

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Dr Bettina Bständig
Dr Laetitia Jacquesson

Partage
d'expérience
sur des cas
cliniques



MERCK

préface

Ce livret est destiné aux médecins prenant en charge des couples infertiles.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le trouble ovulatoire le plus fréquemment rencontré dans notre pratique. Nous le savons tous, la prise en charge des SOPK doit être optimisée et représente un réel challenge de prise en charge.

Face à des situations cliniques de patientes porteuses d'un SOPK, nous avons souhaité partager avec vous nos questions du quotidien et essayé d'apporter des réponses à partir de nos expériences cliniques et de la bibliographie mise à jour.

- Quels sont les critères diagnostics du SOPK ?
- Quel bilan hormonal ? Comment évaluer l'hyperandrogénie ?
- Syndrome métabolique : quels bilans ? place des insulinosensibilisateurs ?
- Tableaux anovulatoires mixtes, atypiques
- Questions autour de la stimulation simple
- Place du drilling ovarien
- Le SOPK en FIV

Bonne lecture !

Docteur Bettina Bständig

Centre Fertilia, Cap Var, entrée C1,
148 avenue Georges Guynemer, 06700 Saint-Laurent du Var

Docteur Laetitia Jacquesson

Cabinet de consultation
40 Boulevard de Courcelles, 75017 Paris

SOMMAIRE

Introduction p. 4

Cas n°1



Spanioménorrhée
primaire & hirsutisme
p. 6

Cas n°2



Infertilité primaire
& dyslipidémie
p. 10

Cas n°3



Infertilité secondaire
chez une sportive
p. 14

Cas n°4



Non réponse au
traitement citrate de
clomifène/estradiol/
dydrogesterone
p. 18

Cas n°5



Résistance au citrate
de clomifène : place
du drilling ovarien
p. 24

Cas n°6



Indication d'ICSI
p. 30

Conclusion p. 36

Bibliographie p. 37

introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie endocrinienne fréquente^(1,2). Il constitue la principale cause des troubles des règles et des troubles de la fertilité de la femme.

Le SOPK reste un syndrome et, en tant que tel, aucun critère diagnostic n'est suffisant à lui seul pour le diagnostic clinique⁽³⁾.

Sa fréquence varie selon les définitions choisies : 6-20 %⁽⁴⁾.

En 2003, la conférence de Rotterdam a permis d'obtenir un consensus. Le syndrome des ovaires polykystiques se définit depuis lors par l'association de 2 des 3 critères suivants :

- le trouble des règles,
- l'existence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique,
- l'aspect échographique soit sur le volume ovarien > 10 ml soit sur le nombre de follicules antraux supérieur à 12 sur au moins un des 2 ovaires.

Cette définition reste imparfaite du fait des avancées technologiques en échographie⁽⁵⁾. Les équipes de Dewailly et de Lujan^(6, 7) ont établi un seuil entre 19 et 25 follicules antraux par ovaire, cependant sans trouver de consensus.

La définition s'est affinée avec la distinction de **4 phénotypes** :

- patientes présentant une hyperandrogénie et une anovulation chronique
- patientes présentant une hyperandrogénie et un aspect de SOPK à l'échographie mais ayant des cycles ovulatoires ;
- patientes présentant une anovulation chronique et un aspect de SOPK à l'échographie mais pas d'hyperandrogénie ;
- patientes présentant les trois critères.^(8, 9)

Les patientes à risque métabolique sont les patientes présentant une hyperandrogénie et une anovulation chronique (phénotypes A et B). Pour les femmes présentant celles-ci, il est indispensable de les explorer sur le plan métabolique avant même la prise en charge en fertilité.

Critères diagnostics	Phénotype A	Phénotype B	Phénotype C	Phénotype D
Oligo anovulation	+	+	-	+
Hyperandrogénie clinique ou biologique	+	+	+	-
Aspect échographique	+	-	+	+

L'AMH (Anti Müllerian Hormone) semble être un marqueur intéressant dans le SOPK tant sur le plan physiopathologique que diagnostic. En effet, il est clairement montré que l'AMH est plus élevée chez les patientes OPK. Cette élévation a une double origine : un nombre plus important de follicules antraux la produisant et une production par follicule antral plus importante⁽¹⁰⁾.

Il existe une bonne corrélation entre le nombre de follicules antraux à l'échographie et le taux d'AMH. Néanmoins, les résultats actuels ne sont pas homogènes comme le montre une récente revue de la littérature^(11, 12) et ne permettent pas de définir une valeur seuil affirmant le diagnostic de SOPK^(13, 14). L'AMH, si elle ne permet pas à elle seule de poser le diagnostic de SOPK, permet tout du moins d'anticiper le risque d'hyperstimulation ovarienne et l'échec possible des traitements.

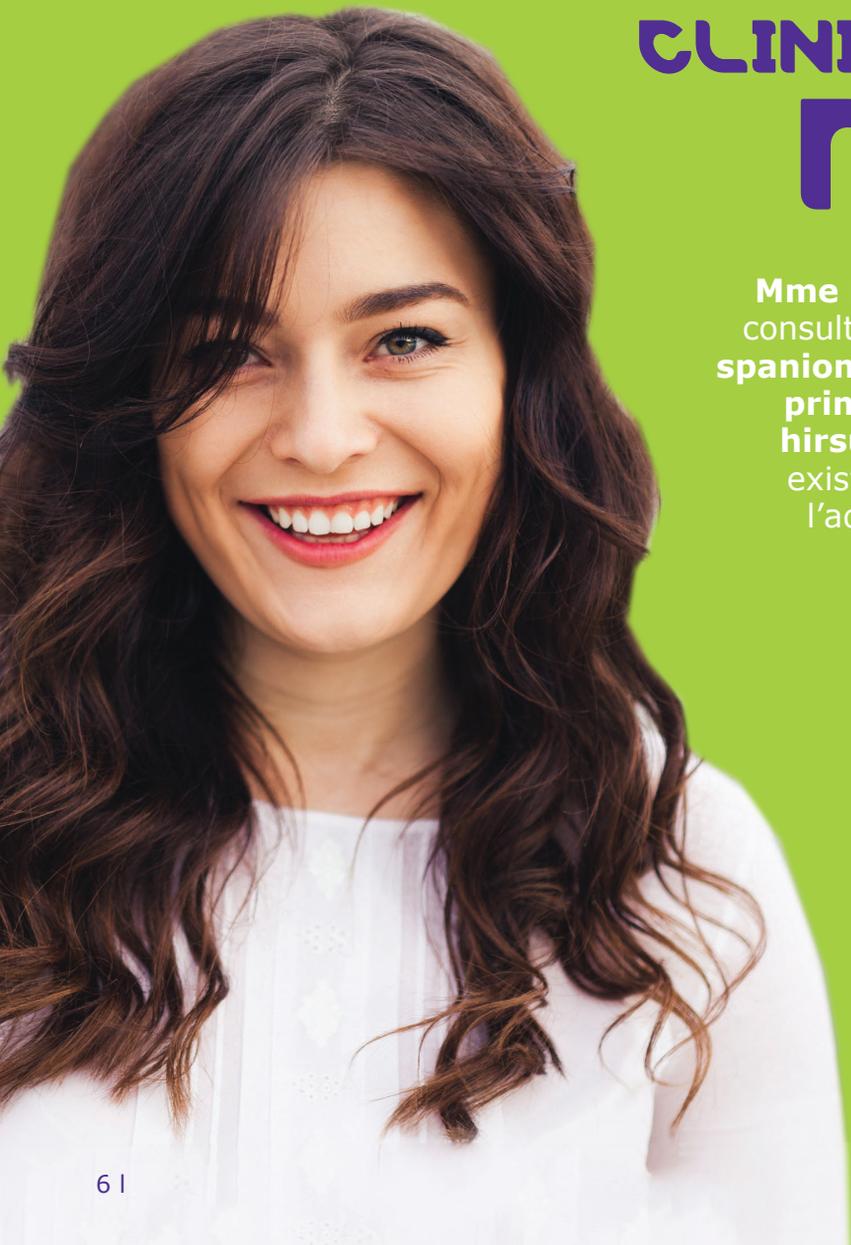
Le SOPK reste un diagnostic complexe avec différents phénotypes. L'objectif principal des traitements inducteurs de l'ovulation est de reproduire artificiellement l'élévation inter-cyclique de la FSH et de vaincre la résistance de la granulosa à la FSH.

Chez ces patientes SOPK, 50 à 70 % d'entre elles présentent un excès pondéral⁽¹⁵⁾. Des mesures hygiéno-diététiques doivent être la première étape de toute prise en charge de l'infertilité^(16, 17). En effet, la perte de poids peut être suffisante pour améliorer la qualité de l'ovulation. Si elle n'est pas suffisante, elle permettra tout de même d'améliorer la réponse aux futurs traitements.



À retenir

- Le diagnostic d'une patiente SOPK n'est pas facile à poser.
- Ne pas oublier l'avenir de ces patientes (il faut avoir une vision plus large dans la prise en charge).
- Selon le phénotype, ces patientes ont un risque métabolique plus important.



CAS CLINIQUE n°1

Mme D, 26 ans,
consulte pour une
spanioménorrhée
primaire et un
hirsutisme qui
existent depuis
l'adolescence.



Eléments cliniques

Poids : 55 kg

Taille : 1,65 m

IMC : 20,2 kg/m²

Score de Ferrimam à 12 avec un hirsutisme de la ligne blanche sous et sus ombilicale, du menton, de la lèvre supérieure et des cuisses.

A l'échographie :

- Utérus normal
- Ovaire droit de 12 cm³ avec 21 follicules antraux
- Ovaire gauche 13 cm³ avec 25 follicules antraux



Bilan hormonal

FSH : 4,5 UI/L

LH : 6,2 UI/L

E2 : 47 pg/ml

Prolactine : 15 ng/ml

TSH : 2,1 mUI/l

Testostérone totale : 0,5 ng/ml
(N<0,48)



Est-ce un SOPK ?

- Quels androgènes doser ?
- Faut-il rechercher un syndrome de Cushing ?
- Faut-il rechercher une Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS) ?

Est-ce un SOPK ?

