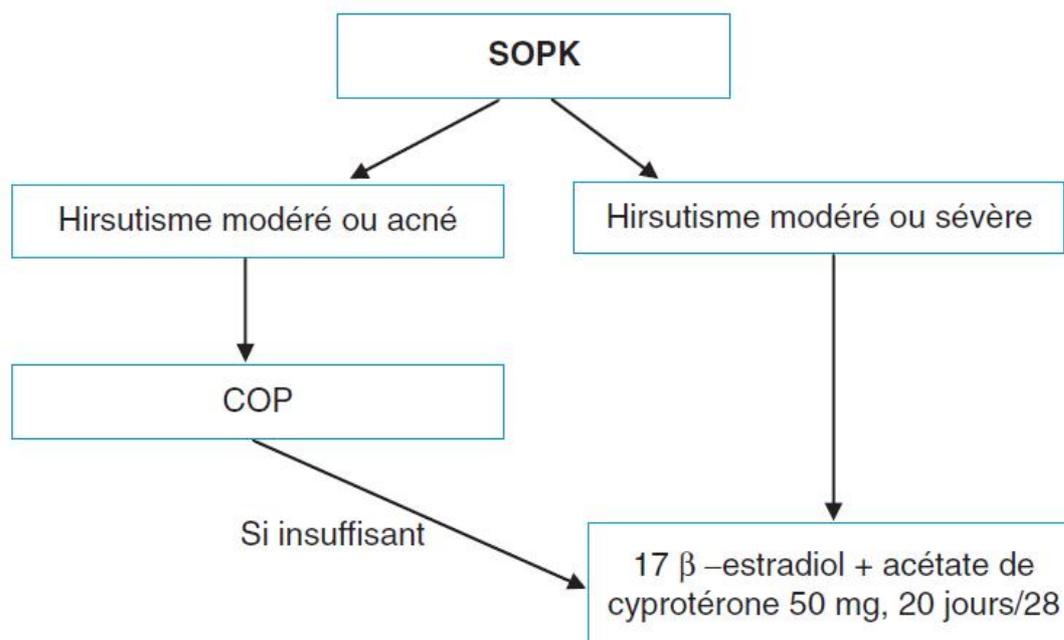


Figure 39. Arbre décisionnel. Contraception et SOMPK [118].

La spironolactone est surtout utilisée aux Etats-Unis pour son action antiandrogène, due d'une part à l'inhibition de la biosynthèse de la T et d'autre part à l'inhibition de la liaison de la DHT aux récepteurs aux androgènes [123] . Elle est efficace pour des posologies de 100 a 200 mg/j. Elle a peu d'effet antigonadotrope et n'est donc pas contraceptive. De ce fait, et en raison des fréquents troubles du cycle induits par ce traitement, il est nécessaire de l'associer à un estroprogestatif ou à un progestatif. En France, la spironolactone n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge des hyperandrogénies.

Les autres antiandrogènes sont représentés par le flutamide (inhibiteur de la fixation des androgènes à leurs récepteurs) et le finastéride (inhibiteur de la 5α-réductase de type 2 responsable de la transformation périphérique de la T en DHT). Ils sont peu utilisés en France car n'ont également pas l'AMM en tant que traitement antiandrogène chez la femme. Ils sont utilisés dans certains pays en association avec un estroprogestatif ou un progestatif, avec une efficacité certaine [123].

2. 2. Traitements cosmétiques et dermatologiques

On utilise soit une technique de décoloration, soit une technique d'épilation par méthode d'arrachage physique ou chimique. Les méthodes d'épilation électrique ou au laser sont à recommander, car elles permettent d'éliminer définitivement le follicule pilosébacé.

L'eflornithine (Vaniqa®) est le premier topique ralentissant la croissance du poil. Son utilisation se limite au visage et s'envisage surtout en association avec une méthode épilatoire [124].

Les traitements antiacnéiques classiques sont également une arme thérapeutique utile en utilisant soit un traitement local (par peroxyde de benzoyle ou antibiotiques en gel), soit une antibiothérapie générale par cyclines, voire le recours à l'isorétinoïde dans les formes les plus sévères. L'utilisation de cette dernière impose la coprescription d'une contraception efficace en raison du risque tératogène majeur de cette molécule.

3. Prise en charge du risque métabolique associé au SOMP

La prise en charge de l'insulinorésistance associée au SOMP permet de limiter l'effet amplificateur de l'hyperinsulinisme sur la sécrétion des androgènes ovariens et donc, en théorie, d'améliorer les signes d'hyperandrogénie et l'anovulation/dysovulation [120].

3. 1. Règles hygiéno-diététiques

L'éducation des patientes, avec mise en place de mesures hygiéno-diététiques, est primordiale pour éviter l'apparition d'un syndrome métabolique et de ses risques à moyen et long terme [125]. Il faut sensibiliser les patientes le plus tôt possible aux complications métaboliques du SOMP en les encourageant à respecter ces mesures [126]. Cela suppose une prise en charge globale avec mise en

place d'un régime alimentaire équilibré couplé à une activité physique régulière et éviction d'autre facteur de risque comme le tabagisme.

3. 2. Agents insulino-sensibilisants

Les agents insulino-sensibilisants peuvent aussi être envisagés, mais seulement dans certaines situations. La metformine est la molécule qui a été la plus étudiée bien que ce produit n'ait pas l'AMM chez les sujets non diabétiques en France. Cet antidiabétique de la famille des biguanides a l'avantage, de par son action insulinosensibilisante, de ne jamais provoquer de véritables hypoglycémies. Après avoir été mis en avant de façon excessive au début des années 2000, il apparaît en réalité que le bénéfice de la metformine, en termes d'augmentation de réponse aux traitements inducteurs de l'ovulation, de taux de grossesse clinique et de diminution du risque de fausse couche spontanée précoce, reste controversé [127, 128].

Ainsi, l'analyse de la littérature indique que la prescription de metformine ne se justifie chez les patientes ayant un SOMPK que dans deux situations seulement [129, 130] :

- en cas de diabète de type 2 avéré ;
- en cas de perturbations du bilan glucidique (hors diabète) si (et seulement si) l'IMC est supérieur à 25 kg/m².

Des traitements insulino-sensibilisants « naturels » comme le myoinositol (disponible dans l'Inofolic® ou GynOsitol®) pourraient être prescrits en complément des mesures hygiéno-diététiques, pour limiter les effets délétères de l'hyperinsulinisme sur l'hyperandrogénie et la fonction ovulatoire. Un certain nombre d'études rapporte une amélioration des signes d'hyperandrogénie et une amélioration des taux de grossesse (spontanée, après utilisation d'inducteurs de l'ovulation ou après PMA) chez les patientes présentant un SOMPK et bénéficiant

d'un traitement par myo-inositol à la dose d'au moins 2 mg/jour, voire 4 mg/j [131, 132]. Ces données prometteuses restent pour le moment de faible niveau de preuve.

3. 3. Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique peut être une option thérapeutique. Elle peut être proposée, après une prise en charge nutritionnelle de 6 à 12 mois, chez les patientes qui présentent un IMC > à 40 kg/m² ou IMC > à 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (le SOMPK, l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées du sommeil, les autres troubles respiratoires sévères, les désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, les maladies ostéo-articulaires invalidantes et la stéatohépatite non alcoolique) [133]. La perte de poids ainsi obtenue permet la récupération de cycles et l'obtention de grossesse [134].

II. PEC DE L'INFERTILITE PAR ANOVULATION

Le traitement de l'infertilité n'a qu'un seul objectif: rétablir la fonction ovulatoire. Cette prise en charge devra être assurée par les praticiens entraînés en minimisant les risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples [38]. Lorsqu'on cherche à induire l'ovulation chez une patiente ayant un SOMPK, il faut réussir à obtenir un taux circulant de FSH endogène ou exogène qui soit suffisant pour être au-dessus du seuil de réponse et vaincre les effets anti-FSH locaux, mais qui ne doit pas être trop élevé afin d'éviter l'hyperstimulation ovarienne (HSO) ou les grossesses multiples [60].

Le bilan d'infertilité du couple est un préalable indispensable pour éliminer une autre étiologie d'infertilité associée (masculine ou tubaire) qui modifierait la prise en charge du couple en imposant d'emblée le recours aux techniques

d'assistance médicale à la procréation (PMA): insémination intra-utérine (IIU) ou de fécondation *in vitro* (FIV), avec ou sans micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) [120].

La prise en charge de l'anovulation chez une patiente atteinte d'un SOMPK a été revue extensivement au cours de la conférence de consensus de Thessalonique, organisée par l'ESHERE et l'ASRM en 2008 [135]. Elle repose sur plusieurs armes thérapeutiques telles que la perte de poids, le citrate de clomifène (Clomid®) , la multiperforation ovarienne (« *drilling* ovarien ») et la stimulation par gonadotrophines. L'échec des moyens cités ci-dessus nous amène à proposer à ces patientes une fécondation in vitro (FIV) classique ou par maturation in vitro des ovocytes (MIV). Cette stratégie de prise en charge par étapes de l'infertilité par anovulation chez les patientes présentant un SOMPK été encore récemment validée par Balen et *al.* [136] à travers une analyse très complète des données de la littérature médicale. La figure 40 résume les différentes étapes de la prise en charge en cas d'infertilité des femmes avec SOMPK.

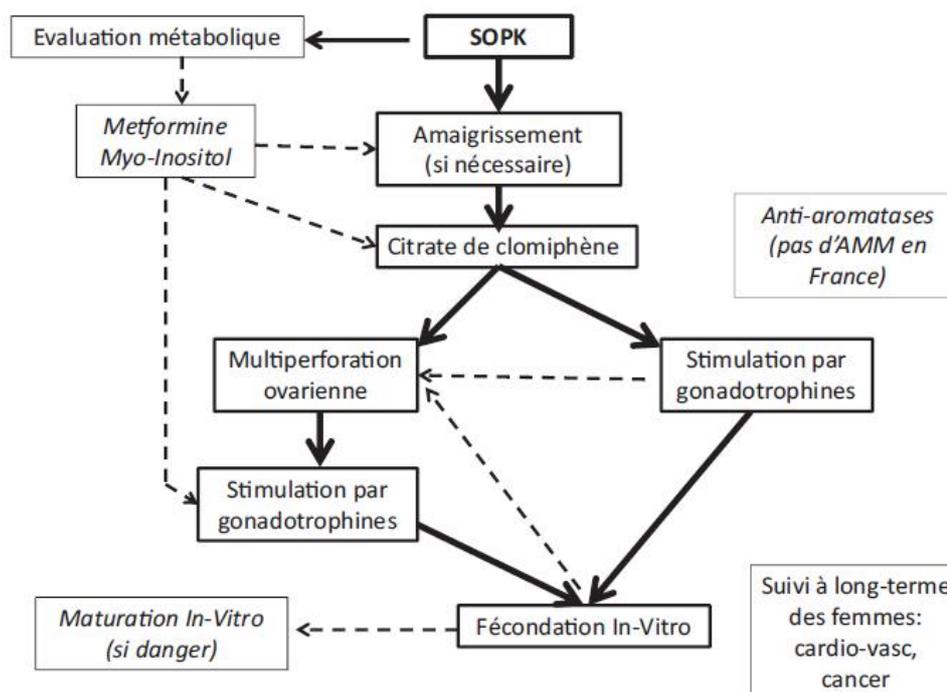


Figure 40. Prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques en cas d'infertilité [137]. SOPK : syndrome des ovaires polykystiques ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; cardio-vasc : cardiovasculaire. Flèches : trait gras : prise en charge conseillée ; trait pointillé : option thérapeutique.

1. Perte de poids

On ne peut plus, à présent, envisager l'induction de l'ovulation sans évoquer la réduction associée de l'insulinorésistance, notamment en raison des pathologies obstétricales qu'elle peut engendrer [138]. Une des seules préventions efficaces repose donc sur l'amaigrissement préalable des patientes obèses et la prise en charge d'une éventuelle insulinorésistance.

Si l'obésité exacerbe la symptomatologie due à l'Insulinorésistance, la perte de poids entraîne tout naturellement une amélioration de cette symptomatologie en améliorant la fonction ovarienne et les anomalies hormonales associées [139, 140]. La perte de poids s'accompagne d'une réduction de concentrations en insuline et en

androgène et une augmentation du taux de SHBG. Étonnement, chez les SOMPK obèses, une perte de 5 à 10 % de poids corporel entraîne le rétablissement de la fonction ovarienne chez 55 à 100 % des patientes dans les six mois suivant la réduction pondérale [139, 141]. Kiddy et [139] ont montré chez 13 femmes avec SOMPK soumis pendant 7 mois à un régime équilibré avec 1000 calories que la perte de 5% de leur poids initial (environ 10 kg) abaissait les valeurs de l'insulinémie et corrigeait l'hyperandrogénie (augmentation du taux de SHBG). Onze femme sur 13 ont amélioré leur fonction gonadique et 5 ont conçu spontanément. C'est donc une mesure efficace, bon marché et sans effet secondaire qui constitue donc la première ligne du traitement de la femme obèse. Cependant, cet amaigrissement n'est pas facile à obtenir chez les femmes présentant un SOMPK du fait du caractère androgénique de l'obésité (répartition abdominale des graisses), des antécédents d'amaigrissement et de reprise du poids, et de l'anxiété de l'infertilité s'ajoutant au problème de poids. Néanmoins, l'objectif est d'obtenir une perte de poids progressive et durable [137]. Il n'est pas recommandé de stimuler une femme SOMPK ayant un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 40 kg/m² avant d'obtenir un amaigrissement par régime, exercice physique ou chirurgie bariatrique. Il est nécessaire d'attendre 6 à 12 mois après cette chirurgie pour envisager une grossesse. Comme inconvénient, il existe des risques de retard de croissance intra-utérin (RCIU) , prématurité et mort fœtal in utéro (MFIU) après chirurgie bariatrique [142].

2. Induction de l'ovulation par citrate de clomifène

Le citrate de clomifène (CC) est classiquement et demeure, à ce jour, le traitement de première intention dans la stratégie de stimulation des patientes dont l'anovulation est en rapport avec un SOMPK [143] . C'est un traitement simple,

administre par voie orale, peu coûteux et qui est associé à peu d'effets secondaires. Le principal inconvénient potentiel est le risque de grossesses multiples lorsqu'une surveillance de l'efficacité du traitement n'est pas effectuée.

2. 1. Mécanisme d'action

Le CC se lie au récepteur de l'œstradiol où il exerce essentiellement des effets antiœstrogéniques au niveau des organes cibles [143] :

- au niveau hypothalamique, son effet est antiœstrogénique. Il accélère la fréquence des pulses de GnRH, favorisant ainsi la sécrétion de LH et de FSH. Ainsi, en mimant un état de carence œstrogénique normalement induit par la lutéolyse, le CC reproduit l'élévation intercyclique de FSH;
- au niveau ovarien, au contraire, le CC a un effet œstrogène-*like* et synergique de l'action de la FSH sur l'aromatase ;
- au niveau du col et de l'endomètre, le CC exerce un effet antiœstrogénique : il diminue le volume, la filance de la glaire et il modifie l'épaisseur de l'endomètre en altérant sa vascularisation.

2. 2. Protocoles

Le CC s'administre en brève séquence de 5 jours, initiée entre le 1^{er} ou le 3^e jour du cycle. La posologie est augmentée par paliers progressifs de 50 mg/jour, en commençant prudemment sur le 1^{er} cycle à un comprimé de 50 mg/jour, afin de déterminer le seuil de sensibilité propre à chaque patiente [60]. Un monitoring échographique de l'ovulation (aux 8^e et 10^e jours du cycle), indiquant le nombre et la taille des follicules dominants ainsi que l'épaisseur endométriale, est fortement recommandé, au minimum lors du premier cycle de traitement, mais au mieux lors de chaque cycle d'induction d'ovulation (il existe un certain degré de variabilité de réponse d'un cycle à l'autre). Ce monitoring permet de limiter le risque de développement multifolliculaire, d'hyperstimulation et de grossesse multiple, et

d'adapter la dose lors des cycles ultérieurs. Les dosages hormonaux au cours de la phase folliculaire sont inutiles. L'adjonction d'un traitement oestrogénique pour améliorer la glaire est inutile. La stratégie d'adaptation des doses de citrate de clomifène en fonction de la réponse ovarienne est schématisée dans la Figure 41 [60] .

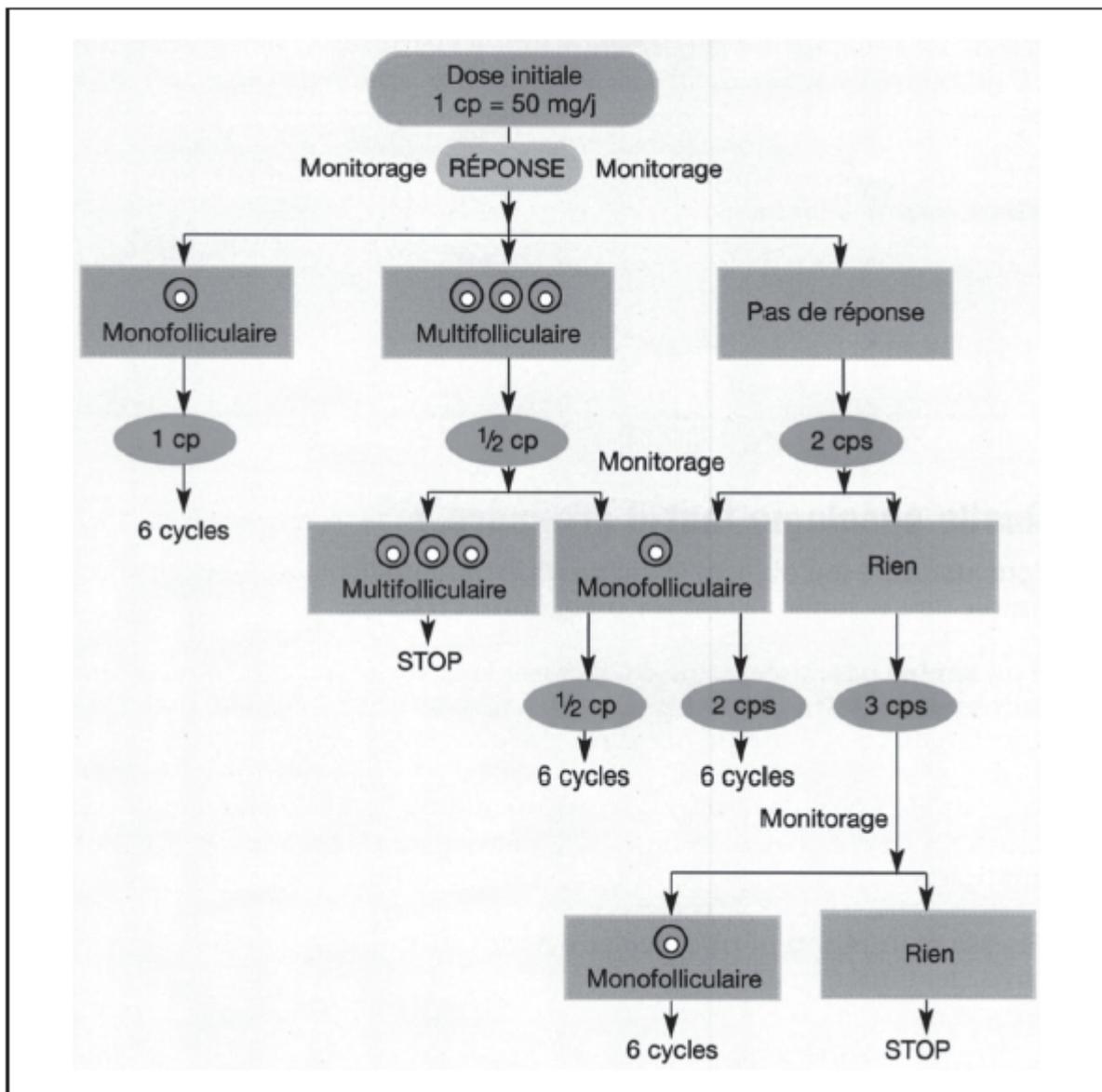


Figure 41. Monitorege et adaptation de la posologie du citrate de clomifène en fonction de la réponse ovarienne, d'après Leroy-Billiard [60].

2. 3. Effets secondaires

Les effets secondaires du CC sont les troubles visuels (nécessitant l'arrêt immédiat du traitement), les bouffées de chaleur, les mastodynies et les nausées. Dans ce cas-là, un traitement par Tamoxifène (20-40 mg pendant 5 jours) peut être institué avec la même surveillance. Les taux de grossesse vivante sous CC et Tamoxifène sont identiques [144]. Une des préoccupations principales, plus récemment mise en évidence, se situe dans le risque potentiel d'induire un cancer ovarien ou une tumeur épithéliale « border line » de l'ovaire. Il est particulièrement recommandé au prescripteur de ne pas prolonger l'utilisation de citrate de clomifène au-delà de 6 à 9 mois, si la grossesse n'est pas obtenue. Il est alors tant d'envisager le recours aux gonadotrophines exogènes [145].

2. 4. Contre-indications

Le citrate de clomifène est contre-indiqué chez [145] :

- les patientes en situation de préménopause avec un taux de FSH plasmatique déjà élevé ;
- les patientes présentant une hyperprolactinémie pour laquelle les agents dopaminergiques sont plus logiques et plus efficaces puisque, dans ce cas-là, l'hyperprolactinémie est responsable d'une inhibition fonctionnelle de l'hypothalamus gonadotrope ;
- les patientes présentant une pathologie tumorale hypothalamique ou hypophysaire ;
- les patientes présentant une imprégnation œstrogénique de base trop faible pour que l'effet antioestrogénique hypothalamique du citrate de clomifène puisse s'exercer. C'est typiquement le cas de l'anovulation hypothalamique fonctionnelle sévère où les taux de LH et de FSH sont effondrés. Une telle situation est actuellement reconnue par un test aux progestatifs qui juge de la

secretion endogène d'œstradiol, l'absence de règles attestant d'une hypo-œstrogénie. L'indication idéale pour le citrate de clomifène est donc celui de *l'anovulation normo-œstrogénique eugonadique* avec rapport LH/FSH normal ou augmenté (classe II de l'OMS). Dans tous ces cas d'anovulation eugonadique (anovulation hypothalamique peu sévère, SOPMK, anovulation idiopathique), la folliculogénèse est normale, voire augmentée, jusqu'au stade des follicules de classe V (2 à 5 mm) dits immédiatement sélectionnables.

- Le citrate de clomifène, enfin, n'a pas sa place dans le traitement des stérilités inexplicables chez les femmes normo-ovulantes où les taux de grossesses spontanées sont altérés par l'utilisation du citrate de clomifène.
- Il n'a pas non plus sa place dans les insuffisances lutéales ni dans le traitement des simples dysovulations par folliculogénèse tardive inadéquate. Dans ces cas-là, il peut, par l'augmentation de la LH, provoquer une lutéinisation prématurée.

2. 5. Réponse

La réponse au CC peut être de trois types: complète (ovulation, suivie de règle ou de grossesse), partielle (élévation d'E2 mais pas d'ovulation) ou absente (résistance au CC). Le taux d'ovulation est d'environ 80 % et le taux de grossesse de 50 %. Le taux cumulatif de grossesses à 6 mois sous CC approche celui des femmes normales [146].

2. 6. Résistance

Imani *et al.* [147] ont identifié certains facteurs prédictifs de résistance au CC, définie par une absence d'ovulation avec une dose de 150 mg/j pendant 5 jours. Ce sont : une aménorrhée, un volume ovarien élevé, une hyperandrogénie, un hyperinsulinisme et surtout un surpoids, facteur positivement corrélé à la dose

requisse efficace [148]. De plus, l'âge et un état d'aménorrhée sont associés à un risque majeure de non conception malgré l'obtention d'une ovulation [149].

La résistance au traitement n'est pas liée à un défaut de réponse hypothalamo-hypophysaire, mais reflète, au contraire, une résistance ovarienne à la FSH endogène et probablement un trouble plus profond de la folliculogénèse.

2. 7. Echec

En cas d'échec au citrate de clomifène (20 à 25 % des cas), défini par l'absence de grossesse après six cycles, le choix se fait alors entre la stimulation ovarienne par les gonadotrophines injectables et la multiperforation ovarienne (« drilling ovarien ») [135]. Le choix de l'une ou de l'autre de ces stratégies dépend des habitudes du praticien mais aussi du contexte clinique et du choix de la patiente.

3. Inhibiteur de l'aromatase (létrozole)

Les inhibiteurs de l'aromatase, utilisés dans le traitement du cancer du sein, agissent en inhibant l'aromatase des androgènes en œstrogènes. Cette inhibition temporaire de synthèse d'oestradiol va entraîner la sécrétion de gonadotrophines (par absence de rétrocontrôle négatif sur l'axe l'hypothalamo-hypophysaire) et ainsi permettre le recrutement folliculaire. Les inhibiteurs de l'aromatase ont l'avantage de ne pas avoir d'effet anti-œstrogènes sur la glaire et l'endomètre (contrairement au citrate de clomifène) [50] . Le létrozole (Femara®, laboratoire Novartis) est l'antiaromatase le plus étudié dans cette indication. En cas de SOMPK anovulatoire n'ayant pas répondu au CC, il a montré son efficacité en rétablissant l'ovulation et la grossesse [151]. Chez les mauvaises répondeuses, cette molécule a amélioré la réponse ovarienne à une stimulation par FSH [152]. Quand on emploie cette molécule en monothérapie (à partir de j3 et pendant cinq jours) sur 44 SOMPK résistantes au CC 54,6 % ovulent et 25 % sont enceintes après rapport sexuel

programmé [153]. Cependant, l'incidence anormalement élevée de malformations de l'appareil locomoteur et d'anomalies cardiaques a conduit l'industrie pharmaceutique à émettre un avertissement concernant son utilisation dans le cadre de l'induction d'ovulation [143]. Néanmoins, même si le suivi des grossesses entreprises sous ce traitement n'a pas montré d'effet tératogène, l'effectif est faible et absence de preuve n'est pas preuve d'absence. Il convient donc d'attendre des résultats sur de plus grandes séries avant de conclure à l'efficacité et à la sécurité de ce traitement mais le mécanisme d'action et les résultats préliminaires le corroborant sont encourageants [38].

4. Stimulation ovarienne par gonadotrophines hors FIV

En cas de résistance au CC ou d'échec au CC, une stimulation par les gonadotrophines est classiquement recommandée en deuxième intention [143]. Elle peut être associée à un risque important de complications telles que l'hyperstimulation ovarienne mais, surtout, les grossesses multiples [154]. De plus, le coût est plus élevé qu'avec le CC. Il convient donc de trouver le bon équilibre entre une optimisation des chances de conception et une réduction du risque de complications.

4. 1. Types de gonadotrophines

4. 1. 1. Gonadotropines stimulantes

Les gonadotrophines stimulantes sont de deux types [145]:

- d'origine humaine; *human menopausal gonadotrophine* (HMG) contenant de la FSH et de la LH en taux équivalent (ménotropine);

- purifié c'est-à-dire contenant de la FSH et moins de 1 unité de LH (urofollitropine); hormones recombinantes RH-FSH, follitropine α et β .

- Gonadotrophines humaines stimulantes (Menopur®)

D'utilisation ancienne, plus de 30 ans, elles sont d'origine humaine, plus précisément des urines de femmes ménopausées. Elles présentent une combinaison de FSH et de LH dans un rapport théorique 1/1 mais contiennent également des protéines urinaires non spécifiques. Son activité LH est essentiellement liée à la présence d'hCG. Elles ont comme propriété de stimuler la croissance folliculaire, permettant ainsi une maturation de l'ovocyte. Leur injection se fait par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

FSH hautement purifiés (Fostimon®)

Il s'agit d'une génération de produits plus récents, également d'origine humaine (urines), la purification repose sur des anticorps monoclonaux permettant par les propriétés d'immunoaffinités de la FSH un haut taux de purification. Celle-ci peut s'établir à 90 % de pureté, comparée au moins de 2 % dans le cadre de la FSH d'extraction urinaire sans ces techniques de purification. L'administration sous-cutanée peut donc se faire et la constance de produits actifs est mieux établie. Enfin, la présence de protéines autres d'origine humaine est extrêmement réduite. Par là même, la bioactivité de ces nouvelles FSH est plus importante que celle des anciennes FSH disponibles, toutefois ces produits présentent une activité résiduelle de type LH notable.

- FSH recombinantes (REC-FSH)

Leur production repose sur l'utilisation de lignées de cellules d'ovaire de hamster portant sur des plasmides les gènes qui codent les deux chaînes protéiques de la protéine de la FSH. Il n'y a plus dans ces préparations de protéines humaines d'origine urinaire d'une nature inconnue. Par ailleurs, aucune activité LH n'est présente ; enfin l'activité spécifique est maximale. Deux produits sont actuellement sur le marché : l'alphafollitropine Gonal-F® (laboratoires Merk Serono) et la

betafollitropine Puregon® (laboratoires Schering Plough). La voie de l'administration est sous-cutanée.

- LH recombinante (Luveris®)

La LH recombinante est obtenue dans les mêmes modalités que la FSH recombinante. Elle s'injecte par voie sous-cutanée et est essentiellement associée à l'administration de FSH recombinante.

- FSH-LH recombinante

Depuis 2009, la combinaison de 150 unités de RH-FSH pour 75 unités de RH-LH a fait son apparition sous le nom de Pergoveris® (laboratoires Merk Serono). C'est le premier produit recombinant qui allie les deux molécules dans une proportion de 2 pour 1 à l'inverse de HMG qui a un rapport de 1 pour 1. Les indications sont globalement les mêmes que pour l'HMG.

En pratique, les protocoles de stimulation retenant la FSH hautement purifiée ou la FSH recombinante semblent les plus logiques dans la prise en charge du SOMPK [145].

4. 1. 2. Gonadotrophines chorioniques

Ces produits utilisés sont essentiellement les gonadotrophines chorioniques dont l'association est obligatoire avec une stimulation afin de pouvoir déclencher l'ovulation. On peut l'utiliser seule cependant dans le cadre de maturation *in vitro* et dans le cadre des cycles strictement spontanés. Elles peuvent être d'origine humaine, extraites d'urine de femmes enceintes, l'administration se fait par voie intramusculaire mais la voie sous-cutanée est possible Gonadotrophine chorionique® (laboratoires Schering Plough), elles sont dosées à 1 500 ou 5 000 unités. Une hCG recombinante est aussi accessible avec injection en sous-cutanée : Ovitrelle® (laboratoires Merk Serono).

4. 2. Pharmacocinétique

La demi-vie de la FSH urinaire après administration intramusculaire dépasse 40 heures.

La demi-vie de la RH-FSH après administration intramusculaire ou sous-cutanée est équivalente, environ 37 heures.

Quelle que soit la dose quotidienne utilisée, il faut 5 à 6 jours pour obtenir une concentration plasmatique stable de FSH. Cela implique pour le praticien d'attendre pour juger de l'efficacité d'une dose thérapeutique d'autant plus que les variations interindividuelles dans la réponse ovarienne sont considérables [145].

4. 3. Précautions d'emploi

Tous ces produits peuvent être dangereux s'ils sont mal utilisés ou mal prescrits. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) est le plus important et le plus fréquent d'un tel traitement. Le déclenchement de l'ovulation n'est envisageable qu'en l'absence de développement multifolliculaires et lorsque le follicule dominant a atteint sa maturité (diamètre moyen de 18 mm) [145]. L'utilisation des gonadotrophines en pratique clinique, sous-entend un monitoring échographique de l'ovulation (échographies et/ou dosages hormonaux) [145].

4. 4. Protocoles

Afin d'éviter le risque de développement multifolliculaire, il est important d'évaluer, lors du premier cycle de stimulation, la valeur seuil de FSH permettant le recrutement des follicules les plus sensibles de la cohorte. Imani et al. [155] ont mis en évidence plusieurs facteurs prédictifs du seuil de FSH: l'IMC, la résistance au CC, le taux plasmatique d'IGF1 et la concentration de FSH. L'évaluation du terrain est donc essentielle pour déterminer la dose de départ (37,5 à 75 UI) qui doit se situer, par prudence, légèrement en dessous de la valeur seuil estimée de FSH.

Il est actuellement bien démontré que la manière de conduire la stimulation est un facteur essentiel pour prévenir une éventuelle réponse multifolliculaire. Plusieurs protocoles ont été évalués (Fig. 42) [143] .

✚ Le protocole *step-up* consiste à administrer des doses progressivement croissantes de FSH jusqu'à l'apparition du (ou des) follicule(s) recruté(s), repérable(s) à l'échographie par son(leur) diamètre de 10 mm environ. Après contrôle au 7^e jour de stimulation, si un follicule est apparu, la même dose de FSH est maintenue jusqu'au déclenchement de l'ovulation. En l'absence de repérage échographique d'un follicule de 10 mm, on procède à un ajustement (50 à 100 %) de la dose initiale après sept jours de stimulation. L'induction de l'ovulation par les gonadotrophines selon le schéma conventionnel *step-up* est caractérisé par une efficacité plutôt médiocre associée à un fort taux de FCS. L'étude de la pharmacocinétique des gonadotrophines injectées et les progrès dans la compréhension de la physiologie ovarienne ont permis d'introduire deux notions clés pour la conduite des stimulations folliculaires, en particulier dans le cas du SOMP [137]. Le concept de seuil de FSH a été décrit par Brown en 1978 [156], relevant de l'observation que le recrutement folliculaire ne débute qu'après une certaine sécrétion (ou apport exogène) de FSH. Une fois le seuil atteint, il ne doit pas être dépassé de plus de 30 % pour éviter un développement multifolliculaire. Il a permis l'avènement d'un protocole adapté type « *step up chronic low dose* » (démarrage à dose faible 37,5 ou 75 unités et augmentation très progressive si nécessaire par paliers successifs de 25 ou 37,5 unités, en sachant que le 1^{er} palier doit impérativement durer 14 jours). Son avantage essentiel est de diminuer le nombre de follicules dominants induits ce qui améliore considérablement la sécurité de l'induction. De plus, comme la réponse ovarienne avec ce

protocole est nettement plus lente qu'avec le schéma *step-up*, on peut se permettre un monitoring allégé que les femmes qui travaillent apprécient particulièrement. Une revue de la littérature regroupant 11 études [157] utilisant un protocole *step up chronic low dose* a montré qu'une ovulation monofolliculaire est obtenue dans 70 % des cas et que le taux de grossesses multiples est faible (5,7%) ainsi que celui d'hyperstimulation sévère (0,14 %).

✚ Le protocole *step-down* consiste, au contraire, à donner une dose initiale de FSH élevée, supérieure au seuil de FSH de la plupart des follicules de la cohorte. Le recrutement est alors multifolliculaire. La posologie est secondairement réduite de moitié afin de diminuer le nombre de follicules en croissance et de favoriser l'atrésie des follicules de taille intermédiaire. Cette stratégie de diminution secondaire des doses de FSH est particulièrement recommandée lorsque le nombre de follicules sélectionnés est trop important [143].

✚ Le protocole séquentiel [158] consiste en une approche initiale type *step up chronic low dose* permettant d'atteindre le seuil de FSH, suivie d'une approche de type *step down* lorsque le follicule dominant est sélectionné. Comparativement à un protocole *step up* classique, le nombre de follicules de taille intermédiaire est significativement diminué ainsi que le taux plasmatique d'œstradiol au moment du déclenchement.

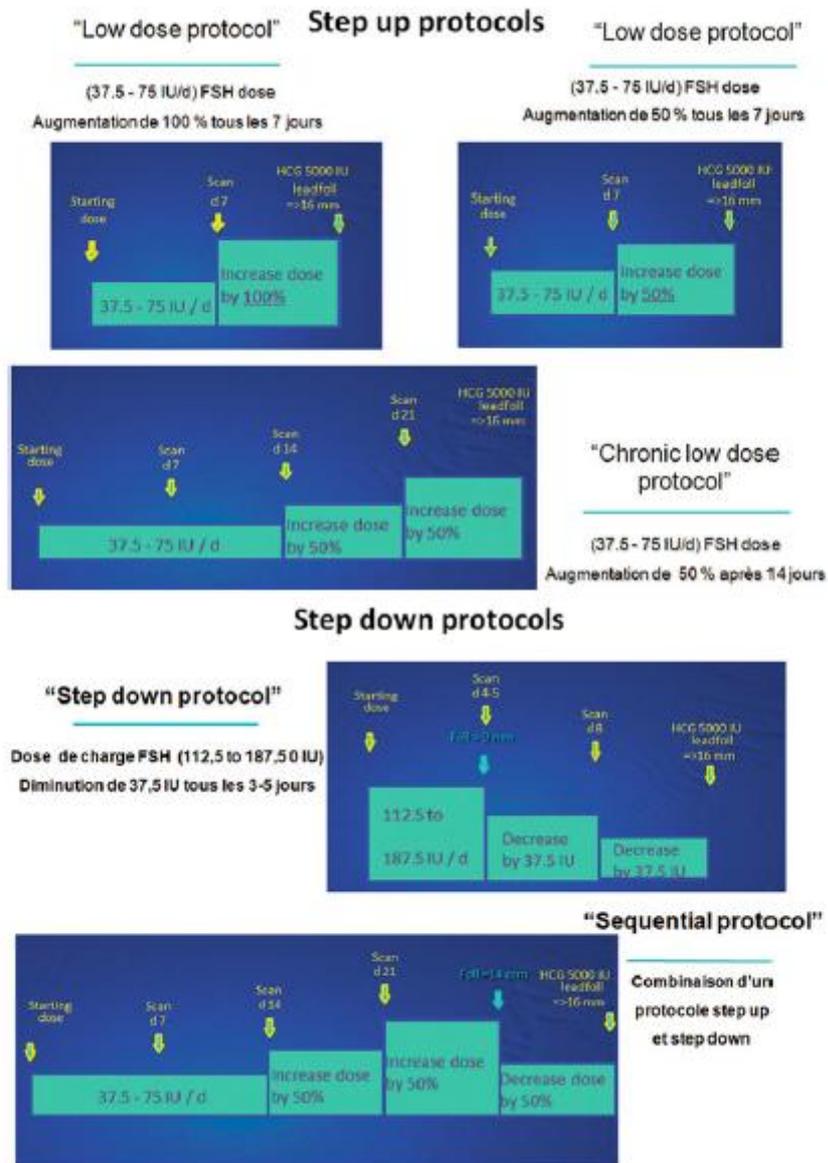


Figure 42. Protocoles *step* en vue d'induction d'ovulation chez les patientes SOPPK

[143]

Une étude multicentrique récente [159] comparant les protocoles *step-up* et *step-down* a mis en évidence que le protocole *step-up* permet d'obtenir davantage de cycles avec développement monofolliculaire que le protocole *step-down* qui expose au risque d'hyperstimulation. Aussi, le protocole *step-up* chronic low dose paraît donc être le « Gold Standard » même si la durée de stimulation est supérieure à celle des protocoles *step-down*. Il est ainsi recommandé de privilégier,

pour le premier cycle de stimulation, une approche de type *step-up chronic low dose* qui permet de déterminer le seuil individuel de FSH. En deuxième intention, une approche de type *step-down* peut alors être proposée en choisissant une dose de départ légèrement supérieure à la dose seuil de FSH, déterminée durant le 1er cycle [143].

4. 5. Monitoring de l'ovulation

4. 5. 1. Dosages hormonaux

L'œstradiol plasmatique mesure la sécrétion des follicules visualisés à l'échographie et évalue le risque d'hyperstimulation. La LH détecte le pic d'ovulation précoce [145].

4. 5. 2. Monitoring échographique [145]

Elle se fait de façon obligatoirement par voie transvaginale, cette méthode étant fiable pour apprécier la taille et le volume folliculaire ainsi que le nombre de follicules en croissance et apprécier la réceptivité endométriale. Le bilan échographique en cycle de témoin à J3 étudie la taille, le nombre, et la répartition des follicules en début de cycle et apporte des notions prédictives sur la réponse ovulaire à la stimulation en discriminant les futures mauvaises répondeuses ou les hyper- répondeuses. Pendant la stimulation, l'échographie détecte la sélection et la dominance d'un ou plusieurs follicules.

Détecter la maturité ovocytaire pour prescrire en temps adéquat l'injection d'HCG est l'élément final de ce monitoring. Cette maturité peut être appréciée par le dosage de l'œstradiol associé au volume folliculaire. Il est admis qu'un follicule préovulatoire s'accompagne d'un taux d'œstradiol entre 200 et 300 pg/ml. Parallèlement, l'endomètre s'épaissit (supérieur à 6 mm) et prend l'aspect typique préovulatoire en triple feuillet. Cet aspect permet de différencier un follicule mature d'une image kystique non sécrétante. La plupart des données de la littérature

s'accordent à dire qu'en deçà de 7 mm, les chances de grossesses sont moins bons, l'aspect de l'endomètre reste cependant primordial. L'échographie permet également de dépister les complications (SHO) et les échecs (atrésie folliculaire) pendant la stimulation.

4. 6. Réponse

La stimulation ovarienne par les gonadotrophines permet d'obtenir des cycles ovulatoires dans 60 à 70 % des cas. Les taux de grossesses cumulatifs après sept cycles de traitement sont de l'ordre de 55 % [138]. A partir de plusieurs essais publiés dans la littérature, on relève un taux moyen de grossesses par cycle de 15 %, avec 7,7 % de grossesse gémellaires, 1,4 % de grossesses triples et 3,6 % d'hyperstimulations par cycle.

Parmi les facteurs prédictifs de la réponse ovarienne à la FSH, des taux élevés de LH, de testostérone plasmatiques sont associés de façon significative à un risque de développement mutifolliculaire [160] . Chez les patientes SOMPK, la stimulation doit être particulièrement prudente en raison de la difficulté d'obtenir une stimulation monofolliculaire. Cette stimulation devrait être clairement à visée monofolliculaire chez les patientes jeunes (< 35 ans). Il en est de même en cas de contre-indication absolue à une grossesse multiple (malformation utérine, anomalie chromosomique, etc.). L'objectif devrait être bifolliculaire après échec préalable de plusieurs cycles de stimulation monofolliculaire [143].

4. 7. Echecs de stimulation

Les causes d'échec résident dans les facteurs d'hypofertilité associés, tels que l'âge, l'obésité, la persistance de taux plasmatique élevés de LH qui peuvent faire discuter le recours aux agonistes de la GnRH [137]. Mais Franks *et al.* [161] ont eu de moins bons résultats en associant les agonistes de la GnRH à ce type de

protocole en stimulation monofolliculaire: taux d'ovulation identique, mais taux de grossesse de seulement 3 % par cycle après agoniste contre 15 % en leur absence.

4. 8. Critères d'annulation

Il est demandé de se limiter à 6 cycles ovulatoires au maximum. Le monitoring répété est nécessaire. Les critères d'annulation sont plus restrictifs chez les patientes OMPK [135]: soit chez les patientes de moins de 38 ans, sans autres facteurs d'infertilité, la présence de plus de 2 follicules \geq 16 mm ou la présence de plus d'un follicule \geq 16 mm et de 2 follicules \geq 14 mm et/ou un taux d'œstradiol $>$ à 1 000 pg/ml [137].

4. 9. Complication: Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Comme toute thérapeutique médicale, les traitements de stimulations ovariennes par gonadotrophines peuvent être à l'origine de nombreux effets secondaires et donc comporter certaines complications dont la plus redoutée est l'hyperstimulation ovarienne (HSO) [162].

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une complication qui reste rare, mais qu'il est indispensable d'éviter pour toute patiente qui démarre un protocole de stimulation ovarienne. Elle est la conséquence d'une lutéinisation massive de follicules ovariens trop nombreux entraînant la formation d'énormes ovaires multi kystiques (Figure 43, 44), associés ou non à des manifestations générales [150]. Le risque dépend donc surtout du nombre de follicules « luteinisables », ce qui prend en compte à la fois les follicules murs et les follicules intermédiaires. Elle peut être précoce (dans les 7 jours après l'injection d'hCG) ou tardive (au-delà), plus grave, souvent secondaire au phénomène de lutéinisation (avec grossesse dans 95 % des cas).

Le mécanisme principal est une augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine d'une extravasation des liquides vers le secteur extravasculaire, entraînant

la formation d'un troisième secteur (péritoine, plèvre et péricarde) avec un ou plusieurs épanchements des séreuses [163].

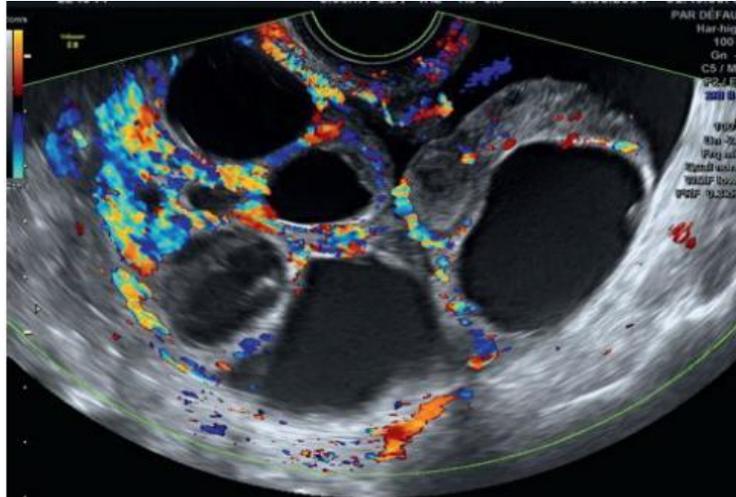


Figure 43. Aspect échographique d'ovaires hyperstimulés.

Ovaires de 8–10 cm avec follicules lutéinisés échogènes et hypervascularisés associés à un petit épanchement du Douglas [150]

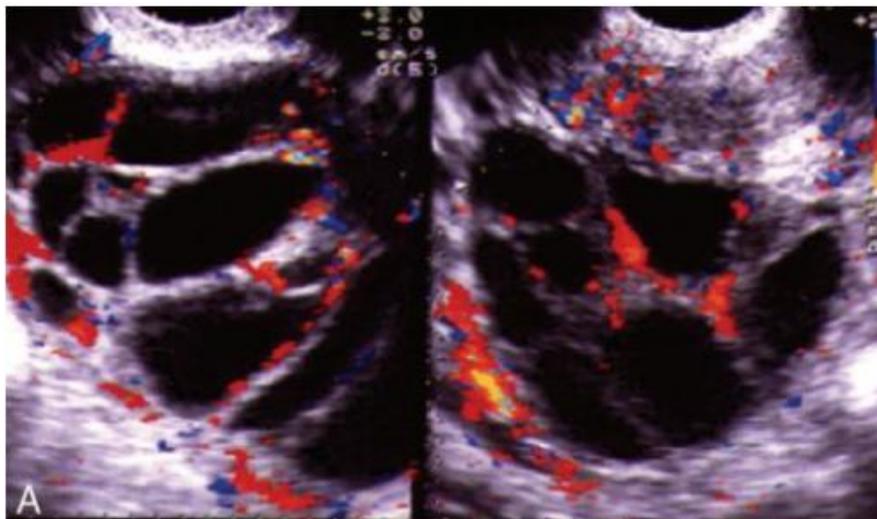


Figure 44 . Aspects échographiques d'ovaires hyperstimulés.

Gros ovaires de 8 cm avec multiples follicules et hypervascularisation [150]

Sur le plan clinique, la gêne peut aller d'une simple distension abdominale à des signes francs d'épanchement abdominal (prise de poids rapide, augmentation du périmètre abdominal, nausées, vomissements, sub-occlusion), péricardique (tachycardie) ou pleural (dyspnée, à l'extrême syndrome de détresse respiratoire aigu). Cette extravasation de liquide riche en protéines s'associe à une déplétion volémique intra vasculaire, donc une hémococoncentration et une hypovolémie à l'origine d'une hypotension orthostatique, une tachycardie, une oligurie, voire une anurie et une insuffisance rénale fonctionnelle. Des phénomènes thromboemboliques secondaires à une activation plaquettaire par action du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) sont également à craindre. Plusieurs classifications sur la gravité des HSO ont été proposées. Retenons celle de Humaidan (Tableau 7).

Tableau 7. Classification des HSO selon Humaidan et Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine [162].

HSO	Forme légère	Forme modérée	Forme sévère
Douleurs abdominales	Faibles	Modérées	Intenses
Nausées, vomissements	±	±	±
Diarrhées	±	±	±
Ascite sous tension	Non	Non	Oui
Oligoanurie	Non	Non	Oui
Dyspnée	Non	±	Oui
Hyperleucocytose/mm ³	< 15 000	15–25 000	> 25 000
Hématocrite	< 45 %	45–55 %	> 55 %
Cytolyse hépatique	Non	±	Oui
Hyponatrémie	Non	Non	Oui
Hyperkaliémie	Non	Non	> 5 mmol/L
Ascite à l'échographie	Cul-de-sac de Douglas	Dépasse l'utérus	Loge de Morrison
Taille des ovaires	9–12 cm	> 12 cm	> 12 cm
Épanchement pleural	Non	Non	Oui

La prise en charge est mal définie et doit s'adapter à la sévérité de l'HSO en prenant en charge les complications surajoutées. La complication majeure est thrombotique avec la particularité d'atteindre à la fois les territoires veineux et artériels, pouvant induire des complications graves comme des accidents vasculaires cérébraux ou des infarctus du myocarde. La prévention de ce risque thrombotique reste donc la priorité de la prise en charge de l'HSO [164].

5. Drilling ovarien coelioscopique

La multiperforation ovarienne (« drilling ovarien ») a fait l'objet d'une revue très exhaustive par Fernandez et al. [165, 166].

L'approche chirurgicale pour restaurer l'ovulation a été proposée par Stein et Leventhal dès 1935 [167] qui ont montré que la résection cunéiforme bilatérale des ovaires (par laparotomie) pouvait restaurer l'ovulation et permettre d'obtenir une grossesse [168]. Cette technique suspectée d'être très adhésiogène est tombée en désuétude après l'arrivée des traitements inducteurs de l'ovulation.

Les développements de la chirurgie laparoscopique ont remis à l'ordre du jour les traitements chirurgicaux et de nombreuses publications font état d'un taux d'ovulation de 80 % et un taux de grossesse de 50 % avec moins de grossesses multiples [168].

5. 1. Mécanisme d'action

Le mécanisme de la restauration de l'ovulation après destruction partielle de l'ovaire reste peu identifiée. L'hypothèse la plus plausible est celle d'une chute brutale des androgènes intra ovariens (et peut être de l'estrogène) suivie d'une sécrétion de FSH permettant de rétablir un environnement plus favorable à la sélection et à la dominance d'un follicule [168].

Elle permet d'obtenir une amélioration du profil hormonal des patientes persistante à long terme (> 12 mois), une restauration de cycles ovulatoires (qui doivent revenir à une durée \leq 45-50 jours) et une amélioration de la réponse à la stimulation ovarienne [169]. Plusieurs études ont été menées montrant qu'il existe dans les six semaines suivant l'intervention une baisse des androgènes, de l'amplitude des pulses de LH et de la LH bio-active, une diminution transitoire des taux d'œstradiol et d'oestrone, une diminution de l'AMH, voire même une augmentation secondaire de la FSH. Il n'est pas non plus exclu que l'acte chirurgical, modifiant la vascularisation de l'ovaire induise une modification de la sensibilité aux gonadotrophines [170]. Il semble donc raisonnable d'envisager cet acte dans les cas difficiles à stimuler, résistants au citrate de clomifène et aux gonadotrophines, en particulier à l'occasion d'une coelioscopie réalisée dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

5. 2. Technique

Désormais réalisée par coelioscopie ou fertiloscopie, cette technique chirurgicale consiste en la réalisation de 4 perforations par ovaire à l'aide d'un faisceau laser ou d'une sonde bipolaire de 40 Watts [166] (Fig. 45). Les trous doivent être de préférence du côté utérin de l'ovaire au niveau de sa face profonde le plus loin possible de la trompe afin de minimiser le risque adhérentiel [168]



Figure 45. Multiperforation ovarienne coelioscopique [137].

5. 3. Résultats

Les 35 premières séries de SOMPK traités par drilling ovarien ont fait l'objet d'une première méta-analyse [171]. Après la chirurgie, l'ovulation a été obtenue chez environ 82 % des 947 patientes tandis que 63 % ont conçu spontanément ou à l'aide de traitement auxquels elles avaient précédemment été résistantes. Malheureusement la plupart des études étaient non contrôlées. Quarante pour cent des patientes OMPK résistantes au CC obtiendront une grossesse dans les six mois de cette cautérisation ovarienne

[172]. L'étude de Bayram *et al.* [173] comparait, en cas de résistance au CC, la pratique d'un (« *drilling* ovarien ») avec une stimulation ovarienne par FSH. Les deux stratégies étaient équivalentes à un an pour l'induction d'ovulation et le taux de grossesse évolutive, mais il y avait moins de grossesse multiple dans le bras (« *drilling* ovarien ») . Ces résultats ont été confirmés par la Cochrane qui a publié une analyse des six études randomisées comparant le *drilling* ovarien par laparoscopie à la stimulation ovarienne par gonadotrophines [174]. Cette étude rapporte des taux cumulatifs de grossesses évolutives comparables 6 à 12 mois après le *drilling*

ovarien ou après trois à six cycles de stimulation, mais avec avantage certain au *drilling* ovarien en raison d'une fréquence moindre de grossesses multiples.

Les avantages et inconvénients de chacune de ces deux stratégies sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8. Comparaison des avantages et inconvénients des traitements de seconde intention de l'anovulation dans le SOMPK [60]

	Gonadotrophines	Drilling
Avantages	<ul style="list-style-type: none">• Efficacité prouvée• Pas de chirurgie	<ul style="list-style-type: none">• Pas de risque d'hyperstimulation• Faible risque de grossesse multiple• Bilan anatomique pelvien peropératoire
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none">• Risque d'HSO• Risque de grossesse multiple• Monitoring rapproché et rigoureux indispensable	<ul style="list-style-type: none">• Efficacité plus modérée• Nécessité d'adjoindre un traitement inducteur en cas d'échec• Opérateur entraîné• Risque « chirurgical » et anesthésique

5. 4. Risques

Les complications peropératoires sont rares. Deux cas d'hémorragies et un cas de perforation digestive ont été rapportés dans une série de 778 cas [175]. La préoccupation essentielle est celle des adhérences même si elles n'apparaissent pas toujours associées à des problèmes de conception [168]. Un cas d'atrophie ovarienne unilatérale après électrocoagulation a été décrit [176].

Les effets à long terme sont peu connus. Une étude a montré une ménopause plus précoce chez des patientes ayant eu toute chirurgie avec réduction du volume ovarien [177]. Les effets à long terme étant peu connus, le *drilling* doit être réservé aux seules patientes désireuses de procréer. On pourrait recommander un bilan de réserve ovarienne aux seules patientes désireuse de procréer [168].

6. Fécondation in vitro (FIV)

Le recours à la fécondation in vitro peut être envisagé en troisième intention, après échec de l'une ou l'autre de ces méthodes. Certaines circonstances conduisent à proposer une prise en charge en fécondation in vitro chez les femmes SOMPK [137]:

- infertilité persistante inexplicée, malgré une ovulation de bonne qualité;
- impossibilité d'obtenir une stimulation mono-ou paucifolliculaire, exposant la patiente aux risques d'HSO et de grossesses multiples;
- absence d'amélioration de la qualité de la folliculogénèse après multiperforation ovarienne +/- stimulation;
- existence d'une cause associée d'infertilité, tubaire ou masculine, rendant nécessaire une prise en charge en FIV/ICSI.

6 1. FIV classique

Les résultats en terme de grossesses cliniques et de naissances vivantes dans cette indication sont très satisfaisantes [135, 136]. En revanche, le SOMPK reste un des facteurs de risque les plus importante de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) [178]. Cette donnée capitale impose une particulière prudence lors du choix de la dose de départ de FSH, du type de protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée, des modalités de monitoring de la croissance folliculaire et de déclenchement de la maturation folliculaire terminale [179]. Les protocoles de type antagoniste sont associés à une réduction très significative du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, surtout en cas de déclenchement par un agoniste de la GnRH plutôt que par l'HCG [180, 181]. En outre, de nouvelles stratégies de prévention du SHO sont de plus en plus utilisées telles que le « *freeze all* », qui consiste en la congélation (vitrification) de tous les embryons, sans transfert d'embryons « frais » [182]. Les embryons congelés sont transférés ultérieurement,

lors de cycles induits par stimulation douce ou traitement estroprogestatif séquentiel.

6. 2. Maturation in vitro des ovocytes (MIV).

La maturation *in vitro* des ovocytes est une alternative séduisante en théorie, car elle dispense du recours à une stimulation ovarienne et écarte donc complètement le risque de SHO. La première grossesse après MIV chez des patientes présentant des OMPK a été décrite en 1991 [183]. Le principe est de recueillir une quinzaine d'ovocytes à un stade tardif de maturation (en prophase de première division méiotique) et de terminer *in vitro* et en 24 à 48 heures leur maturation alors que cette maturation prend environ cinq jours *in vivo* [180]. Environ 70 % des ovocytes achèvent ainsi leur première division méiotique. Son inconvénient est à rapprocher à la mauvaise qualité embryonnaire obtenue qui semble très inférieure à celle obtenue après FIV classique. De ce fait, il n'ya pas suffisamment de données, à ce jour, pour recommander cette option plutôt que la FIV conventionnelle, dans le cas particulier du SOMPK, notamment en raison d'un taux de fausses couches spontanées précoces plus élevé [185].

Conclusion

Le syndrome des ovaires micropolykystiques est l'endocrinopathie la plus fréquente et atteint au moins 5 à 8 % de la population féminine. Le diagnostic est retenu par l'association de 2 des 3 critères de Rotterdam suivants: le trouble des règles, l'existence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et l'aspect échographique, soit sur le volume ovarien > 10 ml soit le nombre de follicules antraux supérieur à 12 sur au moins un des deux ovaires. Sa physiopathologie est à l'heure actuelle mieux comprise et les recherches visent maintenant à comprendre sa génétique. Sa transmission est dominante, le risque métabolique est certain, justifiant un éventuel changement de son nom pour mieux mettre en avant ses deux composantes: reproductive, avec anovulation et hyperandrogénie, et métabolique, avec son risque de syndrome métabolique, de diabète de type 2. Le diagnostic de SOMPK est un diagnostic d'élimination d'hyperandrogénie et sera retenu après avoir éliminé les autres causes d'hyperandrogénie: bloc en 21-hydroxylase, hyperprolactinémie, anovulations hypothalamohypophysaires, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes...

Les stratégies thérapeutiques pour une prise en charge adaptée sont bien codifiées, que ce soit sur le versant de l'hyperandrogénie ou de l'infertilité (conférence de consensus de Thessalonique 2008). Les risques de la stimulation ovarienne chez ces femmes sont représentés par l'HSO et les grossesses multiples. Une fois l'infertilité prise en charge, ces femmes devront être suivies à long terme du fait des risques cardiovasculaires et néoplasiques qu'elles présentent. Aussi, tous les médecins impliqués (pédiatres, généralistes, gynécologues et endocrinologues) doivent collaborer pour la prise en charge de ces femmes de la période de reproduction et au-delà [162].

Résumé

Le syndrome des ovaires micropolykystiques (SOMPK) est la pathologie gynéco endocrinienne la plus fréquente et atteint 5 à 10 % de la population féminine. Il s'agit d'une pathologie fréquente chez la femme jeune, associant une infertilité à une maladie métabolique. Sa physiopathologie, actuellement mieux comprise, est à l'origine de l'éventail des anomalies rencontrées. Il s'agit d'une maladie familiale à transmission dominante. Le diagnostic est retenu par l'association de 2 des 3 critères de Rotterdam suivants: le trouble des règles, l'existence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et l'aspect échographique, soit sur le volume ovarien > 10 ml soit le nombre de follicules antraux supérieur à 12 sur au moins un des deux ovaires. Ces critères ne peuvent être appliqués qu'après avoir éliminé les autres causes d'hyperandrogénie: bloc en 21-hydroxylase, hyperprolactinémie, anovulations hypothalamohypophysaires, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes... Sa prise en charge dépend de la problématique posée par la patiente (troubles du cycle, hyperandrogénie, infertilité). En dehors du désir de grossesse, elle vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie (traitement hormonal et cosmétique) et à corriger les facteurs de risque cardiovasculaires. La prise en charge de l'infertilité par anovulation chez une patiente atteinte d'un SOMPK est bien codifiée et obéit au consensus de Thessalonique de 2008. La prise en charge initiale comprendra un régime (en cas de surpoids ou d'obésité) permettant de perdre au moins 5 à 10 % du poids. Par la suite, le citrate de clomifène est l'inducteur d'ovulation de première intention avec des taux de grossesse de 40 à 80 % après 6 cycles. En cas de résistance au citrate de clomifène, le choix se fera entre le «*drilling ovarien*» (50-60 % de grossesse dans l'année qui suit, dont la moitié spontanées) ou la stimulation ovarienne par

gonadotrophines en privilégiant le protocole «*step-up chronic low dose* ». Les risques de la stimulation ovarienne chez ces femmes sont l'hyperstimulation ovarienne et les grossesses multiples. L'échec des moyens cités ci-dessus nous amène à proposer à ces patientes une fécondation in vitro (FIV) classique ou par maturation in vitro des ovocytes (MIV). Une fois l'infertilité prise en charge, ces femmes devront être suivies à long terme du fait des risques cardiovasculaires et néoplasiques encourus. Une collaboration étroite entre gynécologues et endocrinologues est nécessaire pour une meilleure prise en charge de cette pathologie.

Références bibliographiques

- [1] Jacquesson L. Syndrome des ovaires polykystiques: nouvelle définition et nouvelles approches. In: Mises à jour en gynécologie médicale Tome 1. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Paris: Vigot; 2015: 201-215.
- [2] Bouchard P. Syndrome des ovaires polykystiques, une pathologie fréquente, et mal nommée. In: Frydman R, éditeurs. Infertilité Prise en charge globale et thérapeutique, 12. Paris: Elsevier Masson; 2016: 82-6.
- [3] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2008 ; 23 (3) : 462-77.
- [4] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-47.
- [5] Trouillas J., Catala M., Girod C. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-017-B-10, 2007.
- [6] Wémeau J.-L. , Vialettes B., Schwinger J.-L. Rolling AC, éditeurs. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien, 2. Paris: Elsevier Masson; 2014: 17-39.
- [7] Ferin M. Contrôle neuro-endocrinien du cycle menstruel. In: Jarvis PM., Schaison G., Touraine P, editors. Médecine de la reproduction, 1. Paris: Flammarion; 1997: 3-14.
- [8] Page RB. The anatomy of the hypothalamo-hypophyseal complex. In: Knobil E, Neill J, editors. *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press; 1988. p. 1161-233.

- [9] Kamina P. Anatomie clinique-Organes urinaires et génitaux- Tome 4. France: Maloine; 2008.
- [10] Bazot M., Fédida B., Dechoux-Vodovar S., Beldjord S., Thomassin-Naggara I. Ovaires: variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. FRAD-726; No of Pages 20.
- [11] Gougeon A. Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-026-A10, 2008.
- [12] Dissen GA, Paredes A, Romero C, Dees WL, Ojeda S. Neural and neurotropic control of ovarian development. In: Leung PC, Adashi EY, editors. *The ovary*. San Diego: Elsevier; 2004. p. 3-23.
- [13] Larsen, éditeurs. Embryologie humaine, 1. 3e édition de Boeck: 1-35.
- [14] Bachelot A. Physiologie ovarienne. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2013;10(3):1-11 [Article 10-027-A-10].
- [15] De Vos M., Devroey P., Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376: 911-21.
- [16] Crowley WF, Fiticori M, Spratt DI, Santoro NF. The physiology of GnRH secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res* 1985;41: 473-532.
- [17] Dubest C., Pugeat M. Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-017-O-10, 2005.
- [18] Papandreou MJ, Darbon H, Ronin C. Polymorphisme biologique et domaines fonctionnels des hormones glycoprotéiques hypophysaires. *Ann Endocrinol (Paris)* 1991;52:254-68.

- [19] Roche JF. Control and regulation of folliculogenesis-a symposium in perspective. *Rev Reprod* 1996;1:19-27.
- [20] Erickson GE, Hsueh AJ, Quigley ME, Rebar RW, Yen SS. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:514-9.
- [21] Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of LH and FSH in the ovulation process. *Hum Reprod* 1991;6:1206-12.
- [22] Henderson KM, Gorban HM, Boyd GS. Effect of LH factors on regulating ovarian cholesterol metabolism and progesteron synthesis in PMSG primed immature rats. *J Reprod Fertil* 1981;61:373-80.
- [23] Hugues J.-N. La folliculogénèse: le B.A.-BA pour le médecin de la reproduction. In: Frydman R, éditeurs. Infertilité Prise en charge globale et thérapeutique, 1. Paris: Elsevier Masson; 2016: 7-12.
- [24] Christin-Maitre S. Cycle menstruel. In: Raccah- Tebeka B., Plu-Bureau G, editors. Contraception en pratique, 1. Elsevier Masson; 2013: 3-8.
- [25] Gougeon A. Croissance et maturation folliculaires, ovulation. In: *Traité de gynécologie*. Paris: Flammarion; 2005. p. 8-19.
- [26] Maitrot L., Christin-Maitre S. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-027-B-10, 2008.
- [27] Mc Green EA., Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000; 21: 200-14.
- [28] Young J. Biosynthèse des oestrogènes par l'aromatase. *Med Ther Endocrinol* 2000;2:9-16.

[29] Zachow RJ, Magoffin DA. Ovarian androgen biosynthesis: paracrine/autocrine regulation. In: *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Raven Press-Lippincott; 1997. p. 13-22.

[30] Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999;20(4):535-82.

[31] Detoef M, Goubillon ML et Thalabard JC. Cycle menstruel. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie, 30-A-10, 2001, 20 p.

[32] Dreyfus R. Anatomie et physiologie. In: Serfaty D., editors. *Abrégés de contraception 4^e édition*. Elsevier Masson, 2011: 26-48.

[33] Collins R, Hodgen G. Blockage of the spontaneous midcycle gonadotropin surge in monkeys by RU 486: a progesterone antagonist or agonist? *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1270-6.

[34] Salamonsen LA, Woolley DE. Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. *J Reprod Immunol* 1999 ; 44 : 1-27

[35] Le Nestour E, Marraoui J, Lahlou N, Roger M, de Zeigler D, Bouchard P. Role of estradiol in the rise in follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:439-42.

[36] Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3078-82.

[37] Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11): 4006-11.

[38] Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 1929–35.

[39] Robin G., Richard-Proust C., Jonard-Catteau S., Dewailly D. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-027-C-10, 2007.

[40] Torre A., Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2007; 36: 423-446.

[41] Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991; 128(1):509–17.

[42] Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925–33.

[43] Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1720–7.

[44] Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 2004;10:107–17.

- [45] Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, Jaarsma KW, Dommerholt HB, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* 1991;19(5):445–52.
- [46] Kase N, Kowal W, Perloff G, Soffer L. In vitro production of androgens by a virilizing adrenal adenoma and associated polycystic ovaries. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1963;44:15–9.
- [47] Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3984–91.
- [48] Kuscu NK, Koyuncu F, Ozbilgin K, Inan S, Tuglu I, Karaer O. Insulin: does it induce follicular arrest in the rat ovary? *Gynecol Endocrinol* 2002;16(5):361–4.
- [49] Welt CK, Taylor AE, Fox J, Messerlian GM, Adams JM, Schneyer AL. Follicular arrest in polycystic ovary syndrome is associated with deficient inhibin A and B biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5582–7.
- [50] Fujiwara T, Sidis Y, Welt C, Lambert-Messerlian G, Fox J, Taylor A, et al. Dynamics of inhibin subunit and follistatin mRNA during development of normal and polycystic ovary syndrome follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4206–15.
- [51] Chen ZJ, et al. Genome wide association study identifies susceptibility loci for PCOS on chromosome 2p16, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 55–9.
- [52] Shi Y, et al. Genome wide association study identifies eight new risk loci for PCOS. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 10220–5.

[53] Hayes MG, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 7502.

[54] Cédric-Durnerin I., Meynant C., Hugues JN., Boiko O., Hercberg S., Czernichow S. Nutrition et fertilité: aspects féminins. In: Poncelet C., Sifer C, éditeurs. *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*, 6. Paris: Springer; 2011: 73-80.

[55] Chabbert-Buffet N, Droumaguet C, Salenave S, Bry H, Young J . Hirsutisme et hyperandrogénie : stratégie diagnostique et principes du traitement. *Med Clin Endocrinol Diab* 2011;50:53-60.

[56] Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18:146-70.

[57] Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X et al. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163:165-9.

[58] Peigné M., Villers-Capelle A., Robin G., Dewailly D. Hyperandrogénie féminine. *Presse Med.* 2013: 1487-99.

[59] Déchaud H., Raverot V., Plotton I., Pugeat M. Stratégie d'exploration des hyperandrogénies. In: Letombe B., Catteau-Jonard S., Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*, 11. Elsevier Masson; 2012: 129-38.

[60] Robin G., Dumont A., Plouvier P., Decanter C., Catteau-Jonard S., Dewailly D. Prise en charge de l'anovulation. In: *Mises à jour en gynécologie Tome 1*. Collège national des gynécologues obstétriciens français. Paris-Vigot; 2017: 225-247.

[61] Alberti KG et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640- 1645.

[62] Bachelot A. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. In: Letombe B., Catteau-Jonard S., Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*, 12. Elsevier Masson; 2012: 139-48.

[63] Carmina E, *et al.* Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017;23(5):580-99.

[64] Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56 : Nonclassic adrenal hyperplasia : current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 810-5.

[65] Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women : a prospective study. *Fertil Steril* 1999 ; 72 : 915-25.

[66] Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, et al. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder : a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 1468-74.

[67] Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 1570-8.

[68] Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JA, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia : relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab* 2000 ; 71 : 527-34.

[69] Bachega TA, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 ; 52 : 601-7.

[70] New M. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 4205-14.

[71] Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 224-31.

[72] Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women : experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 453-62.

[73] Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience : relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2-6.

[74] Escobar-Morreale HF, Sanchon R, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 527-53.

[75] Dewailly D, *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-85.

[76] Dumont A, *et al.* Role of Anti-Mullerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:137.

[77] Catteau-Jonard S., Dewailly D. L'hormone anti-müllérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 39 (2011) 514-517.

[78]. Catteau-Jonard S., Ardaens Y. Dewailly D. Imagerie des troubles de l'ovulation. In: Ardaens Y., Levailant JM., Coquel P., Haag T, éditeurs. *Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique 6^e édition*, 14. Elsevier Masson; 2017: 185-202.

[79] Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977;125(2):477—83.

[80] Catteau-Jonard S., Ardaens Y., Poncelet E., Dewailly D. Imagerie des ovaires polymicrokystiques. *Imagerie de la Femme* 2007; 20: 138-144.

[81] Balen AH, Laven JS, Tan SL, *et al.* Ultrasound assessment of the polycystic ovary : international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003 ; 9(6) : 505-14.

[82] Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005 ; 20(10) : 2893-8.

[83] Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, *et al.* Definition and significance of polycystic ovarian morphology : a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014 ; 20(3) : 334-52.

[84] Al-Took S, Watkin K, Tulandi T, *et al.* Ovarian stromal echogenicity in women with clomiphene citrate-sensitive and clomiphene citrateresistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999 ; 71(5) : 952-4.

[85] Pache TD, Hop WC, Wladimiroff JW, et al. Transvaginal sonography and abnormal ovarian appearance in menstrual cycle disturbances. *Ultrasound Med Biol* 1991 ; 17 : 589–93.

[86] Nardo LG, Buckett WM, Khullar V. Determination of the best-fitting ultrasound formulaic method for ovarian volume measurement in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(3):632—3.

[87] Tardy V, Morel Y. Conseil génétique et conduite à tenir avant, pendant et après la grossesse en cas de bloc surrénalien en 21-hydroxylase. *Méd Théor Endocrinol Reprod* 2004;6:281-6.

[88] Catteau-Jonard S., Ambassa N., Proust-Richard C., Dewailly D. Causes rares et tumorales d'hyperandrogénie. In: Letombe B., Catteau-Jonard S., Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*, 14. Elsevier Masson; 2012: 163-5.

[89] Tabarin A, Nunes ML. Syndrome de Cushing. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2015;12(3):1-19 [Article 10-015-B-10].

[90] Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991 ; 20 (4) : 773–805.

[91] Cortet-Rudelli C. Hyperprolactinémie In: Letombe B., Catteau-Jonard S., Robin G, editors. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*, 14. Elsevier Masson; 2012: 95-106.

[92] Ferin M, Morrell M, Xiao E, Kochan L, Qian F, Wright T, et al. Endocrine and metabolic responses to long-term monotherapy with the antiepileptic drug valproate in the normally cycling Rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2908-15.

[93] Chabbert-Buffet N. Infertilités endocriniennes féminines en dehors du syndrome des ovaires polykystiques In: Poncelet C., Sifer C, éditeurs. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain, 15. Paris: Springer; 2011: 171-81.

[94] Conway GS. Premature ovarian failure. Br Med Bull 2000 ; 56 (3) : 643-9.

[95] Christin-Maitre S, Tachdjian G. Genome-wide association study and premature ovarian failure. Ann Endocrinol (Paris) 2010 ; 71 (3) : 218-21.

[96] Christine-Maitre S., Hugon-Rodin J. Insuffisance ovarienne prématurée In: Letombe B., Catteau-Jonard S., Robin G, editors. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique, 7. Elsevier Masson; 2012: 81-94.

[97] Boissonnas CC, Davy C, Bornes M *et al.* (2009) Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality. Fertil & Steril 91: 929.e925-929.e927.

[98] Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17: 591-7.

[99] Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(1):137-55 (vii).

[100] Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990;336 (8724):1141-4.

[101] Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48(12):1589-95.

- [102] Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppala M, Jakubowicz S, Baillargeon JP, Koistinen R, et al. 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* 2004;89(2):833-9.
- [103] Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):522-5.
- [104] Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, Benjamin E, Mould T, Atiomo W, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod* 2006;21(4):924-9.
- [105] Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361(9371):1810-2.
- [106] Lanzone A, Caruso A, Di Simone N, De Carolis S, Fulghesu AM, Mancuso S. Polycystic ovary disease. A risk factor for gestational diabetes? *J Reprod Med* 1995;40:312-6.
- [107] Weerakiet S, Srisombut C, Rojanasakul A, Panburana P, Thakkinstian A, Herabutya Y. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:134-40.
- [108] Gjonnaess H. The course and outcome of pregnancy after ovarian electrocautery in women with polycystic ovarian syndrome: the influence of body-weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:714-9.
- [109] Boomsma CM et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
- [110] Deruelle P et al. Diabète gestationnel. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)* 2009, [Article 5-042-C-20].

[111] Diamant YZ, Rimon E, Evron S. High incidence of preeclamptic toxemia in patients with polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982;14:199-204.

[112] Fridstrom M et al. Are women with polycystic ovary syndrome at an increased risk of pregnancy-induced hypertension and/or preeclampsia? *Hypertens Pregnancy* 1999;18: 73-80.

[113] Bjercke S et al. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54:94-8.

[114] Paradisi G et al. Endocrino-metabolic features in women with polycystic ovary syndrome during pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13:542-6.

[115] Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 911-9.

[116] Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 3675-7.

[117] Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. *EMC - Gynécologie* 2012;7(3):1-26 [Article 739-B-10].

[118] Chakhtoura Z. Contraception et syndrome des ovaires polykystiques. In: Raccah- Tebeka B., Plu-Bureau G, editors. *Contraception en pratique*, 15 . Elsevier Masson; 2013: 82-4].

[119] Costello MF et al. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome : a Cochrane review. Hum Reprod 2007 ; 22 : 1200-9.

[120] Robin G., Catteau-Jonard S., Proust-Richard C., Decanter C., Dewailly D. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques. In: Letombe B., Catteau-Jonard S., Robin G., editors. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique, 13. Elsevier Masson; 2012: 149-60.

[121] Moghetti P. Ovarian suppression and treatment of hirsutism. In : Azziz R, Nestler J, Dewailly D, editors. Androgen excess disorders in women : polycystic ovary syndrome and other disorders. Totowa : Humana Press ; 2006.

[122] Vexiau P et al. 17 β -estradiol : oral or parenteral administration in hyperandrogenic women ? Metabolic tolerance in association with cyproterone acetate. Fertil Steril 1995 ; 63 (3) : 508-15.

[123] Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006 ; 20 (2) : 221-34.

[124] Shapiro J, Lui H. Vaniqa : eflornithine 13.9% cream. Skin Therapy Lett 2001 ; 6(7) : 1-3, 5.

[125] Conway G, *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol 2014;171(4):1-29.

[126] Norman RJ, *et al.* The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab 2002;13(6):251-7.

[127] Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin coadministration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006;21(6):1387-99.

[128] Legro RS, *et al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356(6):551-66.

[129] Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(3):462-77.

[130] Duranteau L, *et al.* Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome PCOS? *Ann Endocrinol (Paris)* 2010;71(1):25-7.

[131] Lagana AS, *et al.* Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *Int J Endocrinol* 2016: 6306410.

[132] Facchinetti F, *et al.* Results from the International Consensus Conference on Myoinositol and d-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;195:72-6.

[133] HAS. Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. [wwwhas-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 2009.

[134] Gosman GG, King WC, Schrope B, Steffen KJ, Strain GW, Courcoulas AP *et al.* Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril* 2010;94:1426-31.

[135] Thessaloniki ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to PCOS. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 462-77.

[136] Balen AH, *et al.* The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016;22(6):687-708.

[137] Merviel *et al.* Quelles stimulations pour les femmes: le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie xxx (2017) xxx-xxx.*

[138] Bruyneel A, *et al.* Polycystic ovary syndrome: what are the obstetrical risks? *Gynecol Obstet Fertil* 2014;42(2):104-11.

[139] Kiddy DS *et al.* Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36(1):105-11.

[140] Clark AM *et al.* Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10(10):2705-12.

[141] Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1: 109.

[142] Berger JJ, Bates Jr GW. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome. *Int J Women's Health* 2014;6:613-21.

[143] Hugues J.-N. Syndrome des ovaires polykystiques In: Poncelet C., Sifer C, éditeurs. *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*, 16. Paris: Springer; 2011: 185-97.

[144] Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. CD002249.

[145] Rongièrès C., Moreau L., Lamarca L., Weber P. Stimulation ovarienne, déclenchement de l'ovulation et soutien de la phase lutéale In: Poncelet C., Sifer C, éditeurs. *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*, 35. Paris: Springer; 2011: 403-21.

[146] Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005;20(10):2688-97.

[147] Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER *et al.* (1998) Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 236-65 58. Imani B,

[148] Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER *et al.* (2000) Free, rogen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 676-82

[149] Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER *et al.* (1999) Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1617-22.

[150]. Delesalle A.-S, Plouvier P., Thomas P., Lefebvre C, Ardaens Y. Echographie et Aide Médicale à la Procréation (AMP). In: Ardaens Y., Levailant JM., Coquel P., Haag T, éditeurs. Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique 6^e édition, 19. Elsevier Masson; 2017: 629-51.

[151] Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75(2):305-9.

[152] Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77(4):776-80.

[153] Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Saeid N. Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertil Steril* 2006;85(2):511-3.

[154] Fauser BC, Van Heusden AM (1997) Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 18: 71-106.

[155] Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH *et al.* (2002) Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril* 77: 83-90.

[156] Brown JB. Pituitary control of ovarian function - concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1978;18:47-54.

[157] Homburg R, Howles CM (1999) Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 5: 493-9

[158] Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C *et al.* (1996) Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 11: 2581-4

[159] Christin-Maitre S., Hugues JN. Recombinant FSH Study Group (2003) A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 18: 1626-31

[160] Mulders A, Eijkemans MJ, Imani B, Fauser BC (2003) Prediction of chances for success or complications in gonadotropin ovulation induction in normogonadotropic anovulatory infertility. *RBM Online* 7: 170-8.

[161] Franks S, Sagle M, Mason HD, Kiddy D. Use of LHRH agonists in the treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 1987;28:164-8.

[162] Fray S., Oger P., Pereylevade S., Ayoubi J.-M. Comment éviter les hyperstimulations?. In: Frydman R, éditeurs. Infertilité Prise en charge globale et thérapeutique, 20. Paris: Elsevier Masson; 2016: 139-44.

[163] Geva E., Jaffe RE. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000 ; 74 : 429-38.

[164] Lamazou F. et al. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne: physiopathologie, facteurs de risque, prévention et prise en charge. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2011) 40, 593-61.

[165] Fernandez H., Morin SurrUCA M., Torre A., Faivre E., Deffieux X., Gervaise A. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online* 2011;22:556-68.

[166] Fernandez H, *et al.* Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary syndrome: a new minimally invasive surgery. *Fertil Steril* 2001;75(3):607-11.

[167] Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.

[168] Mayenga JM., Grzegorzcyk Martin V., Belaisch-Allart J. Place actuelle du drilling ovarien dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 39 (2011): 518-520.

[169] Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Update* 1996;2:337-44.

[170] Shibahara H et al. Postoperative endocrine alterations and clinical outcome of infertile women with polycystic ovary syndrome after transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling. *Fertil Steril* 2006;85:244-6.

[171] Donesky BW, Adashi EY. Surgical ovulation induction: the role of ovarian diathermy in polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10(2):293-309.

[172] Gomel V., Yarali H. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;9(1):35-42.

[173] Bayram N, van Wely M, van der Veen F, Recombinant FSH. versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001. CD002121.

[174] Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4) (CD001122).

[175] Cohen J, Audebert A (1989) De la "mecanique" au fonctionnel : place des traitements chirurgicaux. In : *Dystrophies ovariennes*. Paris, Masson 183-92.

[176] Dabirashrafy H. Complications of laparoscopic ovarian cauterization. *Fertil Steril* 1989;52:878

[177] Melica F, Chiodi S, Christoforoni PM, Ravera GB. Reductive surgery and ovarian function in the human. Can reductive ovarian surgery in reproductive age negatively influence fertility and age at onset of menopause. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40:79.

[178] Tummon I, *et al.* Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(7): 611-6.

[179] Karrouz W, Decanter C, Dewailly D. Syndrome des ovaires polykystiques : particularités en assistance médicale à la procréation. *Médecine Clinique-Endocrinologie & Diabète* 2010;47:34-9.

[180] Lainas TG, *et al.* Flexible GnRH antagonist protocol *versus* GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod* 2010;25(3):683-9.

[181] Kol S, *et al.* The gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol--the protocol of choice for the polycystic ovary syndrome patient undergoing controlled ovarian stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(6):643-7.

[182] Blockeel C, *et al.* A fresh look at the freezeall protocol: a SWOT analysis. *Hum Reprod* 2016; 31(3):491-7.

[183] Cha KY. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991;55(1):109-13.

[184] Mikkelsen AL. Strategies in human in-vitro maturation and their clinical outcome. *Reprod Biomed Online* 2005;10(5): 593-9.

[185] Siristatidis CS, *et al.* *in vitro* maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(10):CD006606.