



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE-LILLE 2

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2012**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Existe-t-il des facteurs prédictifs de la réponse ovarienne à la stimulation  
par citrate de clomifène dans le syndrome des ovaires polykystiques ?**

**Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2012**

**Par Calistru Olga**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Dewailly Didier**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Subtil Damien**

**Madame le docteur Catteau-Jonard Sophie**

**Monsieur le docteur Robin Geoffroy**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Dewailly Didier**

## **Liste des abréviations :**

AMH: Hormone anti-müllérienne.

ACF: Antral follicle count.

AMM: L'autorisation de mise sur le marché.

ASN: Asparagine.

BMI: Body Mass Index.

C-kit: Tyrosine-protein kinase.

CYP17: Cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase.

DHEAS: Sulfate de déhydroépiandrostérone.

FSH: Hormone folliculo-stimulante.

FT3: Tri-iodothyronine libre.

IGF-1: Insulin-like growth factor 1.

IGFBP-1: Insulin-like growth factor-binding protein 1.

LH: Hormone lutéinisante.

RCIU: Retard de croissance intra-utérine.

SER: Sérine.

SERM: Modulateur spécifique du récepteur de l'œstradiol.

SBP: Sex binding protein.

SHBG: Sex hormone-binding globulin.

SHO: Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

SOPK: Syndrome des ovaires polykystiques.

TGF- $\beta$ : Transforming growth factor  $\beta$ .

## **Sommaire :**

Résumé :	10
Introduction :	11
Matériels et méthodes :	15
Analyse statistique :	18
Résultats :	19
Discussion :	29
Conclusion :	34
Références :	35
Annexes :	41

## Résumé :

### ***Existe-t-il des facteurs prédictifs de la réponse ovarienne à la stimulation par citrate de clomifène dans le syndrome des ovaires polykystiques ?***

**Introduction:** Le SOPK est le trouble endocrinien le plus fréquent de la femme en âge de procréer responsable d'une infertilité par anovulation chronique. Le citrate de clomifène (CC) est utilisé en première intention dans cette population pour induction d'ovulation. L'hormone anti-müllérienne (AMH) est impliquée dans la physiopathologie du SOPK. L'objectif de notre étude était d'étudier les facteurs prédictifs de la réponse au CC et tout particulièrement l'AMH.

**Patients et méthodes:** Entre 1999 et 2012, 116 patientes SOPK ont bénéficié d'une stimulation par CC selon le protocole du service. Tous les AMH ont été dosées dans le laboratoire de CHRU de Lille en utilisant la même technique. Les patientes ont été divisées en 4 sous-groupes selon la sensibilité au CC. Les paramètres étudiés étaient: le nombre des cycles ovulatoires, la résistance à 1, 2, 3 comprimés de CC, le taux des grossesses. L'analyse globale de la population a été effectuée par le test de Kruskal-Wallis. La comparaison des sous-groupes a été effectuée par une ANOVA non-paramétrique. Une analyse multivariée a été réalisée par analyse factorielle discriminante ou analyse discriminante pour les variables prédictives.

**Résultats :** 388 cycles de stimulation ont été étudiés. Les résultats concernant : le taux de grossesses, le taux d'ovulation, le taux de résistance au CC étaient comparables avec les données de la littérature. Les facteurs prédictifs retrouvés dans notre étude étaient : le BMI, le tour de taille, l'insuline et la SBP. En analyse discriminante entre les groupes 2 et 3 seule l'AMH ressort comme variable discriminante ( $p < 0,05$ ). Selon la courbe de ROC au seuil de 70 pmol/l, la sensibilité est de 70% et la spécificité est de 86%

**Conclusion :** A travers cette étude qui est la seule d'avoir étudié le rôle prédictif de l'AMH dans l'induction d'ovulation par CC on a mis en évidence le rôle prédictif de l'AMH concernant la réponse à 150 mg de CC. Les variables significatives retrouvées en analyse post

hoc mettent l'accent sur l'importance du syndrome métabolique dans la prise en charge de l'infertilité dans SOPK.

## **Introduction :**

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) représente l'un des désordres endocriniens le plus commun de la femme jeune. Il toucherait environ 6-10% des femmes en âge de procréer dans le monde selon la classification du NIH (National Institute of Health) [1, 2,3] et 15% selon les critères du consensus dit de Rotterdam sous l'égide de l'ESHRE/ASRM. [4]

Il est caractérisé dans son phénotype complet par :

- une dysovulation (oligoménorrhée, moins de 8 cycles par an, ou aménorrhée)
- une hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- un OPK échographique (plus des 12 follicules du diamètre inférieur à 10 mm au moins sur l'un des ovaires ou volume ovarien supérieur a 10 ml).

Deux des ses signes sont suffisants selon les critères dits de Rotterdam pour porter le diagnostic du SOPK. [5]

Le polymorphisme de SOPK est source des nombreuses controverses concernant les critères du diagnostic (NIH versus Consensus du Rotterdam annexe 1) et les modalités du traitement.

Par le biais des troubles de la reproduction, du syndrome métabolique, des complications cardio-vasculaires, du syndrome d'apnée du sommeil, du cancer, il représente un impact majeur pour la sante publique.

Le SOPK explique 75% des cas d'infertilité par anovulation chronique. [6,7]

Sur le plan physiopathologique, c'est le syndrome le plus énigmatique. De nouvelles théories s'accordent sur le fait que l'hyperandrogénie ovarienne intrinsèque, modulée par des facteurs hormonaux tels que la LH ou l'insuline sur un ovaire génétiquement prédisposé, est la clé du trouble de la folliculogenèse ovarienne. [8,9]

Ce trouble consiste en deux événements physiopathologiques, d'une part l'excès de croissance folliculaire précoce et d'autre part un défaut de sélection du follicule dominant ou « follicular arrest ». [8-12]

La découverte de l'hormone anti-müllérienne (AMH), hormone synthétisée chez la femme par les cellules de la granulosa des follicules primo-secondaires et des follicules pré-antraux et antraux, semble amener une nouvelle piste dans le diagnostic et l'explication de la physiopathologie du trouble de la folliculogénèse dans SOPK. [8, 10, 11] C'est une glycoprotéine membre de la superfamille du TGF- $\beta$  dont le gène codant se trouve sur le bras court du chromosome 19 (19p13.3). [10,13]

Il existe une élévation importante du taux plasmatique de l'AMH chez les patientes avec SOPK. [14] La production excessive de l'AMH dans le SOPK est en relation positive et significative avec les marqueurs de l'hyperandrogénie biologique (testostérone et androstènedione). [15]

Il a été mis en évidence une forte corrélation entre le taux plasmatique d'AMH et le compte des follicules antraux de 2-5 mm, qui donnent l'aspect échographique caractéristique du SOPK, suggérant une possible implication de cette molécule dans le « follicular arrest » par un effet auto-inhibiteur de la cohorte folliculaire. [15,16]

L'AMH se comporte par son action paracrine sur les cellules de la granulosa (CG) comme un inhibiteur locale de l'action de la FSH. [8-14] (annexe 2).

L'AMH :

- décroît l'expression de mRNA de l'aromatase FSH-sensible
- inhibe la prolifération des cellules de la granulosa (CG)
- diminue la sensibilité des CG à la FSH
- réduit le nombre des récepteurs à la LH sur les CG stimulées par FSH
- inhibe la prolifération des cellules lutéales en diminuant par cette action la production de la progestérone

Si l'implication de l'AMH dans le « follicular arrest » de SOPK est moins discutable en raison de son effet inhibiteur sur l'activité de l'aromatase nécessaire à la sélection du follicule dominant [8,10], le rôle d'AMH aux stades précoces du développement folliculaire reste une source des controverses. Car si d'une part l'AMH freine l'activation des follicules au repos en inhibant l'expression du récepteur c-kit ainsi que la synthèse des molécules activatrices jouant un rôle dans la prévention de la déplétion folliculaire, d'autre part, par des mécanismes qui

restent à découvrir elle initie la croissance des follicules au repos, des follicules qui ne secrètent pas encore de l'AMH.[17]

En raison de son taux relativement stable pendant la durée du cycle [18] et de sa bonne reproductibilité, le dosage plasmatique de l'AMH a un grand intérêt en clinique. Ainsi, sa spécificité est de 92% et sa sensibilité est de 67% pour le diagnostic du SOPK [16].

Concernant le traitement de l'infertilité de SOPK, la conférence de Thessaloniki [19] a confirmé que le citrate de clomifène (CC) était le gold standard de première ligne d'induction d'ovulation chez les patientes qui présentent une anovulation chronique due à un SOPK, après exclusion de toutes les autres causes d'anovulation qui peuvent mimer le SOPK.

Synthétisé depuis 1958 par Frank P. et Palopoli (mais les propriétés du son noyau de tryphényléthylène étaient connues depuis 1937), le CC a été utilisé pour l'induction de l'ovulation à partir de 1962. [20,21]

Malgré des nombreux travaux [20,21] ses mécanismes d'action exacts gardent encore des énigmes. Le CC est un modulateur spécifique du récepteur à l'œstradiol (SERM) appartenant à la première génération des SERM. Il se comporte selon les tissus cibles comme un produit œstrogène-like ou comme un anti-œstrogène.

Il inhibe la fixation des œstrogènes au niveau des leurs récepteurs hypothalamo-hypophysaires et perturbe l'effet feed-back négatif des œstrogènes sur la sécrétion des gonadotrophines. Il en résulte une augmentation des sécrétions de FSH et de LH par l'hypophyse. On obtient des taux de FSH suffisant afin de rétablir la fenêtre de FSH nécessaire à la sélection du follicule dominant et à l'ovulation.

Avec un taux cumulable des grossesses de 40% [22,23], son faible coût et sa simplicité d'administration, il est le premier choix thérapeutique chez les femmes oligo-anovulantes.

Mais comme chaque traitement inducteur de l'ovulation, même s'il est moins coûteux, le CC se doit d'être efficace et le moins dangereux possible. En théorie, il est donc souhaitable que sa posologie d'administration soit individualisée par rapport aux caractéristiques des patientes, ce qui n'est pas fait en pratique.

Plusieurs auteurs se sont penchés sur la question des facteurs prédictifs d'une réponse au CC (22-29). Un nomogramme [30] a été réalisé afin d'apporter aux patientes le schéma thérapeutique le plus adapté et donc le plus efficace possible (annexe 3). Il semble que les

paramètres qui ressortent comme étant pronostiques d'une ovulation et d'une conception sont : la durée d'infertilité, l'âge, le BMI, l'indice de testostérone libre (le rapport testostérone totale/SHBG×100), l'historique du cycle (oligoménorrhée/aménorrhée), le taux de leptine. Cependant, Ghobadi et al. ont testé ce nomogramme et ont conclu à l'insuffisance de sa valeur prédictive. [31]

L'émergence de l'AMH comme nouvel acteur dans la saga de SOPK nous a incités à nous interroger sur le rôle pronostique de l'AMH dans la réponse au CC.

L'objectif de cette étude de cohorte était d'identifier quelles caractéristiques cliniques, biologiques (dont l'AMH) et échographiques des patientes avec SOPK permettent de prédire une réponse ovarienne positive à la stimulation par CC. Existe-il un facteur prédictif permettant que le schéma thérapeutique des patientes soit le plus efficace possible ? L'AMH en raison de son rôle physiopathologique dans le SOPK pourrait être le candidat intéressant dans ce débat.

## **Matériels et Méthodes :**

Entre mars 1999 et mai 2012, 116 patientes âgées de 19 à 36 ans, avec une médiane de 28 ans IC (5%-95%) ont été suivies dans le Service d'Endocrinologie et de Médecine de la Reproduction du CHRU de Lille dans le cadre d'une stimulation par CC en raison d'une infertilité par dysovulation.

Toutes les patientes ont bénéficié au préalable d'un bilan réalisé en Hôpital du Jour (ou dans un laboratoire de ville) entre J2-J10 après des règles spontanées ou déclenchées par de la didroprogestérone (Duphaston®).

Ce bilan comportait :

- un interrogatoire avec le recueil des antécédents personnels et familiaux, le début de la ménarche et l'évolution des règles, le mode de vie, l'utilisation des toxiques (tabagisme, cannabis, alcool), l'enquête alimentaire.
- un examen clinique complet à la recherche d'une hyperandrogénie clinique (selon le score Ferriman-Gallwey  $>$  à 6, voir annexe 4), d'une pathologie cardio-vasculaire, un bilan thyroïdien, un bilan mammaire à la recherche d'une galactorrhée, la mesure de la tension artérielle systolique et diastolique, le calcul du BMI (body mass index, rapport poids/taille au carré en m), la mesure du tour de taille (TT) et des hanches.
- un bilan biologique à jeun avec les dosages de : testostérone totale, androstènedione, DHEAS (sulfate de déhydroépiandrostérone), 17-hydroxyprogestérone, œstradiol, FSH, LH, Inhibine B, SBP, IGF-1, glycémie, insulïnémie, FT3, AMH, selon notre procédure habituelle.
- bilan échographique selon notre procédure habituelle avec la mesure des surfaces ovariennes, comptage folliculaire, mesure des indices de pulsatilité des artères utérines, mesure de l'épaisseur de l'endomètre.

Tous les dosages d'AMH ont été réalisés dans le laboratoire d'hormonologie du CHRU de Lille en utilisant la technique immuno-enzymatique de deuxième génération à l'aide de la trousse AMH-EIA (référence A16507, Beckmann Coulter Immunotech Marseille France).

Toutes les patientes présentaient un SOPK défini selon les critères dits de Rotterdam (annexe 1).

Les critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 36 ans, la suspicion d'une diminution de la réserve ovarienne avec  $FSH > 12 \text{Ui/l}$ , toute pathologie qui pourrait mimer le tableau d'un SOPK comme : le bloc en 21-hydroxylase dans sa forme non classique, le syndrome du Cushing, l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, les tumeurs ovariennes ou surrenaliennes androgéno-sécrétantes, l'hyperprolactinémie ( $> 20 \text{ng/ml}$ ), la prise iatrogène d'androgènes.

Les critères d'inclusion : infertilité d'origine ovulatoire, une hystérosalpingographie normale, un spermogramme compatible avec une grossesse spontanée soit un volume  $> 1,5 \text{ ml}$  d'éjaculat avec une numération des spermatozoïdes  $> 20 \times 10^6/\text{ml}$ , pas d'indication à une insémination intra-utérine retenue.

Les patientes ont bénéficié d'une stimulation par CC avec dose initiale de  $50 \text{ mg/jour}$  pendant 5 jours (sauf chez les patientes avec un  $BMI < 18 \text{kg/m}^2$  qui ont reçu  $25 \text{mg}$ ) à partir du J2-J3 du cycle après des règles spontanées ou déclenchées par Duphaston®.

Le monitoring d'ovulation comportait la réalisation d'une échographie endovaginale en HDJ (Hôpital de Jour) du CHRU de Lille à J12 pour évaluer le nombre des follicules dominants et des follicules intermédiaires, afin d'éviter une hyperréponse et de dépister un éventuel effet négatif du CC (Clomid®) sur l'endomètre, un effet qui est idiosyncrasique mais sans incidence sur le taux des grossesses. [32]

Une réponse positive sous forme d'ovulation au CC était définie par la présence d'une progestérone plasmatique réalisée en ville à J24 (en phase lutéale) supérieure à  $3 \text{ ng/ml}$ .

En cas d'absence d'ovulation, la posologie était augmentée par pallier de  $50 \text{ mg/jour}$  au cycle suivant jusqu'à la dose maximale de  $150 \text{ mg/jour}$ .

De principe on a définie comme résistance au CC la présence de moins de 50% de cycles ovulatoires à la dose administrée.

On a étudié plusieurs paramètres :

- le nombre des cycles ovulatoires sous traitement
- la dose de CC efficace : c'est la dose qui permet d'obtenir plus de 50% de cycles ovulatoires sur la totalité des cycles
- la résistance totale définie comme la résistance à la dose maximale de 150 mg (3 comprimés) de CC
- la résistance à 100 mg (2 comprimés)
- la résistance à un 50 mg (1 comprimé)
- le nombre des grossesses issues de la stimulation, définie par la présence d'un  $\beta$ HCG plasmatique positif confirmé ensuite par la réalisation d'une échographie d'évolutivité à 6 semaines d'amenorrhée
- l'échec au CC défini comme l'absence d'une grossesse malgré une ovulation efficace au bout de 6 cycles de stimulation.

## Analyse statistique :

Afin d'analyser la tendance globale de notre population, on a utilisé le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Seuls les paramètres avec une différence significative ( $p < 0,05$ ) (BMI, tour de taille, SBP, insulïnémie) ont été pris en compte pour la comparaison entre les 4 groupes de notre population (répondeuses à 1 comprimé, répondeuses à 2 comprimés, répondeuses à 3 comprimés et les résistantes totales). La comparaison deux par deux de ces groupes a été réalisée par une ANOVA non-paramétrique (on a transformé les variables en leur affectant un rang à la place des valeurs absolues) avec test *post hoc* de Bonferroni pour comparaisons multiples.

Une analyse multivariée a ensuite été réalisée par analyse factorielle discriminante ou analyse discriminante. Cette technique statistique vise à décrire, expliquer et prédire l'appartenance à des groupes prédéfinis (classes) d'un ensemble d'observations à partir d'une série de variables prédictives. Cette analyse permet de sélectionner la ou les variables les plus prédictives pour une classe donnée, tout en éliminant les variables redondantes (par exemple, le BMI, TT, Insulïnémie, SBP portent la même information-le statut d'insulino-sensibilité-et donc une seule, la plus puissante, s'avérera utile pour la prédiction).

Cette approche, proche de l'analyse en composantes principales, est donc beaucoup plus pertinente que la régression linéaire multiple qui ne classe pas les variables et n'élimine pas les redondances.

Tous les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS.

## Résultats :

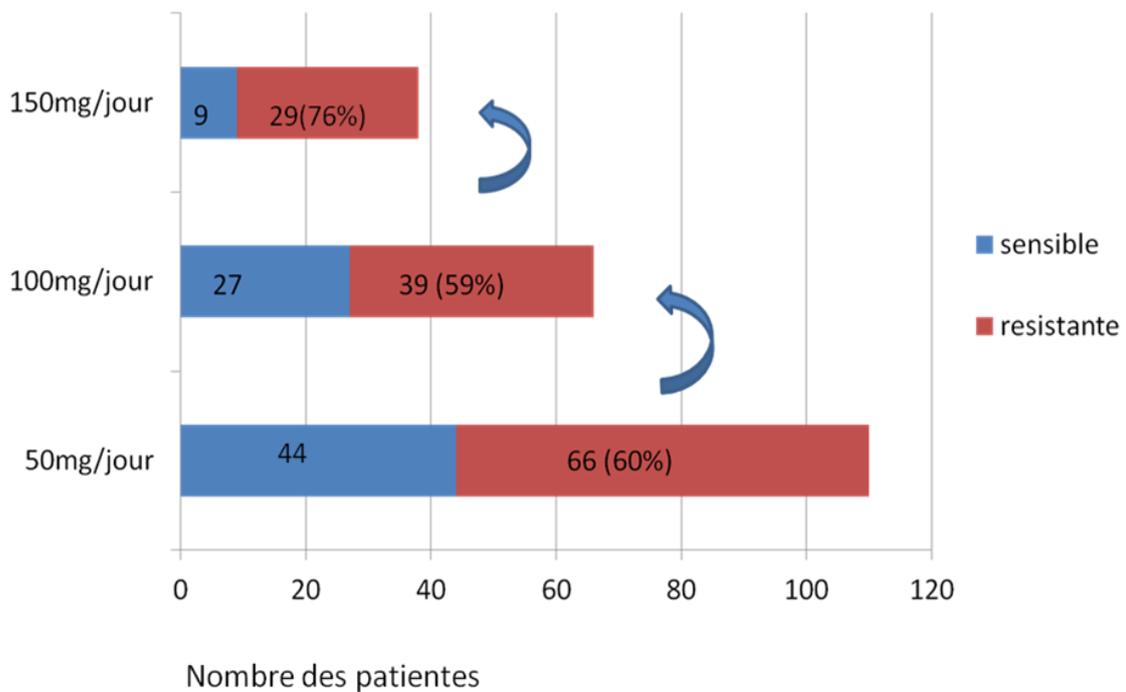
On a étudié un total de 388 cycles de stimulation chez 116 femmes soit, une moyenne de 3,3 cycles/patiente (dans 3 de nos observations, le nombre des cycles n'était pas renseigné).

Le nombre des cycles ovulatoire était de 173 cycles. Le taux d'ovulation par cycle était donc de 44,5%.

75%(87) des nos patientes ont ovulé sous CC.

5% de notre population, soit 6 patientes, ont bénéficié d'une stimulation avec une dose initiale de 25 mg de Clomid® ayant permis une ovulation dans 100% des cas. Deux de ces patientes en raison d'un BMI <18kg/m<sup>2</sup> et pour les quatre autres, la raison du changement du protocole n'était pas précisée. 50% de ces patientes ont obtenu une grossesse. Elles ne seront pas reprises dans les analyses ultérieures.

Les taux de résistance et de sensibilité sont présentés dans le diagramme 1.



Le taux de grossesses cumulé (par patiente) était de 42,2% (49 patientes).

Le taux de grossesses par cycle ovulatoire était de 28%.

Le taux de grossesses par cycle initié était de 12,6%.

Le taux d'échec au Clomid® était de 32,2% dont le taux de résistance totale était de 26%. Le taux des grossesses gémellaires était de 2% (sous réserve d'un recueil de ce paramètre dans 50% de notre population). Le taux de fausses couches spontanées était de 8%, soit très inférieur au taux de 20% retrouvé dans la littérature [28, 33, 34,35]. Ce paramètre a probablement été sous-estimé dans notre population en raison de son recueil chez seulement 50% de la population et de l'absence d'un suivi des grossesses au-delà de 6 semaines d'aménorrhée.

Le taux d'arrêt du cycle pour hyperréponse était de 1,3% (5cycles). On n'a pas enregistré de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) qui reste un phénomène exceptionnel sous induction par CC. [21,33]

Une seule patiente a présenté des troubles visuels sous 3 comprimés de CC. Dans notre étude, l'effet iatrogène du produit n'a pas été recherché de manière systématique.

42% de nos patientes avaient un BMI>25kg/m<sup>2</sup> et 58% des patientes avaient un poids normal (chez 8 patientes, le poids n'était pas renseigné).

Les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des patientes de notre population sont présentées dans la table 1.

**Table 1.**

<b>Variables</b>	<b>Médiane</b>	<b>5<sup>ème</sup> percentile</b>	<b>95<sup>ème</sup> percentile</b>
Age (ans)	28	22	35
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24	17,7	38,7
Tour de taille (cm)	81	63	115
Testostérone totale (ng/ml)	0,44	0,13	0,98
Androstènedione (ng/ml)	2,37	1,17	5,02
DHEAS (µmol/l)	5,0	1,8	12
17OHProgestérone (ng/ml)	0,83	0,34	1,73
Oestradiol (pg/ml)	39	20	89
FSH (Ui/l)	5,2	2,3	8,0
LH (Ui/l)	7,0	1,7	22,2
SBP (nmol/l)	40	17	84
Glycémie (g/l)	0,84	0,71	1,05
Insulinémie (Ui/l)	4,1	0,7	18,7
FT3 (pmol/l)	4,7	3,5	5,9
AMH (pmol/l)	82,6	25,9	254,7
Surface ovarienne totale (cm <sup>2</sup> )	12,2	7,5	17,7
Nombre moyen des follicules par ovaire	24	8	48

La population a été répartie en 4 groupes selon la réponse au CC en terme d'ovulation documentée :

- Groupe 0, sensible à 1 comprimé
- Groupe 1, sensible à 2 comprimés
- Groupe 2, sensible à 3 comprimés
- Groupe 3, les résistances totales

Concernant le taux des grossesses, même si on observe une tendance vers un taux de grossesses plus élevé chez les patientes sensibles à 1 comprimé (groupe 0, 63,6% contre 51,9% pour le groupe 1 et 33,3% pour le groupe 2), cette différence n'est pas significative avec un  $p=0,21$ .

Concernant les effectifs des groupes 2 et 3, certes ils étaient faibles (38 au total) mais ils nous ont permis de mettre en évidence le fait que seul un tiers des patientes vont ovuler sous 150 mg/jour de CC, et parmi elles, seul un tiers seront enceintes (diagramme 1).

Concernant le trouble du cycle (oligoménorrhée versus aménorrhée), il n'y a pas de différence significative concernant la sensibilité au CC, le taux d'ovulation et le taux de grossesses entre ces 2 groupes.

La description comparative des médianes ainsi que les valeurs de 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> pc des paramètres étudiés de ces 4 groupes sont représentées dans la table 2.

**Table 2.**

Effectif	N= 44	N= 27	N= 9	N= 29	
Variabiles	Groupe 0	Groupe 1	Groupe 2*	Groupe 3	P par le test de Kruskal-Wallis
Age (ans)	28,5 (24-35,8)	27 (20,2-35,0)	28 (21)	27 (20,5-32,8)	0,97
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,6 (16,5-43,7)	25,3 (18,6-40,7)	26,1 (17,5)	24,0 (18,6-40,7)	<b>0,016</b>
Tour de taille (cm)	72 (62-96)	83 (62-115)	95 (64)	87 (63-130)	<b>0,002</b>
Testostérone total (ng/ml)	0,42 (0,08-1,10)	0,45 (0,18-0,94)	0,44 (0,28)	0,45 (0,07-1,29)	0,916
Androstènedione (ng/ml)	2,38 (1,16-6,38)	2,21 (1,44-4,23)	2,69 (0,97)	2,38 (0,86-5,08)	0,916
DHEAS (µmol/l)	4,4 (1,4-12,1)	5,2 (2,1-13,4)	5,3 (2,0)	5,6 (2,2-10,6)	0,135
17OHProgesterone (ng/ml)	0,79 (0,36-1,43)	0,80 (0,32-1,70)	0,77 (0,54)	0,90 (0,24-2,57)	0,558
Œstradiol (pg/ml)	40 (23-164)	39 (15-248)	33 (20)	40 (16-331)	0,524
FSH (Ui/l)	5,6 (2,3-10,5)	4,9 (1,7-7,7)	5,5 (4,3)	5,1 (2,6-7,2)	0,381
LH (Ui/l)	7,3 (2,7-24,1)	7,1 (0,8-19,3)	6,2 (1,6)	7,0 (1,8-25,6)	0,961
SBP (nmol/l)	50 (24-81)	36 (12-81)	29 (17)	31 (12-91)	<b>0,013</b>
Glycémie (g/l)	0,82 (0,69-0,93)	0,88 (0,64-1,41)	0,82 (0,75)	0,87 (0,72-1,09)	0,63
Insulinémie (Ui/l)	2,7 (0,7-11,3)	5,4 (1,8-28,5)	6,5 (1,4)	5,0 (0,7-19,4)	<b>0,001</b>
FT3 (pmol/l)	4,8 (3,5-5,8)	4,7 (2,5-5,9)	4,6 (3,4)	4,6 (3,5-6,1)	0,812
AMH (pmol/l)	81,8 (24,8-281,1)	85,2 (33,5)	59,4 (39,6)	99,9 (24,5-362)	0,158
Surface ovarienne totale (cm <sup>2</sup> )	11,7 (7,6-19,1)	12,2 (7,4-17)	11,8 (7,7)	12,3 (7,2-21,9)	0,955
Nombre moyen des follicules par ovaire	27 (8-55)	21 (8-39)	25 (17)	23 (8-66)	0,552

\*En raison d'un faible effectif du groupe 2 la valeur de 95<sup>ème</sup> pc n'a pas pu être calculée.

Les variables significativement différentes (*p* en gras) ont ensuite été comparées entre les 4 groupes par ANOVA avec analyse post-hoc. On arrive à seulement quelques différences significatives entre le groupe 0 et les autres groupes (table 3).

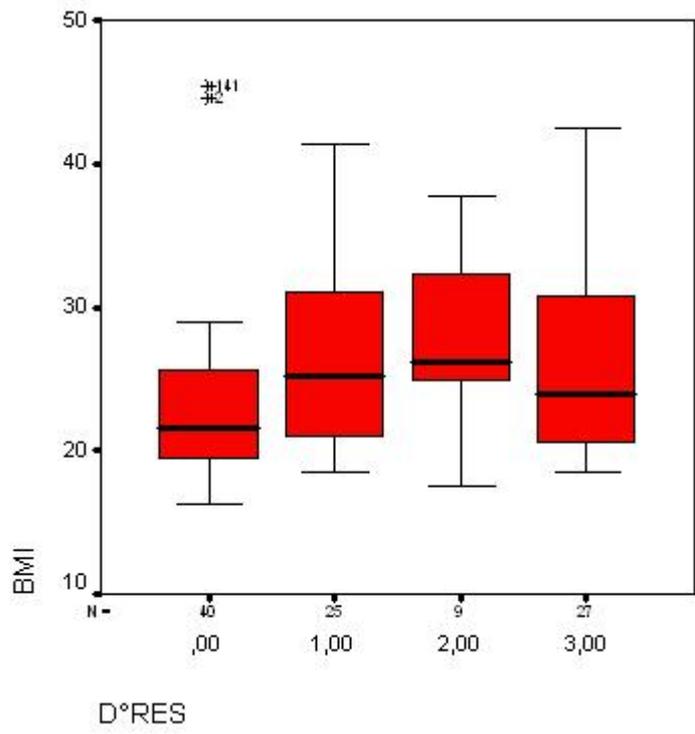
Il n'y a pas de différence significative en comparant les autres groupes entre eux deux par deux.

**Table 3.**

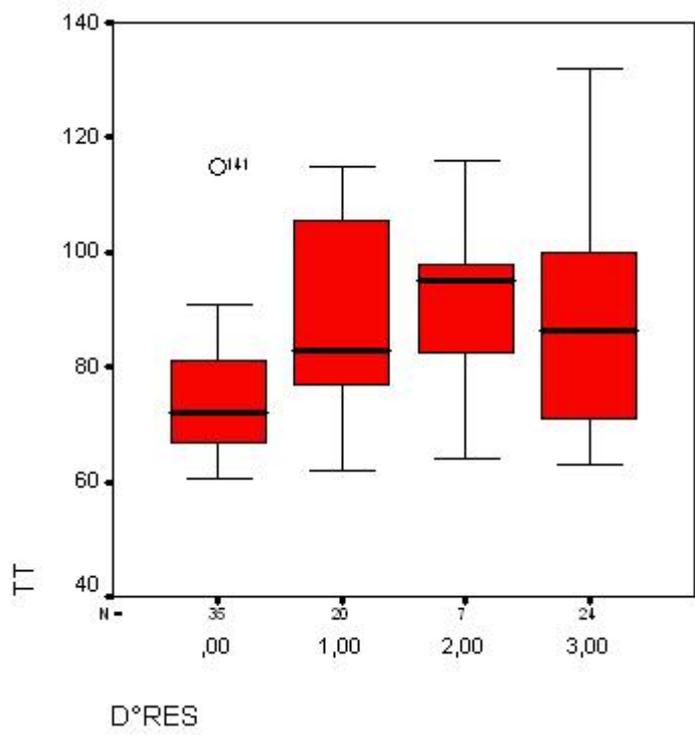
<b>Groupe 0 versus</b> <b>N=44</b>	<b>Groupe 1</b> <b>N=27</b>	<b>Groupe 2</b> <b>N=9</b>	<b>Groupe 3</b> <b>N=29</b>
Variabes	P	P	P
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b><u>0,044</u></b>	0,098	0,25
Tour de taille (cm)	<b><u>0,04</u></b>	0,06	<b><u>0,022</u></b>
SBP (nmol/l)	0 ,065	0,13	0,07
Insulinémie (Ui/l)	<b><u>0,001</u></b>	0,312	0,067

Les figures suivantes illustrent la répartition des valeurs individuelles du BMI, tour de taille (TT), insulinémie, AMH, nombre moyen de follicules par ovaire dans chacun des sous-groupes.

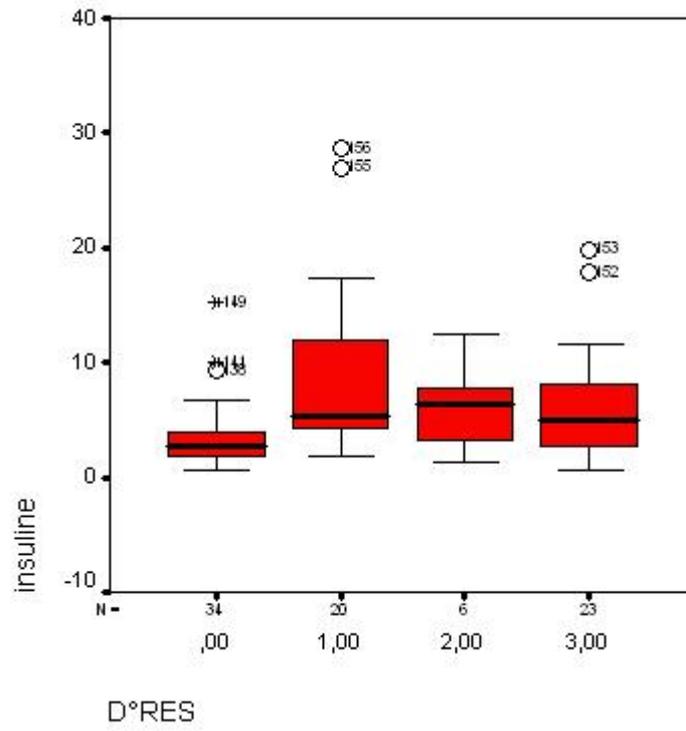
### BMI



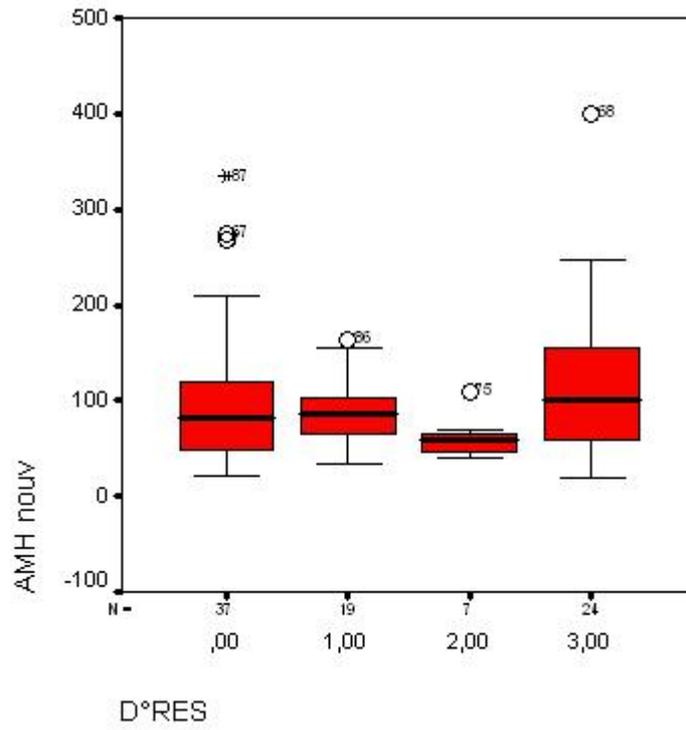
### TT



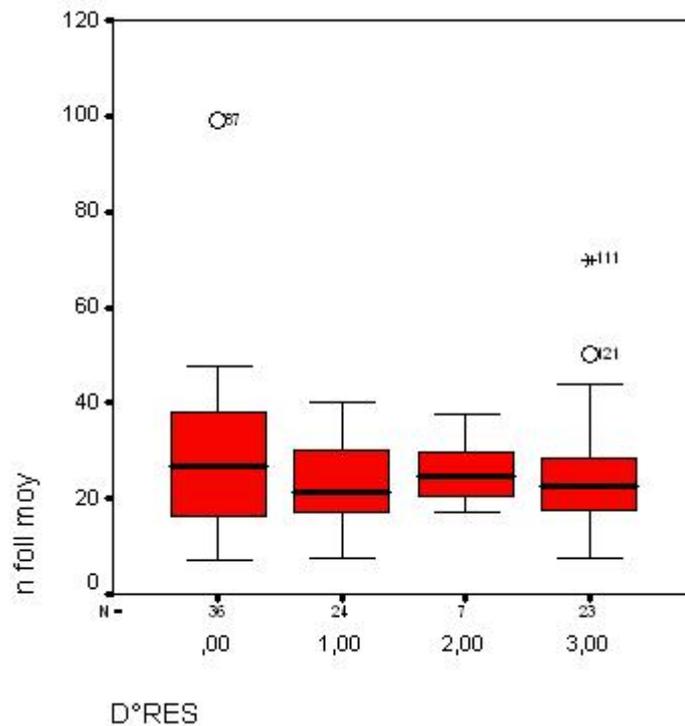
### Insuline



### AMH nouv



### N foll moy

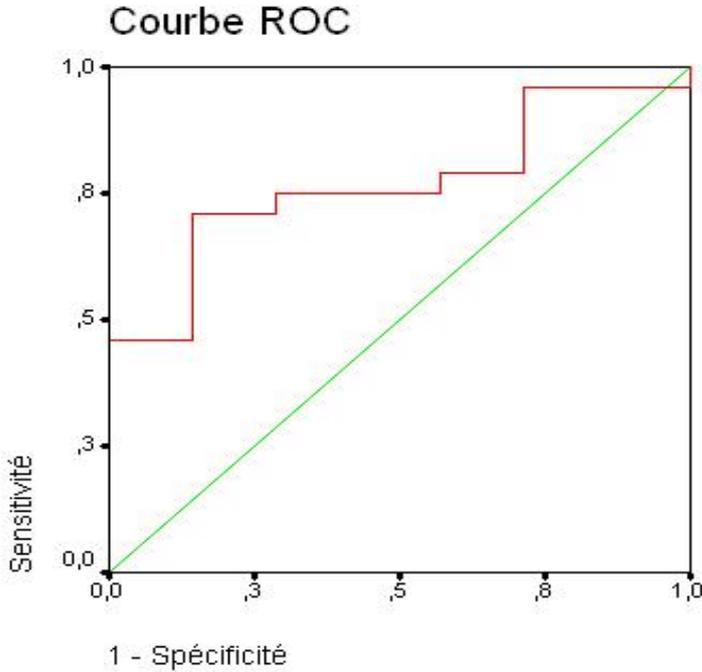


L'analyse visuelle des valeurs de BMI, TT et insuline indique que ces paramètres « expliquent » en partie le classement en groupes 0,1, et 2, avec ascension progressive des médianes, mais pas en groupe 3. L'analyse des répondeuses à 150 mg de CC ne met donc pas et évidence le rôle du poids comme facteur prédictif de la réponse à cette dose. En revanche, on peut noter la nette différence entre les valeurs d'AMH des groupes 2 et 3.

L'analyse discriminante utilisant les variables âge, BMI, TT, SBP, Androstèdione, Insuline, AMH et AFC appliquée à l'ensemble de la population renseignée (n=116) ne retrouve plus que l'insuline comme facteur métabolique prédictif (p=0,002), alors que le tour de taille n'est plus discriminant. La même analyse restreinte aux groupes 0 et 1 (39 observations valides) fait ressortir le TT et l'âge (p<0,0001 pour les deux). Cela semble être concordant avec les données de la littérature [36,37] qui affirment que le trouble du cycle s'améliore avec l'âge de la patiente. En sélectionnant les groupes 2 et 3 (22 observations valides), c'est l'AMH qui ressort comme seul variable discriminante (p<0,05).

Nous avons ensuite réalisé une courbe ROC dans ce dernier groupe (2+3, 38 observations valides) pour tenter de définir un seuil d'AMH prédictif d'une résistance totale au CC. La zone sous la courbe était de 0,768 (Intervalle de confiance: 0,594-0,941, p<0,04).

A 70 pmol/l, la sensibilité est de 70% et la spécificité est de 86%, soit le meilleur compromis.



## Discussion :

75%(87) des nos patientes ont ovulé sous CC, donné comparable avec les séries de la littérature. [22, 27, 29, 30, 33, 38, 39]

La résistance totale au Clomid® dans notre population était de 26%, comparable avec les données de la littérature : 27% selon Homburg [33], 22,5% dans la série d'Imani [29], 35% dans la série de Ghobadi [31] et 25% chez Eijkemans et al. [40]

Les taux de sensibilité au CC (36% pour 50 mg, 24% pour 100 mg, 8% pour 150 mg) sont comparables à ceux de Rostami-Hodjegan et al. [41].

Le taux de grossesses cumulé (par patiente) était de 42,2% (49 patientes), comparable à la littérature. [23, 27, 33, 34]

Le taux de grossesses par cycle ovulatoire était de 28% contre 22% chez Hammond et al. [23], 24% dans la série de Lopéz et al. [42].

Le taux de grossesses par cycle était de 12,6%, supérieur à la série de Guzick et al 1998 (5,6%). [43]

Le taux des grossesses gémellaires était de 2% (sous réserve d'un recueil de ce paramètre dans 50% de notre population). Les données de la littérature sont plutôt 7-13% [28, 42, 44]. Cela peut s'expliquer par le recours systématique à l'échographie de J12 dans notre pratique, permettant d'annuler les cycles avec maturation multi-folliculaire. Le taux de fausses couches spontanées était de 8%, très inférieure au taux de 20% retrouvé dans la littérature [28, 33, 34, 35]. Concernant le trouble du cycle (oligoménorrhée versus aménorrhée), on n'a pas retrouvé de différence significative concernant le taux d'ovulation et le taux de grossesses entre ces 2 groupes en opposition avec la série d'Imani et al. [27, 29, 30] où le trouble du cycle était un facteur prédictif à la réponse au CC, faisant parti du nomogramme décisionnel.

Même si on observe une tendance à un taux de grossesse plus important (62,2% pour le groupe 0, 50 mg de CC) par rapport aux groupes 1 et 2, cette différence n'est pas significative.

Dans notre étude, ni le volume ovarien ni l'hyperandrogénie biologique ne semblent avoir un rôle prédictif dans la réponse au CC en opposition avec l'étude d'Imani et d'Eijkemans [29,30, 40].

Notre étude a mis en évidence l'importance des facteurs métabolique dans la réponse à la stimulation. Les facteurs prédictifs significatifs avec  $p < 0,05$  retrouvés dans notre étude étaient le BMI, le tour de taille, l'insuline et le SBP, données compatibles avec la littérature. [26, 28, 29, 30, 38, 44, 45]

42% des nos patientes avaient un  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ . Selon les séries de la littérature, 30-70% de la population SOPK souffrent d'une obésité [3, 46, 47, 48, 49]. 50%-80% des SOPK présentent une insulino-résistance. [47,48,49] L'hyperinsulinémie de base résulte d'une part d'une insulino-résistance et d'autre par d'une augmentation de la sécrétion basale et post-charge d'insuline, associé ou non à un défaut de sécrétion des cellules  $\beta$  pancréatiques.[51] Insulino-résistance est un facteur aggravant de SOPK. L'insulino-résistance est indépendante de l'obésité. [48] L'hyperinsulinémie intensifie l'hyperandrogénie par une action ovarienne (augmentation intra-folliculaire de l'IGF-1, des récepteurs de la LH sur les cellules thécales, augmentation de l'activité de CYP 17, système enzymatique de la stéroïdogénese) et par un effet extra-ovarien (réduit la synthèse hépatique de SBP et IGFBP-1). [51,52]

Les origines moléculaires retrouvées dans 50% des cas consistent en une hyperphosphorylation des résidus sérine de la sous-unité  $\beta$  du récepteur de l'insuline. Cette hyperphosphorylation serait responsable d'une diminution de l'activité tyrosine-kinase et donc d'un défaut de transduction du signal de l'insuline. [51,52]

L'hyperinsulinisme est fortement corrélé avec une distribution centripète (androïde) de la graisse. Cette distribution de la graisse amplifie le degré d'hyperandrogénie. [53]

On sait que le BMI est directement corrélé avec la dose du Clomid® à administrer [24, 26, 38]. L'obésité est un facteur majeur exacerbant les symptômes et les signes de SOPK rendant les patientes plus susceptible de développer un syndrome métabolique, un diabète type 2, des complications cardio-vasculaires, des troubles d'infertilité surtout s'il y a une distribution androïde de la graisse [50]. Le terrain métabolique du SOPK est responsable des nombreuses complications obstétricales (fausses couches, pré-éclampsie, diabète gestationnel, RCIU) et est associé à une majoration de la morbidité néonatale. [35,54]

D'où l'importance d'une perte de poids première, avant tout prise en charge en Médecine de la Reproduction des ces patientes.

Des études ont montré que, curieusement chez ces patientes, même une perte de poids de 5% restaure l'ovulation dans 80% des cas et [3, 49, 50] et des grossesses spontanées ont été rapportées après cette perte de poids minime.

En comparant les paramètres significatifs des groupes entre elles deux par deux en comparaison *post hoc* de Bonferroni on ne retrouve pas de différence significative entre les groupes sauf celle données dans la table 3. A noter que les effectifs de nos groupes sont faibles, surtout le groupe 2.

Selon notre étude, malgré tous nos espoirs, on n'a pas mis évidence un rôle prédictif « global » de l'AMH dans la réponse à la stimulation par le Clomid®. Malgré son implication dans la physiopathologie du SOPK et son rôle comme marqueur diagnostique [55] et de la gravité du trouble, on ne peut pas utiliser le dosage de l'AMH afin de prédire dès le départ la réponse à l'induction de l'ovulation par le CC, ni comme indicateur de la dose à administrer. En effet, il n'y a pas de différence significative entre les taux d'AMH des groupes 0, 1 et 2. Par contre, on voit une différence significative entre les taux d'AMH des groupes 2 et 3. On conclut par analyse discriminante que l'AMH est le seul marqueur parmi ceux étudiés qui nous permet de prédire si la patiente a des chances de répondre à une dose de 150 mg. On a choisi selon la courbe de ROC un seuil d'AMH à 70 pmol/l, seuil à partir duquel les chances d'une ovulation, dont d'une grossesse sous 150 mg/jour de CC sont infimes. Notre étude n'élimine pas l'étape à 3 comprimés de la stimulation par CC, même s'ils y a que  $\frac{1}{3}$  des patientes qui vont ovuler et parmi elles qu'un  $\frac{1}{3}$  qui seront enceintes. L'AMH semble être un marqueur intéressant dans ce groupe des patientes pour lesquelles envisager une stimulation à 150 mg semble dérisoire et une perte de temps si elles présentent une AMH > 70 pmol/l.

Il semble que l'adjonction de metformine ou de dexaméthasone au traitement par CC ne soit pas bénéfique [56,57], malgré les propos contradictoires des partisans de la thérapie combinée [58].

Concernant le traitement alternatif pour les patientes résistantes au Clomid®, les inhibiteurs d'aromatase tels que letrozole semble être efficaces pour l'induction de l'ovulation avec un taux plus faible des grossesses multiples, mais il n'ont pas reçu l'AMM pour cette indication

et des études suffisamment puissantes sont nécessaires afin d'établir leur efficacité et leur mode d'utilisation dans cette indication.[59] Le letrozole semble moduler de manière positive les marqueurs de la réceptivité de l'endomètre en comparaison avec le CC.[60]

L'utilisation de metformine en première intention est contradictoire. Palomba et al trouvent un bénéfice significatif de la metformine seule sur le taux des naissances chez les OPK non obèses versus CC. [61] Inversement, Legro trouve le CC plus efficace chez les obèses versus metformine sur les taux des naissances. [56,57] Malgré de nombreuses tentatives pour détrôner le « vieux calife », le traitement par CC reste pour l'instant le premier choix thérapeutique chez les SOPK infertiles et dysovulantes. [62]

Chez les patientes résistantes ou en échec au Clomid®, le consensus de Thessaloniki [19] propose en deuxième ligne de traitement l'utilisation des gonadotrophines ou la réalisation du drilling ovarien. Il n'y a pas de différence significative concernant le taux des grossesses, le taux des naissances, le taux des fausses couches entre le drilling ovarien et le traitement par les gonadotrophines. [19,63, 64] Le drilling ovarien est intéressant dans les cas où l'on veut réduire le risque des grossesses multiples et du SHO. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'analyser les risques chirurgicaux, les bénéfices à long terme (les ovulations spontanées, l'impact sur le trouble du cycle), le risque potentiel d'une insuffisance ovarienne prématurée. [63] Les techniques de la réalisation (le nombre des points, le courant électrique) sont aussi des points à prendre en compte dans cette analyse. [64]

Des études récentes penchent de plus en plus sur une origine génétique, multigénique du SOPK, probablement autosomique dominante, avec l'implication des gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation de l'insuline et/ou dans les gènes des enzymes de la stéroïdogénèse, avec ou sans l'implication du bras court du chromosome 19p13.2. Plus des 70 gènes ont été mis en cause [65-69].

Autre débat reste le concept d'une genèse prénatale du trouble. [70] Il semble que dans la théorie moderne du trouble de SOPK on peut parler d'une cause hétérogène impliquant certes des facteurs génétiques modifiables par l'environnement prénatal et post-natal.

Dans une étude rétrospective sur 193 patientes, Overbeek et al. retrouvent en analyse multivariable que le polymorphisme du récepteur du FSH est prédictif d'une ovulation (ni l'âge, ni le BMI, ni le volume ovarien, ni l'hyperandrogénie ne sont pas des marqueurs significatifs). [71,72]

Le génotype SER/SER du récepteur à la FSH est associé en 28% des cas à une résistance au CC par rapport au génotype ASN/SER (14%), ASN/ASN (15%). [72]

Legro et al. ont montré que le polymorphisme de la STK11, gène de la kinase exprimée au niveau hépatique est impliquée à la réponse ovulatoire à la stimulation par metformine. [73]

Bientôt l'algorithme décisionnel prendra en compte les marqueurs phénotypique et génotypique pour chaque patiente avant de débiter la stimulation ovarienne.

Parce que la stimulation d'induction est un traitement chronophage et épuisant sur le plan émotionnel, le nouveau marqueur, l'AMH, a tout sa place si la question de la poursuite de la stimulation à 150 mg se pose pour certaines patientes.

Certes les données de la pharmacogénétique et/ou la découverte des nouveaux marqueurs vont venir bientôt détrôner les vieilles variables tels que le BMI, le tour de taille, etc...

## **Conclusion :**

L'un des points faibles de notre étude réside dans le fait qu'elle est unicentrique et rétrospective. Elle a ces limites dans la faiblesse des effectifs. Mais c'est la seule étude qui s'interroge et répond à la question du rôle prédictif de l'AMH. On propose un seuil de l'AMH à 70 pmol/l avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 86% comme prédictif à la réponse au palier de 150 mg chez les patientes résistantes à 100 mg.

On a essayé d'être le plus descriptif possible de la population des SOPK en divisant les patientes en 4 groupes selon la sensibilité au CC. Nos résultats concernant les paramètres de la stimulation sont concordants avec les données de la littérature. Même si on ne retrouve pas dans l'hyperandrogénie son rôle prédictif comme l'a fait Imani, nos facteurs prédictifs retrouvés (BMI, tour de taille, insulïnémie, SBP) mettent l'accent sur le rôle important dans le SOPK que joue l'obésité et l'hyperinsulinisme. Donc, tous sont des facteurs modifiables. Notre objectif alors sera de les prendre en charge par des mesures diététiques et de l'hygiène de vie avant toute prise en charge en Médecine de la Reproduction.

## Références :

1. 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 Jun; 84(6):1897-9.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6):2745-9.
3. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrom. *Lancet.* 2007 Aug 25; 370(9588):685-97.
4. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. *Fertil Steril.* 2012 Jan; 97(1):28-38.e25.
5. PCOS consensus. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS). *Human Reproduction* 2004; 19: 41–47.
6. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Aug 9; 293(6543):355-9.
7. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Apr; 22(2):261-74. *Epub* 2007 Sep 5.
8. 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 Mar-Apr; 10(2):107-17.
9. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4456-61.
10. S. Catteau-Jonard, D. Dewailly. L'hormone antimüllérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 39, Issue 9, September 2011, Pages 514-517.*
11. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 19(9):340-7. *Epub* 2008 Sep 18.
12. G.Robin, S. Catteau-Jonard, D. Dewailly, C. Decanter Le syndrome des ovaires polymicrokystiques – ou les follicules dans tous leurs excès. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 38, Issue 6, June 2010, Pages 405-408.*

13. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jun; 64(6):603-10.
14. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1):318-23.
15. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. 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 Dec; 88(12):5957-62.
16. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):941-5. Epub 2005 Dec 20.
17. Gougeon A. Regulation of resting follicle activation. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011 Sep;39(9):511-3. Epub 2011 Aug 12.
18. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2000 Apr; 73(4):859-61.
19. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):462-77. Erratum in: *Hum Reprod*. 2008 Jun; 23(6):1474.
20. Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action--a hypothesis revisited. *Fertil Steril*. 1984 Sep; 42(3):331-44.
21. Adashi EY. Ovulation induction: Clomiphene citrate. *Reprod endoc, surger and techno*: 1996;59:1182-206.
22. Gorklitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol*. 1978 Mar; 51(3):265-9.
23. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol*. 1983 Aug; 62(2):196-202.
24. Polson DW, Kiddy DS, Mason HD, Franks S. Induction of ovulation with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: the difference between responders and nonresponders. *Fertil Steril*. 1989 Jan; 51(1):30-4.
25. Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb; 85(2):676-82.

26. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril.* 1982 Feb; 37(2):168-74.
27. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May; 84(5):1617-22.
28. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* 1997 Jul-Aug; 3(4):359-65.
29. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul; 83(7):2361-5.
30. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertil Steril.* 2002 Jan; 77(1):91-7.
31. Ghobadi C, Nguyen TH, Lennard MS, Amer S, Rostami-Hodjegan A, Ledger WL. Evaluation of an existing nomogram for predicting the response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2007 Mar; 87(3):597-602.
32. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online.* 2004 Jan; 8(1):115-8.
33. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005 Aug; 20(8):2043-51.
34. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod.* 1996 Dec; 11(12):2623-8.
35. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun; 20(2):281-92.
36. Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol.* 2001 Dec; 145(6):749-55.
37. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod.* 2000 Jan; 15(1):24-8.
38. Shepard MK, Balmaceda JP, Leija CG. Relationship of weight to successful induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 1979 Dec; 32(6):641-5.

39. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod*. 2005 Oct; 20(10):2688-97.
40. Eijkemans MJ, Habbema JD, Fauser BC. Characteristics of the best prognostic evidence: an example on prediction of outcome after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Semin Reprod Med*. 2003 Feb; 21(1):39-47.
41. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2004 May; 81(5):1187-93.
42. López E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasch J. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. *Reprod Biomed Online*. 2004 Oct; 9(4):382-90.
43. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998 Aug; 70(2):207-13.
44. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotropic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003; 18:2357–2362.
45. Rausch ME, Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER, Coutifaris C; Reproductive Medicine Network. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep; 94(9):3458-66. Epub 2009 Jun 9.
46. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obes Manag*. 2007 Apr;3(2):69-73.
47. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 Feb; 71(1):8-13.
48. Michael Magnotti, Walter Futterweit. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Medical Clinics of North America, Volume 91, Issue 6, November 2007, Pages 1151-1168*.
49. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):773-88.
50. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003 Jul-Aug;9(4):359-72.
51. L Bernard, S Christin-Maître, C Basille, N Chabbert-Buffet. Insulinorésistance et syndrome des ovaires polykystiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 31, Issue 2, February 2003, Pages 109-116*.
52. Bringer J, Raingeard I, Renard E, Grigorescu F, Lefebvre P. Insulin sensitivity and polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab*. 2001 Apr; 27(2 Pt 2):239-45.

53. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A. Influence of weight and distribution of adipose tissue in functional hyperandrogenism. *Contracept Fertil Sex.* 1998 May; 26(5):372-5.
54. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec; 12(6):673-83.
55. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, Duhamel A, Catteau-Jonard S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011 Nov; 26(11):3123-9.
56. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007 Feb 8; 356(6):551-66.
57. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16; 5:CD003053.
58. Jungheim ES, Odibo AO. Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents. *Fertil Steril.* 2010 Dec; 94(7):2659-64. Epub 2010 May 7.
59. Saha L, Kaur S, Saha PK. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome--an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012 Feb;26(1):54-62. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00916.x. Epub 2011 Jan 7.
60. Wallace KL, Johnson V, Sopelak V, Hines R. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011 Oct; 96(4):1051-6.
61. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4068-74. Epub 2005 Apr 19.
62. Veltman-Verhulst SM, Fauser BC, Eijkemans MJ. High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. *Fertil Steril.* 2012 May 24. [Epub ahead of print]

63. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic\_drilling\_by\_diathermy\_or\_laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13; 6:CD001122.
64. Flyckt RL, Goldberg JM. Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2011 Mar; 29(2):138-46. Epub 2011 Mar 24.
65. P. Amato, J.L. Simpson. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18 (5) (2004), pp. 707–718
66. Jonard S, Dewailly D. Polycystic ovary syndrome: recent genetic contributions. *Gynecol Obstet Fertil.* 2002 Jul-Aug; 30(7-8):603-9.
67. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jul 20; 96(15):8573-8.
68. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, Homburg R, Hickey T, Franks S, Tapanainen JS, Balen A, Abbott DH, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Apr; 74(4):424-33.
69. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Feb; 3(2):103-11.
70. Witchel SF, Recabarren SE, González F, Diamanti-Kandarakis E, Cheang KI, Duleba AJ, Legro RS, Homburg R, Pasquali R, Lobo RA, Zouboulis CC, Kelestimur F, Fruzzetti F, Futterweit W, Norman RJ, Abbott DH. Emerging concepts about prenatal genesis, aberrant metabolism and treatment paradigms in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2012 Jun 4. [Epub ahead of print]
71. Overbeek A, Lambalk CB. Phenotypic and pharmacogenetic aspects of ovulation induction in WHO II anovulatory women. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Apr; 25(4):222-34.
72. Overbeek A, Kuijper EA, Hendriks ML, Blankenstein MA, Ketel IJ, Twisk JW, Hompes PG, Homburg R, Lambalk CB. Clomiphene citrate resistance in relation to follicle-stimulating hormone receptor Ser680Ser-polymorphism in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009 Aug; 24(8):2007-13.
73. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Ewens KG, Spielman RS, Leppert PC, Myers ER; Reproductive Medicine Network. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar; 93(3):792-800.

## Annexes :

### **Annexe 1:**

Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

#### Critères de NIH (1990)

Les 2 critères sont exigés :

1. Anovulation chronique.
2. Hyperandrogénie clinique et/ou biologique.

#### Critères de la conférence de consensus de Rotterdam (2003).

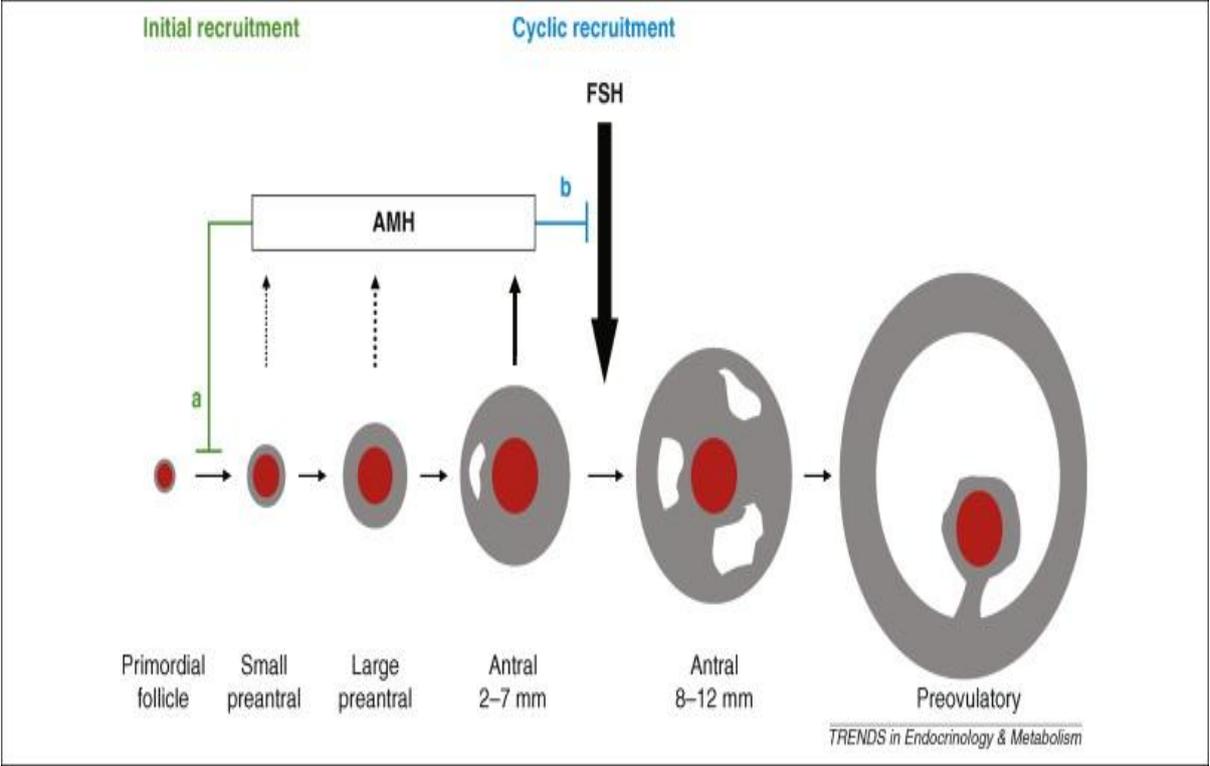
2 critères sur 3 sont exigés :

1. Oligo et/ou anovulation.
2. Hyperandrogénie clinique et/ou biologique.
3. Présence à l'échographie pelvienne :
  - d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire.
  - et/ou de volumes ovariens supérieurs à 10 ml par ovaire.

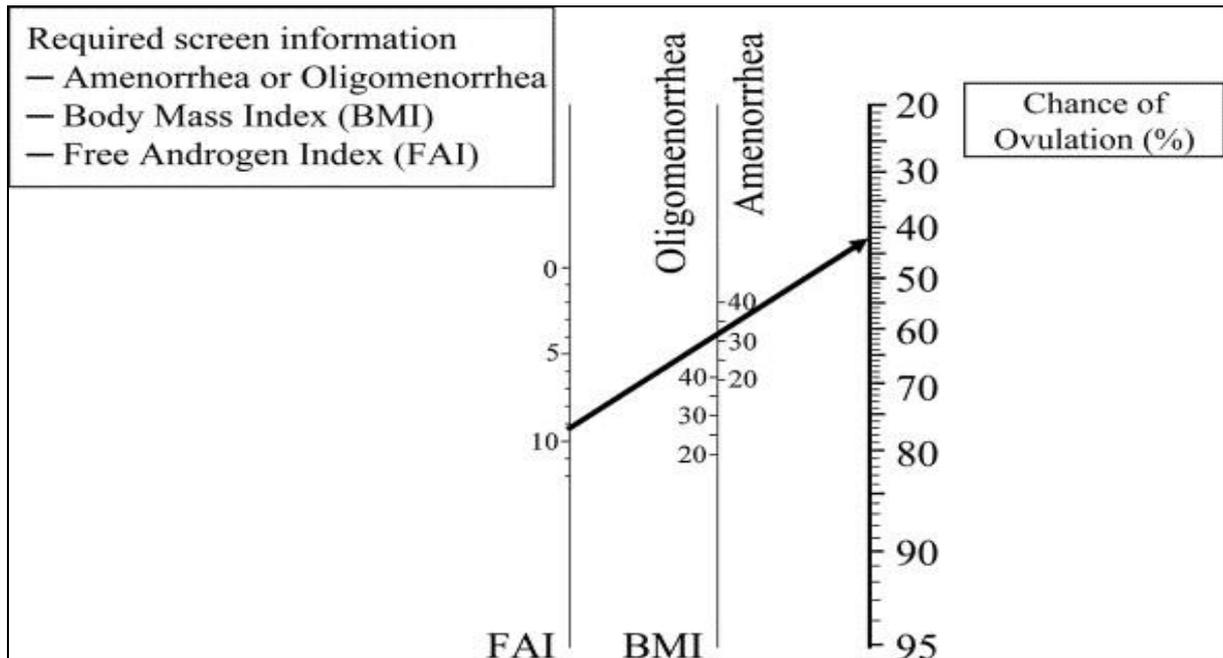
Et exclusions des autres étiologies : hyperplasie congénitale des surrénales, tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes, syndrome de Cushing.

NIH: National Health Institute.

**Annexe 2:**

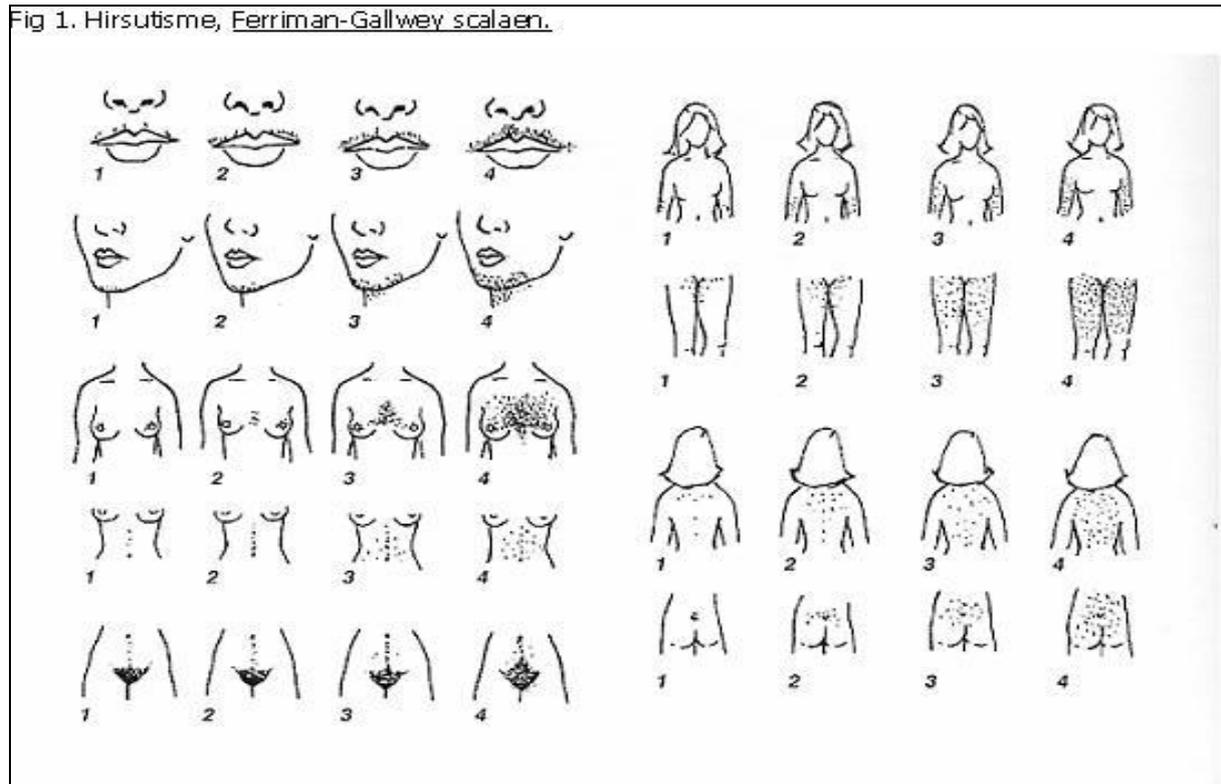


**Annexe 3:**



**Annexe 4:**

Fig 1. Hirsutisme, Ferriman-Gallwey scalaen.



**Auteur : Calistru Olga**

**Date de Soutenance : 18 septembre 2012**

**Titre de la Thèse :**

*Existe-t-il des facteurs prédictifs de la réponse ovarienne à la stimulation par citrate de clomifène dans le syndrome des ovaires polykystiques ?*

**Thèse, Médecine, Lille,**

**Cadre de classement : DES de Gynécologie et Obstétrique**

**Mots-clés : SOPK, citrate de clomifène, facteurs prédictifs, AMH**

---

**Résumé :**

*Introduction:* Le SOPK est le trouble endocrinien le plus fréquent de la femme en âge de procréer responsable d'une infertilité par anovulation chronique. Le citrate de clomifène (CC) est utilisé en première intention dans cette population pour induction d'ovulation. L'hormone anti-müllérienne (AMH) est impliquée dans la physiopathologie du SOPK. L'objectif de notre étude était d'étudier les facteurs prédictifs de la réponse au CC et tout particulièrement l'AMH.

*Patients et méthodes:* Entre 1999 et 2012, 116 patientes SOPK ont bénéficié d'une stimulation par CC selon le protocole du service. Tous les AMH ont été dosées dans le laboratoire de CHRU de Lille en utilisant la même technique. Les patientes ont été divisées en 4 sous-groupes selon la sensibilité au CC. Les paramètres étudiés étaient: le nombre des cycles ovulatoires, la résistance à 1, 2, 3 comprimés de CC, le taux de grossesses. L'analyse globale de la population a été effectuée par le test de Kruskal-Wallis. La comparaison des sous-groupes a été effectuée par une ANOVA non-paramétrique. Une analyse multivariée a été réalisée par analyse factorielle discriminante ou analyse discriminante pour les variables prédictives.

*Résultats :* 388 cycles de stimulation ont été étudiés. Les résultats concernant : le taux de grossesses, le taux d'ovulation, le taux de résistance au CC étaient comparables avec les données de la littérature. Les facteurs prédictifs retrouvés dans notre étude étaient : le BMI, le tour de taille, l'insuline et la SBP. En analyse discriminante entre les groupes 2 et 3 seule l'AMH ressort comme variable discriminante ( $p < 0,05$ ). Selon la courbe de ROC au seuil de 70 pmol/l, la sensibilité est de 70% et la spécificité est de 86%

*Conclusion :* A travers cette étude qui est la seule d'avoir étudié le rôle prédictif de l'AMH dans l'induction d'ovulation par CC on a mis en évidence le rôle prédictif de l'AMH concernant la réponse à 150 mg de CC. Les variables significatives retrouvées en analyse post hoc mettent l'accent sur l'importance du syndrome métabolique dans la prise en charge de l'infertilité dans SOPK.

---

**Composition du jury :**