Quels androgènes doser ?

1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Testostérone totale	Si > 2DS avis endocrinologique
SHBG	
17 hydroxy-progestérone	Test au Tétracosactide
	Cortisol libre urinaire par 24h

Le diagnostic de SOPK est un diagnostic d'élimination. Il est nécessaire d'éliminer les tumeurs androgénosécrétantes en cas de testostérone supérieure à 2 fois la norme, le syndrome de Cushing et l'hyperplasie congénitale des surrénales.

Il est recommandé de doser la testostérone totale en première intention^(2, 18, 19). La testostérone totale, qui est l'androgène principal, varie peu au cours du cycle. Selon Pro.Bio.Qual (contrôle qualité français), il est recommandé de la doser chez ces femmes en radio-immunologie comprenant un traitement préalable de l'échantillon (extraction ou extraction + chromatographie). Idéalement, le dosage devrait être réalisé en spectrométrie de masse^(2, 18). La majorité des laboratoires utilisent des méthodes sans extraction préalable (RIA). Il est alors plus difficile de distinguer les femmes normales et celles porteuses d'un SOPK devant l'important chevauchement des valeurs dans les

2 groupes. Il n'existe pas de seuil consensuel ni de normes établies en fonction de l'âge et de l'ethnie, et la diversité des kits rend le diagnostic plus difficile. Il est consensuel de considérer qu'une testostérone totale supérieure à 2 fois la norme supérieure du laboratoire doit faire éliminer une tumeur androgénosécrétante.

La testostérone totale est liée à une protéine porteuse, la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Le surpoids ou l'hyperinsulinisme va entraîner une diminution de la SHBG, responsable d'une testostérone totale non augmentée, malgré une production accrue.

La delta 4 androstènedione qui est un androgène précurseur de la testostérone et qui ne se lie pas à la SHBG, peut être augmentée dans le SOPK mais aussi dans les hyperplasies congénitales des surrénales (HCS). Une étude récente a montré chez 86 patientes OPK définies par les critères de Rotterdam, que la delta 4 androstènedione était augmentée chez 88,3 % des patientes contre 65,1 % pour la testostérone, et il y avait moins de faux positifs chez les témoins appariés sur l'âge et l'IMC⁽¹⁹⁾. Des études complémentaires sont nécessaires pour en faire un androgène de référence dans le diagnostic de SOPK.

Faut-il rechercher un syndrome de Cushing ?

Un syndrome de Cushing doit être évoqué devant :

- Hyperandrogénie marquée
- Surpoids ou obésité
- Vergetures
- HTA
- Diabète

Le syndrome de Cushing est éliminé par le dosage d'un cortisol urinaire sur un recueil urinaire de 24 h ou la réalisation d'un test de freinage minute. Le cortisol à 8 h n'est pas discriminant pour un syndrome de Cushing.

Faut-il rechercher une Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS) ?

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) doit être éliminée sur le dosage de la 17 hydroxy-progestérone (17OHP) en phase folliculaire :

- Si celle-ci est supérieure à 10ng/ml cela affirme le diagnostic et un génotypage est alors nécessaire.
- Si elle est entre 2 et 10 ng/ml cela justifie la réalisation d'un test au tétracosactide.
- Si elle est inférieure à 2 ng/ml, le diagnostic est peu probable mais peut justifier la réalisation d'un test⁽²¹⁾.

Il est important d'éliminer l'existence d'une HCS car près de 60 % des porteurs d'une forme dite non classique, seront porteurs d'un gène d'une forme classique⁽²⁰⁾.

Dans la population générale 1/60 est porteur d'un gène d'une forme classique. Cela signifie que pour une femme avec une HCS non classique, dont on ne connaît pas le génotype, le risque théorique d'avoir un enfant atteint d'une forme classique (perte de sel, virilisation) est évalué à 1/240.

L'HCS peut être associée à des troubles de l'ovulation et une infertilité dont le mécanisme semble complexe⁽²²⁾. Il est par ailleurs démontré que les patientes HCS ont un trouble de la pulsatilité de LH⁽²³⁾. Sur une cohorte rétrospective, une augmentation du taux de fausses couches (FCS) avait été constatée. Il y avait une nette amélioration de ce risque en cas d'équilibre de l'HCS, avec risque passant de 19 à 4,8 % ou 25 à 6 % selon les auteurs.⁽²⁴⁾

Prise en charge de la patiente

Chez notre patiente, la testostérone totale est inférieure à 2 fois la norme supérieure, la delta 4 androstènedione est discrètement augmentée et la 17 hydroxyprogestérone est inférieure à 2 ng/ml.

Nous concluons donc à un SOPK simple et la rassurons sur sa fertilité à venir.

CAS CLINIQUE n°2

Mme A, 30 ans, consulte pour une **infertilité primaire** dans un contexte de spanioménorrhée primaire, pas d'ATCD ni médical, ni chirurgical, en dehors d'un **épisode de dyslipidémie** sous pilule contraceptive qu'elle a arrêtée depuis 3 ans pour un désir de grossesse.





Eléments cliniques

Poids : 78 kg

Taille : 1,61m

IMC : 30 kg/m²

Hirsutisme : Ligne blanche, Menton, Péri mamelonnaire

Acné du dos

Acanthosis au niveau de la nuque.

Elle a déjà eu 3 cycles de Citrate de clomifène, anovulatoire et 3 inséminations intra-utérines (IIU) en protocole step-up.



Bilan hormonal

FSH : 5,6 UI/l

LH : 11 UI/l

E2 : 59 pg/ml

AMH : 7ng/ml

Prolactine : 10ng/ml

TSH : 1,39 mUI/l

Testostérone totale : 0,5 ng/ml (N<0,48)

Delta 4 androstéedione : 2,9 ng/ml (N<2,5),

17OHP : 0,8ng/ml

Cortisol libre urinaire : 10 µg/24H

Doit-on faire un bilan métabolique ?

Que proposer à cette patiente ?

Doit-on faire un bilan métabolique ? OUI

En 1^{er} lieu, mesurer son tour de taille, sa tension artérielle et faire un bilan métabolique de 1^{ère} intention : glycémie à jeun, triglycéridémie, cholestérol HDL.

Le syndrome métabolique se définit depuis 2009 comme l'association de 3 critères parmi les 5 critères suivants :

- les triglycérides supérieurs à 1,5g/l,
- le HDL cholestérol inférieur à 0,5g/l pour les femmes,
- la glycémie à jeun supérieure à 1,0g/l⁽²⁶⁾,
- la tension artérielle supérieure à 130/85 mm Hg,
- le tour de taille supérieur à la norme selon les ethnies⁽²⁵⁾.

Ethnie	Tour de taille en cm
européen	80
asiatique	80
japonais	90
africain	NC
sud américain	NC
pacifique	NC

Il est établi que les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques sont plus à risque d'y voir associer un syndrome métabolique.

Cette association SOPK et syndrome métabolique a pour acteur central un état d'insulino-résistance. Le lien entre le SOPK et l'insulino-résistance a été confirmé par de nombreuses études^(27, 28). Il est donc nécessaire de réaliser un

bilan métabolique même chez les OPK minces car la prise en charge en anté-conceptionnelle est un élément majeur pour limiter les complications obstétricales. Une récente publication confirme l'augmentation du risque de complications obstétricales et néonatales chez les patientes porteuses d'un SOPK quelque soit la définition de celui-ci, au premier rang desquelles le diabète gestationnel⁽²⁸⁾.



Bilan métabolique de M^{me} A

Tour de taille : 85 cm
Tension : 120/80 mm HG
Glycémie à jeun : 1,12 g/l
Cholestérol HDL : 0,29 g/l
LDL : 1,10 g/l
Triglycérides : 1,6 (N<1,5 g/l)

Elle présente donc un syndrome métabolique avec une intolérance aux hydrates de carbone, une dyslipidémie et une obésité.

Que proposer à cette patiente ?

Comme pour Madame A, il est recommandé une prise en charge nutritionnelle de ces patientes avant toute induction de l'ovulation⁽²⁸⁾. Le premier axe d'intervention est donc la mise en place de règles hygiéno-diététiques adaptées. De nombreuses études ont déjà démontré que l'impact d'une perte de poids même modérée est très positif sur la reprise de cycle ovulatoire^(29, 31, 32, 33, 34).

Il n'existe pas de consensus sur le type de régime à leur proposer. Une étude récente a suivi des patientes obèses et OPK avec un régime à

1200-1400 kcal/j pendant 6 mois suivi par un régime moins strict et une activité physique régulière. A la fin de l'étude, 1/3 des patientes n'avaient plus de SOPK.

Néanmoins, la prise en charge diététique s'avère parfois insuffisante, difficile à maintenir, et nous ne disposons pas encore de facteur prédictif de réponse au régime⁽³⁴⁾.

Peut-on lui proposer une chirurgie bariatrique ?

La chirurgie bariatrique est un traitement de l'obésité morbide (IMC >40 kg/m²) ou sévère (IMC : 35-39,9 kg/m²) associée à des comorbidités dont le SOPK fait partie⁽³⁵⁾. La perte de poids ainsi obtenue permet la récupération de cycles et l'obtention de grossesse⁽³⁶⁾.

Doit-on prescrire des insulino sensibilisateurs ?

L'insulino-résistance est au centre de la part métabolique du SOPK. C'est

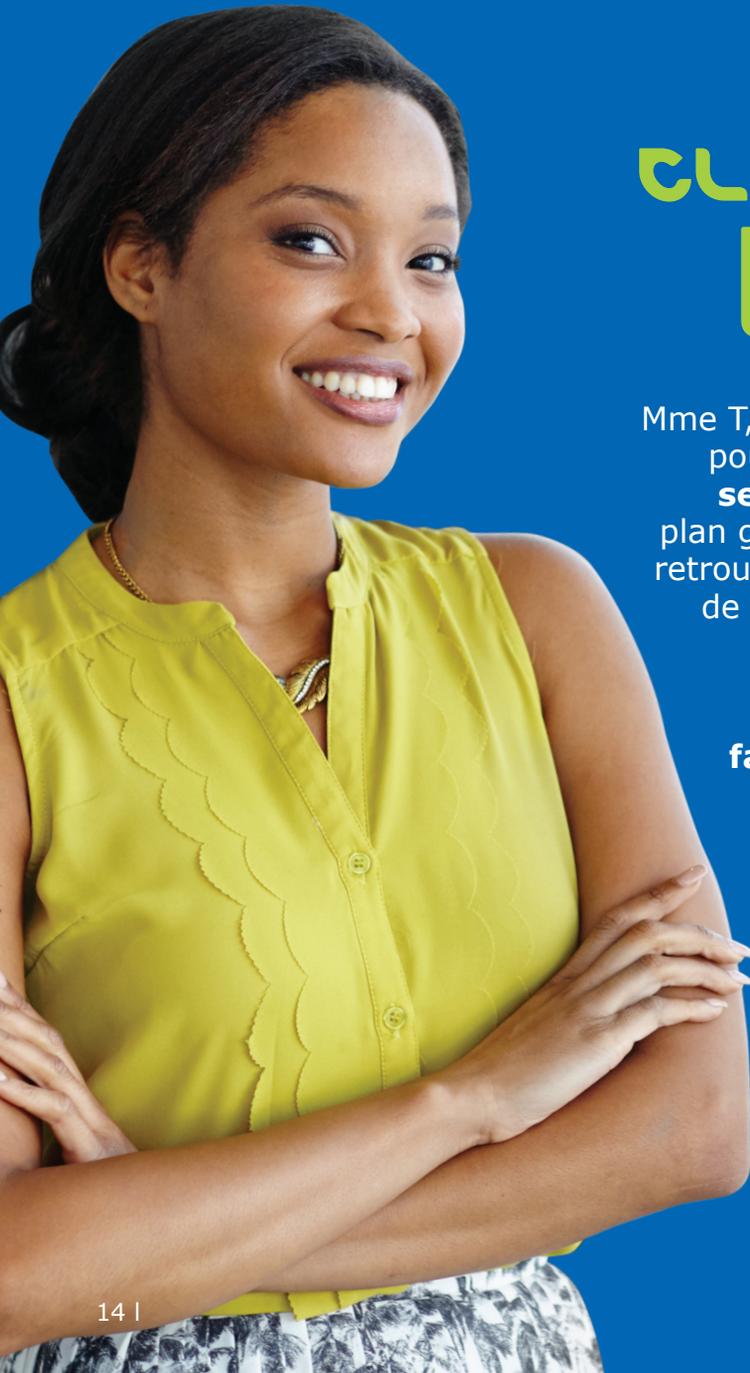
une cible privilégiée de la prise en charge du syndrome. La metformine est l'insulino- sensibilisateur le plus utilisé. Elle agit sur l'insulinosensibilité au niveau du foie et des tissus périphériques, mais aussi directement au niveau de la stéroïdogénèse ovarienne. Il est néanmoins démontré que sur la perte de poids, la metformine n'est pas plus efficace que les règles hygiéno-diététiques⁽³⁸⁾. Sur la prise en charge de l'infertilité, en lien avec le SOPK, son efficacité est discutée en dehors de son rôle de prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne lors des traitements de fécondation in vitro qui est bien établi^(39;40, 41). *Nous rappelons que la metformine n'a pas l'AMM dans le traitement du SOPK.*

Le myo-inositol semble diminuer l'insulino-résistance chez les patientes OPK mais il n'existe aucune étude randomisée faisant état d'une augmentation du taux de grossesse⁽⁴²⁾.

Prise en charge de la patiente

- Bilan métabolique
- Pas d'indication de chirurgie bariatrique mais optimisation des règles hygiéno-diététiques

Résultat : Cette patiente a perdu 5 kg, a amélioré son bilan métabolique. Nous avons prescrit à nouveau du citrate de clomifène qui a permis l'obtention d'une grossesse compliquée d'un diabète gestationnel.



CAS CLINIQUE n°3

Mme T, 28 ans, consulte pour une **infertilité secondaire**. Sur le plan gynécologique, on retrouve un antécédent de spanioménorrhée primaire puis d'aménorrhée secondaire, **elle fait 1h de course à pied par jour**.
1^{ère} grossesse obtenue après 1^{er} cycle de Citrate de clomifène.



Eléments cliniques

Poids : 49 kg

Taille : 1,64 m

IMC : 18,2 kg/m²

Petit hirsutisme ligne blanche et menton.

A l'échographie : Utérus normal, endomètre fin

- Ovaire droit de 4 cm de grand axe avec 35 follicules antraux

- Ovaire gauche 3,5 cm de grand axe avec 30 follicules antraux.



Bilan hormonal

FSH : 5,3 UI/L

LH : 5,2 UI/L

E2 : 15 pg/ml

AMH : 10 ng/ml

Testostérone totale 0,9 ng (N<0,8)

SHBG : 102 nmol/l

Delta 4 androsténone : 3,4 ng/ml (N< 3,5),

Test à la dydrogestérone négatif

Devant ce profil évocateur de SOPK il est décidé de débiter une stimulation sous FSH.



OPK avec réponse atypique :
A quel profil doit-on penser ?



Stimulation en protocole step-up chronique low dose sous FSH à 37,5 UI

Monitoring à S10 :

Ovaire Droit : 2 follicules de 12 mm et 1 de 10 mm à l'ovaire gauche avec 1 de 11 mm et 3 de 9 mm

E2 : 80 pg/ml, LH : 0,5 UI/L,
Progesterone : 0,5 ng/ml

Devant la discordance entre la croissance multifolliculaire et le taux d'estradiol, il est décidé d'introduire de l'activité LH à 75 UI par jour.

Monitoring à S12 :

Ovaire Droit : 2 follicules de 15 mm, un de 12 mm et 20 < 5 mm
Ovaire gauche : 1 de 14 mm et 20 < 5 mm

E2 : 812 pg/ml, LH : 2,5 UI/L,
Progesterone : 0,5 ng/ml.

Le traitement est stoppé pour hyper réponse et risque de grossesse multiple.

OPK avec réponse atypique : A quel profil doit-on penser ?

Il s'agit d'un tableau mixte :

- Femme mince avec une activité physique importante
- Pas d'hémorragie de privation sous progestatif
- LH basale basse ou non augmentée

Certains profils de troubles ovulatoires sont à la frontière de l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et du syndrome des ovaires polykystiques. L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle est un trouble des règles avec une anovulation, des gonadotrophines normales ou basses, un estradiol bas et l'absence de cause organique⁽⁴³⁾. Elle est le plus souvent en lien avec une déprivation énergétique relative à l'activité physique ou à un terrain de stress. Plusieurs équipes ont mis en évidence un sous-groupe de patientes en aménorrhée hypothalamique avec des taux d'androgènes dans la fourchette haute de la norme, une AMH plus élevée et un compte des follicules antraux supérieur à la norme. Les valeurs d'androgènes^(44, 45, 46) dans la fourchette normale haute malgré des LH parfois indétectables confortent l'idée que dans le syndrome des ovaires polykystiques, l'hyperandrogénie ovarienne est au centre du syndrome. Chez les jeunes femmes présentant un SOPK, on peut

retrouver à l'interrogatoire que lorsqu'elles avaient un poids plus élevé, les signes d'hyperandrogénie clinique étaient plus marqués (hirsutisme, acné, cheveux gras). En conséquence, elles ont adapté leur mode de vie pour freiner cette expression ovarienne.

Les études tendent à montrer que ces patientes répondent comme des patientes SOPK simple en stimulation sous gonadotrophines ou sous pompe à GnRH^(46,47).

Néanmoins, plus récemment, l'équipe de Nantes a randomisé 30 patientes ayant ce profil d'aménorrhée hypothalamique avec un OPK échographique pour :

- soit une stimulation par pompe à GnRH,
- soit FSH+LH.

Il y a plus de croissance mono ou bi-folliculaire (73 % vs 60 %) dans le groupe pompe à GnRH, moins d'arrêt de stimulation (4/15 vs 6/15), plus de grossesse (53,3 % versus 6,7 %) et de naissances (7 naissances vs 0)⁽⁴⁹⁾. Ces données sont concordantes avec celles rétrospectives de l'équipe de Lille (79,5 % de croissance mono-folliculaire versus 50 % et 26,9 % de grossesses évolutives versus 7,6 %)⁽⁵⁰⁾.

Néanmoins, il est aussi décrit des réponses de type OPK sous pompe à GnRH⁽⁴⁷⁾. Il ne semble pas y avoir d'étude sur les taux cumulés de grossesses en induction de l'ovulation par pompe à GnRH chez les patientes présentant un profil d'aménorrhée hypothalamique avec un SOPK sous-jacent.

Prise en charge de la patiente

Patiente SOPK avec un profil hypothalamique associé à un IMC bas et une activité physique. Nous lui proposons la pompe à GnRH avec une dose de départ plutôt basse à 5 gamma/pulse.

La patiente est enceinte au 3^{ème} cycle de ce traitement.



CAS CLINIQUE n°4

Mme X, 24 ans,
consulte après
non réponse au
traitement citrate
de clomifène à
50 mg (2 cp/j) de
j3-j7 / estradiol
2 mg de j8-j12 /
dydrogestérone
10 mg de j15-j25
pendant 2
cycles sans
monitorage.



Eléments cliniques

Désir de grossesse depuis 8 mois.
Le diagnostic de SOPK a été posé.
Spanioménorrhée I
hyperandrogénie clinique modérée,
Taille : 1m65
Poids : 75 kg (IMC 27,6 kg/m²)
CFA > 60



Bilan hormonal

FSH : 5,5 UI/L
LH : 6,2 UI/L
E2 : 48 pg/ml
17OHP : 1,2 ng/ml
Testostérone : 0,8 ng/ml
Prolactine : 9 ng/ml
TSH : 4 mUI/L (valeur normale < 4,2)



Que penser du traitement systématique par citrate de clomifène / estrogènes / progestatifs ?



Que proposer à cette patiente ?

Le citrate de clomifène reste l'inducteur de l'ovulation de premier choix aussi bien par le coût, la facilité d'administration et de surveillance que par les résultats (73 % d'ovulations, 36 % de taux de grossesses et 29 % d'accouchements après 6 cycles)⁽⁵¹⁾. La dose maximale recommandée est de 100 mg/j soit 2cp/j pendant 5 jours et ce n'est que dans des cas exceptionnels que l'on propose 150 mg/j⁽⁵²⁾. Il n'est pas souhaitable de prolonger l'administration au-delà de 6 cycles (75 % des grossesses surviennent dans les 3 premiers cycles).

Les facteurs pronostics défavorables en termes de réponse et de grossesse après citrate de clomifène sont :

- Le surpoids (tenir compte dans le choix de la dose)
- Une LH basale très élevée et restant élevée à j8 de l'administration du citrate de clomifène
- L'hyperandrogénie sévère
- Des effets anti-estrogènes marqués au niveau endométrial et cervical
- Un âge avancé (éviter de prescrire cette molécule au-delà de 38 ans)

Chez une femme jeune et mince à fort risque de réponse multi-folliculaire le traitement devra commencer par un comprimé par jour voire par 1/2 cp pendant 5 jours. Une augmentation de dose en cas de non réponse ne sera à envisager qu'après 2 cycles et ceci sur au moins 2 cycles. En effet, parmi les femmes répondant à 50 mg/j seul 2/3 répondent au premier cycle⁽⁵²⁾.

Que penser du traitement systématique par citrate de clomifène/Estrogènes/progestatif ?

Ce type de traitement devrait être remis en question même s'il est pratique car il induit des hémorragies de privation systématiques.

D'une part les estrogènes naturels administrés faussent l'information donnée à l'hypophyse et risquent de déclencher un pic ovulatoire prématuré. Aussi, ils ne contrebalancent pas l'effet anti-estrogène du citrate de clomifène qui agit directement au niveau du récepteur estrogénique de l'organe cible.

D'autre part, les progestatifs, si administrés trop tôt dans le cycle, peuvent inhiber une ovulation plus tardive et coaguler la glaire trop précocement.

De plus, il est indispensable de monitorer le cycle sous citrate de clomifène pour diminuer le risque de grossesse multiple.

Que proposer à cette patiente ?

Compléter le bilan par :

- Contrôle TSH + anticorps anti peroxydase (aTPO) car la prévalence des dysthyroïdies est augmentée chez le SOPK et l'objectif en périconceptionnel est d'avoir une TSH < 2,5 mUI/l
- Un Bilan métabolique à minima : Glycémie à jeun, EAL (Etude d'Anomalies Lipidiques), SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)
- Sérologie chlamydiae, rubéole, toxoplasmose
- Hystérosalpingographie
- Spermogramme du conjoint

Monitorer un nouveau cycle de citrate de clomifène prescrit seul

Première échographie vers J12, si anovulation continuer la surveillance jusqu'à J20.

Voir le nombre de follicules et la qualité de l'endomètre.

Eventuellement faire le Test post coïtal.

Faut-il déclencher l'ovulation par HCG ?

Il n'a pas été démontré que le déclenchement par HCG augmentait les chances de grossesse⁽⁵³⁾.



2 Cycles de citrate de clomifène seul à 2cp/j de j2 à j6 avec monitoring ont été prescrits :

Les ovulations étaient monofolliculaires mais l'endomètre non optimal < 6 mm et échogénicité type B-C ainsi que le test post coïtal négatif sur le dernier cycle avec score de Insler à 7/12.

Spermogramme normal, HSG parfaite, TSH contrôlée à 2,2 mUI/l.

Les effets anti-estrogéniques du citrate de clomifène sur l'endomètre et la glaire sont souvent constatés mais il n'est pas démontré qu'ils diminuent les chances de conception si le cycle est bien ovulatoire⁽⁵⁴⁾.

Quelle attitude adopter ?

Il se discute de poursuivre 2 cycles supplémentaires sans surveillance ou de passer en stimulation par FSH.

Vous prévoyez une induction de l'ovulation par FSH.

Choix de la dose de départ

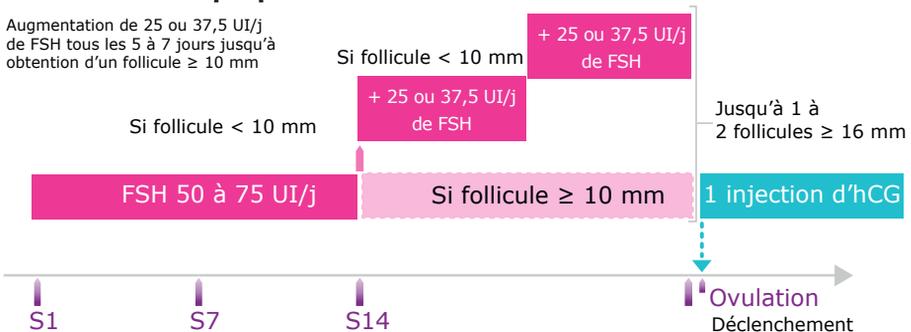
- Facteurs prédictifs du seuil : âge, poids, résistance au citrate de clomifène, aménorrhée, hyperandrogénie
- Objectif : mono-folliculaire
- En général 37,5-75 UI selon le poids et l'objectif en terme de nombre de follicules

Quel protocole ?

L'objectif du premier cycle est la recherche de la dose seuil permettant le recrutement folliculaire. Les protocoles « chronic low dose » ou séquentiel⁽⁵⁵⁾ sont les plus adaptés.

Protocole « step-up chronic low dose »^(56, 57)

Augmentation de 25 ou 37,5 UI/j de FSH tous les 5 à 7 jours jusqu'à obtention d'un follicule ≥ 10 mm

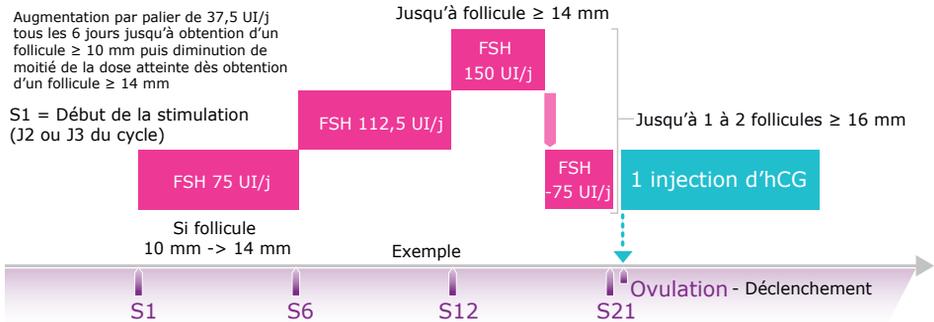


Monitoring échographique et hormonal tous les 3-4 j puis 1 jour sur 2 voire quotidiennement en phase pré-ovulatoire
S1 = Début de la stimulation (J2 ou J3 du cycle)

Protocole séquentiel^(56, 57)

Augmentation par palier de 37,5 UI/j tous les 6 jours jusqu'à obtention d'un follicule ≥ 10 mm puis diminution de moitié de la dose atteinte dès obtention d'un follicule ≥ 14 mm

S1 = Début de la stimulation (J2 ou J3 du cycle)



Quel monitoring ?

Le monitoring échographique est indispensable avec documentation de tous les follicules ≥ 10 mm pour prévenir le risque de grossesse multiple. Le dosage d'œstradiol est une aide supplémentaire notamment en cas de nombreux follicules de taille intermédiaire.

Monitoring sous stimulation par FSH

Premier contrôle après 7 jours d'administration de FSH :

- $E2 < 80$ pg/ml et follicules < 10 mm : attendre 7 jours supplémentaires si terrain à risque ou augmenter de 50 % par palier de 7 jours
- $E2 \geq 80$ pg/ml et follicule ≥ 10 mm : poursuivre à la même dose ou la diminuer de moitié dès l'apparition du follicule sélectionné à 12 mm pour empêcher la croissance de follicules de taille intermédiaire et limiter le risque d'annulation pour hyper réponse.

Que faire si la stimulation se prolonge ?

De notre propre expérience, nous pensons qu'il ne faut pas hésiter à prolonger la stimulation notamment

sur le premier cycle de recherche de dose. Une ovulation peut survenir même tardivement vers j25-j30 sans diminuer les chances de grossesse.

Il faut savoir être patient.

Y a-t-il une place pour les antagonistes du GnRH ?

L'intérêt en termes de taux de grossesses de l'administration concomitante d'un antagoniste du GnRH, dans le but de diminuer les taux de LH circulante n'a pas pu être démontré. Aussi, le risque accru d'hyperstimulation et de grossesses multiples associé au surcoût font qu'il n'est pas justifié de prescrire des analogues dans cette indication⁽⁵⁸⁾.

Quand annuler le cycle ?

Si la patiente a moins de 38 ans, sans autre facteur d'infertilité, ne pas déclencher⁽⁵⁸⁾ si :

- Obtention de plus de 2 follicules ≥ 16 mm
- Obtention d'un follicule ≥ 16 mm

et 2 follicules ≥ 14 mm car le risque de grossesse multiple est important.

Déclenchement et soutien de la phase lutéale

Si les critères de déclenchement sont obtenus, une injection d'HCG est pratiquée. Contrairement à une stimulation multifolliculaire, il n'est pas nécessaire de faire un soutien de la phase lutéale en cas de stimulation pauci-folliculaire avec 1 à 2 follicules matures. Une longueur de phase lutéale normale entre 12-14 jours est en soi un bon indicateur d'ovulation satisfaisante. Un dosage de progestérone en milieu de phase lutéale peut être proposé.



RESULTAT

Nous avons obtenu une ovulation mono-folliculaire en protocoles « chronic low dose » sous FSH à 50 UI/J pendant 12 jours puis la dose de FSH a été augmentée à 75 UI/J et un déclenchement a été fait à J24. Les règles sont survenues 14 jours après.

Prise en charge de la patiente

Nous proposons à cette patiente un second cycle de stimulation par FSH avec démarrage à la dose seuil de 75 UI/j.

Un déclenchement à J12 sur un follicule mature de 19 mm et un follicule de 12 mm permet l'obtention d'une grossesse mono-embryonnaire.

Madame s'impatiente. Que fait-on ?

Combien de cycles d'induction de l'ovulation peut-on proposer ?

Une séquence thérapeutique par citrate de clomifène de première intention puis FSH en seconde intention laisse espérer un taux de naissance d'un enfant chez 75-80 % des patientes anovulatoires⁽⁵⁹⁾.

S'il n'y a pas de grossesse après 6 cycles ovulatoires chez une femme de moins de 25 ans ou 12 cycles ovulatoires chez une femme de plus de 25 ans, il est peu probable que l'anovulation soit la seule cause d'infertilité. Si les autres bilans sont normaux un passage en FIV est indiqué⁽⁵²⁾.



À retenir

- Le citrate de clomifène reste le traitement inducteur de 1^{ère} intention (en dehors de facteurs pronostics défavorables).
- La stimulation et le monitoring doivent être réalisés prudemment en cas de recours aux gonadotrophines.



CAS CLINIQUE n°5

Mme Y, 29 ans,
a une **résistance**
au citrate de
clomifène à la dose
maximale
de j3 à j7.



Éléments cliniques

Désir de grossesse depuis 2 ans
spanioménorrhée I

IMC : 30kg/m²

Cycles de 45 à 55 jours
anovulatoires, acné modérée

Régime avec perte de 5 kg en
4 mois.



Bilan hormonal

FSH : 4,3 UI/L

LH : 9,8 UI/L

E2 : 54 pg/ml

Progesterone : 0,7 ng/ml

Androstenedione : 3,8 ng/ml

17OHP : 1,8 ng/ml

Testosterone: 0,75 ng/ml

Spermogramme du conjoint
normal.



Vous vous posez la question de
l'indication d'un drilling ovarien ?

Vous vous posez la question de l'indication d'un drilling ovarien...

L'indication du drilling ovarien est-elle bien posée pour cette patiente ?

Oui car :

- Résistance au citrate de clomifène⁽⁵⁸⁾
- IMC < 35 kg/m². En effet, les études suggèrent que le succès d'un drilling ovarien est clairement compromis si la patiente présente une obésité morbide. En effet, le taux d'ovulation est fonction du poids avec 13 % d'ovulation pour IMC > 35 kg/m² ; 46 % si IMC est compris entre 29 et 34 kg/m² et 57 % si IMC < 29 kg/m²⁽⁶⁰⁾
- Bilan hormonal avec LH augmentée. Selon les études, il y a un cut-off entre 8-12 UI/l. Certaines études montrent que l'augmentation de la delta 4 androstènedione > 3,2 ng/ml serait un autre élément pronostic intéressant.⁽⁶¹⁾

Cependant, la dernière revue cochrane⁽⁶²⁾ ne montre pas de supériorité en termes de naissances vivantes entre drilling ovarien et prise en charge médicale en cas de résistance au citrate de clomifène. Le drilling n'est pas indiqué en première intention chez des patientes SOPK ni en cas d'échec d'ovulations induites par citrate de clomifène⁽⁶³⁾.

Éléments supplémentaires à considérer :

- Faire pratiquer une hystérosalpingographie (HSG) et une sérologie chlamydiae trachomatis pour rechercher

d'autres éléments qui pourraient indiquer un bilan coelioscopique pour évaluation tubaire.

- Evaluer la possibilité d'un monitoring suivi en cas de stimulation par FSH.



RÉSULTATS POUR CETTE PATIENTE

Sérologie chlamydiae négative, HSG normale. Cependant, le couple travaille comme saisonnier en station de ski pendant les 6 mois à venir. Il sera impossible de prévoir un monitoring en cas de stimulation par FSH.

Madame Y est partante pour une coelioscopie avec drilling ovarien avant son départ.

Éléments favorables à l'indication du drilling

- Infertilité < 3 ans
- Résistance au citrate de clomifène
- IMC < 35 kg/m²
- LH (franchement élevée) > 8-10 UI/l
- delta 4 androstènedione > 3,2ng/ml
- Autre indication à la pratique d'un bilan chirurgical : sérologie chlamydiae positive, HSG douteuse pour cette patiente.
- Impossibilité de monitoring de l'ovulation

Quelle technique opératoire proposer ?

Un point complet sur les différentes techniques a été fait par le Collège de gynécologie en 2010⁽⁶⁴⁾. Il n'existe aucune standardisation dans ce domaine. Le plus souvent le geste se pratique avec une aiguille unipolaire. Le nombre d'impacts et l'énergie délivrée devraient être adaptés au volume ovarien selon des publications récentes⁽⁶⁵⁾. Il existe un lien entre dose et réponse. La moyenne semble se situer entre 4-6 impacts/ovaire (600-800 Joules/ovaire).

Bien que le drilling ovarien sous coelioscopie reste la référence, certains auteurs ont publié sur un geste trans-vaginal échoguidé⁽⁶⁶⁾. Aussi le drilling sous fertioscopie est une alternative utilisée par plusieurs équipes françaises^(67,68).

D'autres études⁽⁶⁹⁾ ont montré qu'un drilling unilatéral avait la même efficacité en termes de diminution des taux sériques de LH et de Testostérone, de taux d'ovulation et de grossesse (40 % à 6 mois) qu'un drilling bilatéral. Une étude récente semble indiquer qu'il est préférable de faire le drilling sur l'ovaire droit avec un risque adhérentiel moindre⁽⁷⁰⁾.

Quels sont les risques pouvant compromettre le pronostic de fertilité ultérieure ?

Le risque adhérentiel :

L'incidence des adhérences post opératoires est difficile à apprécier puisqu'une coelioscopie de deuxième look est rarement réalisée⁽⁶⁴⁾. Les adhérences décrites n'auraient pas de caractère obstructif et leur

impact sur la fertilité n'est pas démontré (HAS 2008).

Ni le lavage péritonéal ni les barrières anti-adhérentielles ont pu démontrer une efficacité dans la prévention des adhérences⁽⁶²⁾.

Au moment du geste, certains auteurs recommandent de soulever l'ovaire et d'effectuer un rinçage au serum physiologique afin de faire rapidement chuter la température⁽⁷¹⁾.

Risque de diminution de la réserve ovarienne :

Le risque d'insuffisance ovarienne prématurée en cas de destruction trop importante du pool folliculaire et/ou de production d'anticorps anti ovariens existe⁽⁵⁸⁾.

La meilleure prévention est d'éviter des drillings ovariens abusifs, un peu systématisés en cas de découverte de « gros ovaires » au moment de bilans tubaires par coelioscopie et de respecter les indications.

Recommandations HAS 2008 pour la multiperforation de l'ovaire par coelioscopie ou par culdoscopie

Le groupe de travail de l'HAS 2008 donne des recommandations opératoires succinctes :

- 5-10 ponctions par ovaire
- Hémostase des berges, perforations à distance du hile avec nécessité de percer la coque
- Pas de voie préférentielle recommandée. En cas de culdoscopie le ligament utéro-ovarien doit être visualisé avant de débiter la procédure.

- Les courbes d'apprentissage sont de 30 procédures par coéloscopie et de 15 pour la fertioscopie.

Quelles sont les chances de succès ?

Selon les études, les taux d'ovulation varient de 30 à 90 % et les taux de grossesses de 13 à 88 % à un an. L'étude randomisée contrôlée la plus importante à ce jour comparant drilling ovarien (n=83) et induction par rh-FSH (n= 65)⁽⁷²⁾ montre des taux cumulatifs de grossesses à 6 mois de 34 % et 67 % respectivement. Pour les patientes qui restent anovulatoires après drilling ovarien (54 %), des stimulations par citrate de clomifène ou FSH ont été pratiquées. Les taux de grossesses à un an étaient alors comparables dans les deux groupes à 67 %.

La Cochrane database de 2012⁽⁶²⁾ comparant gonadotrophines et drilling ovarien chez des patientes SOPK résistantes au citrate de clomifène n'a pas trouvé de différence en termes de naissances par patiente et du coût à long terme. Cependant, le drilling ovarien diminue clairement le risque d'hyperstimulation et de grossesses multiples. Bien que certaines études laissent suggérer une diminution importante des fausses couches spontanées précoces après drilling ovarien, une étude récente n'a pas pu confirmer ces données⁽⁷³⁾.

Délai entre le geste chirurgical et l'ovulation ? Quels résultats à long terme ?

On considère que le drilling ovarien a échoué s'il n'y a pas d'ovulation dans les 6-8 semaines où s'il y a eu un arrêt des ovulations secondairement. Il y a la possibilité de réintroduire des inducteurs de l'ovulation et la sensibilité ovarienne est améliorée surtout chez les patientes moins androgéniques et insulino-résistantes.

En cas d'échec de la multi perforation, une autre stratégie thérapeutique doit être envisagée dans les trois mois en cas d'absence de restauration du cycle et dans l'année qui suit en l'absence de grossesse (HAS 2008).

Une étude randomisée sur le devenir à long terme (8-12 ans) de patientes SOPK résistantes au citrate de clomifène ayant bénéficié d'un drilling ovarien (n= 79) versus stimulation par FSH (n=80) est parue en 2011⁽⁷⁴⁾. Elle souligne les excellents résultats du traitement chirurgical aussi bien sur les taux d'accouchements cumulés pour le premier enfant que pour un deuxième enfant. Par ailleurs, aucune augmentation de risque de grossesse extra-utérine, ni d'insuffisance ovarienne n'était constatée dans le groupe drilling ovarien.

Prise en charge de la patiente

Madame Y a pu bénéficier d'une cœlioscopie bilan (pelvis et trompes normales) et d'un drilling ovarien bilatéral début novembre.

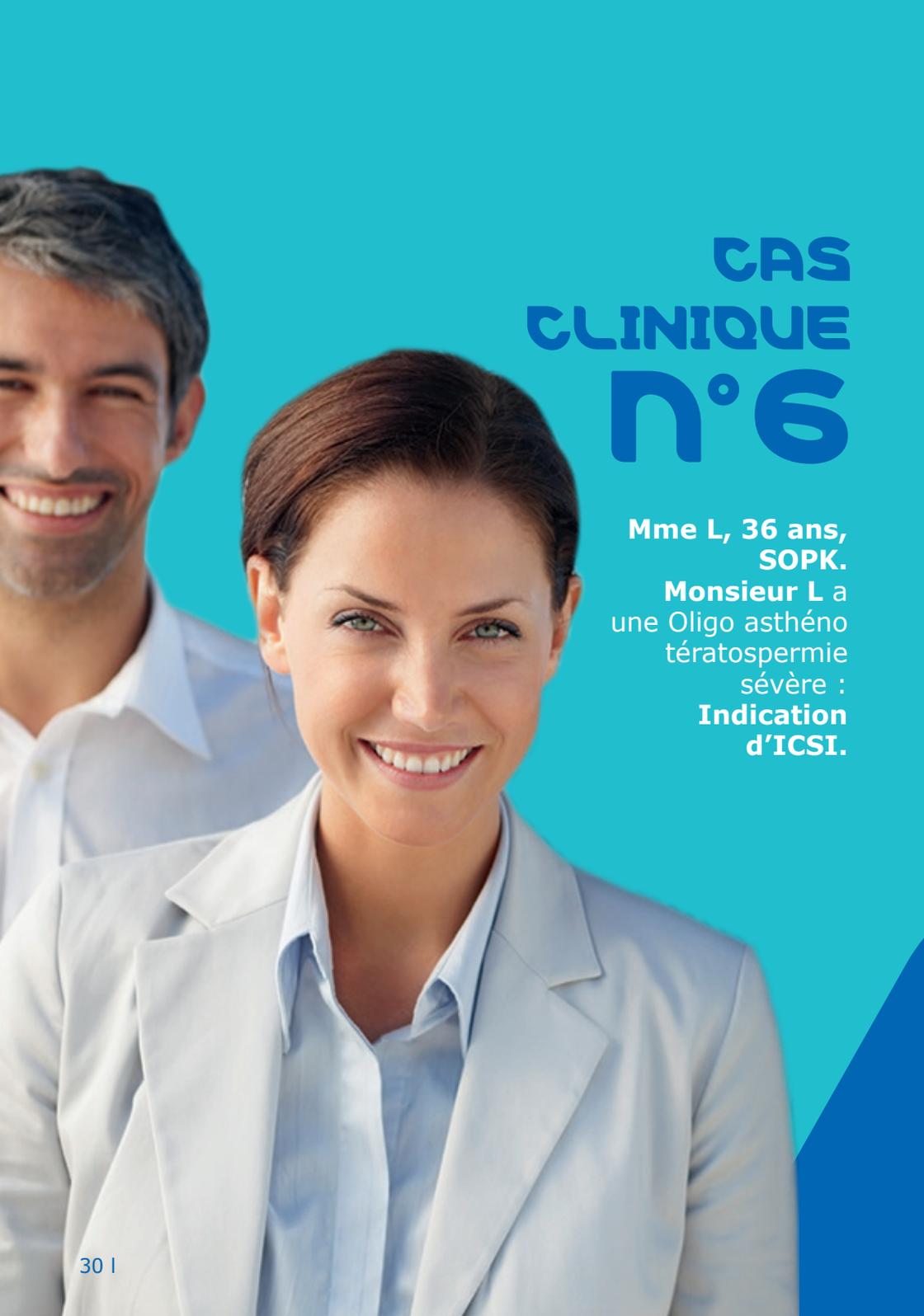
Un dosage de progestérone pratiqué à J25 du cycle suivant était à 12 ng/ml.

Elle présente une grossesse unique évolutive à l'échographie de 8SA à son retour de la saison hivernale.



À retenir

- Le drilling ovarien est à considérer comme traitement de deuxième intention après échec au citrate de clomifène ou de première intention si un monitoring de l'ovulation s'avère difficile.
- L'indication doit être bien posée.
- La procédure doit être réalisée par un chirurgien entraîné et averti.



CAS CLINIQUE n°6

**Mme L, 36 ans,
SOPK.**

**Monsieur L a
une Oligo asthéo
tératospermie
sévère :**

**Indication
d'ICSI.**



Eléments cliniques

Spanioménorrhée I
Acétate de Cyproterone /
estrogènes de 16 à 30 ans pour
hyperandrogénie
IMC : 29 kg/m², CFA 45



Bilan hormonal

FSH : 8,3 UI/L
LH : 7,9 UI/L
Testostérone : 0,5 ng/ml
Prolactine : 15 ng/ml,
17 OHP : 0,6 ng/ml
AMH : 4,8 ng/ml



Quels éléments sont à considérer pour le choix du protocole de stimulation ?



Quel prétraitement ?



Comment gérer le risque d'hyperstimulation ?

Quels éléments sont à considérer pour le choix du protocole de stimulation ?

Le protocole antagoniste est le protocole de référence chez les patientes SOPK. La diminution du risque d'hyperstimulation ovarienne sévère par rapport à un protocole long classique a été clairement démontrée⁽⁷⁵⁾.

Un des avantages majeurs du protocole antagoniste dans cette indication réside dans la possibilité de déclencher l'ovulation par un agoniste du GnRH et ainsi de minimiser le risque d'hyperstimulation⁽⁷⁶⁾. Les diminutions des taux d'implantations suite à ce type de déclenchement sont actuellement jugulées par l'optimisation du soutien lutéal adapté et surtout par le recours à un cycle de 100 % de congélation embryonnaire (freeze all).

Quel prétraitement ?

L'objectif premier du prétraitement est la programmation de la tentative aussi bien pour la patiente que pour le centre. On peut envisager de déclencher les règles simplement par l'administration de Dydrogestérone chez les patientes anovulatoires. En cas de suspicion d'ovulations anarchiques, il peut être prudent de faire un dosage de Progesterone avant.

La programmation par pilule oestroprogestative n'a pas montré de bénéfice chez les patientes SOPK prises en charge en protocole antagoniste en FIV/ICSI⁽⁷⁷⁾.

Choix de la dose de gonadotrophines

La dose de départ est fonction :

- Du type de cycle (longueur, ovulatoire ou non)
- Du poids de la patiente

- De l'âge de la patiente
 - Du CFA et/ou du taux d'AMH
- Chez les patientes en surpoids, les besoins en FSH sont souvent augmentés. Une fois la dose seuil atteinte, la réponse peut être difficile à contrôler et le risque d'HSO est majeur.

Chez toute patiente SOPK, le monitoring doit être attentif et répété et il faut savoir attendre avant d'augmenter la dose de FSH. En effet, la marge entre les doses insuffisantes et celles d'un recrutement folliculaire excessif est très étroite.

En pratique, il est recommandé de prévenir les patientes, dès la programmation, que le risque de ne pas aller jusqu'au transfert est non négligeable.

Comment gérer le risque d'hyperstimulation ?

Le moyen le plus efficace de limiter ce risque en cas d'hyper-réponse est le déclenchement par un agoniste du GnRH (à condition d'être en protocole antagoniste) avec congélation de toute la cohorte embryonnaire ou ovocytaire. D'autres stratégies peuvent être également mises en place pour diminuer ce risque dont le coasting, l'administration d'agonistes dopaminergiques et un traitement par metformine.

Déclenchement par agoniste du GnRH : à quoi penser ?

[Existe-t-il un risque d'échec de déclenchement par agoniste ?](#)

Le déclenchement par agoniste en protocole antagoniste diminue de manière importante le risque d'hyperstimulation en FIV. Ce type de déclenchement peut être employé également chez les patientes SOPK : un article de 2015⁽⁷⁸⁾ a démontré que le profil de sécrétion de LH, le

nombre d'ovocytes, les taux de fécondation et d'implantation ne sont pas différents entre le groupe d'hyper-répondeuses SOPK et non SOPK. Cependant, même dans le groupe de patientes SOPK, il faut se méfier des patientes avec une LH très basse au déclenchement ($<0,5$ UI/L) car elles représentent un groupe à risque de non déclenchement efficace par agoniste seul. A fortiori, si elles avaient une contraception oestroprogestative au long cours au préalable⁽⁷⁹⁾ ou qu'il s'agit de patientes minces avec profil anovulatoire mixte (cf cas clinique Mme T), il paraît prudent de mesurer systématiquement la LH plasmatique 8-12h après le déclenchement. Les concentrations de LH et de progestérone dépendent du délai entre l'administration de l'agoniste et le dosage ainsi que de l'IMC. Aucune valeur seuil n'a pu être définie à ce jour. Si les dosages sont franchement bas (LH <15 UI/l et Progestérone <3 ng/ml), certains auteurs recommandent un nouveau déclenchement par HCG (si le risque d'hyperstimulation ovarienne le permet)⁽⁸⁰⁾.

Quelle dose administrer ?

En cas de surpoids, du fait de l'épaississement du tissu sous-cutané, le déclenchement par agoniste du GnRH pourrait être moins efficace et il paraît prudent de doubler la dose. Cependant, ceci n'a pas été confirmé à ce jour⁽⁸¹⁾.

Quel est le risque d'HSO résiduel ?

Malheureusement, le déclenchement par agoniste suivi de 100 % de congélation n'annule pas complètement le risque et plusieurs cas d'HSO sévères malgré cette procédure ont été décrits⁽⁸²⁾. En pratique, il faut aussi penser aux rapports protégés avant et après la ponction pour éviter tout risque de grossesse spontanée.

Autres traitements préventifs de l'HSO

Le traitement prophylactique par agoniste dopaminergique

a sa place dans la prévention des hyperstimulations ovariennes⁽⁸³⁾ : la Cabergoline par son action inhibitrice du VEGF (Vascular Endothelial Growth factor) peut être utilisée pour diminuer globalement l'incidence de l'HSO sans diminuer le taux de grossesses⁽⁸⁴⁾. Cependant, son efficacité pour réduire le risque d'HSO sévère n'a pas été démontré⁽⁸⁵⁾.

Une étude de 2013⁽⁸⁶⁾ chez 41 patientes SOPK à risque d'HSO a montré que cette molécule a un effet sur le micro-environnement folliculaire. Les concentrations folliculaires en HGF (Hépatocyte Growth Factor), IGF1, AMH et inhibine B étaient significativement diminuées et par là même contribuent à la diminution du risque d'HSO et une éventuelle amélioration de la qualité ovocytaire. Ces données doivent cependant être confirmées sur des échantillons plus grands.

La poursuite du traitement par antagonistes,

pendant quelques jours après la ponction afin de provoquer une atésie plus rapide des corps jaunes résiduels, semble intéressante⁽⁸⁷⁾. Un transfert frais n'est bien sûr pas envisageable dans ce cas.

La dernière étude Cochrane de 2014⁽⁸⁸⁾ sur la metformine

avant et pendant la FIV chez les patientes SOPK conclue à une diminution significative du risque d'HSO. Il existe également une augmentation des grossesses cliniques mais cette différence n'est pas confirmée en terme de naissances vivantes⁽⁸⁹⁾. Cependant, il est à noter que 8 des 9 études retenues étaient en protocole long.

Le débat sur l'intérêt de la metformine dans le cadre des SOPK n'est pas clos et nous rappelons que toute prescription en France dans ce cadre est hors AMM.

Le seul moyen de prévenir tout risque d'hyperstimulation sévère reste de sursoir au déclenchement, de poursuivre éventuellement les antagonistes pendant quelques jours, d'annuler le cycle et de recommencer avec des dosages de gonadotrophines plus adaptés.

Que penser du freeze all chez les patientes SOPK ?

Un article récent⁽⁹⁰⁾ porte sur une étude multicentrique incluant 1508 femmes SOPK bénéficiant d'un premier cycle de FIV. Ont été comparés les résultats suite au premier transfert à J3 soit en frais soit après congélation/décongélation embryonnaire. Le taux de naissances après transfert d'embryons congelés était supérieur à celui obtenu après transfert frais (49,3 % vs 42 % p=0,004) et les HSO moindre (1,3 vs 7,1 % p<0,001). Le taux de fausses couches étaient moindres (22 % vs 32,7 % p<0,001) mais il y avait plus de cas de pré-éclampsie (4,4 % vs 1,4 % p=0,009) pour les grossesses obtenues après décongélation embryonnaire.

Quelles conséquences du SOPK sur la qualité ovocytaire ? Sur la qualité embryonnaire ?

Quelles sont les chances de succès ?

Il est acquis que les taux d'annulations pour risque d'HSO, les échecs de fécondation et les tentatives sans transfert embryonnaire sont plus élevés⁽⁹¹⁾ chez les patientes SOPK.

Initialement, on pensait que les

résultats chez les patientes SOPK en FIV étaient moins bons du fait d'une altération de la qualité ovocytaire et embryonnaire et/ou d'une altération de la réceptivité endométriale. Cependant, les données de la littérature récente ne vont pas dans ce sens.

La méta analyse de 2006⁽⁹²⁾ concluait à une augmentation des annulations de cycles (12,8 % vs 4,1 %), un allongement de la durée de stimulation de 1,2 jours, l'obtention de 2,9 ovocytes supplémentaires en moyenne, un nombre d'embryons équivalents mais des taux de grossesses et d'accouchements similaires entre SOPK (793 cycles) et population contrôle (1116 cycles). De nombreuses études vont certes dans le sens d'une diminution du taux de fécondation mais ceci est compensé par un nombre d'ovocytes ponctionnés plus important⁽⁵⁸⁾. Certains auteurs soulignent même un facteur pronostic meilleur en termes de naissances dans le groupe SOPK⁽⁹³⁾ ainsi qu'un moindre effet de l'âge sur les chances de succès dans la population SOPK⁽⁹⁴⁾.

Qu'en est-il de la MIV ?

La place de la MIV dans cette indication est réduite depuis que le risque d'HSO peut être maîtrisé avec un protocole antagoniste et un déclenchement avec un agoniste du GnRH. Par ailleurs, les résultats avec cette technique en termes de naissances vivantes ont toujours été décevants⁽⁹⁵⁾.

Faut-il préconiser les Myo-inositols à la place de l'acide folique ?

Les inositols, appartenant au groupe des vitamines B ne sont pas considérés comme médicaments et ne posent (en dehors de leur coût)

pas de problème de prescription. L'action de ces molécules plus ciblée au niveau ovarien semble prometteuse. Les premières publications en FIV semblent intéressantes⁽⁹⁶⁾ avec tendance à une amélioration de la qualité ovocytaire et embryonnaire⁽⁹⁷⁾ avec le myo-inositol. Cependant, des études comparatives randomisées à large effectif sont nécessaires pour confirmer ces tendances et surtout évaluer l'impact au niveau des taux d'implantation et de grossesses.

Penser systématiquement à aborder une vitrification ovocytaire avec la patiente

A l'ère de la vitrification ovocytaire il paraît judicieux de définir avec le couple combien d'ovocytes seront mis en fécondation dans le but d'obtenir des embryons pour transfert frais ou pour décongélation ultérieure. En cas de grandes cohortes les ovocytes surnuméraires pourraient être vitrifiés afin de mieux gérer l'avenir reproductif de la patiente notamment en cas de séparation du couple ou en vue de don ultérieur.

Prise en charge de la patiente

Madame L a été stimulée avec un protocole antagoniste après induction des règles par dydroprogestérone, rhFSH 150 UI/J puis 200 UI/jour. Le déclenchement par triptoreline 0,1 mg (2 ampoules en SC) a permis l'obtention de 25 ovocytes dont 17 en métaphase II. 10 ont été injectés avec obtention de 5 embryons dont 2 ont évolué au stade blastocyste. Les 7 ovocytes supplémentaires ont été vitrifiés. Pour prévenir le risque d'HSO, Madame L a été mise sous Cabergoline ½ comprimé au coucher pendant 5 jours à partir du déclenchement et il n'a pas été envisagé un transfert frais. Les 2 blastocystes ont été vitrifiés.

M^{me} L a fait une HSO peu sévère rapidement résolutive. Un transfert embryonnaire d'un embryon après décongélation sous traitement substitutif a permis l'obtention de la grossesse sur le cycle suivant.



À retenir : Message OPK & FIV

- Un risque augmenté d'hyperstimulation ovarienne et une annulation du cycle peuvent survenir. Néanmoins, le pronostic reste bon en termes de taux de grossesses.
- Le protocole antagoniste est le protocole de référence chez la patiente SOPK.
- Le déclenchement par agoniste du GnRH et la vitrification de toute la cohorte ovocytaire ou embryonnaire ouvrent un nouveau champ de prise en charge.

CONCLUSION

La prise en charge de patientes porteuses du syndrome des ovaires polykystiques fait partie du quotidien de tout médecin de la reproduction.

Une prise en charge optimisée ne peut se faire qu'avec patience aussi bien du côté du soignant que de la patiente. Il faut en effet savoir prendre du temps pour :

- Poser le diagnostic en ayant éliminé tous les diagnostics différentiels
- Analyser le terrain nutritionnel et métabolique afin de l'optimiser pour minimiser les risques d'échecs de stimulation et améliorer le pronostic obstétrical
- Mettre en balance les différentes stratégies d'induction de l'ovulation
- Ne pas relâcher la surveillance au moment de la stimulation, savoir annuler les cycles pour mieux recommencer avec plus de chances et moins de risques

Enfin, savoir prendre son temps pour rassurer sans cesse les femmes SOPK sur le fait que même si elles mettent souvent plus de temps pour devenir maman, leur « lifetime fertility » n'est pas diminué⁽⁹⁸⁾ et qu'il semble même que leur fertilité soit mieux préservée avec l'âge que pour les femmes normo-ovulantes⁽⁹⁴⁾.

bibliographie

1. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : 4565-92.
2. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A et al; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014 ; 171:1-29
3. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol (Paris)* 2010 ; 71 : 8-13.
4. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar24;352(12):1223-36
5. 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.
6. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, Duhamel A, Catteau-Jonard S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011 Nov;26(11):3123-9
7. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N, Haider E, Pierson RA, Chizen DR. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod.* 2013 May;28(5):1361-8
8. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayarathne CN, Stener-Victorin E, Fauser BC, Norman RJ, Teede H. 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 Nov;22(6):687-708
9. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016 Jul;106(1):6-15
10. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):240-5
11. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3332-40
12. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Malter HE, Grazi RV, Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jul;211(1):59
13. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artensio A, Volpe A. Serum anti-müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril.* 2006 May;85(5):1547-9.
14. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014 Jan-Feb;20(1):124-40
15. Torre A., Fernandez H.J. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2007 36 :423-46.
16. Badawy A., Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* 2011 , 3 :25-35.
17. Collège national des gynécologues et obstétriciens français (2010). Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 39 :S1-S342
18. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 20 : 177-91.
19. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010; 71:2-7.
20. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, Stewart PM, Tomlinson JW, Arlt W. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):1027-36
21. Young J, Tardy V, de la Perrière AB, Bachelot A, Morel Y; French Society of Endocrinology. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010 Feb;71(1):14-8
22. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Galmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1182-90
23. Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y, Dulon J, Charbit B, Touraine P; CAHLH study group. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2012 Oct;167(4):499-505
24. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohrer V, Dewailly D, Marcondes JA, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bacheega TA, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3451-6
25. Lear SA, James PT, Ko GT, Kumanyika S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Jan;64(1):42-61
26. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. 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.
27. Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutiérrez G, Moran C, Sánchez-Serrano AP, Higareda-Sánchez R, de la Jara-Díaz JF. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016 Jul 22;6(7)
28. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012 ; 33:981-1030.
29. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015 Sep;21(5):575-92
30. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2. *Endocr Pract.* 2015 Dec;21(12):1415-26
31. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995 Oct;10(10):2705-12

32. Guzik DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril*. 1994 Apr;61(4):598-604
33. Lim SS, Clifton PM, Noakes M, Norman RJ. Obesity management in women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond)*. 2007 Jan;3(1):73-86
34. Legro RS, Dodson WC, Kinselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Allison KC, Sarwer DB, Diamond MP, Schaff WD, Casson PR, Christman GM, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Zhang H, Eisenberg E, Coutifaris C, Dokras A. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7)
35. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, Ibarra Gasparini D, Ciampaglia W, Cognigni GE, Pagotto U. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jan;164(1):53-60
36. HAS. Haute autorité de santé Surpoids et obésité de l'adulte: prise en charge chirurgicale chez l'adulte. www.has-sante.fr 2009
37. Gosman GG, King WC, Schroppe B, Steffen KJ, Strain GW, Courcoulas AP et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril* 2010;94:1426-31
38. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015 Sep-Oct;21(5):560-74
39. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1)
40. Huang X, Wang P, Tai R, Lv F, Li Y, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Jul 23
41. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 18;11
42. Artini PG, Di Bernardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, CelaV. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr;29(4):375-9
43. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod*. 2001 Oct;16(10):2198-205
44. Wang JG, Lobo RA. The complex relationship between hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1394-7
45. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, Lefebvre-Maunoury C, Pigny P, Duhamel A, Dewailly D. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):4236-43
46. Carmina E, Fruzzetti F, Lobo RA. Increased anti-Müllerian hormone levels and ovarian size in a subgroup of women with functional hypothalamic amenorrhea: further identification of the link between polycystic ovary syndrome and functional hypothalamic amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):714
47. Shoham Z, Conway GS, Patel A, Jacobs HS. Polycystic ovaries in patients with hypogonadotropic hypogonadism: similarity of ovarian response to gonadotropin stimulation in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1992 Jul;58(1):37-4
48. Schachter M, Balen AH, Patel A, Jacobs HS. Hypogonadotropic patients with ultrasonographically detected polycystic ovaries: endocrine response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Gynecol Endocrinol*. 1996 Oct;10(5):327-35
49. Dubourdieu S, Fréour T, Dessolle L, Barrière P. Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013
50. Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian morphology. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Dec;32(12):999-1004
51. Homburg R. Clomiphène citrate – end of era? A mini review. *Hum Reprod* 2005, 20(8): 2043-51
52. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayarathne CN, Stener-Victorin E, Fauser BC, Norman RJ, Teede H. 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 Nov;22(6):687-708. Review.
53. Agarwal SK1, Buyalos RP. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotropin-induced versus spontaneous ovulation. *Hum Reprod*. 1995 Feb;10(2):328-31.
54. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2004 Jan;8(1):115-8.
55. Hugues JN, Cédric-Durmerin I, Howles CM; FSH OI Study Group., Amram M, Angelini A, Balen A, Barbereau D, Birkhauser M, Boujenah A, De Leo V, De Placido G, Dessolle S, Favrin S, Ferrazi E, Gay C, Germond M, Hedon B, Hocke C, Jolly C, Lamarca-Roth E, Lanzone A, Marchand F, Marcolin G, Mascaretti G, Moreau L, Massobrio M, Nappi C, Pardi G, Pennehouat G, Porcu E, Seibert M, Selvaggi L, Thiers D, Venturini P. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study. *Hum Reprod*. 2006 Nov;21(11):2817-22.
56. Hugues JN, Cédric-Durmerin I. Les protocoles « step ». *Medicine de la reproduction* 2005 ; 7 : 175-82.
57. AFSAPS. Les médicaments inducteurs de l'ovulation: les gonadotrophines. *Recommandation de la bonne pratique*. Avril 2007.
58. The Thessaloniki ESHRE/ASRM Sponsored Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. 2008 *Fertil Steril* 89; 3: 505-22
59. Veltman-Verhulst SM1, Fauser BC, Eijkemans MJ. High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):761-768.e1. doi: 10.1016
60. Amer SA, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod* 2004; 19(8):1719-24
61. Ott J, Wirth S, Nouri K, Kurz C, Mayerhofer K, Huber JC, Tempfer CB. Luteinizing hormone and androstenedione are independent predictors of ovulation after laparoscopic ovarian drilling: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7: 153
62. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD001122.. Review.Farquhar
63. Abu Hashim H, Al-Inany H, De Vos M, Tournaye H. Three decades after Gjønnæss's laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS: what do we know? An evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(2) 409-22
64. Fernandez H, Morin Surroca M, Torre A, Faivre E, Deffieux X, Gervaise A. Extrait de mises à jour en gynécologie médicale, Volume 2010, trente quatrièmes journées nationales Paris 2010, Le drilling ovarien dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques.
65. Zakhera MS, Kamal MM, Hamed HO., Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Efficacy of adjusted thermal dose based on ovarian volume. *Fertil Steril* 2011; 95(3) 1115-8

66. Zhu W, Fu Z, Chen X, Li X, Tang Z, Zhou Y, Geng Q. Transvaginal ultrasound-guided ovarian interstitial laser treatment in anovulatory women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial on the effect of laser dose used on the outcome. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):268-75
67. Fernandez H, Alby JD., Gervaise H, Tayrac R, Frydman R. Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycysticovary syndrome: a new minimallyinvasive surgery. *Fertil Steril* 2001;75(3):607-11.
68. Pouly JL, Krief M, Rabischong B, Brugnon F, Gremeau AS, Dejou L, Fabre N, Mage G, Canis M, Folini X.Ovarian drilling by fertiloscopy: feasibility, results and predictive values]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013 Apr;41(4):235-41
69. Zahiri SZ, Shariami SH, Tahersima Z, Salamati F. Comparison between unilateral and bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistance polycystic ovary syndrome patients: a randomized clinical trial of efficacy. *Int J Fertility and Sterility*,2015, vol 9, n°1, 9-16
70. Sunj M, Canic T, Baldani DP, Tandara M, Jeronic A., Palada I. . Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome ? *Hum Reprod* 2013, vol n°28; 9: 2417-24
71. Kaur M, Praneesh G, Mittal M et al. Outcome of laparoscopic ovarian drilling in patients of clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome in a tertiary care center. *Int J Infetil Fetal Med* 2013;4: 39-44.
72. Bayram N, van Wely M, Kaajik EM, Bossuyt PM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328 :192
73. Mitra S., Nayak PK, Agrawal S. .Laparoscopic ovarian drilling : an alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sc Biol Med* 2015;6:40-8
74. Nahuis MJ, Kose N, Bayram N, van Dessel HJ, Braat DD, Hamilton CJ, Hompes PG, Bossuyt PM, Mol BW, van der Veen F, van Wely M.. Long-term outcomes in women with polycystic ovary syndrome initially randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotrophins. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1899-904.
75. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T, Prætorius L, Zedeler A, Nilas L, Pinborg A.Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2016 Jun;31(6):1253-64
76. Manzaneros MA, Gómez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER.. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonist in *in vitro* fertilization patients with polycystic ovaries does not cause ovarian hyperstimulation syndrome despite very high estradiol levels. *Fertil Steril*. 2010 Mar 1;93(4):1215-9
77. Ozmen B, Sükür YE, Seval MM, Ateş C, Atabeoğlu CS, Sönmezmer M, Berker B. Dual suppression with oral contraceptive pills in GnRH antagonist cycles for patients with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Dec;183:137-40
78. O'Neill KE, Senapati S, Dokras A. Use of gonadotropin releasing hormone agonist trigger during *in vitro* fertilization is associated with similar endocrine profiles and oocyte measures in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2015; 103(1) 264-269
79. Meyer L, Murphy LA, Gumer A, Reichman DE, Rosenwaks Z, Cholst IN. Risk factors for a suboptimal response to gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during *in vitro* fertilization cycles.Meyer L, Murphy. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):637-42
80. Chang FE, Beaff SA, Cox JM, Richter KS, DeChemey AH, Levy MJ. Assessing the adequacy of gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide to trigger oocyte maturation and management of inadequate response. *Fertil Steril* 2016 Oct; 106(5): 1093-1100
81. Kummer NE, Feinn RS, Griffin DW, Nulsen JC, Benadiva CA, Engmann LL. Predicting successful induction of oocyte maturation after gonadotropin- releasing hormone agonist (GnRH_a) trigger. *Hum. Reprod* 2013, 28(1) :152-9.
82. Gurbuz AS, Gode F, Ozcimen N, Isik AZ. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: a report of three cases. *Reprod Biomed Online*. 2014 Nov;29(5):541-4.
83. Tang H, Mourad S, Zhai SD, Hart RJ. Dopamine agonist for preventing ovarian hyper stimulation. *Cochrane Database* 2016, issue 11
84. Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, Jine LT, Nagy P, Abdelmassih R. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2008 Dec;17(6):751-5
85. Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, van der Veen F. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 Sep-Oct;16(5):459-66.
86. Guvendag Guven ES1, Dilbaz S, Duraker R, Mentese A, Cinar O, Ozdegiemenci O. The effect of cabergoline on follicular microenvironment profile in patients with high risk of OHSS. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Aug;29(8):749-53
87. Rollene NLI, Amols MH, Hudson SB, Coddington CC. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: a case series. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1169.e15-7.
88. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 18;(11)
89. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Marjoribanks J, Macedo CR. Metformin treatment before and during *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):542-4.
90. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, Yang J, Liu J, Wei D, Weng N, Tian L, Hao C, Yang D, Zhou F, Shi J, Xu Y, Li J, Yan J, Qin Y, Zhao H, Zhang H, Legro RS. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in Polycystic Ovary Syndrome. *N Eng J Med* 2016, 375(6): 523-33
91. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. High incidence of embryo transfer cancellations in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1995; 10: 1962-1966
92. vHeijnen EM1, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC.. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb;12(1):13-21
93. Holte J., Brodin T., Berglund L., Hadziomanovic N., Olovsson M., Bergh T. Antral follicular counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. *Fertil Steril* 2011;96(3):594
94. Mellembakken JR1, Berga SL, Kilien M, Tanbo TG, Abyholm T, Fedorcsak P. Sustained fertility from 22 to 41 years of age in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2011 Sep;26(9):2499-504.
95. de Ziegler D1, Streuli I, Gayet V, Frydman N, Bajouh O, Chapron C.Retrieving oocytes from small non-stimulated follicles in polycystic ovary syndrome (PCOS): *in vitro* maturation (IVM) is not indicated in the new GnRH antagonist. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):290-3
96. Garg D, Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1979654.
97. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 May;15(5):509-14.
98. Koivunen R, Pouta A, Franks S, Martikainen H, Sovio U, Hartikainen AL, McCarthy MI, Ruokonen A, Bloigu A, Järvelin MR, Morin-Papunen L; Fecondability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2134-9.

Merck

www.merck.fr



Information médicale/Pharmacovigilance :

0 800 888 024 (Service & appel gratuits)

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Merck Serono s.a.s.

37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon