# Université de Poitiers
# Faculté de Médecine et Pharmacie

**ANNEE 2013** **Thèse n°**

## THESE
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**
## (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le jeudi 19 décembre 2013 à Poitiers
**par Elie Capéra**

**Le drilling ovarien : à propos d'une étude au centre hospitalier de Saintonge**

**COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Fabrice Pierre

**Membres** : Monsieur le Professeur Xavier Fritel

Madame le Professeur Marie-Christine Pérault

Madame le Docteur Titia N'Diaye

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Dominique Cambon

**UNIVERSITE DE POITIERS**

# *Faculté de Médecine et de Pharmacie*

*Le Doyen,*

Année universitaire 2012 - 2013

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

***Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers***

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. . CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation **(détachement)**
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique **(surnombre)**
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie **(surnombre)**
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neuroc

***Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers***

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

***Professeur des universités de médecine générale***

GOMES DA CUNHA José

***Professeur associé des disciplines médicales***

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

***Maîtres de Conférences associés de Médecine générale***

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

***Professeur certifié d'Anglais***

DEBAIL Didier

***Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine***

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

***Professeurs émérites***

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

***Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires***

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOTCatherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Fabrice Pierre,

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Dominique Cambon,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail. Pour votre accueil, votre disponibilité, votre gentillesse et votre optimisme, soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le professeur Xavier Fritel,

Vous me faites l'honneur d'accepter le rôle de juge. Je vous en remercie et vous exprime toute ma considération.

A Madame le Professeur Marie-Christine Pérault,

Vous me faites l'honneur d'accepter le rôle de juge. Je vous remercie de votre présence et de l'intérêt que vous portez à ce sujet.

A Madame le Docteur Titia N'Diaye,

Vous me faites l'honneur d'accepter le rôle de juge. Soyez assurée de ma plus sincère gratitude.

A Astrid de Hauteclocque, interne de biostatistique,

Merci d’avoir accepté de réaliser l’analyse comparative.

Aux « immortels » : Aude, Arnaud, Jean et Dominique,

Merci de m’avoir spontanément accordé votre temps et vos conseils.

Aux secrétaires du service de gynécologie de Saintes, et tout particulièrement à Véronique.

A tous les soignants qui m’ont fait partager leur expérience, et surtout, au Dr Mercedes De Lustrac, au Dr Marie-Claude Boyer, au Dr Bruno Grossin, au Dr Binder et au Dr Baron.

A Maylis et Jacques, mes parents, pour leur soutien et leur amour inconditionnel.

A Aude, ma sœur pour sa joie et sa bienveillance.

A Floris, mon frère, pour son écoute et sa gentillesse.

A Jean, Anatole, Octave, Aristide et Mahira.

Aux amis d'Angoulème, Céline, Julien, Elodie, Olivier, Gordon, Fred et Thomas (merci de m'avoir devancé).

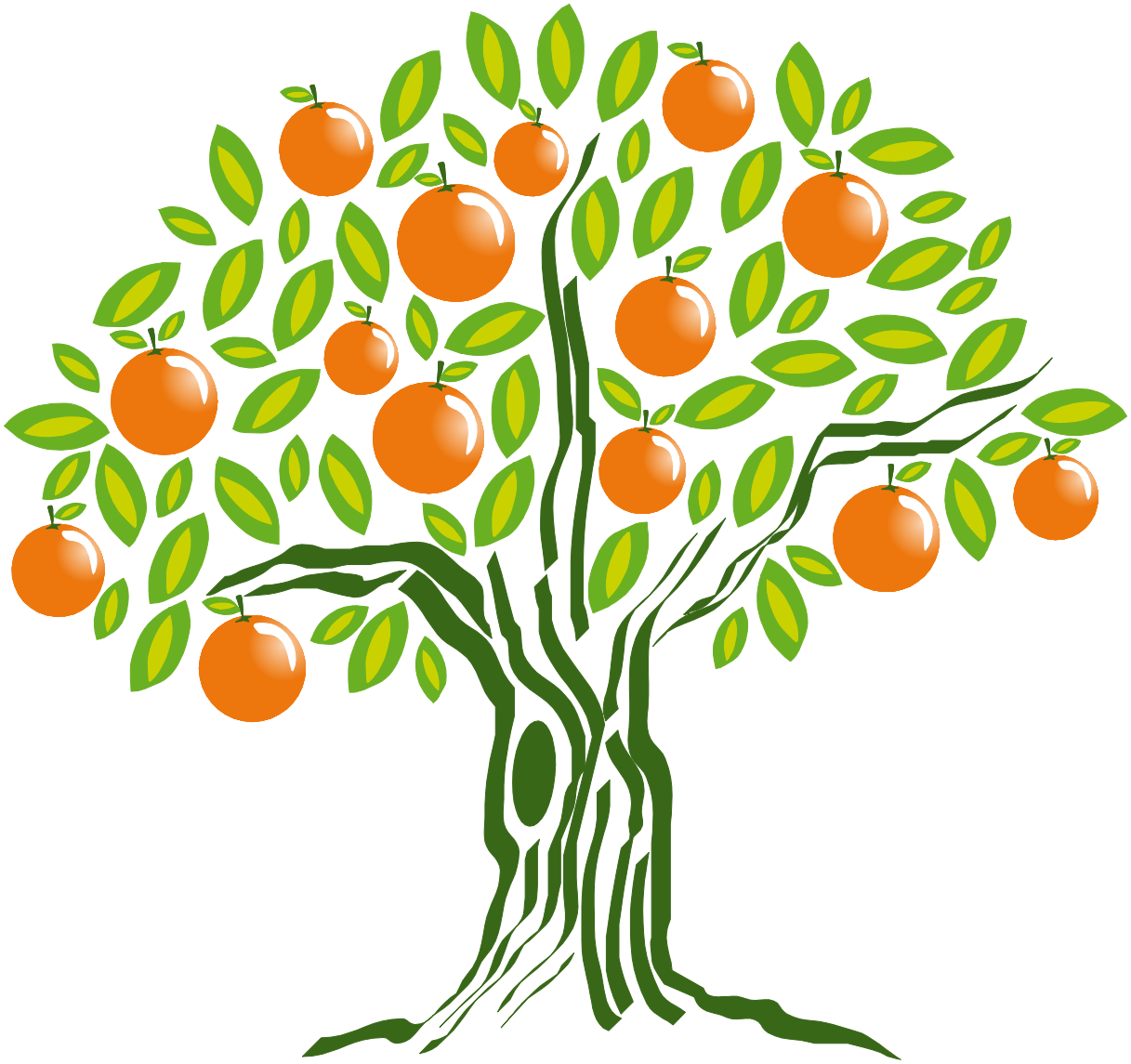
Aux amis de La Rochelle, Ferniche, Julie, Nasser, Jamilah, Pierre et Aurore (merci pour votre générosité et votre sens du partage).

Aux amis landais de souche ou d'adoption, pour avoir toujours été présents Jean, Géraldine, Romain, Célie, Rémi, Marion, Béné, Paul, Clément, Marie-Alix, Lucie et Jean-Baptiste.

Aux amis du château, pour leur accueil et leurs talents de rassembleurs, Maïté, Chaï, Coco et Bigorne.

Aux amis musiciens, pour leur passion communicative, Vincent, Victorien, Guillaume, Paul et Grégoire.

A Paco et son pouvoir de caléfaction pédestre.



# Table des matières


**Introduction** 11

**1 Le syndrome des ovaires polykystiques** 12

1.1 Définition 12

1.2 Critères diagnostiques 12

1.2.1 Oligo-ovulation ou anovulation chronique 12
1.2.2 Hyperandrogénie clinique 13
1.2.3 Hyperandrogénie biologique 15
1.2.4 Aspect échographique des ovaires polykystiques 15
1.2.5 L'hormone anti-müllérienne 16

1.3 Diagnostics différentiels 17

1.3.1 Hyperplasie congénitale des surrénales dite 17
1.3.2 Syndrome de Cushing 17
1.3.3 Tumeurs surrénaliennes androgéno-sécrétantes 17
1.3.4 Tumeurs ovariennes androgéno-sécrétantes 18
1.3.5 Hyperprolactinémie 18
1.3.6 Causes iatrogènes 18
1.3.7 Bilan biologique d'exclusion 18

1.4 Physiopathologie 19

1.4.1 L'hyperandrogénie 19
1.4.2 Trouble de la sécrétion des gonadotrophines 19
1.4.3 Insulino-résistance et hyperinsulinisme 20
1.4.4 Troubles de la folliculogenèse et dysovulation 22
1.4.4.1 Folliculogenèse normale 22
1.4.4.2 Excès folliculaire 23
1.4.4.3 La dysovulation 23

1.5 Causes et facteurs de risque 24

1.5.1 Génétique 24
1.5.2 Environnement 25

1.6 Risques et complications liés au SOPK 25

1.6.1 Infertilité 25
1.6.2 Obésité 26
1.6.3 Fausses couches spontanées 26
1.6.4 Risques obstétricaux 26
1.6.5 Risques métaboliques et cardiovasculaires 27
1.6.6 Risque de cancer 28
1.6.7 Impact sur la qualité de vie 28

1.7 Traitement du SOPK 29

1.7.1 Traitement des irrégularités menstruelles 29
1.7.2 Traitement de l'hirsutisme, de l'acné et de l'alopécie 29
1.7.2.1 La contraception orale 29
1.7.2.2 Les anti-androgènes 29
1.7.2.3 Autres traitements 30
1.7.3 Règles hygiéno-diététique et perte de poids 30
1.7.4 Traitement de l'infertilité 31
1.7.4.1 Le citrate de clomifène 31
1.7.4.2 La metformine 32
1.7.4.3 Les gonadotrophines 33

**2 Le drilling ovarien 34**

2.1 Historique de la technique chirurgicale 34

2.2 Le drilling ovarien par fertiloscopie 35

2.2.1 Technique décrite par Watrelot et Gordts 36
2.2.2 Avantages de la fertiloscopie 38

2.3 Mode d'action du drilling ovarien 38

2.4 Efficacité du drilling ovarien 39

**3 Etude 40**

3.1 Objectif 40

3.2 Matériel et Méthodes 40

3.2.1 Population étudiée 40
3.2.2 Technique chirurgicale 41
3.2.3 Variables étudiées et analyse statistique 41

3.3 Résultats 42

3.3.1 Caractéristiques de la population féminine 42
3.3.1.1 Âge 42
3.3.1.2 Critères diagnostiques du SOPK 42
3.3.1.3 Indice de masse corporelle 43
3.3.1.4 Tabagisme 43
3.3.1.5 Statut de l'infertilité 43
3.3.1.6 Temps d'infertilité 43
3.3.1.7 Antécédents pouvant influencer la fertilité 44
3.3.2 Fertilité des conjoints par spermogramme 44
3.3.3 Le drilling ovarien : technique chirurgicale 45
3.3.4 Le drilling ovarien : gestes associés et morbidité 45
3.3.5 Place du drilling ovarien 46
3.3.6 Efficacité du drilling ovarien 48
3.3.7 Facteurs prédictifs de succès 50

**4 Discussion** **51**

4.1 Efficacité 51

4.1.1 Taux de grossesse 51
4.1.2 Taux de fausse couche et de grossesse multiple 52
4.1.3 Efficacité à long terme 52
4.1.4 Drilling unilatéral ou bilatéral ? 54
4.1.5 Intérêt d'un deuxième drilling ? 55
4.1.6 Nombre de perforations 56
4.1.6.1 Influence sur l'efficacité du drilling 56
4.1.6.2 Complcations 57
4.1.7 Facteurs prédictifs de succès 58

4.2 Risques du drilling 58

4.2.1 Risques peropératoires 59
4.2.2 Formation d'adhérences péri-annexielles 59
4.2.3 Effets à long terme sur la réserve ovarienne 60

4.3 Place du drilling dans le traitement de l'infertilité liée au SOPK 60

4.3.1 Traitement de première intention ? 61
4.3.2 Traitement de deuxième intention ? 63
4.3.2.1 Avantages du drilling 64
4.3.2.2 Avantages des gonadotrophines 64

**Conclusion** **65**

**Bibliographie** **66**

**Résumé** **89**

**Serment** **90**

# Introduction

Le drilling ovarien (ou multiperforation ovarienne) est une technique chirurgicale qui vise à rétablir la fertilité chez des femmes dysovulantes atteintes par le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Son efficacité est connue depuis la première description du syndrome en 1935 [164], mais les risques opératoires encourus et l'émergence des traitements inducteurs de l'ovulation avaient rendu obsolète son utilisation. Depuis lors, l'avènement des chirurgies mini-invasives et le développement de nouvelles méthodes de perforation moins délétères ont entraîn un regain d'intérêt pour cette pratique.

Les différents traitements de l'infertilité liée au SOPK ont fait l'objet de recommandations consensuelles parues en 2008 [68]. Pourtant, la place actuelle de la chirurgie ovarienne dans la stratégie de prise en charge de ces patientes est encore débattue.

Cette étude propose de présenter l'efficacité du drilling ovarien en termes de survenue de grossesse au sein d'une série de patientes opérées au C.H. de Saintonge. Nous rechercherons ensuite d'éventuels facteurs prédictifs de succès de cette intervention. Enfin, à l'aide d'une revue de la littérature, nous discuterons nos résultats ainsi que la place de ce traitement chirurgical par rapport aux méthodes médicales.

# 1 Le syndrome des ovaires polykystiques

## 1.1 Définition

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la maladie endocrinienne la plus fréquente de la femme jeune. Elle atteint plus de 5 % des femmes en âge de procréer [81, 94] et représente la première cause d'infertilité par anovulation [33].

Décrit en 1935 par Stein et Leventhal, la définition de ce syndrome est encore sujette à controverse. Depuis le consensus de Rotterdam en 2003, le diagnostic est retenu chez les femmes présentant au moins deux des trois critères suivants, après avoir écarté les autres causes d'hyperandrogénie :

1. oligo-ovulation ou anovulation chronique ;
2. hyperandrogénie biologique et/ou clinique ;
3. ovaire polykystique à l'échographie (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires) et/ou volume ovarien >10 $cm^3$ [70].

## 1.2 Critères diagnostiques

### 1.2.1 Oligo-ovulation ou anovulation chronique

L'oligo-ovulation et l'anovulation se manifestent par des troubles du cycle menstruel d'installation précoce, proche de la ménarche, qui ont tendance à se régulariser à l'approche de la ménopause [47, 66] :

- la **spanioménorrhée** est définie par moins de huit épisodes de règles par an, ou par des cycles longs supérieurs à 35 jours.

- l'**aménorrhée secondaire** est l'absence de menstruations pendant plus de 3 mois, en dehors de la grossesse, chez une patiente antérieurement bien réglée [39]. Dans le SOPK, l'aménorrhée est rarement primaire [143].

Les irrégularités menstruelles touchent jusqu'à 70 % des femmes atteintes de SOPK [20, 53].

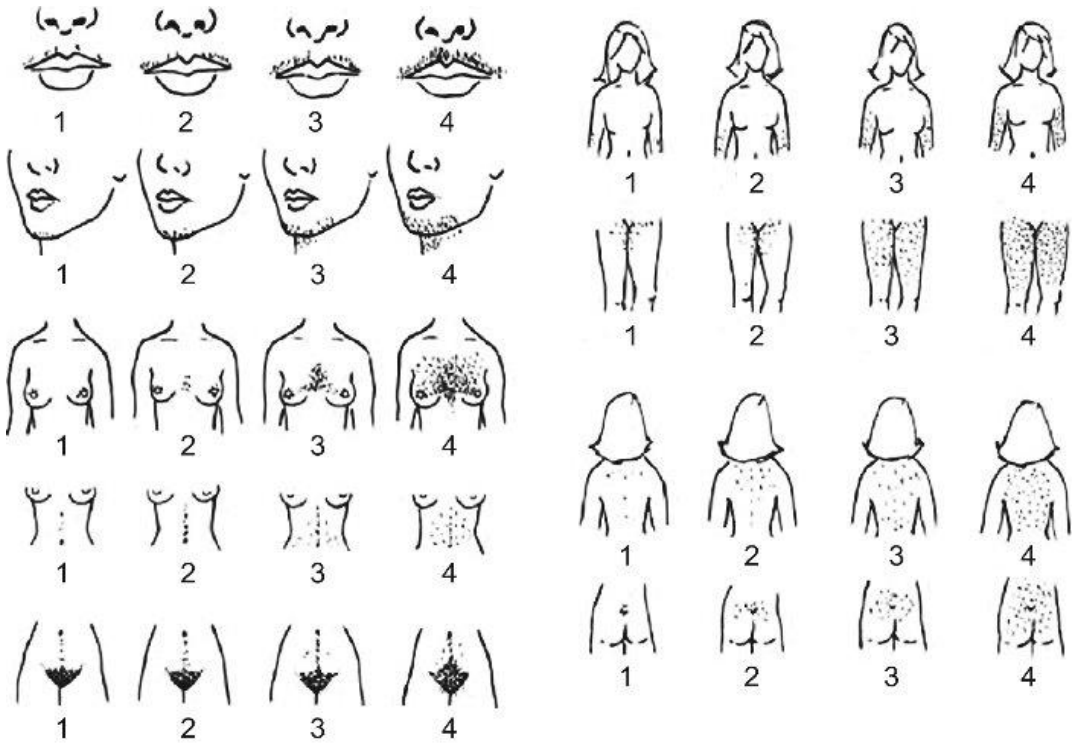
### 1.2.2 Hyperandrogénie clinique

L**'hirsutisme** est la principale manifestation clinique d'hyperandrogénie et est présent chez 60 % des sujets touchés par le SOPK [20, 35]. Néanmoins, il affecte rarement les patientes asiatiques et son degré de sévérité varie en fonction des ethnies [49].

Il est défini par une pilosité excessive dans des zones normalement glabres chez la femme, et peut être évalué par le score de Ferriman et Gallwey [79].

Le score modifié est constitué de 9 items, évalués subjectivement de 1 à 4 selon l'importance de la pilosité. Chaque item représente un territoire corporel : la lèvre supérieure, le menton, la poitrine, l'abdomen, la ligne blanche, les avant-bras, les cuisses, la partie haute et basse du dos (Cf. figure 1).

*Figure 1 : score de Ferriman et Gallwey*




Un score supérieur à 8 est considéré comme pathologique, mais il est possible que cette méthode semi-quantitative sous-évalue la prévalence de l'hyperandrogénie clinique dans le SOPK [49].

L’**acné** est une atteinte hormono-dépendante du follicule pilosébacé. Elle peut être de 2 types :

- rétentionnelle par augmentation de la production et de la rétention de sébum, qui se traduit cliniquement par des comédons et des microkystes ;
- inflammatoire par colonisation bactérienne, avec des papules et des pustules.

Elle est relativement fréquente chez la jeune femme, et souvent de type mixte. Pour être considérée comme un facteur d’hyperandrogénie, elle doit être inflammatoire, sévère, à topographie masculine et concerner au moins deux sites différents.

L’**alopécie androgénique** se situe au niveau du vertex et peut varier de l’aspect clairsemé à la calvitie complète. La présence de golfes frontaux est un signe de virilisation majeure et doit faire évoquer une autre étiologie, comme un syndrome de Cushing ou une tumeur productrice d’androgène. Une alopécie isolée peut aussi révéler une carence ferrique, des troubles psychologiques ou des causes auto-immunes.

L’acné et l’alopécie androgénique sont retrouvées plus fréquemment chez les femmes avec SOPK que dans la population générale, mais leur implication comme unique critère diagnostique d’hyperandrogénie dans la maladie est encore débattue [18].

### 1.2.3 Hyperandrogénie biologique

La testostérone totale et la *sex hormone binding globulin* (SHBG) sont les dosages sanguins les plus utilisés pour rechercher une hyperandrogénémie. Ils permettent de calculer le taux de **testostérone libre biodisponible** par la formule suivante : testostérone libre = testostérone totale/SHBG ×100.

C'est le marqueur le plus sensible de l'hyperandrogénie, plus fiable que les taux de Δ4-androstènedione et de déhydroépiandrosterone-sulfate (DHEA-S) [143].

Malheureusement, les dosages sanguins d'androgènes échouent à détecter l'hyperandrogénie biologique du SOPK dans 20 à 40 % des cas. Ceci pourrait être dû à des normes de laboratoire trop étendues [35].

Ainsi, les méthodes d'évaluation cliniques et biologiques de l'hyperandrogénie apparaissent peu sensibles. L'importance de ces faux-négatifs a conduit le consensus de Rotterdam à accepter l'absence possible d'hyperandrogénie dans le diagnostic du SOPK. L'amélioration des techniques de mesure pourra faire évoluer la définition de cette maladie.

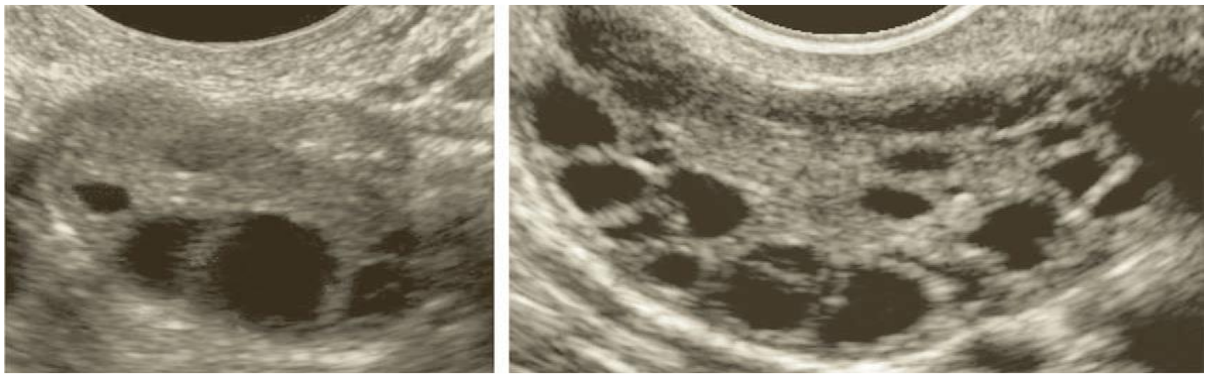
### 1.2.4 Aspect échographique des ovaires polykystiques (OPK)

La voie transvaginale et l'utilisation d'une sonde haute fréquence (≥ 6 MHz) sont les nouvelles références échographiques dans la recherche du SOPK. L'examen doit être fait pendant la phase folliculaire précoce (J3-J5), de fait la visualisation d'un seul follicule de taille ≥ 10 mm doit faire reporter la mesure au cycle suivant [22].

La présence d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre au sein d'un ovaire ou un volume ovarien augmenté supérieur à 10 ml suffit à en affirmer le caractère polykystique (cf. figure 2 p.16.) Le volume ovarien doit être calculé par la formule simplifiée du volume d'un ovoïde :

Volume = 0,5 × longueur × largeur × épaisseur [168].

*Figure 2 : aspect échographique d'un ovaire normal et d'un ovaire polykystique en phase folliculaire [143].*



La distribution des follicules en périphérie de l'ovaire ainsi que l'hypertrophie et l'hyperéchogénicité du stroma ovarien sont aussi des critères spécifiques des OPK [52] (fig. 2). Mais le consensus de Rotterdam ne les retient pas dans sa définition et considère que la mesure de volume ovarien est un bon substitut à la quantification du stroma [70].

Chez l'adolescente, l'échographie ne pourra être effectuée que par voie sus-pubienne, ce qui rend difficile l'évaluation de la maladie par le nombre de follicules antraux, spécialement chez les individus obèses. On pourra donc uniquement se référer au volume ovarien, qui semble être aussi approprié aux adultes qu'aux adolescentes en post-ménarche [30].

### 1.2.5 L'hormone anti-müllérienne (AMH)

Elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules en développement, et son taux sérique est étroitement lié au compte des petits follicules antraux. Certains auteurs observent une sensibilité et une spécificité élevée de l'AMH dans le diagnostic du SOPK. [51, 99, 104, 160, 149]. Son dosage pourrait donc être une aide précieuse en cas d'échographie difficile (patiente obèse, voie vaginale impossible), même s'il n'est pas encore remboursé par l'Assurance Maladie.

De fait, il est possible que le taux d'AMH soit retenu comme critère diagnostique dans un prochain consensus sur la définition du SOPK. [34].

## 1.3 Diagnostics différentiels

Pour établir le diagnostic de SOPK, il est important d'exclure des pathologies qui ont des présentations cliniques similaires, avec des irrégularités menstruelles et des signes majeurs de virilisation (raucité de la voie, alopécie majeure, hypertrophie du clitoris et des grandes lèvres) [157].

### 1.3.1 Hyperplasie congénitale des surrénales dite « non classique »

C'est une pathologie génétique de transmission autosomique récessive qui induit une diminution de la vitesse de catalyse de la 21-hydroxylase. La 17-OHP, précurseur stéroïdien situé en amont de l'enzyme va alors s'accumuler, d'où une hypersécrétion d'androgènes par la corticosurrénale.

Un taux sanguin de 17-OHP > 5ng/ml affirme le diagnostic.

### 1.3.2 Syndrome de Cushing

Il est caractérisé par des signes d'hypercorticisme : obésité facio-tronculaire, érythrose faciale, fragilité cutanée et capillaire, vergetures larges et pourpres, hypertension artérielle et troubles anxieux ou de l'humeur.

Le diagnostic se fait par le dosage du cortisol libre urinaire (CLU) sur 24 heures couplé à la créatinurie des 24 heures.

### 1.3.3 Tumeurs surrénaliennes androgéno-sécrétantes

Ce sont les corticosurrénalomes : ils sont rares, souvent malins, et sont suspectés devant l'association de signes majeurs d'hyperandrogénie et de signes d'hypercorticisme.

Le taux sanguin de DHEA-S est très élevé, supérieur à 600 mg/dl.

Un scanner abdominal permet la localisation et le bilan d'extension de la tumeur.

### 1.3.4 Tumeurs ovariennes androgéno-sécrétantes

Ces tumeurs sont souvent bénignes. L'élévation de la testostéronémie plasmatique à plus de 3 fois la normale signe le diagnostic. La localisation de la tumeur se fait par l'échographie pelvienne, l'IRM voire le cathétérisme sélectif des veines ovariennes avec prélèvements hormonaux étagés.

### 1.3.5 Hyperprolactinémie

Elle se manifeste par l'association de troubles du cycle menstruel à une galactorrhée avec parfois une hyperandrogénie clinique modérée. Le diagnostic se fait par une élévation du taux de prolactine, supérieur à 20 ng/ml.

### 1.3.6 Causes iatrogènes

Certains médicaments peuvent induire des signes d'hyperandrogénie clinique ou des troubles des règles :

- les stéroïdes anabolisants,
- les progestatifs de synthèse avec effets androgéniques,
- certains anti-épileptiques et notamment l'acide valproïque-Dépakine® [155].

### 1.3.7 Bilan biologique d'exclusion

Dans le diagnostic du SOPK, l'exclusion de ces pathologies nécessite un bilan biologique réalisé entre 8 et 10 heures du matin, en début de phase folliculaire ou après un traitement progestatif non anti-gonadotrope si la patiente est en aménorrhée ou en spanioménorrhée. Ce bilan sanguin comprend :

- la testostérone totale qui est produite par les ovaires et les surrénales,
- le DHEA-S qui est uniquement d'origine surrénalienne,
- la 17-OHP,

et en fonction du contexte clinique :

- la prolactine si des troubles du cycle et une galactorrhée sont associés,
- le CLU des 24h en cas de suspicion d'hypercorticisme.

## 1.4 Physiopathologie

Les causes du SOPK sont encore mal connues. Les patientes affectées présentent des perturbations biologiques qui interagissent entre-elles, formant un cercle vicieux qui induit des troubles de l'ovulation (cf. figure 3 p.21).

### 1.4.1 L'hyperandrogénie

L'hyperandrogénie d'origine ovarienne apparaît comme l'élément fondateur du SOPK [62].

Les cellules de la thèque interne semblent présenter une anomalie intrinsèque de la stéroïdogenèse, avec entre autres une production excessive d'androgènes [139]. Cet effet persiste in vivo après blocage de la sécrétion de LH [83], et in vitro en l'absence d'insuline [140].

### 1.4.2 Trouble de la sécrétion des gonadotrophines

Les femmes atteintes de SOPK affichent des taux sanguins élevés d'hormone lutéinisante (LH), avec des taux d'hormone folliculostimulante (FSH) normaux ou peu diminués [50, 153]. La LH stimulant directement la production d'androgènes par les cellules thécales, l'augmentation de sa sécrétion a longtemps été considérée comme la cause principale du SOPK. Des travaux montrent un fonctionnement anormal de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

- la stimulation par la corticolibérine (CRH) hypothalamique entraînerait une réponse excessive de l'hypophyse avec des taux sanguins plus élevés d'hormone adénocorticotrope (ACTH) et de cortisol [118].

- l'hyperandrogénie induit une inhibition du rétrocontrôle négatif de la progestérone sur l'hypothalamus, réversible à l'administration d'un anti-androgène (flutamide) [28, 61] (cf. figure 3 p. 21).

Ceci suggère que dans le SOPK, les anomalies de sécrétion des gonadotrophines seraient secondaires à l'élévation des taux d'androgènes circulants.

### 1.4.3 Insulino-résistance et hyperinsulinisme

Les femmes atteintes de SOPK sont plus souvent sujettes à une insulino-résistance marquée avec une captation intracellulaire du glucose diminuée de 35 à 40 % [59]. Chez ces patientes, l'insulino-résistance est indépendante de l'obésité et est associée à une hyperinsulinémie [57, 60].

L'hyperinsulinémie aggrave l'hyperandrogénie et l'hypersécrétion de gonadotrophine (cf. figure 3 p. 21) :

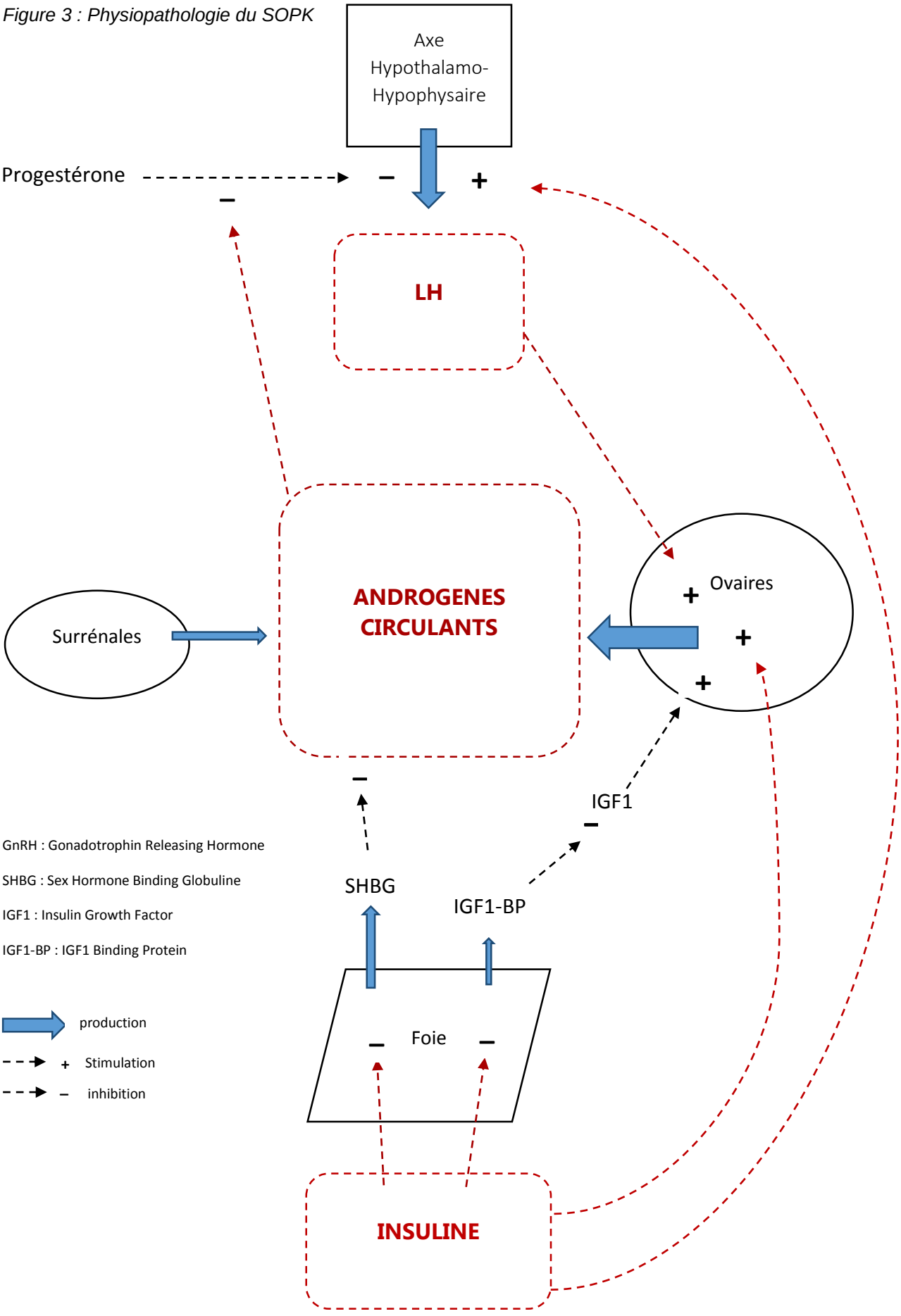
- en stimulant directement la production d'androgènes ovariens par les cellules de la thèque interne [141],

- en inhibant la synthèse hépatique de *l'insuline growth factor binding protein* (IGFBP-1), ce qui augmente la forme libre d'IGF-1, capable de stimuler la stéroïdogenèse ovarienne [150],

- en inhibant la synthèse hépatique de la *sex hormone binding globuline* (SHBG), ce qui augmente la fraction libre biodisponible de la testostérone sanguine [142, 152] ; ceci pourrait expliquer l'association d'un SOPK avec une testostéronémie totale normale ou peu augmentée,

- en stimulant la production de LH par l'axe hypothalamo-antéhypophysaire [4, 13]. Mais le lien entre insulino-résistance et trouble de la production des gonadotrophines reste incertain [58].

*Figure 3 : Physiopathologie du SOPK*



### 1.4.4 Troubles de la folliculogenèse et dysovulation

#### 1.4.4.1 Folliculogenèse normale

*Figure 4 : Follicullogenèse normale.*

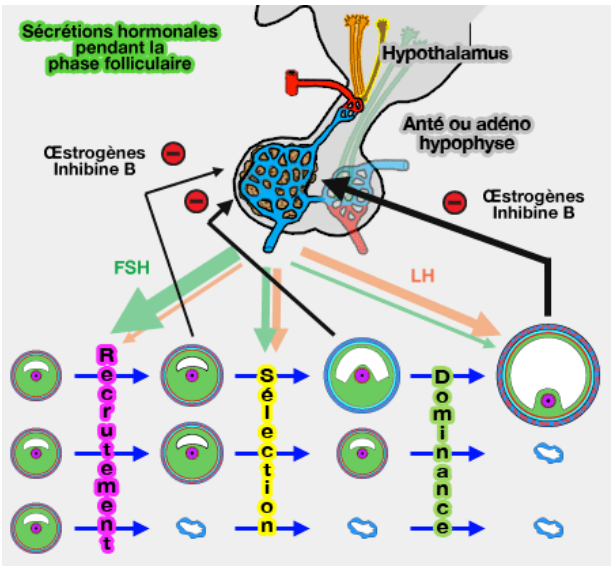
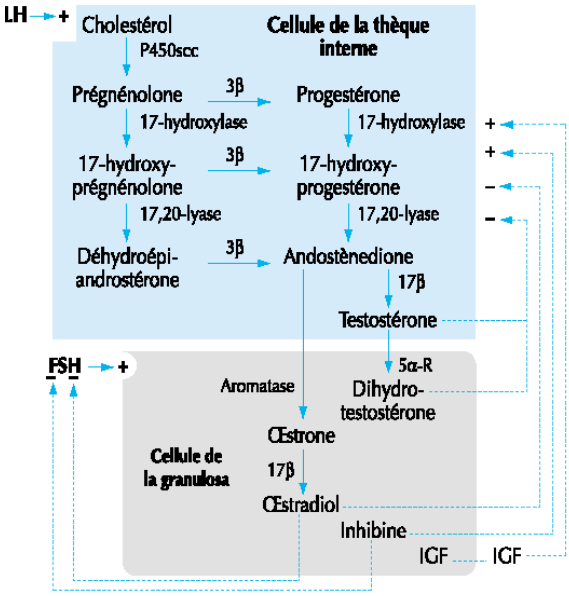



*Figure 5 : production et régulation hormonales ovariennes.*




Le cycle menstruel normal débute par le recrutement d'un pool de follicules antraux sous l'effet de la FSH. Le taux de FSH plasmatique augmentant progressivement, ce recrutement est asynchrone et la sélection des follicules se fait en fonction de leur seuil de sensibilité à cette hormone. Le follicule le plus sensible à la FSH sera recruté en premier, et sa croissance sera plus rapide.

Le développement folliculaire entraîne la production de substances (inhibine B, œstradiol) qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de FSH, empêchant ainsi la croissance et la différenciation des follicules dont le seuil de sensibilité est plus faible (cf. figure 4).

Au final, seul le follicule dominant sera réceptif au pic de LH qui induit l'ovulation, alors que le reste de la cohorte évolue vers l'atrésie.

1.4.4.2 L'excès folliculaire du SOPK

Chez les femmes atteintes de SOPK, les ovaires sont constitués d'un pool anormalement riche en follicules pré-antraux de petite taille [183]. Les androgènes ovariens sont maintenant désignés comme les principaux responsables de cet excès. Plusieurs études sont en faveur de cette hypothèse :

- chez les sujets avec SOPK, il existe une corrélation positive entre le taux d'androgènes circulants et le nombre de follicules de 2 à 5 mm de diamètre vu en échographie [10] ;

- la prise d'un anti-androgène (flutamide) en monothérapie par des adolescentes atteintes de SOPK entraînerait une diminution du volume ovarien et une normalisation du mécanisme de sélection-dominance [47] ;

- il existe une augmentation du nombre de follicules antraux suite à la prise de testostérone chez les femmes transsexuelles [145] ;

- l'administration de testostérone ou de dihydrotestostérone entraîne une recrudescence des follicules antraux chez le primate et la brebis. [176].

Chez les primates avec SOPK, l'excès folliculaire pourrait provenir d'un effet trophique des androgènes sur les cellules de la granulosa, en abaissant leur seuil de sensibilité à la FSH [185].

1.4.4.3 La dysovulation

Les ovaires polykystiques (OPK) sont le siège d'une altération du processus de sélection-dominance qui empêche la maturation complète et harmonieuse d'un seul follicule (ou *« follicular arrest »*) au profit d'une accumulation de follicules sélectionnables de 2 à 10 mm de diamètre.

Toute la cohorte de follicules recrutés présente un développement anormalement lent, qui pourrait être dû à un déficit de sécrétion de facteurs de croissance par l'ovocyte [125], ainsi qu'à un excès de production d'AMH par les petits follicules en excès [110, 149].

Rappelons que l'AMH a un effet inhibiteur sur l'activité catalytique de l'aromatase qui participe au bon déroulement de la folliculogenèse (cf. figure 5 p. 22).

Dans le SOPK avec anovulation, les cellules de la granulosa sont impliquées dans le *« follicular arrest »* :

- elles semblent acquérir trop précocement des récepteurs à la LH, entraînant un arrêt de leur multiplication et une différenciation lutéale prématurée des follicules [188] ;
- ces cellules montrent une insulino-résistance sélective, avec une insuline qui stimule normalement la stéroïdogenèse, mais pas le métabolisme du glucose [156, 189].

## 1.5 Causes et facteurs de risque

Les causes du SOPK restent obscures, et comme dans d'autres maladies complexes, des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués.

### 1.5.1 Génétique

Une composante héréditaire a été évoquée devant la découverte de familles atteintes par le SOPK [124, 178]. L'ensemble des travaux semble infirmer l'hypothèse monogénique au profit d'une transmission multigénique à pénétrance variable [80]. Les gènes identifiés sont nombreux et participent soit à la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, soit aux mécanismes d'insulino-résistance.

Le lien le plus fort avec le SOPK revient au gène de la fibriline 3 (récepteur de l'insuline) du chromosome 19p13.2 [166, 171, 173, 174]. Cependant, certains auteurs ne confirment pas cette association |177].

### 1.5.2 Environnement

L'**obésité** exacerbe les anomalies métaboliques et reproductives des femmes touchées par le SOPK, et les études familiales suggèrent que le surpoids peut promouvoir les manifestations de ce syndrome dans une population prédisposée [120].

Chez le primate, l'**exposition aux androgènes pendant la vie fœtale** est associée au développement du SOPK à l'âge adulte [2]. Ce lien est difficile à prouver chez l'humain, mais parmi les femmes atteintes d'hyperplasie congénitale des surrénales, celles qui ont des signes de virilisation présentent plus souvent une hyperandrogénie ovarienne et une hypersécrétion de LH [26].

L'**exposition à l'insuline pendant la vie fœtale et la petite enfance** pourrait aussi participer à l'évolution de la maladie. En effet, chez la prématurée prépubarche, un retard de croissance intra-utérin suivi d'un rattrapage excessif de taille et de poids dans les première années est corrélé à une hyperandrogénie ovarienne et au risque de développer un syndrome métabolique [102].

De plus, chez les adolescentes non obèses avec hyperandrogénie ovarienne, celles qui présentent des OPK ont un poids de naissance plus élevé [103].

Ainsi l'association de facteurs environnementaux à des prédispositions génétiques pourrait déclencher le développement tardif d'un SOPK par des mécanismes épigénétiques de modification de l'ADN [95].

## 1.6 Risques et complications liés au SOPK

### 1.6.1 Infertilité

L'infertilité est liée à la dysovulation. Dans le SOPK l'anovulation s'accompagne le plus souvent (mais pas constamment) d'irrégularité menstruelle [69].

### 1.6.2 Obésité

L'obésité est déjà reconnue comme un facteur de risque d'anovulation [147], de fausse couche spontanée [82], et de complication obstétricale (pré-éclampsie, diabète gestationnel, etc.)[29].

Sa prévalence est plus importante dans le SOPK et elle induit des échecs ou des retards de réponse aux traitements de l'infertilité comme le citrate de clomifène [106, 107], les gonadotrophines [23, 136] et le drilling ovarien [85].

### 1.6.3 Fausses couches spontanées (FCS)

Il semblerait que le taux de FCS ne soit pas augmenté par rapport à celui de la population générale, que ce soit en cycle spontané ou stimulé. La forte incidence de FCS dans le SOPK pourrait être due à un facteur de confusion : l'obésité [169, 175].

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont cependant été avancées :

- l'élévation des taux de LH pourrait être délétère [154]. De plus, sa suppression par un analogue de la GnRH semble diminuer le taux de FCS [98] ;
- une altération de la qualité de l'endomètre rendu impropre à la nidation pourrait être liée à l'imprégnation androgénique [15] et/ou à l'hyperinsulinisme [108] ;
- l'insulino-résistance induirait un phénomène de thrombophilie acquise [90].

### 1.6.4 Risques obstétricaux

Une méta-analyse souligne un taux élevé de complications obstétricales [29] :

- par diabète gestationnel (OR 2,94 ; IC 95% [1,70-5,08]),
- par hypertension artérielle gravidique (OR 3,47 ; IC 95% [1,98-6,81]),
- par pré-éclampsie (OR 3,47 ; IC 95% [1,95-6,17]),
- par accouchement prématuré (OR 1,75 ; IC 95% [1,16-2,62]).

En conséquence, les enfants des femmes atteintes de SOPK :

- nécessitent plus souvent des soins néonatologiques (OR 2,31 [1,25-4,26]),
- sont plus touchés par la mortalité périnatale (OR 3,07 [1,03-9,21]).

### 1.6.5 Risques métaboliques et cardiovasculaires

L'incidence du syndrome métabolique est plus importante chez les femmes souffrant de SOPK [89]. Dans cette population, le sous-groupe qui associe hyperandrogénie et dysovulation est celui qui présente le plus haut risque métabolique [88; 135].

Une grande partie des troubles métaboliques constatés est la conséquence d'une insulino-résistance marquée [64].

Les femmes avec SOPK ont plus souvent une **répartition abdominale des graisses**, et ce indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC) [114, 191].

Des **anomalies lipidiques** ont été retrouvées, telles qu'une élévation des triglycérides, du LDL-cholestérol et un abaissement du HDL-cholestérol [187].

Les patientes avec SOPK risque majeur d'**intolérance au glucose** et un **diabète de type 2** [63, 121, 134]. Ce risque est d'autant plus grand que la population étudiée est obèse [25].

**L'hypertension artérielle** touche plus souvent les cinquantenaires dans le SOPK que dans la population générale [46].

Une augmentation des **marqueurs inflammatoires** a aussi été évoquée [162].

La survenue de ces facteurs de risque cardio-vasculaires (FRCV) est augmentée dans le SOPK et ce quel que soit le poids des patientes. L'obésité amplifie l'incidence et la sévérité de ces symptômes [69]. L'incidence d'évènements cardio-vasculaires semblerait augmenter avec l'âge, surtout après la ménopause. Cependant, le rôle indépendant du SOPK dans la morbimortalité cardio-vasculaire n'obtient pas de niveau de preuve suffisant à ce jour [69].

### 1.6.6 Risque de cancer

L'appréciation du lien entre cancers gynécologiques et SOPK est limitée à des études comparatives trop rares et qui utilisent une définition trop variable du SOPK [36, 148, 186].

Cependant, il apparaît que les femmes avec SOPK ont plus de chances de développer un **cancer de l'endomètre**. Ces cancers seraient bien différenciés avec un bon pronostic. Néanmoins, le SOPK ne serait pas un facteur de risque de cancer du sein ou de l'ovaire [69].

### 1.6.7 Impact sur la qualité de vie

Les femmes souffrant de SOPK sont plus à risque de troubles psychologiques et comportementaux que la population générale. En effet ces patientes seraient plus touchées par l'anxiété, la dépression, les troubles alimentaires, les troubles de la satisfaction sexuelle et de l'image corporelle. [54, 55, 96].

Un seul questionnaire spécifique a été validé pour l'évaluation de la qualité de vie des femmes SOPK [92]. Une revue de la littérature indique que cet outil est rarement utilisé dans les études, mais certaines conclusions semblent évidentes :

- en comparant les femmes atteintes aux femmes saines, le SOPK a des effets préjudiciables sur la qualité de vie ;
- les problèmes liés au poids sont les plus susceptibles de détériorer la qualité de vie [111].

Toutefois, il est difficile de savoir si ces troubles sont liés au SOPK en lui-même ou à ses manifestations (obésité, hirsutisme, irrégularités menstruelles, infertilité) [69].

Dans tous les cas, il est recommandé d'évaluer pendant une consultation le ressenti et les plaintes fonctionnelles de chaque patiente atteinte de SOPK [69].

## 1.7 Traitement du SOPK

### 1.7.1 Traitement des irrégularités menstruelles

La régularisation des cycles peut se faire par la prise d'un progestatif, sur une durée de 10 jours en phase lutéale théorique (ex : Duphaston®). De même, la contraception œstro-progestative est efficace dans cette indication.

### 1.7.2 Traitement de l'hirsutisme, de l'acné et de l'alopécie

#### 1.7.2.1 La contraception orale

La contraception œstro-progestative est la plus utilisée car elle permet non seulement de régulariser les cycles, mais aussi de diminuer la production ovarienne d'androgènes et de diminuer la biodisponibilité de la testostérone (en augmentant la SHBG). Il en résulte une amélioration de l'hirsutisme et de l'acné.

Même si elles sont reconnues dans la population générale, les conséquences métaboliques de ce traitement n'ont pas encore été prouvées dans le SOPK [179].

#### 1.7.2.2 Les anti-androgènes

Ces traitements diminuent l'action des androgènes sur les follicules pilo-sébacés par différents mécanismes :

- la **cyprotérone** agit par inhibition compétitive des récepteurs à la testostérone,
- la **spironolactone** est un diurétique antagoniste de l'aldostérone,
- la **finastéride** est un inhibiteur de la 5α-réductase,
- la **flutamide** bloque les récepteurs aux androgènes. Mais ses effets hépatotoxiques limitent son utilisation [69].

Ils ont montré une réduction de l'hirsutisme avec une efficacité équivalente, et doivent être prolongés au moins 6 mois. [144, 130]. Du fait de leur foetotoxicité, les anti-androgènes ne devraient être prescrits qu'en présence d'une contraception efficace. La drospirénone n'a pas d'effet anti-androgénique aux doses utilisées dans les contraceptions orales (ex : Jasmine®) [69].

#### 1.7.2.3 Autres traitements

Le laser, l'électrolyse, seuls ou combinés à un traitement topique cutané (eflornithine-Varniqa®) sont efficaces contre l'hirsutisme [24].

En cas d'acné sévère, l'isotrétinoïne (Roaccutane®) peut être utile mais elle présente une efficacité nulle sur l'hirsutisme et un risque d'alopécie.

Les traitements insulino-sensibilisateurs comme la metformine et la pioglitazone n'ont que peu d'effet sur l'hirsutisme et l'acné [41].

Aucun traitement de l'alopécie n'a prouvé son efficacité [69].

### 1.7.3 Règles hygiéno-diététiques et perte de poids

Nous avons vu précédemment que l'obésité et l'excès d'adiposité abdominale aggravent l'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie présentes dans le SOPK, entraînant des désordres métaboliques et reproductifs.

Les essais contrôlés randomisés sont rares et objectivent qu'un mode de vie sain (alimentation saine, activité physique régulière et atteinte ou maintien d'un IMC normal) :

- réduit la masse corporelle et la graisse abdominale,
- diminue la testostéronémie totale et les signes cliniques d'hyperandrogénie,
- améliore la résistance à l'insuline [132].

Les études non contrôlées sont nombreuses et ajoutent à ce constat qu'une perte de poids chez les obèses avec SOPK [42, 113] :

- contribue à régulariser les cycles menstruels et à restaurer l'ovulation,
- augmente le taux sanguin de SBHG (qui diminue la testostérone libre),
- accroît le taux de grossesse et diminue le taux de fausse couche spontanée.

La majorité des travaux semble montrer que la restriction calorique prévaut sur la composition nutritionnelle du régime [133]. En cas d'obésité morbide, la chirurgie bariatrique peut permettre une perte de poids durable [163] et une amélioration des troubles métaboliques et cliniques du SOPK [40, 67].

Une perte de poids de 5% est une mesure efficace et sans effet secondaire qui peut constituer la première ligne de traitement de la femme obèse avec SOPK. Cependant, l'adhésion à cette thérapeutique est souvent difficile [69].

### 1.7.4 Traitement de l'infertilité

1.7.4.1 Le citrate de clomifène (CC) (Clomid®; Pergotime®)

C'est un modulateur sélectif des récepteurs à œstrogènes. Il antagonise le rétrocontrôle négatif des œstrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, en libérant la sécrétion de FSH, il permet de stimuler l'ovulation.

Il est le traitement inducteur de l'ovulation de première intention. Il est peu onéreux (3,68-4,51€/cycle), présente peu d'effets secondaires (bouffées de chaleur, céphalées, troubles visuels), et son efficacité sur le taux de grossesse chez les femmes anovulantes est presque 6 fois supérieure à celle du placebo (IC 95 % [3,6-16,7]) [27]. Il permet une ovulation chez 80 % des patientes avec SOPK mais seules 50 à 60 % obtiennent une grossesse [105, 116].

La prescription du CC est bien codifiée : 1 comprimé à 50 mg du 2ème au 6ème jour du cycle. En cas d'anovulation, il faut augmenter la dose par pallier de 50 mg jusqu'à un maximum de 150 mg/j.

Il est préférable d'accompagner ce traitement par une surveillance échographique (croissance folliculaire et mesure de l'épaisseur endométriale) et biologique (dosages d'œstradiol répétés et de progestérone entre J12 et J14). Ceci permet de limiter les risques de grossesse multiple (< 10 % des grossesses), d'identifier les patientes non répondeuses et de synchroniser l'ovulation avec les rapports sexuels ou l'insémination [65].

En cas d'absence d'ovulation ou de grossesse après 6 mois de traitement, on parle de résistance au CC. Elle est probablement due à un effet délétère du CC sur l'endomètre [146].

L'association avec l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) en milieu de cycle n'augmenterait pas les chances de conception [115].

Un autres anti-œstrogène, le tamoxifène, semble être aussi efficace que le CC dans l'induction de l'ovulation, mais ne possède pas l'AMM dans cette indication [165]. Il pourrait être considéré comme une alternative au CC en cas d'effet secondaire intolérable [68].

L'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de l'aromatase (ex : letrozole) dans le traitement l'infertilité nécessite des études plus approfondies [68].

### 1.7.4.2 La metformine

La metformine est un agent insulino-sensibilisateur utilisé dans le traitement du diabète de type 2.Elle ne permettrait pas de diminution significative de l'IMC ou de l'adiposité abdominale dans le cadre du SOPK [123].

D'après Legro [119], la metformine se révèle moins performante que le citrate de clomifène sur le taux d'ovulation, de grossesse et de naissance vivante chez les femmes avec SOPK.

Selon certains auteurs, l'association de la metformine au CC est plus efficace que le CC seul sur le taux d'ovulation et de grossesse [169]. D'autres études semblent montrer l'inverse [131].

Dans tous les cas, cette association n'est pas supérieure au CC seul sur le taux de naissance vivante [131, 169], sauf éventuellement chez les femmes obèses avec IMC > 35 $Kg/m^2$ ou chez celles qui résistent au CC [123].

La metformine seule, ou associée au CC ne semble pas diminuer le taux de fausses couches par rapport au CC seul [131].

De plus, ce médicament n'a pas l'AMM, ni en traitement l'inducteur de l'ovulation, ni pendant la grossesse. Dans le cadre du SOPK, il est donc préférable de restreindre l'utilisation de la metformine aux seules patientes qui présentent une intolérance au glucose [68].

1.7.4.3 Les gonadotrophines (FSH recombinante humaine : Gonal-F® ; Puregon®)

La principale difficulté dans l'utilisation des gonadotrophines est de trouver la dose minimale efficace qui va permettre de développer un nombre limité de follicules sans induire d'hyperstimulation ovarienne (HSO). En effet, les femmes atteintes de SOPK sont très sensibles à la FSH et leur stimulation est à haut risque de syndrome d'HSO et de grossesse multiple [172].

Les dosages conventionnels (150 ui/j) ont laissé la place à des protocoles « *low dose* », moins à risque de HSO :

- avec le protocole « *step-up low dose* », on commence par des injections sous-cutanées de 50 ui/j pendant 14 jours. Cette dose sera augmentée par palier de 25 ui tous les 7 jours jusqu'à obtention d'une réponse ovarienne, puis maintenue pendant la durée de maturation folliculaire ;

- avec le protocole « *step-down* », on débute avec de fortes doses de 100 à 150 ui/j pendant maximum 5 jours, le temps d'obtenir un développement folliculaire, puis on diminue les doses par palier.

Ces deux séquences nécessitent une étroite surveillance échographique (compte folliculaire) et biologique (œstradiolémie), d'une part pour déterminer le seuil de réponse folliculaire à la FSH, mais surtout pour éviter les grossesses multiples. Il semble prudent d'annuler la stimulation en présence :

- de plus de 2 follicules ≥ 16 mm,
- ou de plus d'un follicule ≥ 16 mm avec 2 follicules,
- ou d'une œstradiolémie > 1000 pg/ml [68].

L'efficacité des protocoles « *step-up* » et « *step down* » est comparable [38] avec un taux d'ovulation monofolliculaire de 70 % [97], et un taux de grossesse de 40 % après trois cycles de stimulation [136].

Le taux de grossesse multiple est inféreur à 6 % et un syndrome d'HSO sévère survient dans moins de 1% des cas [19]

# .2 Le drilling ovarien

Le drilling ovarien est une technique chirurgicale qui consiste à effectuer des micro-perforations dans les ovaires dans le but d'obtenir des cycles ovulatoires et des grossesses chez les patientes atteintes du SOPK.

## 2.1 Historique de la technique chirurgicale

En 1935, Stein et Léventhal sont les premiers à avoir décrit un traitement chirurgical du syndrome des ovaires polykystiques [164]. Il consistait en une résection cunéiforme bilatérale des ovaires par laparotomie. Les 7 patientes opérées ont toutes retrouvé des cycles ovulatoires réguliers pendant la période de suivi (11 mois à 4 ans). Trois grossesses sont survenues chez deux de ces femmes.

Malgré ces bons résultats, la technique provoquait un nombre important d'adhérences post-opératoires avec des taux allant jusqu'à 100% [56]. Ces adhérences péri-annexielles favorisaient les douleurs pelviennes chroniques et risquaient de transformer une stérilité initialement endocrinienne en une stérilité mécanique. Le développement des traitements médicaux, comme le citrate de clomifène et les gonadotrophines, ont donc entraîné l'abandon progressif de la chirurgie [75].

L'émergence de la cœlioscopie a permis de remettre au goût du jour le concept de chirurgie ovarienne à la fin des années 70. En effet, la voie d'abord cœlioscopie, moins invasive que la laparotomie, provoquait moins d'adhérences post-opératoires. De nouvelles techniques de perforation de l'ovaire ont ainsi été décrites avec, dans l'ordre chronologique :

- les biopsies ovariennes à la pince de Palmer [192] : cette technique s'est peu développée en raison d'incidents hémorragiques trop importants ;
- la multiperforation par **électrocoagulation monopolaire** : la quantité de stroma ovarien détruite est équivalente à celle d'une résection [86] ;

- la **vaporisation par laser** argon, $CO_2$ ou KTP (potassium-titanyl-phosphate). La faible pénétration du laser $CO_2$ dans le stroma ovarien explique la nécessité d'un nombre de perforations plus important que par électrocoagulation [45, 100] ;
- la multiperforation ovarienne avec une **électrode bipolaire** [128].

Gordts [87] et Watrelot [181] ont développé des méthodes d'exploration pelvienne mois invasive que la cœlioscopie : l'hydrolaparoscopie transvaginale puis la **fertiloscopie** (cf. 2.2). Ces deux techniques reprennent les principes de la culdocentèse décrite par Decker [48].

Fernandez fut le premier à effectuer un drilling ovarien par fertiloscopie [74].

Zullo a présenté une technique de microchirurgie cœlioscopique sous anesthésie locale associée à une sédation importante. Dans cet essai randomisé, l'efficacité du drilling est comparable à celle de la cœlioscopie classique sous anesthésie générale [194].

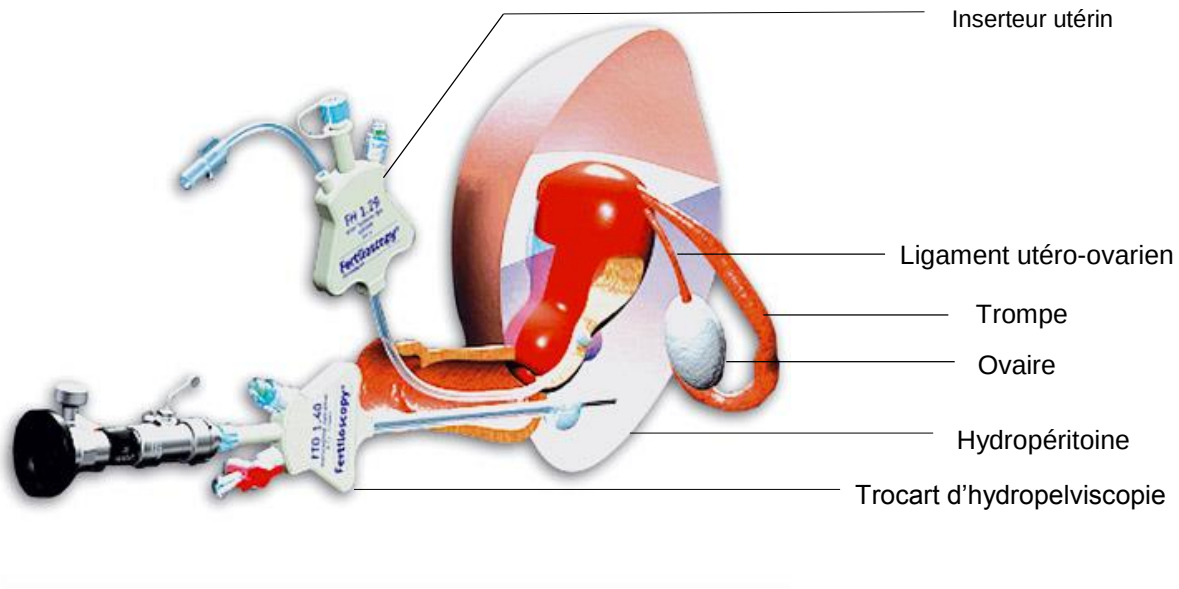
Ferrareti a proposé une multiperforation par une simple aiguille de 17 gauges chez des patientes avec SOPK en cours de fécondation in vitro (FIV). Par voie transvaginale et sous contrôle échographique, la ponction aspire tous les petits follicules. Ce geste est réalisé en début de cycle et avant la stimulation. Les résultats montrent une efficacité certaine de la technique avec des taux d'implantation et de grossesses identiques à ceux observés chez les patientes normo-ovulantes [78].

## 2.2 Le drilling ovarien par fertiloscopie

La fertiloscopie est une intervention qui associe, dans le même temps opératoire une hystéroscopie, une épreuve de perméabilité tubaire au bleu de méthylène, une salpingoscopie et une micro-salpingoscopie.

### 2.2.1 Technique décrite par Watrelot et Gordts [180] :

*Figure 6 : fertiloscopie en coupe sagittale.*




Avant toute manœuvre, il faut pratiquer un toucher vaginal voire une échographie endovaginale à la recherche d'une rétroversion utérine fixée, d'une infiltration ou d'un nodule de la cloison recto-vaginale. Une telle constatation d'obstruction du cul de sac de Douglas contre-indique l'intervention.

La patiente est installée en position gynécologique, sans Trendelenburg. Un léger procubitus est même recommandé.
Le col utérin est exposé grâce à la mise en place d'un spéculum de Collin et d'une pince de Pozzi à 8h.

L'anesthésie locale commence par l'application d'un gel anesthésique dans le fond vaginal, suivie dix minutes plus tard d'une infiltration des ligaments utéro-sacrés avec 5 à 8 ml de xylocaïne® 1 %.
Une aiguille de Verès est introduite dans le cul de sac postérieur, juste sous le col selon un axe horizontal. Cette aiguille, reliée à une poche de sérum physiologique préchauffée à 35-36° devrait permettre un écoulement spontané du liquide dans le cul de sac de Douglas, signe de son bon positionnement. Un hydropéritoine d'environ 200 ml est ainsi créé (cf. figure 6)

Un trocart d'hydropelviscopie est ensuite inséré à la place de l'aiguille de Verès. C'est un inserteur spécial constitué de 3 canaux :

- le premier est coaxial, avec un mandrin pointu qui est ensuite retiré et remplacé par l'optique,
- le second sert à gonfler le ballonnet,
- le troisième permet le passage d'instruments comme la pince à biopsie, la pince à préhension, des ciseaux, autorisant des gestes opératoires limités. Il peut aussi servir de canal évacuation si un lavage du cul de sac Douglas est nécessaire.

Le ballonnet situé à l'extrémité de l'inserteur est gonflé pour éviter toute sortie indésirée du cul de sac de Douglas.

La pince de Pozzi et le spéculum sont retirés.
Une optique de 2,9 mm avec une lentille de 30° est introduite.

L'exploration pelvienne peut alors débuter selon une procédure systématique : on examine la face postérieure de l'utérus, les trompes sur toute leur longueur, les ovaires sur toutes leurs faces, et pour finir les ligaments utéro-sacrés.

L'épreuve au bleu de méthylène est ensuite réalisée : on injecte 20 ml de bleu peu dilué dans le deuxième canal de l'inserteur utérin. L'apparition du bleu au niveau du pavillon signe la perméabilité tubaire.

La salpingoscopie puis la microsalpingoscopie sont pratiquées [182]. Cela consiste à introduire l'optique dans le pavillon jusqu'à la jonction ampullo-isthmique. La microsalpingoscopie est une évaluation de la qualité de la muqueuse grâce au grossissement incorporé à l'optique. Le nombre de noyaux cellulaires colorés par le bleu est corrélé à la vitalité de l'épithélium tubaire : plus la pigmentation est intense, plus le nombre de noyaux visualisés est important, plus la muqueuse tubaire est altérée [127].

Le canal opérateur permet d'effectuer des gestes thérapeutiques comme des adhésiolyses ou des perforations ovariennes. Le courant bipolaire ne diffuse pas

d'énergie et évite l'hyperthermie. Il faut effectuer 10 à 15 trous de 10 mm de profondeur avec une puissance de 110 à 130 W, afin de ne pas léser la vascularisation ovarienne.

En cas d'hémorragie, l'hémostase nécessite une cœlio-convertion. Les patientes doivent être informées de cette possibilité avant toute intervention.

### 2.2.2 Avantages de la fertiloscopie

La fertiloscopie présente de nombreux avantages par rapport à la cœlioscopie :

- elle permet une anesthésie sans l'utilisation de curare,
- elle est plus adaptée aux patientes obèses,
- elle est moins invasive que la voie cœlioscopie donc a priori moins adhésiogène,
- elle permet une prise en charge ambulatoire.

Cependant, l'apprentissage de cette voie d'abord nécessite une expérience de 15 procédures [170].

## 2.3 Mode d'action du drilling ovarien

Pour expliquer le retour à l'ovulation après une multiperforation, une cause mécanique a été évoquée mais l'hypothèse la plus probable est celle d'une diminution du pool androgénique par la destruction du tissu ovarien [167, 159]. En effet cette théorie est compatible avec les modifications biologiques observées après un drilling :

- une diminution des taux d'androgènes circulants (testostérone totale et androsténedione) [31, 56, 138, 161],
- une diminution de l'index de testostérone libre (augmentation de la SHBG) [5],
- une diminution de l'intensité des *pulses* de LH. [1, 3],
- un taux de FSH inchangé ou augmenté [159],
- une normalisation du ratio LH/FSH [5, 31],
- une baisse transitoire du taux d'inhibine B [117].

Cette amélioration des paramètres biologiques contribue au retour d'une folliculogenèse normale.

## 2.4 Efficacité du drilling ovarien

D'après la méta-analyse de Campo, la multiperforation est efficace sur l'infertilité, et ce quelle que soit la technique utilisée [31].

*Tableau 1: résultats du drilling ovarien selon l'étude de Campo [31].*

| Technique de multiperforation | Patientes (n) | Cycles ovulatoires | Grossesses spontanées | Grossesses cumulatives |
|---|---|---|---|---|
| Resection cunéiforme laparotomique | 679 | 81,6 % | 50 % | 55,3 % |
| Electrochirurgie coelioscopique | 720 | 79,7 % | 51,5 % | 63,6 % |
| Laser coelioscopique | 322 | 71,5 % | 43,7 % | 53 % |
| Biopsies multiples coelioscopique | 82 | 82,6 % | 48,7 % | 55 % |
| **Toute technique confondue** | **1803** | **78,1 %** | **49,4 %** | **58,5 %** |

Le drilling ovarien permet donc de restaurer des cycles ovulatoires chez environ 80 % des patientes. Le taux de grossesse spontanée est presque de 50 %, et on obtient 58 % de grossesse après l'introduction des techniques de stimulation (cf. tableau 1).

Ces taux ont été observés après laparotomie ou cœlioscopie, mais la voie fertiloscopique aboutit à des résultats similaires [77]

# 3 Etude

## 3.1 Objectif

L'étude consiste :

- tout d'abord à décrire les caractéristiques de la population traitée par drilling pour infertilité liée au SOPK,
- ensuite à évaluer l'efficacité et les risques et la place de cette intervention dans la prise en charge de l'infertilité due à la maladie,
- et enfin à rechercher des facteurs prédictifs de succès de cette chirurgie en comparant les patientes qui ont eu une ou plusieurs grossesses aux patientes qui n'en ont pas eu.

## 3.2 Matériel et Méthodes

Il d'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de Gynécologie Obstétrique du CH de Saintes (Maternité niveau II b en Charente-Maritime). Elle concerne les patientes ayant bénéficié d'un drilling ovarien dans le cadre d'une infertilité liée au SOPK, entre juin 2001 et décembre 2012.

### 3.2.1 Population étudiée

La sélection des patientes a été faite par le dispositif informatique médical (DIM) de 2001 à 2004 et de 2009 à 2012 avec la cotation « drilling ». De 2004 à 2009, la cotation n'existant plus, les cas de drilling ont été sélectionnés par la relecture des comptes rendus opératoires des dossiers associant les cotations « infertilité » et « acte chirurgical ». Ainsi le nombre de patientes s'élève à 61.

4 patientes ont été exclues pour absence de suivi au-delà de 3 mois après le geste chirurgical.

2 patientes ont bénéficié d'un second drilling quelques années plus tard et ont été incluses 2 fois.

De fait, la cohorte étudiée comprend **59 cas** de drilling.

### 3.2.2 Technique chirurgicale

Les drilling ovariens ont été réalisés soit par cœlioscopie, soit par fertiloscopie, selon les techniques précédemment décrites. Au CH de Saintonge, toute fertiloscopie était effectuée en ambulatoire sous anesthésie générale, avec une antibiothérapie peropératoire. Les mesures postopératoires étaient l'utilisation d'antalgiques simples, un arrêt de travail d'une journée, et une abstinence sexuelle d'une semaine.

Cinq chirurgiens (praticiens hospitaliers ou assistant) ont pratiqué cette opération.

Tous utilisaient une pointe bipolaire de 0,2 mm de diamètre (Gynecare-Versapoint® bleue), excepté un opérateur qui utilisait aussi le crochet monopolaire.

Le nombre de perforations dépendait des habitudes de chaque opérateur, de la visibilité et de la taille des ovaires.

### 3.2.3 Variables étudiées et analyse statistique

Les paramètres étudiés ont été recueillis par la lecture des dossiers médicaux cliniques et anesthésiques, ainsi que des comptes-rendus opératoires. Les données manquantes dans les dossiers ont été renseignées par le rappel téléphonique des patientes.

L'ensemble des paramètres comprend :

- les caractéristiques de la population : âge, antécédents, critères de définition du SOPK, indice de masse corporelle, statut de l'infertilité et temps d'infertilité ;

- les caractéristiques des conjoints par le spermogramme ;

- les caractéristiques du drilling : opérateur, voie d'abord, énergie utilisée, nombre de perforations, complications, gestes associés, traitements reçus avant et après l'intervention ;

- la survenue de grossesses : durée d'obtention, nombre et évolutivité.

Dans l'étude descriptive, Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type, ou en médiane accompagnées de leur minimum et de leur maximum le cas échéant. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

Dans l'étude comparative, nous avons essayé de retrouver des facteurs prédictifs de succès du drilling en étudiant les variables suivantes :

- âge (en continu) et âge < 30 ans,
- tabagisme,
- durée d'infertilité < 36 mois,
- l'IMC < 35,
- le nombre de perforations > 20.

Les facteurs associés au succès du drilling ont été mis en évidence par régression logistique. Les variables associées en analyse univarié ont été incluses dans le modèle multivariée si $p < 0,2$.

Les odds ratio (OR) des paramètres étudiés étaient accompagnés de leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Le seuil de significativité retenu est de 0,05.

Les analyses ont été effectuées sous Excel® et SAS 9.3®.

## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Caractéristiques de la population féminine

#### 3.3.1.1 Âge

L'âge moyen des patientes de la cohorte est de 28,4 ans ± 4,06 [21-38].

#### 3.3.1.2 Critères diagnostiques du SOPK

Sur 49 femmes, 41 (83,6 %) présentaient au moins 2 critères de Rotterdam. Chez les 8 restantes, seul le critère échographique était présent. Les informations n'ont pas été recueillies pour 10 patientes.

3.3.1.3 Indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC moyen est de : 25,7 ± 6,1 kg/m$^2$ [17-39]. Il n'a pas été déterminé pour 3 patientes. Le tableau suivant représente la répartition de l'IMC dans la population :

*Tableau 2 : répartition des patientes selon le poids*

| IMC (kg/m$^2$) | Nombre | Pourcentage |
|---|---|---|
| 16,5-18,5 : maigreur | 4 | 7 % |
| 18,5-25 : corpulence normale | 25 | 45 % |
| 25-30 : surpoids | 12 | 22 % |
| 30-35 : obésité modérée | 8 | 15 % |
| 35-40 : obésité sévère | 5 | 9 % |
| > 40 : obésité morbide | 1 | 2 % |
| **Total** | **55** | **100 %** |

3.3.1.4 Tabagisme

Sur 58 patientes, 14 (24 %) étaient fumeuses au moment du drilling, alors que 44 (76 %) ne fumaient pas. La consommation tabagique était inconnue pour 1 femme. L'évaluation quantitative de la consommation n'a pas été effectuée.

3.3.1.5 Statut de l'infertilité

Parmi les 59 cas, 45 (76 %) souffraient d'infertilité primaire et 14 (24 %) d'infertilité secondaire.

3.3.1.6 Temps d'infertilité

Le temps d'infertilité moyen avant drilling est de 27,1 mois ± 15,3 [6-55]. La médiane est de 24 mois [6-55].

3.3.1.7 Antécédents pouvant influencer la fertilité

3 patientes (5 %) avaient les antécédents médicaux suivants : thyroïdite auto-immune (2) et hyperprolactinémie (1).

6 patientes (10 %) avaient les antécédents chirurgicaux suivants : appendicectomie (5), splénectomie et cholécystectomie (1).

9 patientes (15 %) avaient les antécédents gynécologiques suivants : endométriose (3), sténose du col traitée par dilatation (1), salpingite à Chlamydiae (3), salpingectomie unilatérale (1), ligature des trompes (1). Cette ligature a été retirée 2 ans avant la chirurgie ovarienne.

11 patientes (19 %) pour les antécédents obstétricaux suivants : curetage pour interruption volontaire de grossesse (4), grossesse extra-utérine (2), fausse couche spontanée (5).

### 3.3.2 Fertilité des conjoints par spermogramme

Les résultats n'ont pas été récupérés pour 2 personnes.

Toutes les valeurs des spermogrammes étaient normales excepté pour 8 conjoints sur 57 (14 %), qui présentaient :

- 2 asthénospermies modérées (mobilité de type « a » à 22 % et à 26 %) ;
- 3 oligoasthénospermie (concentration en spermatozoïdes à 8, 10, 14 millions/ml ; et mobilité de type « a » respectivement à 30, 31 et 23 %) ;
- 1 tératospermie (taux de spermatozoïdes de forme typique à 12 %) ;
- 1 oligotératonécrospermie (concentration à 12 millions/ml ; taux de spermatozoïdes typiques à 10 % et de vitalité à 52 %).
- 1 conjoint avait un spermogramme normal mais était suspecté d'infertilité par toxicité due à l'exposition professionnelle aux pesticides.

### 3.3.3 Le drilling ovarien : technique chirurgicale

Sur 59 drillings :

- 46 (78 %) ont été effectués par le même chirurgien,
- 35 (59 %) ont été effectués par fertiloscopie et 24 (41 %) par cœlioscopie,
- 56 (95 %) ont été effectués à la pince bipolaire et 3 (5 %) au crochet monopolaire,
- le nombre moyen de perforations par intervention est de 19,7 ± 9,6 [1-40].

### 3.3.4 Le drilling ovarien : gestes associés et morbidité

Au cours des 59 interventions, 55 tests de perméabilité tubaire au bleu ont été réalisés. Une seule patiente avait une anomalie tubaire unilatérale qui a nécessité une désobstruction.

Durant l'intervention, certaines anomalies ont été rencontrées :

- l'endométriose (6 patientes),
- l'adénomyose (1 patiente),
- l'angulation proximale d'une trompe (1 patiente),
- un fibrome utérin (1 patiente),
- des adhérences pelviennes nécessitant une adhésiolyse (4 patientes),
- des polypes utérins traités par curetage (2 patientes).

Deux fertiloscopies ont nécessité une cœlio-conversion pour l'hémostase d'un saignement ovarien important. L'une d'elles a été suivie d'un hématome péritonéal surinfecté. Une patiente a souffert de douleurs abdominales intenses dans les suites d'une cœlioscopie.

### 3.3.5 Place du drilling ovarien

3.3.5.1 Traitements reçus avant le drilling ovarien

Les données n'ont pas été récupérées chez 6 patientes.

Sur 53 patientes, 26 ont bénéficié d'un drilling ovarien en première intention et l'autre moitié a eu recours à un traitement médical contre l'infertilité avant la chirurgie. Il pouvait s'agir :

- soit de stimulations mono-folliculaires par citrate de clomifène (CLOMID®) ou par gonadotrophine (FSH) en vue de rapports programmés ou d'une insémination intra-utérine,

- soit de stimulations multi-folliculaires dans le cadre d'une fécondation in vitro (FIV) (cf. tableau 3).

*Tableau 3 : répartition des patientes selon le traitement reçu avant le drilling.*

| Traitement | Nombre | Pourcentage |
|---|---|---|
| Aucun | 26 | 49 % |
| CLOMID® | 17 | 32 % |
| CLOMID® puis FSH | 3 | 6 % |
| FSH | 5 | 9 % |
| FSH puis FIV | 1 | 2 % |
| CLOMID® puis FIV | 1 | 2 % |
| **Total** | **53** | **100 %** |

3.3.5.2 Traitements reçus après le drilling ovarien

Ils ont été renseignés chez 56 patientes. Ils sont identiques à ceux décrits dans le chapitre précédent, et ont été administrés avec un délai minimal de 3 mois après le drilling ovarien (cf. tableau 4).

*Tableau 4 : répartition des patientes selon le traitement reçu après le drilling.*

| **Traitement** | **Nombre** | **Pourcentage** |
|---|---|---|
| Aucun | 24 | 42% |
| CLOMID® | 3 | 5% |
| CLOMID®+Metformine | 1 | 2% |
| CLOMID®+Anti-Androgènes | 1 | 2% |
| CLOMID® puis FSH | 3 | 6% |
| FSH | 16 | 28% |
| FSH puis FIV | 5 | 9% |
| CLOMID® puis FIV | 1 | 2% |
| FIV | 2 | 4% |
| **Total** | **56** | **100%** |

### 3.3.6 Efficacité du drilling ovarien (cf. figure 7 p.49)

Chaque patiente a été suivie au moins 12 mois après la chirurgie. C'est le temps retenu pour noter la survenue de grossesse par l'échographie de datation ou la positivité des β-hCG sanguins.

Sur 59 patientes, 33 ont eu une ou plusieurs grossesses dans l'année suivant le drilling. Sur ces grossesses, 23 ont été obtenues spontanément et 10 après une ou plusieurs stimulations ovariennes. Le taux de grossesse spontanée est de 39 % et le taux total de grossesse est de 56 %. Ce taux comprend les grossesses menées à terme et les fausses couches.

5 fausses couches et 2 GEU sont survenues dans l'année suivant le drilling, ce qui représente respectivement 15 % et 6 % des grossesses.

Il y a eu une seule grossesse multiple dans l'année suivant le drilling.

Le suivi après 12 mois est très aléatoire et peut selon les patientes être inexistant comme aller jusqu'à 10 ans.

Avec un suivi supérieur à un an, le nombre de patientes ayant eu une ou plusieurs grossesses s'élève à 45 soit un taux de 76 %.

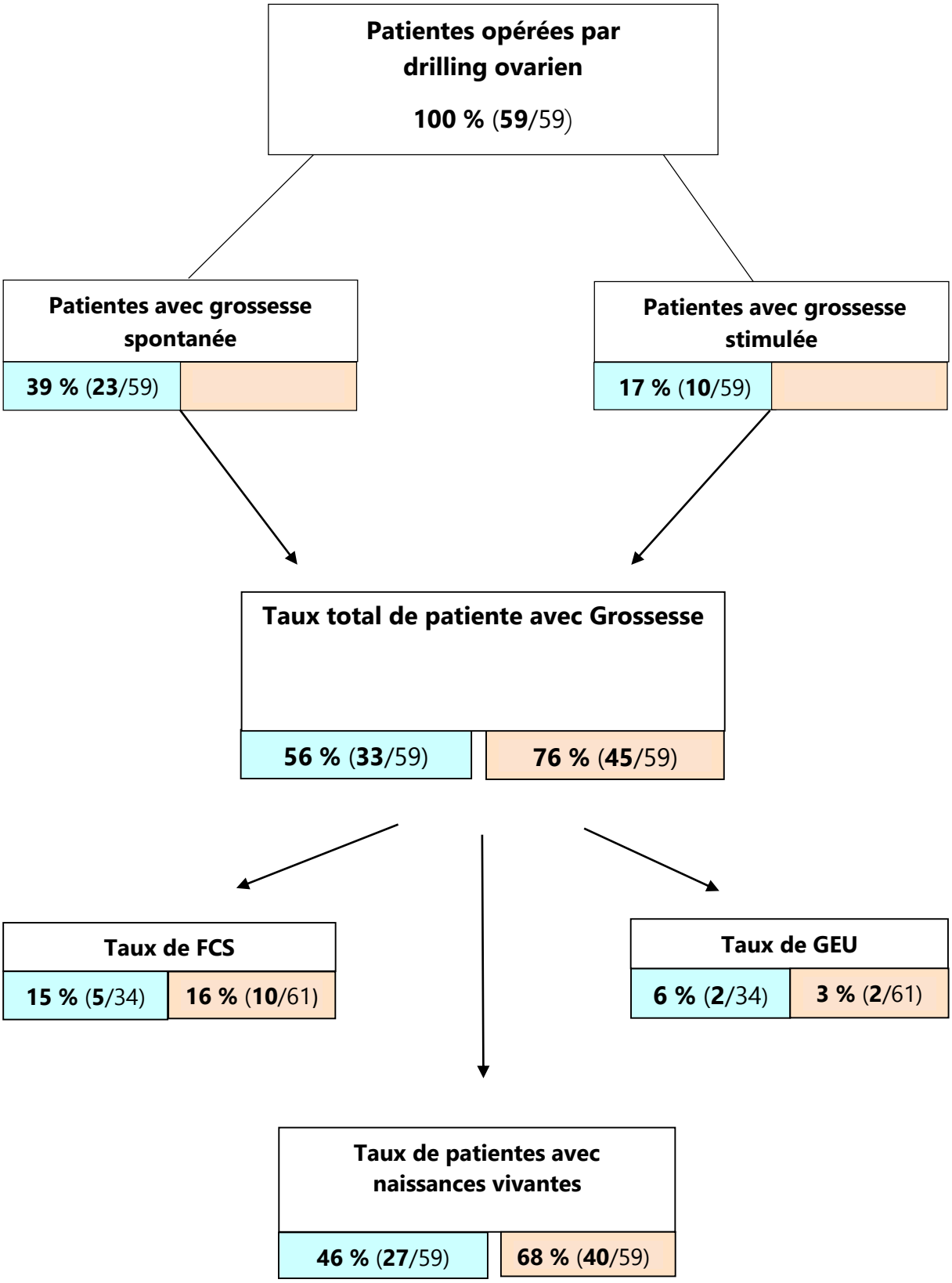
10 fausses couches et 2 grossesses extra-utérines ont été relevées.

3 grossesses multiples sont survenues, et toutes suite à une stimulation par gonadotrophine.

Le délai médian d'obtention de la première grossesse est de 5 mois [1-123].

10 grossesses tardives sont survenues entre 3,5 et 10 ans de suivi, dont 5 de façon spontanée sans avoir recours à une stimulation.

*Figure 7 : résultats reproductifs avec suivi de 12 mois ou suivi supérieur à 12 mois.*



### 3.3.7 Facteurs prédictifs de succès

En analyse univariée, seul un nombre de perforations > 20 était retrouvé significativement associé avec la survenue de grossesse à 12 mois (cf. tableau 5).

*Tableau 5 : étude des facteurs associés au succès du drilling : régression logistique univariée.*

| **Variables** | **OR [IC 95%]** | **p** |
|---|---|---|
| Age (années) | 0.9 [0,8-1,0] | 0,17 |
| Age (< 30 vs. ≥ 30 ans) | 2,7 [0,9-8,5] | 0.08 |
| Tabac (Fumeuses vs. Non-fumeuses) | 1,4 [0,4-4,8] | 0,55 |
| IMC (< 35 vs. ≥ 35 kg/m²) | 8,2 [0,9-75,2] | 0,06 |
| Temps d'infertilité (< 36 vs. ≥ 36 mois) | 2,0 [0,6-6,2] | 0,23 |
| Nombre de perforations (> 20 vs. ≤ 20) | 3,7 [1,2-11,2] | 0,02 |

Pour éviter les biais de confusion, les paramètres ont ensuite été analysés par un modèle multivarié.

En analyse multivariée, un IMC < 35 kg/m$^2$ et un nombre de perforations > 20 restaient significativement et indépendamment associés au succès du drilling après ajustement sur l'âge (cf. tableau 6).

*Tableau 6 : étude des facteurs associés au succès du drilling : régression logistique multivariée.*

| **Variables** | **ORa* [IC 95%]** | **p** |
|---|---|---|
| Age (années) | 0.9 [0,7-1,0] | 0,05 |
| IMC (< 35 vs. ≥ 35 kg/m²) | 15,3 [1,3-100,0] | 0,03 |
| Nombre de perforations (> 20 vs. ≤ 20) | 3,6 [1,1-12,7] | 0,04 |

# 4 Discussion

## 4.1 Efficacité

### 4.1.1 Taux de grossesse

Dans notre étude, après un suivi de un an, le taux de grossesse spontanée est de 39 %. Il est relativement faible par rapport aux 49,4 % de la méta-analyse de Campo (cf. tableau 1 p.39), ce que l'on peut attribuer au temps de suivi plus important chez ce dernier (2 ans).

Le taux de grossesse cumulé est de 56 %. Ce résultat confirme l'efficacité du drilling ovarien et semble être équivalent à ceux retrouvés dans la littérature récente, qui oscillent entre 20 et 64 % (cf.tableau 7).

*Tableau 7 : résultats rapportés en termes de grossesses et de fausse couches après drilling ovarien chez des patientes SOPK résistantes au citrate de clomifène ; inspiré de [170].*

| Publication | Patientes (n) | Suivi moyen (mois) | Grossesse (%) | Fausse couche (%) |
|---|---|---|---|---|
| Felemban, 2000 | 112 | 24 | 54 | 7.7 |
| Zullo, 2000 | 62 | 12 | 63 | - |
| Kriplani, 2001 | 66 | 54 | 55 | 16 |
| Stegmann, 2003 | 86 | - | 50 | 3.5 |
| Fernandez, 2004 | 80 | 18,1 | 60 | 18 |
| Al-Ojaimi, 2004 | 181 | - | 32 | - |
| Amer, 2004 | 200 | 12 | 50 | 9 |
| Van Wely, 2005 | 83 | 2 | 49 | 0 |
| Api, 2005 | 45 | 30 | 64 | - |
| Marianowski, 2006 | 135 | 12 | 20 | - |
| Kato, 2007 | 32 | - | 53 | 27,8 |
| Roy, 2009 | 44 | 12 | 45 | |

Cependant, les différences de critères d'inclusion rendent difficile la comparaison des résultats entre les études :

- la définition du SOPK par le consensus de Rotterdam est récente et postérieure à la plupart des publications. De fait, la population incluse dans les études peut être hétérogène ;
- la plupart des travaux incluent des femmes résistantes au citrate de clomifène, alors qu'au moins 44 % de nos patientes ont été opérées en première intention
- dans la littérature, la population masculine a un spermogramme normal, alors que dans notre série, 8 conjoints avaient un spermogramme pathologique. Ceci peut comparativement diminuer notre taux de réussite.
- le temps de suivi après la chirurgie est variable selon les études, et majoritairement supérieur à 12 mois, ce qui peut comparativement diminuer notre taux de grossesse.

### 4.1.2 Taux de fausse couche et de grossesse multiple

Avec un suivi de 12 mois, nous obtenons :

- 5 fausses couches soit 15 % des grossesses. Ce taux est équivalent à celui retrouvé dans la population générale, et semble superposable à ceux retrouvés dans les publications récentes.
- 1 grossesse gémellaire soit 3 % des grossesses. Cette grossesse est survenue après une stimulation par gonadotrophine.

### 4.1.3 Efficacité à long terme

Dans notre série le taux de grossesses cumulées augmente avec le temps de suivi : il est de 49 % à 6 mois, de 56 % à 12 mois et de 76 % au-delà de 12 mois.

5 grossesses spontanées sont même survenues entre 3,5 et 7 ans après le drilling.

Ces résultats suggèrent que les bénéfices reproductifs du drilling sont durables, et on retrouve dans la littérature des données similaires (cf. tableau 8).

*Tableau 8 : effet durable du drilling en termes de grossesse ; inspiré de [170].*

| Publication | Patientes (n) | Taux de cumulatif de grossesse | | |
|---|---|---|---|---|
| | | à 12 mois | à 18 mois | à 24 mois |
| Heylen, 1994 | 44 | 68 % | 73 % | 73 % |
| Li, 1998 | 111 | 54 % | 52 % | 68 % |
| Felemban, 2000 | 112 | 36 % | 54 % | 82 % |

Avec un suivi de 7 ans chez 206 patientes, Naether retrouve un total de 211 grossesses chez 145 femmes [137].

Dans une étude rétrospective incluant 116 patientes suivies après un drilling, Amer observe :

- des grossesses spontanées chez 38 % des patientes suivies entre 1 et 9 ans,
- une amélioration de l'hirsutisme et de l'acné chez respectivement 23 % et 40 % des patientes suivies entre 4 et 9 ans,
- une régularisation des cycles : de 8 % des patientes avant le drilling à 55% entre 4 et 9 ans après [6],
- un abaissement significatif du taux sanguin de LH, de l'index de testostérone libre, et du volume ovarien immédiatement et jusqu'à 9 ans après l'opération [5].

Après un suivi de 18-20 ans, Gjønnaess montre une persistance de la normalisation des cycles chez certaines patientes [84].

Ainsi, les femmes ayant bénéficié d'un drilling ovarien ont une potentialité de grossesse spontanée qui semble être prolongée dans le temps. Il est possible qu'elles aient plusieurs grossesses sans intervention médicale.

### 4.1.4 Drilling unilatéral ou bilatéral ?

Dans notre série le drilling ovarien a été réalisé sur les 2 ovaires, sauf chez les deux patientes qui ont présenté un saignement ovarien précoce imposant l'arrêt de l'intervention.Dans la littérature, les différences de résultats entre les 2 méthodes dépendent des facteurs étudiés.

Le compte des follicules antraux semble diminuer plus significativement après un drilling bilatéral [112].

Si on s'intéresse à l'ovulation, Balen et Jacobs observent qu'elle peut se produire sur les 2 ovaires même après un drilling unilatéral (4 perforations de 40 W). Il semble donc que l'effet mécanique de cette intervention n'est pas le seul responsable de la reprise ovulatoire, et que les modifications endocriniennes jouent aussi un rôle important.

Concernant le taux d'ovulation et de grossesse, deux essais randomisés comparent le drilling ovarien unilatéral et bilatéral.

Dans le premier, Youssef étudie 87 patientes anovulantes avec SOPK, et il observe quelques avantages en cas de drilling unilatéral :

- une durée moyenne d'intervention plus courte,
- des taux d'ovulation, de grossesse et de fausse couche similaires dans les 2 groupes [190].

Dans le second, Roy confirme cette observation, en randomisant 44 patientes avec SOPK résistantes au citrate de clomifène. Les taux d'ovulation et de grossesse sont là aussi équivalents [158].

Par conséquent, la balance bénéfice-risque semble pencher en faveur d'une opération unilatérale, même si ces conclusions nécessitent d'être confirmées par d'autres travaux.

### 4.1.5 Intérêt d'un deuxième drilling ?

2 patientes de notre cohorte ont bénéficié de deux drillings ovariens à un 1 an et 3 ans d'intervalle pour des raisons qui n'ont pas été relevées. Après chaque intervention, l'une a présenté des grossesses spontanées et l'autre des grossesses stimulées.

Selon Amer, après un drilling ovarien, environ 20 à 30 % de femmes restent anovulantes (dites « non répondeuses ») et 50 % des répondeuses vont retrouver des cycles anovulatoires au bout d'un an [6].

Armar et Lachelin ont traité 4 patientes : 1 non répondeuse au premier drilling et 3 répondeuses transitoires. Après un 2eme drilling, 2 patientes sur 4 ont eu une grossesse [16].

Dans une série plus conséquente de 20 patientes, Amer a pratiqué un deuxième drilling 1 à 6 ans après la première intervention. Deux groupes ont été formés :

- un groupe de 12 patientes répondeuses transitoires au premier drilling,
- un groupe de 8 patientes non répondeuses (cf. tableau 9).

*Tableau 9 : ovulations et grossesses après un deuxième drilling ovarien.*

| Réponse après un 1er drilling | Taux d'ovulation | Taux de grossesse |
|---|---|---|
| 12 Répondeuses | 83% (10/12) | 67% (8/12) |
| 8 Non répondeuse | 25% (2/8) | 29% (2/7*) |
| Total : 20 patientes | 60% (12/20) | 52% (10/19) |

* 1 patiente perdue de vue

Le taux d'ovulation et de grossesse est significativement plus élevé chez les patientes ayant déjà répondu positivement au premier drilling.

De ce fait, l'auteur recommande de n'envisager une deuxième intervention que chez les patientes qui ont ovulé après la première multiperforation ovarienne [9].

Mais les résultats montrent que le renouvellement de l'opération permet de « rattraper » un quart des patientes non répondeuses au premier drilling. On peut donc se demander si le nombre de perforations était suffisant la première fois [73].

### 4.1.6 Nombre de perforations

Le nombre de perforations détermine en partie la quantité de tissu ovarien détruite. Toute la difficulté est de savoir le nombre de cratérisations à effectuer pour obtenir un maximum d'ovulations sans induire de complication ovarienne.

Dans notre série, et en analyse multivariée, on obtient un taux significativement plus élevé de grossesse à 12 mois chez les femmes ayant bénéficié de plus de 20 perforations (OR 3,6 ; IC 95 % [1,1-12,7] ; p = 0,04).

Ce résultat est difficilement comparable à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, l'énergie bipolaire a été employée dans 95 % des interventions saintaises, contrairement à la majorité des travaux qui utilisent l'énergie monopolaire.

De plus, notre effectif est assez faible, et des études plus puissantes seraient utiles pour confirmer que l'efficacité du drilling avec la pointe bipolaire est liée au nombre de perforations effectuées.

#### 4.1.6.1 Influence du nombre de perforations sur l'efficacité du drilling

Dans une étude rétrospective chez 161 femmes, Amer et li montre que l'efficacité maximale du drilling est atteinte après 3 perforations par ovaire [8].

En se basant sur ses résultats, cet auteur a mené un travail prospectif (30 patientes) sur l'influence du nombre de perforations sans dépasser 4 trous par ovaires (30 W pendant 5 s soit un maximum de 600 J par ovaire). Il observe que jusqu'à 4 perforations (600J), les taux d'ovulation et de grossesse sont dose-dépendants [7].

Une autre étude prospective non randomisée de Malkawi (63 patientes) montre que les taux d'ovulation et de grossesse ne sont pas significativement différents entre 5 et 10 perforations par ovaire (sans précision sur la quantité d'énergie délivrée) [126].

Mais un essai contrôlé randomisé de Zakhérah vient contredire ces conclusions. Sur 120 patientes SOPK résistantes au citrate de clomifène, 2 groupes ont été formés :

- un groupe A traité par une quantité d'énergie fixe de 600 J, soit 4 perforations par ovaire,
- un groupe B recevant une quantité d'énergie dépendante du volume ovarien : 60 J/$cm^3$ avec un minimum de 600 J (ovaires > 10 $cm^3$ selon Rotterdam).

Les taux d'ovulation et de grossesse sont significativement supérieurs dans le groupe B (OR avec IC 95% respectivement à 2.05 (1,3–3,1) et 2.37 (1.04–5.71)).

Ces résultats semblent montrer que pour être efficace, le drilling doit détruire une quantité de tissu proportionnelle au volume de l'ovaire. Mais les risques de cette augmentation de l'énergie délivrée doivent encore être étudiés [193].

#### 4.1.6.2 Complications

Selon Mercorio, l'étendue et la sévérité des adhérences post-opératoires n'est pas dépendante du nombre de perforations [129].

La nécrose ovarienne est une complication rare et grave de l'utilisation de l'énergie monopolaire. Dabirashrafi rapporte un cas d'atrophie ovarienne suite à un drilling délivrant une forte énergie (8 ponctions de 400 W) [43]. L'énergie bipolaire permet d'éviter ce risque quel que soit le nombre de perforations, et son efficacité apparaît être similaire à celle de l'énergie monopolaire.

### 4.1.7 Facteurs prédictifs de succès

Dans la littérature, certains auteurs proposent des facteurs pronostiques de succès ou d'échec du drilling.

Li retrouve chez 118 femmes les facteurs prédictifs de succès suivants : un taux de LH plus élevé, une durée d'infertilité plus courte, un âge jeune et un aspect échographique typique des OPK [122].

Amer observe parmi 200 patientes [10] :

- un facteur de succès : LH > 10 ui/l ;
- des facteurs d'échec : durée d'infertilité > 3 ans ; IMC ≥ 35 kg/m$^2$ ; testostéronémie ≥ 4,5 nmol/l ; index d'androgènes libres ≥ 15.

Dans un autre travail, Amer conclue qu'un taux d'AMH élevé en préopératoire est de mauvais pronostic pour rétablir l'ovulation [11].

Dans notre étude, les seuls facteurs prédictifs de succès du drilling sont une IMC < 35 kg/m$^2$, et un nombre de perforations > 20 (voir résultats p.).

L'âge et la durée d'infertilité < 3 ans n'ont pas montrés de lien significatif avec la survenue de grossesse à 1 an.

Cette absence de significativité pourrait être due au faible effectif de notre cohorte, ce qui expliquerait les différences entre nos résultats et ceux des études précédentes.

## 4.2 Risques du drilling

Dans notre série, 3 patientes ont eu des complications, soit 5 % des actes :

- 2 hémorragies ovariennes suivies d'une cœlio-conversion d'hémostase dont une a été compliquée d'un hématome péritonéal infecté,
- 1 patiente a présenté des douleurs abdominales modérées et durables.

La chirurgie ovarienne n'est pas anodine et on peut observer dans la littérature d'autres conséquences.

### 4.2.1 Risques peropératoires

Ils sont d'autant plus rares que l'opérateur est expérimenté et comprennent :

- la plaie rectale par fausse route de l'inserteur lors d'une fertiloscopie,
- la perforation des organes adjacents, comme l'intestin [36],
- l'accident électrique avec l'énergie monopolaire.

Il faut y rajouter les risques liés à l'anesthésie.

### 4.2.2 Formation d'adhérences péri-annexielles

La chirurgie ovarienne est associée à un risque de formation d'adhérences pelviennes, mais il est pour le moment difficile de savoir dans quelle proportion. En effet, peu d'études proposent un contrôle routinier par cœlioscopie dans les suites du drilling [91, 151, 129]. La majorité des publications donnent les résultats de *second look* moins systématiques (cf. tableau 10).

*Tableau 10 : survenue d'adhérences post-opératoires après drilling ; inspiré de [170].*

| Publication | Technique | Patientes (n) | Second look (n) | Adhérences |
|---|---|---|---|---|
| Portuondo, 1984 | Biopsies | 24 | 24 | 0 % |
| Daniell, 1989 | Laser | 85 | 8 | 0 % |
| Keckstein 1990 | Laser | 30 | 11 | 3 % |
| Weise, 1991 | Electro | 39 | 10 | 70 % |
| Gurgan, 1992 | Laser | 40 | 20 | 68 % |
| Amar 1993 | Electro | 50 | 9 | 0 % |
| Greenblatt, 1993 | Electro | 8 | 8 | 100 % |
| Neather, 1995 | Electro | 215 | 78 | 15 % |
| Merchant, 1996 | Electro | 74 | 20 | 10 % |
| Felemban, 2000 | Electroco | 112 | 15 | 27 % |
| Mercorio, 2008 | Electroco | 90 | 90 | 60 % |
| Roy, 2009 | Electroco | 44 | 12 | 0 % |

Electro : Electrocoagulation

Théoriquement, ces adhérences pourraient aboutir à une infertilité mécanique, mais ce lien n'a jamais été clairement établi. Par exemple avec une formation d'adhérence chez 10 % des patientes, Grennblat et Casper obtiennent 88 % de grossesses spontanées [91].

Il est donc probable que les adhérences induites par le drilling soient peu épaisses et ne touchent pas l'extrémité distale de la trompe [73].

### 4.2.3 Effets à long terme sur la réserve ovarienne

Le drilling bilatéral entraîne une baisse significative du taux d'inhibine B, du nombre de follicules antraux et du volume ovarien, qui sont des marqueurs habituels de la réserve ovarienne [112, 184].

Mais ces paramètres sont naturellement élevés chez les femmes avec SOPK et leur diminution pourrait signifier une normalisation de la physiologie ovarienne plutôt qu'une destruction du potentiel reproductif [76].

Selon Api, il n'existerait pas d'évidence concrète d'une diminution de la réserve ovarienne ou d'une insuffisance ovarienne précoce après un drilling ovarien [14].

## 4.3 Place du drilling dans le traitement de l'infertilité liée au SOPK

Le consensus de Thessalonique de 2008 indique que le drilling ovarien doit être considéré comme un traitement de deuxième intention alternatif à la stimulation par gonadotrophine, après un échec du citrate de clomifène.

Pourtant, l'efficacité de la chirurgie ovarienne, ses avantages et le développement de voies moins invasives comme la fertiloscopie conduit certaines équipes à proposer la multiperforation en première intention.

Nous allons voir si des travaux plus récents permettent d'en élargir les indications.

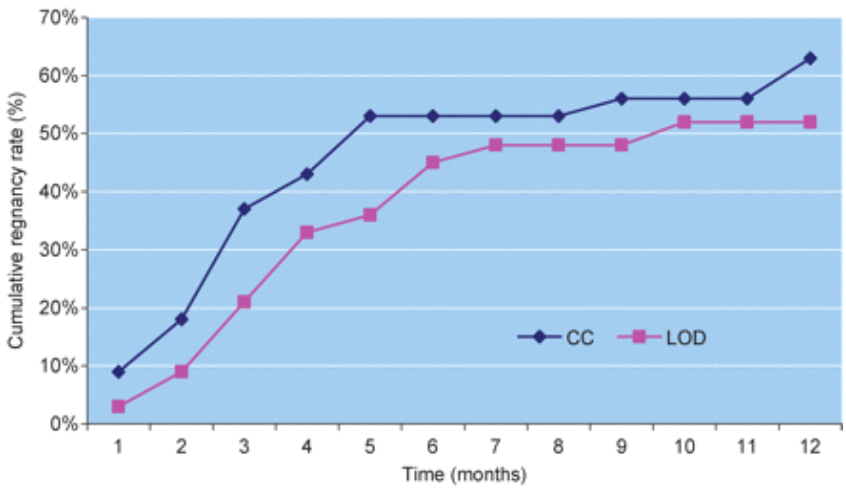
### 4.3.1 Traitement de première intention ?

Dans notre cohorte, le drilling ovarien a été administré en première ligne thérapeutique chez 26 patientes. Le taux de grossesse à 1 an est de 54 % chez les femmes traitées par drilling en première intention, et de 56 % dans le groupe opéré après échec d'un autre traitement.

Amer a comparé l'efficacité reproductive du drilling et du citrate de clomifène (CC) en traitement de première intention, en randomisant 65 patientes dans deux groupes :

- un groupe A traité par CC pendant 6 mois puis par drilling en cas de résistance,
- un groupe B traité par drilling, puis en cas d'anovulation 8 semaines après, par CC [12].

*Figure 8 : taux de grossesse sur un an après un premier traitement par citrate de clomifène (CC en bleu) ou par drilling (LOD en rose)*




Le taux de grossesse après un premier traitement est supérieur dans le groupe traité par CC sans différence significative (44 % contre 27 % ; p=0,13 ; OR 2.1 [0.7-5.8]).

Après l'adjonction du second traitement, le taux de grossesse reste plus élevé dans le groupe traité initialement par CC, sans différence significative (63 % contre 52 %, p= 0.2 ; OR 1.6 [0.6-4.2]) (cf. figure 8).

Le drilling ovarien ne semble donc pas plus efficace que CC en première intention.

Amer présente aussi un résultat étonnant : le taux de grossesse après un drilling est plus élevé chez les patientes traitées initialement par CC que chez les patientes traitées en première intention (55 % (6/11) contre 27 % (9/33)).

Faut-il en conclure que le drilling est plus efficace dans une population sélectionnée de femmes résistantes au CC ? Cette hypothèse nécessite un effectif plus grand pour être confirmée. De plus, le CC et le drilling ont des facteurs prédictifs d'échec en commun [105, 106], ce qui la rend peu plausible.

Conformément au consensus de Thessalonique, l'efficacité, la tolérance et le prix du CC lui font conserver sa place de traitement de première intention de l'infertilité liée au SOPK. Cependant, en cas de doute sur une autre cause d'infertilité, un drilling ovarien peut être envisagé d'emblée au cours d'une endoscopie diagnostique.

### 4.3.2 Traitement de deuxième intention ?

Certaines patientes n'ont pas d'ovulation et/ou de grossesse après 6 cycles d'induction par CC. Nous avons déjà vu qu'une prolongation de ce traitement au-delà de six mois n'apporte pas de meilleur résultat.

Il est donc nécessaire de changer de thérapeutique chez ces patientes résistantes au CC, et deux méthodes sont proposées :

- l'une chirurgicale : le drilling ovarien,
- l'autre médicale : la stimulation ovarienne par gonadotrophines.

L'efficacité de ces deux techniques est comparée dans la méta-analyse de Farquhar qui n'inclut que des études randomisées [72] (cf. tableau 11) :

*Tableau 11 : résultats comparatifs : Drilling ovarien versus gonadotrophines.*

| Paramètre comparé | Etudes (n) | Patientes (n) | OR [IC 95%] |
|---|---|---|---|
| Taux d'ovulation | 1 | 50 | 0,66 [0,21; 2,07] |
| Taux de grossesse | 8 | 607 | 1,01 [0,72; 1,42] |
| Taux de naissance vivante | 3 | 318 | 0,98 [0,78; 1,25] |
| Taux de Fausse couche | 7 | 441 | 0,73 [0,4; 1,33] |
| Taux de grossesse multiple | 5 | 166 | 0,13 [0,03 ; 0,52] |

OR : Odd Ratio

Les deux procédés ne présentent pas de différence significative en termes de taux de grossesse, de naissance vivante, et de fausse couche. Cependant, le drilling est moins pourvoyeur de grossesse multiple.

Les deux alternatives ont chacune des avantages et des inconvénients qui peuvent orienter le choix thérapeutique.

4.3.2.1 Avantages du drilling par rapport aux gonadotrophines :

- il permet de concevoir sans protocole médical ni monitorage,
- il n'induit pas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, et peu de grossesse multiple [72],
- ses bénéfices reproductifs peuvent être prolongés [6, 137],
- il permet éventuellement de régulariser les cycles [6, 84],
- selon certains auteurs, il sensibilise certaines patientes aux inducteurs de l'ovulation (CC et gonadotrophine), avec une diminution des doses efficaces [86],
- ses coûts directs et indirects seraient plus faibles [71].

4.3.2.2 Avantages des gonadotrophines par rapport au drilling :

- elles permettent l'obtention plus rapide d'une grossesse,
- elles peuvent être associées à des techniques d'insémination ou de fécondation in vitro (FIV) en cas d'infertilité mixte,
- elles ne présentent pas de risque d'adhérence, d'altération de la réserve ovarienne ou d'autres risques imputables à la chirurgie et à l'anesthésie.

Le drilling ovarien apparaît ici comme une alternative très intéressante aux gonadotrophines. A efficacité équivalente, le drilling évite les grossesses multiples et permet de concevoir spontanément et éventuellement plusieurs fois sans *monitoring* intensif. De plus, il pourra toujours être suivi de stimulations ovariennes en cas d'inefficacité.

Toutefois les complications chirurgicales sont rares mais présentes, même si l'usage de la voie fertiloscopique par un opérateur entraîné est moins délétère.

La détermination exacte des facteurs prédictifs de succès et d'échec du drilling permettrait d'éviter de courir des risques opératoires inutiles, et de faciliter le choix éclairé de la thérapeutique de deuxième intention.

# Conclusion

Les résultats obtenus chez les patientes opérées au C.H de Saintonge réaffirment l'efficacité et les risques déjà connus du drilling ovarien. Mais certaines modalités de la chirurgie (nombre de perforations, perforation unilatérale ou bilatérale) nécessitent encore d'être précisées pour rendre cette procédure plus efficiente et plus sûre.

Notre étude ainsi que la littérature récente confirme aussi les recommandations du consensus de Thessalonique sur la place du drilling dans la prise charge de l'infertilité liée au SOPK. La multiperforation ovarienne devrait être considérée comme un traitement de deuxième intention au même titre que la stimulation par gonadotrophines. Mais suite à un échec du citrate de clomifène, le choix reste difficile entre ces deux méthodes, car si la chirurgie évite le monitorage intensif ainsi que la survenue d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple, elle comporte aussi des risques opératoires. La détermination exacte des facteurs prédictifs de succès et d'échec du drilling permettrait au praticien d'adopter le traitement le plus adapté pour chaque patiente.

L'amélioration de la prise en charge de ces femmes semble être aujourd'hui un enjeu d'importance car la prévalence de l'obésité augmente. Il faut donc s'attendre à un accroissement de la prévalence du SOPK et de la sévérité de ses complications.

# Bibliographie


1. Aakvaag A, Gjønnaess H. Hormonal response to electrocautery of the ovary in patients with polycystic ovarian disease. Br J Obstet Gynaecol 1985 ; 92 : 258-1264.

2. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction : a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome ? Hum Reprod Update 2005 ; 11 : 357-374.

3. Abdel Gadir A, Khatim MS, Alnaser HM, et al. Ovarian electrocautery : responders versus non-responders. Gynecol Endocrinol 1993 ; 7 : 43-48.

4. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. Endocrinology 1981 ; 108 : 1441-1449.

5. Amer SA, Banu Z, Li TC, et al. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling : endocrine and ultrasonographic outcomes. Hum Reprod 2002 ; 17 : 2851-2857.

6. Amer SA, Gopalan V, Li TC, et al. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling : clinical outcome. Hum Reprod 2002 ; 17 : 2035-2042.

7. Amer SA, Li TC, Cooke ID. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. Hum Reprod 2003 ; 18 : 1693-1698.

8. Amer SA, Li TC, Cooke ID. Laparoscopic ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome : a retrospective study on the influence of the amount of energy used on the outcome. Hum Reprod 2002 ; 17 : 1046-1051.

9. Amer SA, Li TC, Cooke ID. Repeated laparoscopic ovarian diathermy is effective in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003 ; 79 : 1211-1215.

10. 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 : 1719-1724.

11. Amer SA, Li TC, Ledger WL. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. Hum Reprod 2009 ; 24 : 2760-2766.

12. Amer SA, Li TC, Metwally M, et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2009 ; 24 : 219-225.

13. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1991 ; 55 : 1057-1061.

14. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling ? Gynecol Endocrinol 2009 ; 25 : 159-165.

15. Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. Biol Reprod 2002 ; 66 : 297-304.

16. Armar NA, Lachelin GC. Laparoscopic ovarian diathermy : an effective treatment for anti-oestrogen resistant anovulatory infertility in women with the polycystic ovary syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1993 ; 100 : 161-164.

17. Ayala C, Steinberger E, Smith KD, et al. Serum testosterone levels and reference ranges in reproductive-age women. Endocr Pract 1999 ; 5 : 322-329.

18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome : an androgen excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 4237-4245.

19. Balasch J, Tur R, Alvarez P, et al. The safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory infertile women : evidence from a large multicenter study in Spain. J Assist Reprod Genet 1996 ; 13 : 551-556.

20. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome : the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod 1995 ; 10 : 2107-2111.

21. Balen AH, Jacobs HS. A prospective study comparing unilateral and bilateral laparoscopic ovarian diathermy in women with the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1994 ; 62 : 921-925.

22. Balen AH, Laven JS, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary : international consensus definitions. Hum Reprod Update 2003 ; 9 : 505-514.

23. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. Br J Obstet Gynaecol 2006 ; 113 : 1195-1202.

24. Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. Am J Clin Dermatol 2001 ; 2 : 197-201.

25. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2006 ; 65 : 137-145.

26. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogynism as a result of congenital adrenal virilizing disorders : evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 1328-1333.

27. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, et al. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. Cochrane Database Syst Rev 2005 ; 25 : CD002249.

28. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2006 ; 12 : 351-361.

29. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2006 ; 12 : 673-683.

30. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, et al. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. Fertil Steril 1993 ; 60 : 456-460.

31. Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Surv 1998 ; 53 : 297-308.

32. Carmina E, Koyama T, Chang L, et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome ? Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 1807-1812.

33. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS) : arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 1897-1899.

34. Catteau-Jonard S, Dewailly D. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. Gynecol Obstet Fertil 2011 ; 39 : 514-517.

35. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, et al. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome : clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertil Steril 2005 ; 83 : 1717-1723.

36. Chiesa-Montadou S, Rongières C, Garbin O, et al. À propos de deux complications au cours du drilling ovarien par fertiloscopie. Gynecol Obstet Fertil 2003 ; 31 : 844-846.

37. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer : a systematic review. Reprod Biomed Online 2009 ; 19 : 398-405.

38. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2003 ; 18 : 1626-1631.

39. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item 296 : Aménorrhée. Polycopié notional de gynécologie-obstétrique 2010-2011. Site de l'Université Médicale Virtuelle Francophone (UMVF) (en ligne).Disponible sur : http://umvf.univnantes.fr/endocrinologie/enseignement/item296 (consulté le 30 novembre 2013).

40. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, et al. Surgery for obesity. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 15 : CD003641.

41. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, et al. Clinical review : insulin sensitizers for the treatment of hirsutism : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 1135-1142.

42. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries : parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. Hum Reprod 2003 ; 18 : 1928-1932.

43. Dabirashrafi H. Complications of laparoscopic ovarian cauterization. Fertil Steril 1989 ; 52 : 878-879.

44. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965 : a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril 1992 ; 57 : 505-513.

45. Daniel JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. Fertil Steril 1989 ; 51 : 232-236.

46. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965 : a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril 1992 ; 57 : 505-513.

47. DeLeo V, Lanzetta D, D'Antona D, et al. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 99-102.

48. Decker A. Culdoscopy. Am J Obstet Gynecol 1952 ; 63 : 854-859.

49. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, et al. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women : toward a populational definition of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 1345-1350.

50. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, et al. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. Am J Obstet Gynecol 1975 ; 121 : 496-500.

51. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) : revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. Hum Reprod 2011 ; 26 : 3123-3129.

52. Dewailly D, Robert Y, Helin I, et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. Clin Endocrinol 1994 ; 41 : 557-562.

53. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS) : a prospective study of 634 women with PCOS. Clin Endocrinol 2007 ; 67 : 735-742.

54. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, et al. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2012 ; 97 : 225-230.

55. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, et al. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2011 ; 117 : 145-152.

56. Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome : wedge resection revisited in the age of laparoscopy. Fertil Steril 1995 ; 63 : 439-463.

57. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 3626-3631.

58. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome : mechanism and implications for pathogenesis. Endrocr Rev 1997 ; 18 : 774-800.

59. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1992 ; 41 : 1257-1266.

60. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in the polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989 ; 38 : 1165-1174.

61. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome : evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 4047-4052.

62. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocr Rev 1995 ; 16 : 322-53.

63. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999 ; 22 : 141-146.

64. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 48-53.

65. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, et al. Highsingleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). Hum Reprod 2003 ; 18 : 2357-2362.

66. Elting MW, Korsen TJ, Schoemaker J. Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2001 ; 55 : 767-776.

67. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 6364-6369.

68. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008 ; 89 : 505-522.

69. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). Fertil Steril 2012 ; 97 : 28-38.

70. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004 ; 81 : 19-25.

71. Farquhar CM. An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005 ; 17 : 347-353.

72. 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 ; 6 : CD001122.

73. Fernandez H. Drilling. Communication des 34èmes journées nationales du collège national des gynécologues et obstétritiens français (CNGO), jeudi 9 décembre 2010. Site du CNGO (en ligne). Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/conf2010/confs2010/006/swf/index.htm (consulté le 20 novembre 2013).

74. Fernandez H, Alby JD, Gervaise A, et al. Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary syndrome : a new minimally invasive surgery. Fertil Steril 2001 ; 75 : 607-611.

75. Fernandez H, Gervaise A, Alby JD, et al. Approche chirurgicale pour le drillling ovarien dans le syndrome des ovaires polykystiques. Gynecol Obstet Fertil 2003 ; 31 : 207-213.

76. Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, et al. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome : a comprehensive review. Reprod Biomed Online 2011 ; 22 : 556-568.

77. Fernandez H, Watrelot A, Alby JD, et al. Fertility after ovarian drilling by transvaginal fertiloscopy for treatment of polycystic ovary syndrome. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004 ; 11 : 374-378.

78. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, et al. Transvaginal ovarian drilling : a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2001 ; 76 : 812-816.

79. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. Journal of Clinical Endocrinology 1961 ; 21 : 1440-1447.

80. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1997 ; 12 : 2641-2648.

81. Franks S, Mason H, White D, et al. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. Steroids 1998 ; 63 : 306-307.

82. Froen JF, Arnestad M, Frey K, et al. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death : epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 694-702.

83. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, et al. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1997 ; 47 : 93-99.

84. Gjønnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998 ; 69 : 697-701.

85. Gjønnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women withpolycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. Acta Obstet Gynecol Scand 1994 ; 73 : 407-412.

86. Gjønnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electro-cautery through the laparoscope. Fertil Steril 1984 ; 41 : 20-25.

87. Gordts S, Campo R, Rombauts L, et al. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. Hum Reprod 1998 ; 13 : 99-103.

88. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. Hum Reprod 2009 ; 24 : 710-717.

89. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod Update. 2006 ; 12 : 673-683.

90. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. Plasminogen activator inhibitor activity : an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism 1999 ; 48 : 1589-1595.

91. Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack of correlation with pregnancy rate. Fertil. Steril 1993 ; 60 : 766-770.

92. Guyatt G, Weaver B, Cronin L, et al. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self-administered questionnaire, was validated. J Clin Epidemiol 2004 ; 57 : 1279-1287.

93. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. Br J Obstet Gynaecol 1992 Feb ; 99 : 128-131.

94. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004 ; 18 : 671-683

95. Hickey TE, Legro RS, Norman RJ. Epigenetic modification of the X chromosome influences susceptibility to polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 2789-2791.

96. Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health : A review Obstet Gynecol Surv 2006 ; 61 : 723-732.

97. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome : rationale, results, reflections and refinements. Hum Reprod Update 1999 ; 5 : 493-499.

98. Homburg R, Levy T, Berkovitz D et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril 1993 ; 59 : 527-531.

99. Homburg R, Ray A, Bhide P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome : a prospective cohort study. Hum Reprod 2013 ; 28 : 1077-1083.

100. Huber J, Hosmann J, Spona J. Polycystic ovarian syndrome treated by laser through the laparoscope. Lancet 1988 ; 2 : 215.

101. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 1470-1474.

102. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, et al. Clinical spectrum of premature pubarche : links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. Rev Endocr Metab Disord 2009 ; 10 : 63-76.

103. Ibáñez L, López-Bermejo A, Callejo J, et al. Polycystic ovaries in nonobese adolescents and young women with ovarian androgen excess : relation to prenatal growth. J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 196-199.

104. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome ? A systematic review and meta-analysis of extracted data. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 3332-3340.

105. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normo-gonadotropic oligo-amenorrheic infertility. Fertil Steril 2002 ; 77 : 91-97.

106. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 1617-1622.

107. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 2361-2365.

108. Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppälä M, 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 : 833-839.

109. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, et al. Ultrasound examination of polycystic ovaries : is it worth counting the follicles ? Hum Reprod 2003 ; 18 : 598-603.

110. 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 : 107–117.

111. Jones GL, Hall JM, Balen AH, et al. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update 2008 ; 14 : 15-25.

112. Kandil M, Selim M. Hormonal and sonographic assessment of ovarian reserve before and after laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome. Br J Obstet Gynaecol 2005 ; 112 : 1427-1430.

113. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1992 ; 36 : 105-111.

114. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2001 ; 16 : 1255-1260.

115. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, et al. Human chorionic gonadotropin administration vs luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate : a meta-analysis. Fertil Steril 2007 ; 87 : 607-612.

116. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate induction of ovulation. Hum Reprod Update 1997 ; 3 : 359-65.

117. Kovacs G, Buckler H, Bangah M, et al. Treatment of anovulation due to polycystic ovarian syndrome by laparoscopic ovarian electrocautery. Br J Obstet Gynaecol 1991 ; 98 : 30-35.

118. Lanzone A, Petraglia F, Fulghesu AM, et al. Corticotropin-releasing hormone induces an exaggerated response of adrenocorticotropic hormone and cortisol in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1995 ; 63 : 1195-1199.

119. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2007 ; 356 : 551-566.

120. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, et al. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome : association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 2128-2133.

121. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome : a prospective, controlled study in 254 aff ected women. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 165-169.

122. Li TC, Saravelos H, Chow MS, et al. Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 338-44.

123. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 3 : CD003053.

124. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, et al. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. Gynecol Obstet Invest 1989 ; 28 : 23–30.

125. Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 5321-5327.

126. Malkawi HY, Qublan HS. Laparoscopic ovarian drilling in the treatment of polycystic ovary syndrome : how many punctures per ovary are needed to improve the reproductive outcome ? J Obstet Gynaecol Res 2005 ; 31 : 115-119.

127. Marconi G, Quintana R. Methylene blue dyeing of cellular nuclei during salpingoscopy, a new in-vivo method to evaluate vitality of tubal epithelium. Hum Reprod 1998 ; 13 : 3414-3417.

128. Merchant RN. Treatment of polycystic ovarydisease with laparoscopic low-watt bipolar electrocoagulation of the ovaries. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996 ; 3 : 503-508.

129. Mercorio F, Mercorio A, Di Spiezio Sardo A, et al. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. Fertil Steril 2008 ; 89 : 1229-1233.

130. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism : a randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 89-94.

131. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome : randomised double blind clinical trial. BMJ 2006 ; 332 : 1485.

132. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 2 : CD007506.

133. Moran LJ, Ko H, Misso M, et al. Dietary composition in treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. Hum Reprod Update 2013 ; 19 : 432.

134. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome : a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2010 ; 16 : 347-363.

135. Moran LJ, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2009 ; 15 : 477-488.

136. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, et al. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility : a meta-analysis. Hum Reprod Update 2003 ; 9 : 429-449.

137. Naether OG, Baukloh V, Fischer R, et al. Long-term follow-up in 206 infertility patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic electrocautery of the ovarian surface. Hum Reprod 1994 ; 9 : 2342-2349.

138. Naether OG, Fischer R, Weise HC, et al. Laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1993 ; 60 : 88-94.

139. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. Mol Endocrinol 1999 ; 13 : 946-957.

140. Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, 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 : 5925-5933.

141. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1996 ; 335 : 617-623.

142. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991 ; 72 : 83-89.

143. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007 ; 370 : 685-697.

144. O'Brien RC, Cooper ME, Murray RM, et al. Comparison of sequential cyproterone acetate/estrogen versus spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1991 ; 72 : 1008-1013.

145. Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, 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 : 445-452.

146. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, et al. Uterine effects of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome : a prospective controlled study. Hum Reprod 2006 ; 21 : 2823-2829.

147. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update 2003 ; 9 : 359-372.

148. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. J Clin Epidemiol 1998 ; 51 : 581-586.

149. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome : relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 5957-5962.

150. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, et al. The insulin-related ovarian regulatory system in hand disease. Endocr Rev 1999 ; 20 : 535-582.

151. Portuondo JA, Melchor JC, Neyro JL, Alegre A. Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy. Endoscopy 1984 ; 16 : 143-145.

152. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG) : relation to insulin. J Steroid Biochem Mol Biol 1991 ; 40 : 841-849.

153. Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 1976 ; 57 : 1320-1329.

154. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. Lancet 1990 ; 336 : 1141-1144.

155. Ribacoba Montero R, Martínez-Faedo C, Salas-Puig J. Polycystic ovary syndrome and valproic acid. Rev Neurol 2003 ; 37 : 975-982.

156. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. Hum Reprod 2005 ; 20 : 373-381.

157. Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, et al. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. Encycl Méd Chir 2007 ; 10027 C10.

158. Roy KK, Baruah J, Moda N, et al. Evaluation of unilateral versus bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistant cases of polycystic ovarian syndrome. Arch Gynecol Obstet 2009 ; 280 : 573-578.

159. Rossmanith WG, Keckstein J, Spatzier K, et al. The impact of ovarian laser surgery on the gonadotrophin secretion in women with polycystic ovarian disease. Clin Endocrinol 1991 ; 34 : 223-230.

160. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, et al. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand 2013 ; 92 : 1369-1374

161. Sakata M, Tasaka K, Kurachi H, et al. Changes of bioactive luteinizing hormone after laparoscopic ovarian cautery in patients with polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril 1990 ; 53 : 610-613.

162. Samy N, Hashim M, Sayed M, et al. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome : their relationship to insulin resistance and body mass index. Dis Markers 2009 ; 26 : 163-170.

163. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2683-2693.

164. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935 ; 29 : 181-191.

165. Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction : a meta-analysis. Hum Reprod 2005 ; 20 : 1511-1515.

166. Stewart DR, Dombroski B, Urbanek M, et al. Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91: 4112-4117.

167. Sumioki H, Utsunomyiya T, Matsuoka K, et al. The effect of laparoscopic multiple punch resection of the ovary on hypothalamo-pituitary axis in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1988 ; 50 : 567-572.

168. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. J Clin Ultrasound 1981 ; 9 : 219-222.

169. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 5 : CD003053.

170. Torre A, Fernadez H, Morin-Surroca M, et al. Multiperforation de l'ovaire par coelioscopie ou par culdoscopie. Rapport d'évaluation technologique de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2008. Site de l'HAS (en ligne). Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_726058/fr/multiperforation-ovarienne-drilling-ovarien.

171. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, et al. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 446-449.

172. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. 2005 ; 84 : 611-616.

173. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome : strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 8573-8578.

174. Urbanek M, Woodroff e A, Ewens KG, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 6623-6629.

175. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome : a randomized, controlled multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 448-455.

176. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al. Androgensstimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. J Clin Invest 1998 ; 101 : 2622-2629.

177. Villuendas G, Escobar-Morreale HF, Tosi F, et al. Association between the D19S884 marker at the insulin receptor gene locus and polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003 ; 79 : 219-220.

178. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, et al. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 2100-2104.

179. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2005 ; 11 : 277-291.

180. Watrelot A, Gordts S, Andine JP, et al. Une nouvelle approche diagnostique : la fertiloscopie. Endomag 1997 ; 212-218.

181. Watrelot A, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. Hum Reprod 1999 ; 14 : 707-711. Watrelot A, Dreyfus JM, Cohen M.

182. Watrelot A, Dreyfus JM, Cohen M. Systematic salpingoscopy and microsalpingoscopy during fertiloscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002 ; 9 : 453-459.

183. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. Lancet 2003 ; 362 : 1017-1021.

184. Weerakiet S, Lertvikool S, Tingthanatikul Y, et al. Ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome who underwent laparoscopic ovarian drilling. Gynecol Endocrinol 2007 ; 23 : 455-460.

185. Weil S, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 2951-2956.

186. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome : results of a 31 year follow-up study. Hum Fertil 2000 ; 3 : 101-105.

187. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2011 ; 95 : 1073-1079.

188. Willis DS, Watson H, Mason HD, et al. 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 : 3984-3991.

189. Wu XK, Zhou SY, Liu JX, et al. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003 ; 80 : 954-965.

190. Youssef H, Atallah MM. Unilateral ovarian drilling in polycystic ovarian syndrome : a prospective randomized study. Reprod Biomed Online 2007 ; 15 : 457-462.

191. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 126 : 81-86.

192. Yuzpe AA, Rioux JE. The value of laparoscopic ovarian biopsy. J Reprod Med 1975 ; 15: 57-59.

193. Zakherah 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 : 1115-1118.

194. Zullo F, Pellicano M, Zupi E, et al. Minilaparoscopic ovarian drilling under local anesthesia in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000 ; 74 : 376-379.

# Résumé

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) atteint une femme sur quinze dans le monde. Sa physiopathologie est encore mal définie et il peut entraîner des complications métaboliques ainsi que des troubles de la fertilité. Le drilling ovarien (ou multiperforation) est une technique chirurgicale qui vise à rétablir des ovulations et des grossesses spontanées chez ces patientes. Sa place dans la stratégie de prise en charge de l'infertilité liée au SOPK est toujours discutée. Nous cherchons à évaluer l'efficacité en termes de grossesse, les risques ainsi que les éventuels facteurs prédictifs de succès du drilling ovarien.

**Méthode**

Etude monocentrique rétrospective incluant 59 patientes SOPK infertiles ayant bénéficié d'un drilling ovarien au C.H de Saintonge entre 2001 et 2012. Le temps de suivi après l'intervention est de 12 mois. Une régression logistique multivariée a été utilisée pour analyser indépendamment le lien entre certains paramètres féminins et le succès de l'intervention.

**Résultats**

Après un an de suivi nous obtenons un taux de grossesse spontanée de 39 %, un taux de grossesse cumulative (après drilling ± stimulation de l'ovulation) de 56 %, un taux de grossesse multiple de 3 %, un taux de fausse couche spontanée de 15 % et un taux de complication opératoire de 5 %. Les seuls facteurs de bon pronostic que nous retrouvons sont : un IMC < 35 kg/m$^2$ et un nombre de perforations supérieur à 20.

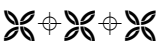
**Discussion**

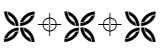
Nous pouvons confirmer l'efficacité et les risques de cette chirurgie. L'analyse de la littérature conforte la place du citrate de clomifène comme traitement de première intention. En cas d'échec de ce dernier, une multiperforation ou l'utilisation de gonadotrophines est possible. Pour aider le praticien dans ce choix, les facteurs prédictifs de succès et les modalités exactes du drilling doivent encore être précisées.



**Mots-clés :** syndrome des ovaires polykystiques, infertilité, drilling ovarien.

# Serment



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !