



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Existe-t-il des facteurs prédictifs de résistance à l'induction de l'ovulation par citrate de clomiphène dans le syndrome des ovaires polykystiques ?

Présentée et soutenue publiquement le 05 avril 2018 à 14h00
au Pôle Formation
Par Lucie HUYGHE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Madame le Docteur Rosalie CABRY

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Agathe DUMONT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

17-OHP	17-hydroxyprogestérone
AES	Androgen Excess Society
AMH	Anti Müllerian Hormone
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AUC	Area Under Curve
BMI	Body Mass Index
CC	Citrate de clomiphène
CFA	Comptage Folliculaire Antral
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FAI	Free Androgen Index
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropine Releasing Hormone
HA	Hyperandrogénie
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
IC	Intervalle de confiance
LC-MS/MS	Chromatographie couplée à la spectrométrie de masse
LH	Luteinizing Hormone
NIH	National Institutes of Health
OA	Oligo-anovulation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCOM	Aspect morphologique d'ovaires polykystiques
RIA	Dosage radio-immunologique
ROC	Receiver Operating Characteristic
SDHEA	Sulfate de déhydroépiandrostérone
SHBG	Sex-Hormone Binding Globulin
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
TGF- β	Transforming Growth Factor-Beta

Table des matières

Résumé	1
Introduction.....	3
Matériels et méthodes.....	8
Population.....	8
Thérapeutique.....	10
Réponse au citrate de clomiphène	11
Issue du cycle	11
Analyses statistiques	12
Résultats	13
Résultats globaux	13
Evaluation des profils de résistance	17
Recherche de facteur(s) prédictif(s) de la réponse ou non réponse à 50 mg de citrate de clomiphène.....	21
Discussion	26
Conclusion	34
Références bibliographiques	35
Annexes	43

RESUME

CONTEXTE – Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le trouble endocrinien le plus fréquent chez la femme en âge de procréer. D’après le consensus de Thessalonique de 2008, le citrate de clomiphène (CC) représente le traitement inducteur de l’ovulation de première intention chez les patientes SOPK anovulantes désirant une grossesse. Environ 15 % des patientes résistent au CC. Les facteurs prédictifs de la résistance totale ou partielle au CC chez ces patientes sont encore mal établis.

METHODE – Il s’agit d’une étude rétrospective monocentrique menée entre mars 1999 et novembre 2017 dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l’Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille. Les patientes présentant un SOPK anovulatoire défini selon les critères de Rotterdam de 2003 et ayant bénéficié d’un traitement inducteur de l’ovulation par CC étaient incluses. Au total, 312 patientes ont été incluses, représentant 1012 cycles initiés. Les patientes étaient classées en quatre groupes selon leur profil de résistance au CC : absence de résistance au CC, résistance à 50 mg de CC, résistance à 100 mg de CC, résistance à 150 mg de CC (résistance totale).

RESULTATS – Comparativement aux patientes ne résistant pas au CC, celles présentant une résistance partielle ou totale au CC étaient significativement plus en aménorrhée ($p < 0,02$), avaient significativement un BMI et un tour de taille plus importants ($p < 0,005$), un taux d’AMH ($p < 0,02$), de $\Delta 4$ -androsténédione ($p < 0,02$) et d’insulinémie ($p < 0,01$) plus élevés. Les taux de SHBG étaient significativement plus bas ($p < 0,001$). L’analyse discriminante ne retenait qu’un modèle statistiquement significatif : le BMI ($p < 0,0001$). Les courbes ROC réalisées sur le BMI, l’AMH et la $\Delta 4$ -androsténédione ne permettaient pas de retenir de seuil ayant une sensibilité et une spécificité satisfaisantes pour prédire la résistance au CC.

CONCLUSION – Le BMI apparaît comme un facteur prédictif de la réponse au CC chez les patientes présentant un SOPK avec anovulation. Cependant, aucun seuil ne permet de prédire la résistance au traitement. Nos résultats confirment néanmoins qu'avant d'envisager un traitement inducteur de l'ovulation chez ces patientes, il semble primordial de prendre en charge l'obésité souvent associée au SOPK, dans le but d'augmenter les chances de succès du CC et à plus long terme, de prévenir la survenue du diabète et des complications cardiovasculaires.

INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le trouble endocrinien le plus fréquent chez la femme en âge de procréer. La prévalence du SOPK varie entre 6 et 26 % selon la population et les critères diagnostiques utilisés (1–5).

Le SOPK a été évoqué pour la première fois dans la littérature médicale par Stein et Leventhal qui, en 1935, décrivaient sept femmes souffrant d'aménorrhée, d'hirsutisme et d'ovaires volumineux sans macrokystes (6). Ce syndrome est maintenant reconnu comme un trouble hétérogène, avec une expression clinique variable, mais comprenant le plus généralement une hyperandrogénie, des troubles du cycle menstruel et une infertilité (7,8). La cause du SOPK est incertaine, même s'il est reconnu que des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans son étiologie (9).

Les femmes atteintes de SOPK ont en réalité un nombre normal de follicules primordiaux. Cependant, certains facteurs impliqués dans le développement folliculaire sont perturbés, entraînant un arrêt de la croissance folliculaire. La progression depuis le stade de petit follicule antral vers le follicule sélectionné puis le follicule dominant est donc altérée, aboutissant à une absence d'ovulation (10–12).

Le phénomène de dysovulation chez les patientes SOPK s'explique par une altération de la folliculogénèse à plusieurs niveaux. Premièrement, il existe une augmentation importante du nombre de petits follicules antraux synthétisant l'hormone anti-müllérienne (AMH) qui inhibe la sécrétion de FSH. Ensuite, il existe une inhibition de la croissance folliculaire terminale (13), responsable d'une altération des phénomènes de sélection et de dominance (« follicular arrest »). Enfin, il est décrit une augmentation des facteurs anti-apoptotiques, aggravant de ce fait l'excès folliculaire (14,15).

Le SOPK représente la principale cause d'infertilité par anovulation. Ce syndrome est observé chez 90 à 95 % des patientes présentant une anovulation et consultant pour infertilité (8,16). L'infertilité affecte 40 % des femmes atteintes de SOPK (17).

Ces dernières décennies, trois classifications différentes ont été utilisées pour le diagnostic du SOPK. Les trois définitions s'accordent sur le fait que le SOPK doit être un diagnostic d'élimination : toutes les autres causes d'oligo-anovulation et d'hyperandrogénie doivent donc avoir été exclues au préalable.

En 1990, la première conférence internationale sur le SOPK s'est tenue au National Institutes of Health (NIH), proposant une définition du SOPK reposant sur la combinaison d'une hyperandrogénie (HA) clinique ou biologique avec une oligo-anovulation (OA) chronique. En s'appuyant sur cette définition, le diagnostic de SOPK était posé sans prendre en compte l'aspect échographique des ovaires polykystiques (18,19).

En 2003, la Société Européenne pour la Reproduction Humaine et l'Embryologie et la Société Américaine pour la Médecine Reproductive (ESHRE / ASRM) ont soumis un nouveau consensus, le consensus de Rotterdam, concernant la définition du SOPK (20,21). Cette définition demeure aujourd'hui la plus communément utilisée et se caractérise par la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants : (i) l'oligo-anovulation, (ii) l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique, (iii) l'aspect échographique « morphologique » d'ovaires polykystiques (PCOM). Ce dernier est défini par un comptage des follicules antraux (CFA) ≥ 12 follicules mesurant 2 à 9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien ≥ 10 mL, sur au moins un des deux ovaires. En permettant le diagnostic du SOPK avec 2 critères sur 3, le consensus de Rotterdam de 2003 génère la possibilité de 4 phénotypes selon la combinaison des critères diagnostiques présents (22,23) : phénotype A = phénotype complet : OA + HA + PCOM ; phénotype B : OA + HA ; phénotype C : HA + PCOM ; phénotype D : OA + PCOM.

En 2006, l'Androgen Excess Society (AES) a estimé que l'absence d'hyperandrogénie clinique ou biologique rendait le diagnostic de SOPK moins certain, indépendamment de la présence d'un dysfonctionnement ovulatoire ou de la présence d'ovaires polykystiques (24,25).

En 2012, la NIH a recommandé l'utilisation des critères ESHRE / ASRM de 2003, en identifiant précisément le phénotype du SOPK (26,27).

Le **TABLEAU 1** représente l'évolution des critères diagnostiques du SOPK entre 1990 et 2012.

TABLEAU 1 : Evolution des critères diagnostiques du SOPK

Le tableau est issu de l'article de Lizneva et al (27)

Evolution of the diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome.				
Parameter	NIH 1990 (18)	ESHRE/ASRM 2003 (19, 20)	AE-PCOS 2006 (24, 25)	NIH 2012 extension of ESHRE/ASRM 2003 (23)
Criteria	HA OA	HA OD PCOM	1. HA 2. Ovarian dysfunction (OD and/or PCOM)	1. HA 2. OD 3. PCOM
Limitations	1. Two of two criteria required	1. Two of three criteria required	1. Two of two criteria required	1. Two of three criteria required; and 2. Identification of specific phenotypes included: A: HA + OD + PCOM B: HA + OD C: HA + PCOM D: OD + PCOM
Exclusion of related or mimicking etiologies				
<small>Note: AE-PCOS = Androgen Excess & PCOS Society; ASRM = American Society for Reproductive Medicine; ESHRE = European Society for Human Reproduction and Embryology; HA = hyperandrogenism; NIH = National Institutes of Health; OA = oligo-anovulation; OD = ovulatory dysfunction; PCOM = polycystic ovarian morphology. Lizneva. Criteria, prevalence, and phenotypes of PCOS. <i>Fertil Steril</i> 2016.</small>				

Depuis plusieurs années, le seuil de CFA ≥ 12 pour le diagnostic de PCOM, proposé par le consensus de Rotterdam, est amplement controversé. En effet, en raison des progrès techniques de l'imagerie et avec l'avènement de nouveaux appareils d'échographie équipés de sondes à haute fréquence > 8 MHz, l'utilisation du seuil proposé en 2003 conduit à une surestimation artificielle de la prévalence du PCOM dans la population générale (28,29). Ainsi, le seuil de CFA pour la définition du PCOM a été réévalué et il est désormais reconnu qu'il convient d'utiliser un seuil de 19 à 25 follicules de 2 à 9 mm pour le diagnostic de SOPK (30,31). Toutefois, ce seuil de 19 à 25 follicules n'a pas encore été officiellement pris en compte dans les classifications actuelles.

Le dosage sérique de l'hormone antimüllérienne (AMH) apparaît de plus en plus comme un équivalent du CFA (28,32). L'AMH est une glycoprotéine dimérique, membre de la superfamille du TGF- β (33). Dans l'ovaire, ce peptide est produit par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux (34). Il a été démontré que le taux sérique d'AMH était étroitement corrélé au nombre de petits follicules antraux vus à l'échographie et que l'AMH était un marqueur fiable du stock de follicules ovariens (35–37). Chez les patientes atteintes du SOPK, il existe une

forte augmentation du taux sérique d'AMH, en relation étroite avec l'élévation du nombre de petits follicules antraux. L'utilisation de l'AMH comme critère diagnostique de PCOM semble donc très prometteuse et Dewailly and al. (38) ont même proposé en 2011 d'utiliser un seuil d'AMH > 35 pmol/L pour affirmer la présence du PCOM, à condition que la méthode de dosage de l'AMH soit standardisée. Ce marqueur biologique pourrait permettre de pallier à l'échographie lorsque celle-ci n'est pas facilement accessible ou peu contributive. De plus, ce paramètre serait plus facilement reproductible que le CFA, tant sur le plan technique avec la qualité variable de l'appareil d'échographie utilisé que pour la variabilité inter-opérateur (38).

Le consensus de Thessalonique a reconnu les anti-estrogènes – et en particulier le citrate de clomiphène (CC) – comme étant la première ligne de l'induction de l'ovulation dans le SOPK (39).

Le CC est constitué d'un mélange de deux isomères, l'enclomiphène et le zuclomiphène ; ce dernier étant le plus puissant des deux. Il s'agit d'un modulateur partiellement sélectif du récepteur des œstrogènes. Son activité anti-oestrogénique au niveau de l'hypothalamus signale une « carence en œstrogènes circulants », induisant alors une augmentation de la libération pulsatile de la GnRH. Ceci aura pour conséquence l'augmentation de la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'hypophyse antérieure, permettant ainsi le recrutement folliculaire (8,40,41).

La dose initiale de CC est de 50 mg/jour pendant 5 jours, à débiter entre J2 et J5 de menstruations spontanées ou déclenchées par un progestatif. La réalisation d'une surveillance échographique vers J12 est vivement recommandée afin de pouvoir ajuster la dose pour les cycles suivants si besoin, mais surtout dans le but de prévenir la survenue de grossesses multiples, dont le risque est accru avec ce traitement.

Si l'ovulation n'est pas obtenue, la dose est augmentée de 50 mg par cycle, jusqu'à une dose maximale de 150 mg. Le nombre maximal de cycles est généralement limité à six cycles ovulatoires (42).

Les avantages de l'utilisation du CC sont le faible coût, la simplicité d'administration (voie orale), la faible fréquence des effets secondaires (bouffées de chaleur, maux de tête, troubles visuels, gêne abdominale), une induction de l'ovulation monofolliculaire dans la plupart des cas et le faible taux de grossesses multiples (2 à 13 %). Le taux d'ovulation avec ce traitement peut atteindre 75 à 80 %, avec un taux de grossesse d'environ 22 % par cycle et un taux cumulé de grossesses compris entre 60 et 70 % sur 6 cycles (41,43,44).

Cependant, malgré le taux d'efficacité élevé du CC, environ 15 % des patientes ne répondront pas à la dose de 150 mg par jour pendant 5 jours et seront considérées comme résistantes au traitement (43,44). Identifier ces patientes précocement pour leur proposer d'emblée un traitement alternatif représenterait un gain de temps considérable dans leur prise en charge.

L'incapacité à induire l'ovulation à des doses maximales semble être plus fréquente chez les femmes obèses et chez celles ayant une hyperandrogénie biologique (41). Toutefois, les facteurs prédictifs de la résistance totale ou partielle au CC ne sont pas clairement établis dans la littérature.

L'objectif de notre étude était d'étudier les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des patientes atteintes d'un SOPK anovulatoire afin de rechercher des facteurs prédictifs de résistance totale ou partielle à l'induction de l'ovulation par citrate de clomiphène.

MATERIELS ET METHODES

Population

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, menée entre mars 1999 et novembre 2017, dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille. Les patientes consultaient pour une infertilité liée à un syndrome des ovaires polykystiques anovulatoire.

Chaque patiente a bénéficié d'un examen clinique, d'un bilan biologique à jeun et d'une échographie pelvienne entre le deuxième et le cinquième jour d'un cycle menstruel. En cas de troubles du cycle, le bilan était réalisé 5 jours après une séquence de progestatifs (dydrogestérone 10 mg/jour pendant 7 jours), qu'il y ait eu une hémorragie de privation ou non.

L'examen clinique comprenait un interrogatoire détaillé, cherchant notamment à préciser la durée des cycles menstruels (cycles réguliers, oligospanioménorrhée ou aménorrhée), le calcul du BMI (selon la formule poids (kilogrammes) / taille (mètres) au carré), la mesure du tour de taille et l'évaluation de l'hirsutisme selon le score de Ferriman et Gallwey modifié à 9 items (45,46) (**ANNEXE 1**).

Le bilan biologique comportait (comme décrit précédemment, (38,47,48)) : les dosages d'œstradiol, de LH et de FSH (Automate Architect de la société ABBOTT), l'AMH (kit de deuxième génération immuno-enzymatique AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France)), la testostéronémie totale, la $\Delta 4$ -androsténédione (par dosage radio-immunologique (RIA) puis à partir de juin 2013 par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS)), la 17-OHP, la SDHEA, la SHBG, la prolactinémie, la glycémie à jeun et l'insulinémie.

L'échographie pelvienne était réalisée le même jour que le bilan biologique. Elle consistait en une étude morphologique de l'utérus et des ovaires, une mesure de l'endomètre, une évaluation du compte folliculaire antral (follicules strictement inférieurs à 10 mm de diamètre) et des surfaces ovariennes à l'aide d'une ellipse

manuelle. De 2002 à 2008, l'échographe utilisé était un Logic 400 General Electric Milwaukee ; puis, à partir de 2008, un General Electric Voluson E8, équipé d'une sonde endovaginale de 5 à 9 MHz.

Avant d'envisager un traitement d'induction simple de l'ovulation par CC, un bilan complet d'infertilité était réalisé chez les deux membres du couple : une hystérosalpingographie ou une chirurgie (cœlioscopie ou fertioscopie) attestant la perméabilité tubaire bilatérale chez la patiente et un spermogramme chez le conjoint, réalisé dans des conditions optimales d'analyse, devant être compatible avec une grossesse spontanée (49).

Les patientes majeures présentant un syndrome des ovaires polykystiques avec anovulation (phénotypes A, B ou D) défini selon le consensus de Rotterdam de 2003 (20,21) et ayant bénéficié d'au moins un cycle de CC étaient incluses.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : femme mineure ou âgée de plus de 43 ans, autres causes d'hyperandrogénie ou de dysovulation que le SOPK (hyperprolactinémie, bloc en 21-hydroxylase, anovulation d'origine hypothalamo-hypophysaire, tumeurs ovariennes et surrénaliennes, hypercorticisme, dysthyroïdie, dysovulation idiopathique), endométriose, anomalies spermatiques, altérations de la perméabilité tubaire.

Le diagnostic de SOPK était retenu selon le consensus de Rotterdam de 2003 (20,21), avec présence d'au moins 2 critères sur les 3 suivants :

- Oligo- ou anovulation : cycles anovulatoires ou oligospanioménorrhée (< 8 cycles par an) ou aménorrhée (absence de règles > 3 mois),
- Hyperandrogénie clinique (score de Ferriman et Gallwey ≥ 6) ou biologique (testostéronémie totale $\geq 0,50$ ng/mL et/ou $\Delta 4$ -androsténédione $\geq 1,94$ ng/mL),
- Ovaires polykystiques échographiques : surface ovarienne $\geq 5,5$ cm² et/ou CFA ≥ 12 sur au moins un des deux ovaires jusqu'en 2008 (20,21) - puis CFA ≥ 19 lors du changement de l'appareil d'échographie (General Electric Voluson E8 équipé d'une sonde endovaginale de 5 à 9 MHz) - et/ou taux sérique d'AMH ≥ 35 pmol/L (38).

Thérapeutique

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement d'induction simple de l'ovulation par CC. Lors du premier cycle de CC, la dose initiale était de 50 mg/jour, à partir du 2ème jour d'un cycle spontané ou déclenché par un traitement progestatif séquentiel de type dydrogestérone, ou 10 jours après l'arrêt de la dydrogestérone si la patiente restait en aménorrhée (le traitement était débuté après un contrôle échographique dans ce cas).

La réponse ovarienne était systématiquement surveillée par un monitoring de l'ovulation organisé à J12 (+/- 1 jour) dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l'hôpital Jeanne de Flandre. Il consistait en une échographie pelvienne. Aucun dosage biologique n'était effectué.

Le but de l'échographie était de :

- Mesurer l'endomètre afin de détecter un éventuel effet anti-estrogène du CC sur la muqueuse utérine (40),
- Evaluer la réponse au CC en mesurant le nombre de follicules dominants (≥ 12 mm) et intermédiaires (9 à 12 mm),
- Dépister une éventuelle hyperréponse au CC (définie par la présence de 3 follicules dominants ou plus), nécessitant ainsi l'arrêt du cycle ; il était alors conseillé au couple d'avoir des rapports sexuels protégés et un traitement par acétate de nomégestrol à la dose de 5 mg/jour pouvait être prescrit,

La patiente réalisait ensuite un dosage de progestéronémie environ une semaine après la date estimée de l'ovulation spontanée. Une progestéronémie ≥ 5 ng/mL permettait d'attester l'ovulation, et donc la réponse positive au CC.

Réponse au citrate de clomiphène

La sensibilité au CC était définie par l'obtention d'une ovulation, attestée par une progestéronémie ≥ 5 ng/mL à J24.

La résistance au CC était définie par l'absence d'ovulation. On distingue :

- La résistance totale au CC : définie par l'absence d'ovulation à la dose maximale de 150 mg de CC,
- La résistance partielle au CC : définie par la résistance à 50 mg ou 100 mg de CC, mais l'ovulation était obtenue à des doses de 100 ou 150 mg.

L'échec du CC était défini par l'absence d'obtention de la grossesse malgré une ovulation efficace, au bout de 6 cycles de stimulation.

La dose efficace de CC correspondait à la dose ayant permis d'obtenir l'ovulation sur 2 cycles consécutifs.

Les patientes étaient ainsi classées en 4 groupes :

- Groupe 0 : absence de résistance au CC = sensibilité à 50 mg de CC
- Groupe 1 : résistance à 50 mg de CC
- Groupe 2 : résistance à 100 mg de CC
- Groupe 3 : résistance à 150 mg de CC = résistance totale au CC

Issue du cycle

En cas de réponse positive au CC, un dosage de β -HCG plasmatiques était réalisé environ 2 semaines après la date estimée de l'ovulation. Si le test de grossesse sanguin était positif, une échographie pelvienne était organisée vers 6 semaines d'aménorrhée afin de s'assurer du caractère intra-utérin de la grossesse et de sa bonne évolutivité, mais aussi de dépister les grossesses multiples.

En revanche, en l'absence de grossesse, la patiente démarrait un nouveau cycle de CC à la dose ayant permis d'obtenir l'ovulation. En cas de résistance au CC, la posologie était augmentée au cycle suivant par palier de 50 mg, avec une dose maximale de 150 mg/jour. 6 cycles de stimulation par CC étaient réalisés au maximum. L'**ANNEXE 2** illustre le schéma thérapeutique du CC suivi par les patientes (50).

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 25). Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et comparées par un test de Chi² ou de Fisher selon leurs effectifs. Les variables quantitatives étaient exprimées en médianes avec le 5^{ème} et le 95^{ème} percentiles ou en moyennes avec leur écarts-types. Etant donné la distribution non Gaussienne des variables, le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé pour la comparaison des quatre groupes et le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison de deux groupes. Une valeur de p inférieure au risque alpha fixé à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Une analyse de variance a été réalisée pour comparaisons multiples à l'aide du test d'ANOVA associé à une analyse post hoc de Bonferroni, en utilisant le rang des variables et non leur valeur absolue.

L'analyse factorielle discriminante ou analyse discriminante est une technique statistique qui vise à décrire, expliquer et prédire l'appartenance à des groupes prédéfinis d'un ensemble d'observations à partir d'une série de variables prédictives.

RESULTATS

Résultats globaux

312 patientes ont été incluses entre mars 1999 et novembre 2017, représentant au total 1012 cycles.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques de notre population sont détaillées dans le **TABLEAU 2**.

Parmi toutes les patientes, un faible pourcentage (5,5 %) avait des cycles réguliers mais anovulatoires.

La réponse au CC est représentée dans la **FIGURE 1**.

FIGURE 1 : Réponse au citrate de clomiphène (résistance ou non) en fonction de la dose

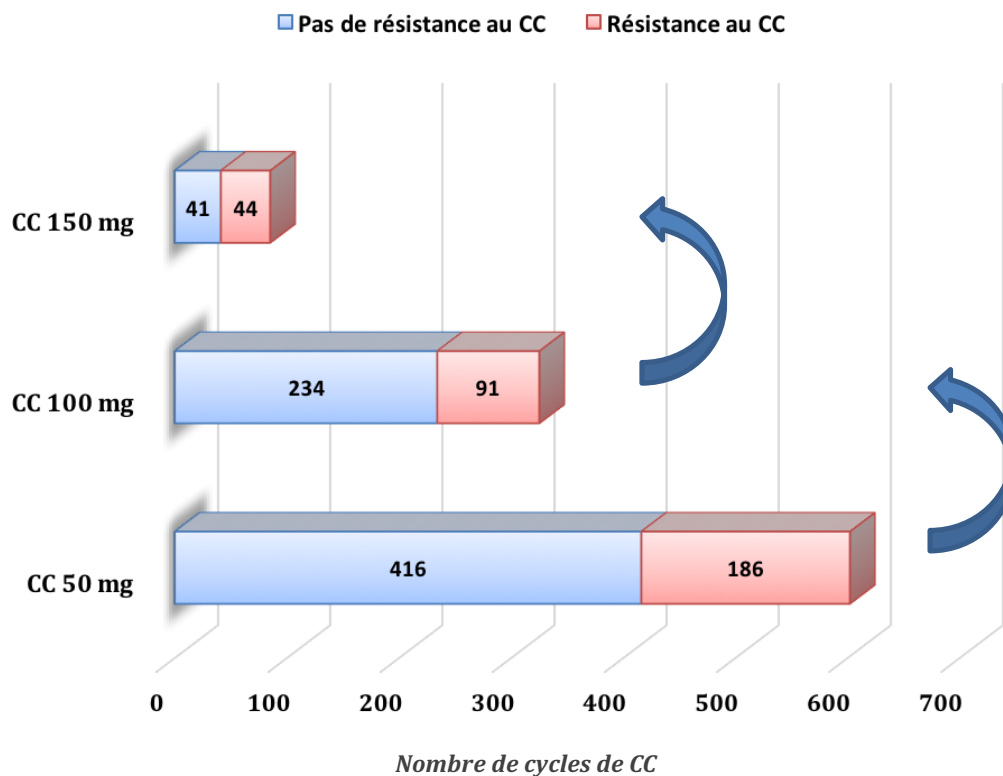


TABLEAU 2 : Caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques de la population et comparaison des groupes de patientes

		Effectif total	Groupe 0 Pas de résistance à 50 mg de CC	Groupe 1 Résistance à 50 mg de CC	Groupe 2 Résistance à 100 mg de CC	Groupe 3 Résistance à 150 mg de CC	p par le test de Kruskal-Wallis
		n = 312	n = 153	n = 159	n = 69	n = 21	
Age (années)		27 [21 - 34]	28 [21,60 - 34]	27 [21 - 34]	27 [21,40 - 34]	26 [20 - 25]	0,370
Cycles Menstruels (%)	Cycles réguliers anovulatoires	5,5 %	7 %	4,2 %	1,6 %	5,5 %	0,014^{a, b}
	Oligospanioménorrhée	65,3 %	71,5 %	59,7 %	59 %	55,6 %	
	Aménorrhée	29,2 %	21,5 %	36,1 %	39,4 %	38,9 %	
BMI (kg/m ²)		25 [18 - 35,5]	23 [17,60 - 33,70]	26 [18,74 - 37,77]	26,05 [18,49 - 37,79]	28 [20,29 - 36,17]	< 0,005^{a, b, c}
Tour de taille (cm)		82 [63 - 111]	77,50 [62 - 111]	87 [64 - 112,40]	90,50 [65,30 - 114,05]	92 [68,50 - 106,20]	< 0,005^{a, b, c}
Score moyen de Ferriman & Gallwey		5,47 ± 5,92	5,22 ± 5,39	5,65 ± 6,30	4,89 ± 5,41	4,27 ± 4,23	0,948
Œstradiol (pg/mL)		38 [20 - 71]	37 [21 - 69]	40 [19,15 - 71,85]	40 [19 - 65]	35 [18,70 - 57,30]	0,513
FSH (UI/L)		5,10 [3 - 7,45]	5,10 [3,30 - 8,08]	4,80 [2,94 - 7,16]	4,80 [3 - 6,77]	4,80 [3,49 - 6,56]	0,142
LH (UI/L)		6,05 [1,90 - 15,99]	5,80 [2,40 - 16,70]	6,20 [1,85 - 14,85]	6,80 [1,90 - 13, 80]	6,20 [3,16 - 12,91]	0,592
AMH (pmol/L)		70 [31,65 - 202,20]	66,90 [31,34 - 187,25]	80,95 [33,05 - 224,15]	91,20 [39,38 - 227,90]	90,25 [43,35 - 227,45]	0,019^b
Testostérone totale (ng/mL)		0,40 [0,13 - 0,86]	0,36 [0,13 - 0,84]	0,44 [0,13 - 0,89]	0,44 [0,10 - 0,98]	0,44 [0,14 - 0,78]	0,101
Δ4-Androsténédione (ng/mL)		1,83 [0,76 - 3,88]	1,76 [0,69 - 3,68]	1,92 [0,91 - 3,94]	1,94 [0,90 - 3,69]	2,21 [1,10 - 3,60]	0,012
17 OHP (ng/mL)		0,74 [0,30 - 1,67]	0,67 [0,27 - 1,80]	0,78 [0,32 - 1,65]	0,78 [0,38 - 1,74]	1,04 [0,41 - 1,86]	0,091
SHBG (nmol/L)		39 [16,64 - 82,58]	43,85 [21,65 - 86,64]	33 [15,30 - 76,60]	30,80 [10,80 - 91]	30,10 [14,10 - 72,65]	0,001^{a, b}
Glycémie à jeun (g/L)		0,83 [0,73 - 1,01]	0,81 [0,74 - 0,94]	0,86 [0,72 - 1,05]	0,85 [0,74 - 1,05]	0,82 [0,73 - 0,97]	0,009^a
Insulinémie (mUI/L)		4,55 [0,99 - 18,10]	3,45 [0,84 - 12,25]	5,20 [1,60 - 19,86]	5,30 [1,37 - 17,90]	5,40 [1,12 - 12,88]	0,007^a
Surface ovarienne moyenne (cm ²)		5,80 [3,60 - 8,72]	5,60 [3,44 - 8,38]	6,05 [3,65 - 8,90]	5,90 [3,60 - 8,62]	5,43 [3,60 - 7,85]	0,534
Nombre moyen de follicules/ovaire		27 [10,40 - 57,50]	28 [10 - 57,50]	24,75 [11 - 57,60]	26,50 [14,55 - 59,45]	27,50 [17,30 - 51,80]	0,598
Nombre moyen de cycles de CC		3,28 ± 1,41	2,77 ± 1,68	3,77 ± 1,75	4,21 ± 1,83	3,48 ± 1,40	< 0,0001^{a, b}

Différence significative après analyse post-hoc : a = groupe 0 différent du groupe 1 avec $p < 0,05$; b = groupe 0 différent du groupe 2 avec $p < 0,05$; c = groupe 0 différent du groupe 3 avec $p < 0,05$

Le taux d'ovulation par cycle initié était de 64,3 % (651 cycles ovulatoires / 1012 cycles).

Le taux d'hyperréponse nécessitant l'arrêt du cycle était de 3,75 % (n = 38 cycles).

Par cycle initié (n = 1012) :

- Le taux de béta HCG positif était de 13,4 % (n = 136),
- Le taux de grossesses cliniques (exclusion des grossesses biochimiques) était de 13,3 % (n = 135),
- Le taux de grossesses évolutives (exclusion des grossesses biochimiques, des grossesses extra-utérines et des fausses couches spontanées précoces) était de 12,2 % (n = 124).

Par cycle ovulatoire (n = 651) :

- Le taux de béta HCG positif était de 20,9 % (n = 136),
- Le taux de grossesses cliniques était de 20,7 % (n = 135),
- Le taux de grossesses évolutives était de 19 % (n = 124).

Le taux de grossesses cliniques par patiente était de 43,2 % (n = 135).

Le taux de grossesses évolutives par patiente était de 39,7 % (n = 124).

Le taux de fausses couches spontanées précoces était de 9,5 % (n = 13).

Le taux de grossesses gémellaires était de 2,4 % (n = 3).

Les **FIGURES 2, 3 et 4** représentent le taux cumulé de grossesses cliniques par cycle ovulatoire dans notre population : de façon globale, en fonction du BMI et en fonction de la dose de CC.

FIGURE 2 : Taux cumulé global de grossesses cliniques par cycle ovulatoire

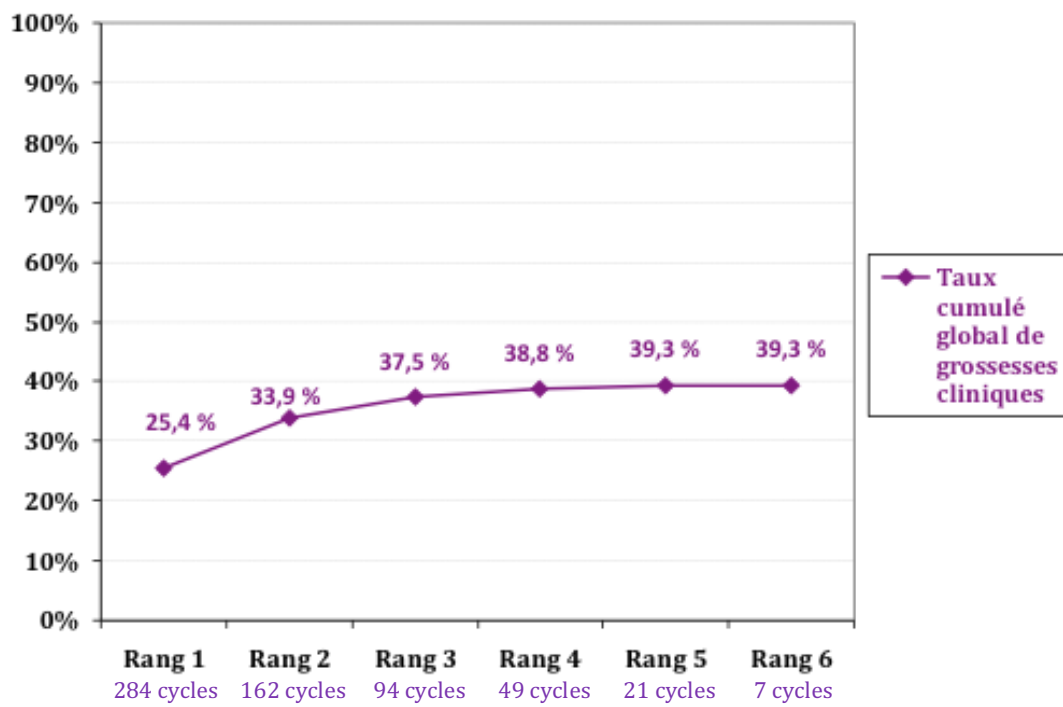


FIGURE 3 : Taux cumulé de grossesses cliniques par cycle ovulatoire en fonction du BMI

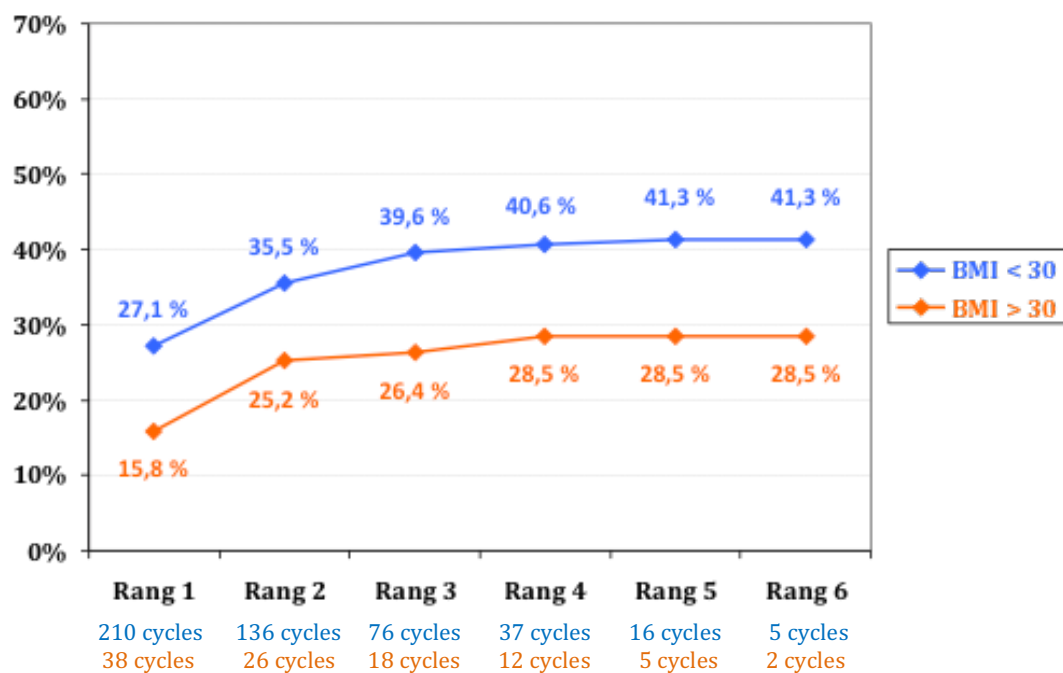
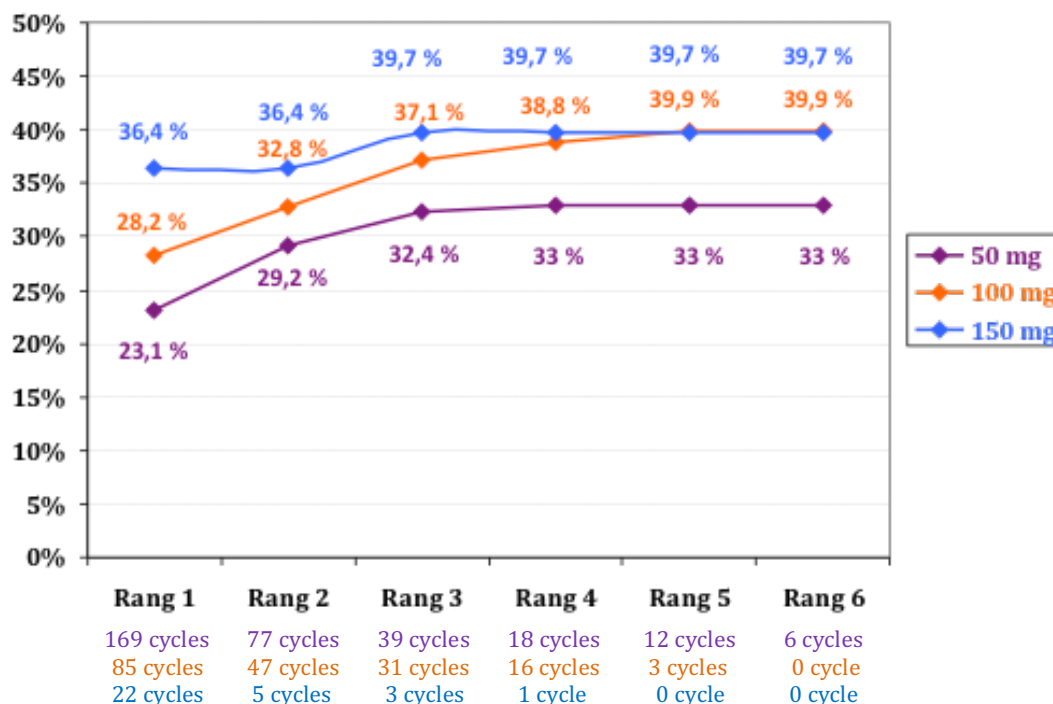


FIGURE 4 : Taux cumulé de grossesses cliniques par cycle ovulatoire en fonction de la dose de citrate de clomiphène



Evaluation des profils de résistance

Le **TABLEAU 2** reprend les paramètres étudiés pour chacun des groupes, ainsi que leur comparaison selon le test de Kruskal-Wallis.

Comparées au groupe 0, les patientes résistantes au CC présentaient significativement :

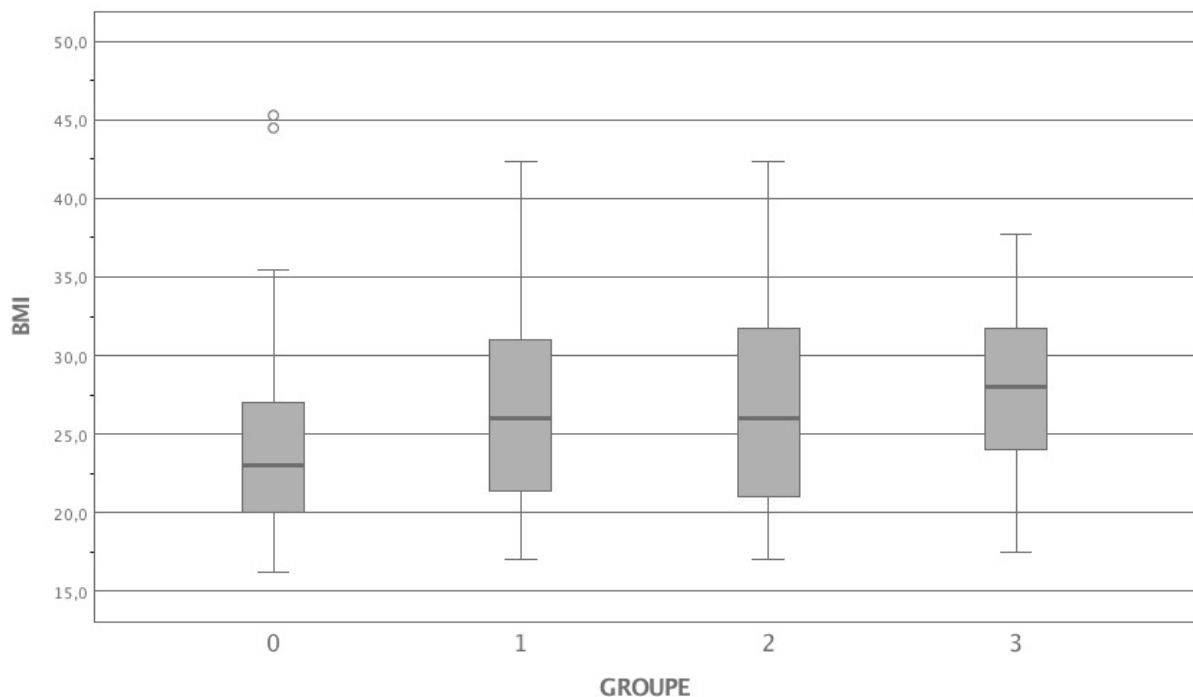
- Plus de troubles du cycle menstruel à type d'aménorrhée,
- Un BMI et un tour de taille plus élevés,
- Un taux plasmatique d'AMH plus élevé,
- Une hyperandrogénie biologique plus marquée, notamment sur la $\Delta 4$ -androsténédione,
- Une SHBG plus basse,
- Une glycémie à jeun et une insulïnémie plus élevées.

Un test ANOVA avec analyse post-hoc a ensuite été réalisé pour les variables significativement différentes, dans le but de comparer les groupes 2 par 2. Les résultats sont précisés dans le **TABLEAU 2**.

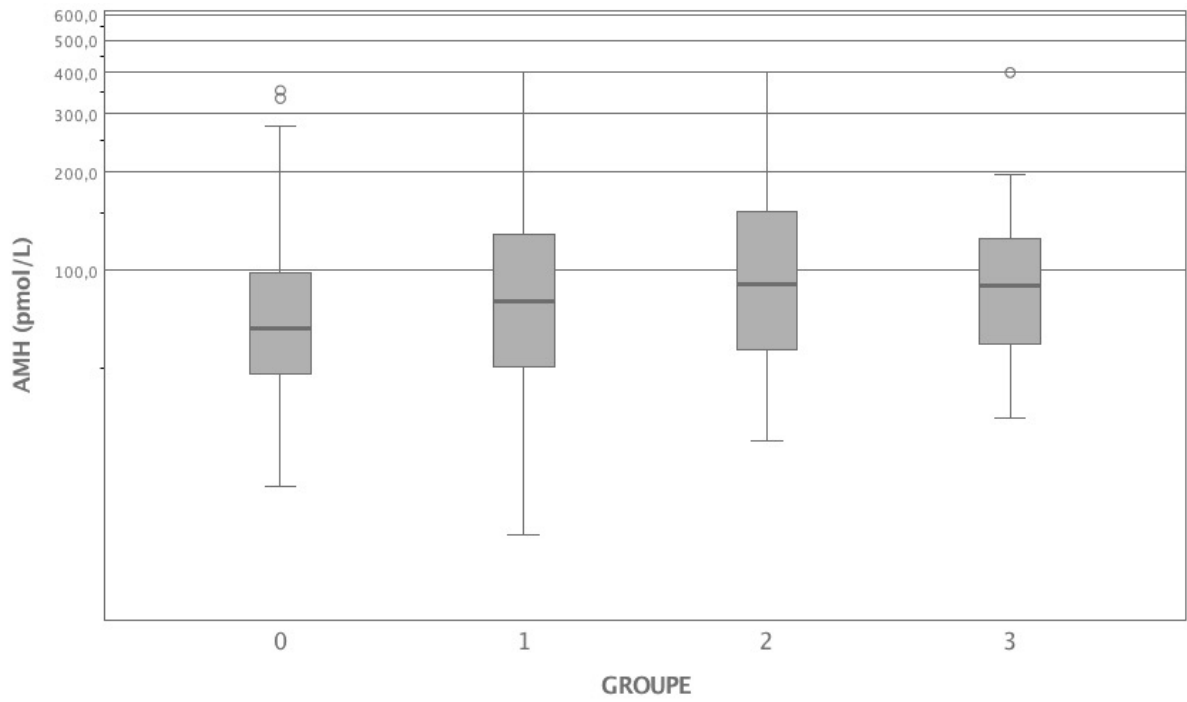
Concernant les variables significativement différentes, nous nous sommes concentrés sur le BMI, l'AMH et la $\Delta 4$ -androsténédione. La répartition de leurs médianes dans chacun des groupes est illustrée par les boîtes à moustaches (**FIGURE 5**). On retrouve l'augmentation progressive et linéaire de ces différents paramètres entre les 4 groupes.

FIGURE 5 : Boîtes à moustaches illustrant la répartition des médianes dans chaque groupe pour le BMI, l'AMH et la $\Delta 4$ -androsténédione

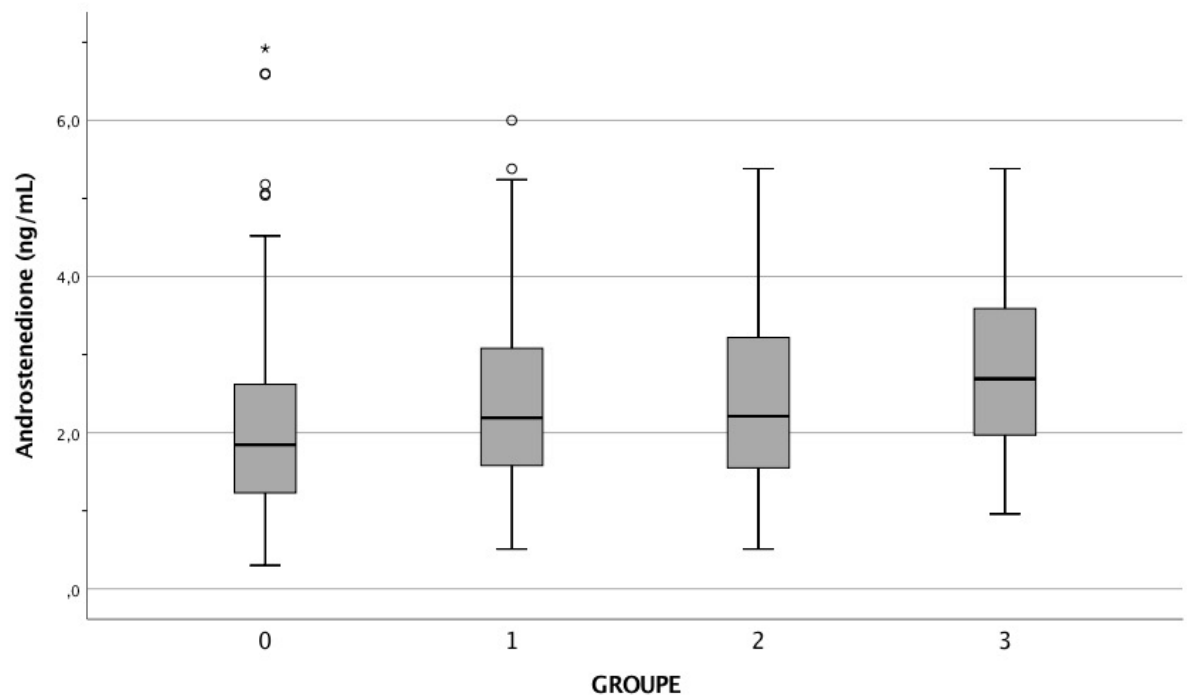
A. BMI



B. AMH



C. Δ 4-androsténédione



Les variables significatives du test de Kruskal-Wallis ont ensuite été incluses dans une analyse discriminante afin de déterminer celles qui contribuent significativement et indépendamment au classement des patientes dans l'un des quatre groupes (variable de regroupement : 0, 1, 2, 3). Certaines variables redondantes du BMI (tour de taille, insulinémie, SHBG) ont été omises. Un seul modèle significatif, n'incluant que le BMI, a été retenu par l'analyse ($p < 0,0001$) (**TABLEAU 3**).

TABLEAU 3 : Analyse discriminante

Pas	Introduites	Lambda de Wilks							
		Statistiques	ddl1	ddl2	ddl3	F exact			
						Statistiques	ddl1	ddl2	Sig.
1	BMI	,935	1	3	295,000	6,857	3	295,000	,000

A chaque pas, la variable qui minimise le lambda de Wilks global est introduite.

- Le nombre maximum de pas est 8.
- Le F pour introduire partiel minimum est 3,84.
- Le F partiel maximum pour éliminer est 2,71.
- Seuil du F, tolérance ou VIN insuffisant pour la poursuite du calcul.

Variables absentes de l'analyse

Pas		Tolérance	D-deux Tolérance	F pour introduire	Lambda de Wilks
0	BMI	1,000	1,000	6,857	,935
	Cycles menstruels	1,000	1,000	2,018	,980
	Δ4-Androsténédione	1,000	1,000	2,685	,973
	AMH	1,000	1,000	1,447	,986
1	Cycles menstruels	,980	,980	3,006	,907
	Δ4-Androsténédione	,997	,997	2,956	,907
	AMH	,948	,948	2,983	,907

Recherche de facteur(s) prédictif(s) de la réponse ou non réponse à 50 mg de citrate de clomiphène

Nous nous sommes concentrés sur les groupes 0 et 1 (**TABLEAU 4**) dans le but de mettre en évidence un (ou des) facteur(s) prédictif(s) de réponse et/ou non réponse à la dose de 50 mg de CC (dose de départ).

Les patientes résistantes à la dose initiale de 50 mg de CC avaient significativement :

- Plus de troubles du cycles menstruels à type d'aménorrhée,
- Un BMI et un tour de taille plus élevés,
- Un taux plasmatique d'AMH plus élevé,
- Une hyperandrogénie biologique plus prononcée : testostéronémie totale et $\Delta 4$ -androsténédione,
- Une SHBG plus basse,
- Une glycémie à jeun et une insulïnémie plus élevées.

TABLEAU 4 : Comparaison des groupes 0 et 1

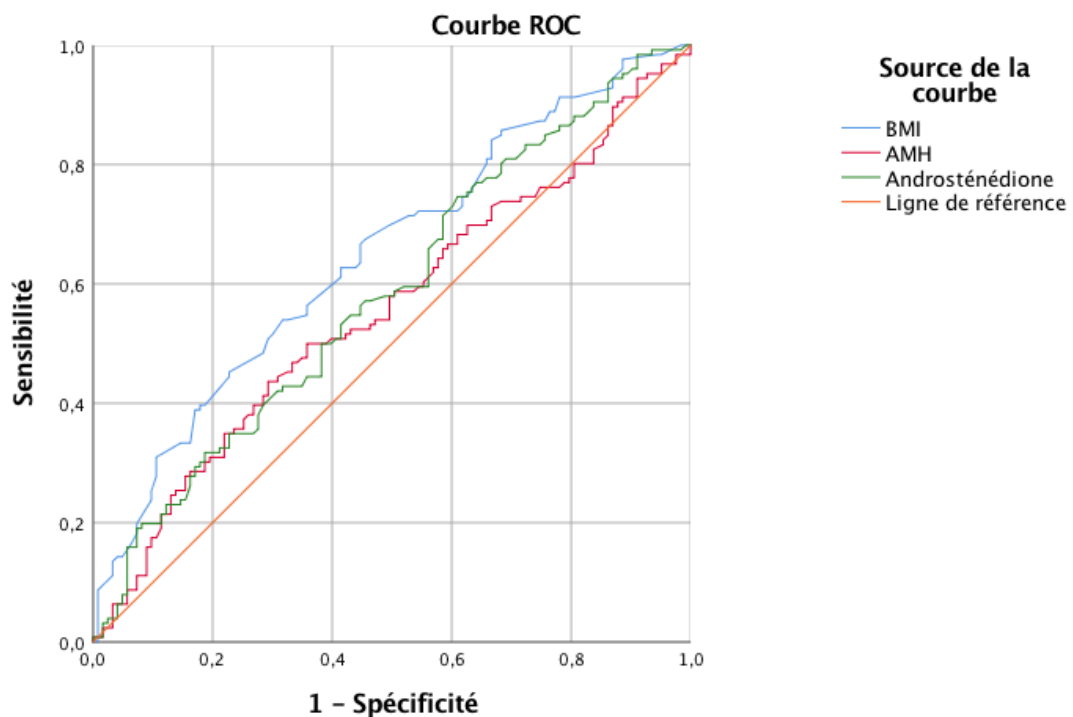
		Groupe 0	Groupe 1	
		Pas de résistance à 50 mg de CC	Résistance à 50 mg de CC	p
		n = 153	n = 159	
Age (années)		28 [21,60 - 34]	27 [21 - 34]	0,200
Cycles menstruels (%)	Cycles réguliers anovulatoires	7 %	4,2 %	0,316
	Oligospanioménorrhée	71,5 %	59,7 %	0,040
	Aménorrhée	21,5 %	36,1 %	0,008
BMI (kg/m²)		23 [17,60 - 33,70]	26 [18,74 - 37,77]	p < 0,005
Tour de taille (cm)		77,50 [62 - 111]	87 [64 - 112,40]	p < 0,005
Score moyen de Ferriman & Gallwey		5,22 ± 5,39	5,65 ± 6,30	0,793
Phénotype SOPK (%)	A	89,5 %	88 %	0,676
	B	1,3 %	1,9 %	1
	C	0 %	0 %	NA
	D	9,2 %	10,1 %	0,785
Œstradiol (pg/mL)		37 [21 - 69]	40 [19,15 - 71,85]	0,327
FSH (UI/L)		5,10 [3,30 - 8,08]	4,80 [2,94 - 7,16]	0,065
LH (UI/L)		5,80 [2,40 - 16,70]	6,20 [1,85 - 14,85]	0,449
AMH (pmol/L)		66,90 [31,34 - 187,25]	80,95 [33,05 - 224,15]	0,045
Testostérone totale (ng/mL)		0,36 [0,13 - 0,84]	0,44 [0,13 - 0,89]	0,018
Δ4-Androsténédione (ng/mL)		1,76 [0,69 - 3,68]	1,92 [0,91 - 3,94]	0,012
17 OHP (ng/mL)		0,67 [0,27 - 1,80]	0,78 [0,32 - 1,65]	0,097
SHBG (nmol/L)		43,85 [21,65 - 86,64]	33 [15,30 - 76,60]	0,001
Glycémie à jeun (g/L)		0,81 [0,74 - 0,94]	0,86 [0,72 - 1,05]	0,002
Insulinémie (mUI/L)		3,45 [0,84 - 12,25]	5,20 [1,60 - 19,86]	0,001
Surface ovarienne moyenne (cm²)		5,60 [3,44 - 8,38]	6,05 [3,65 - 8,90]	0,223
Nombre moyen de follicules/ovaire		28 [10 - 57,50]	24,75 [11 - 57,60]	0,291
Nombre moyen de cycles de CC		2,77 ± 1,68	3,77 ± 1,75	p < 0,005

Trois paramètres ont été retenus pour la recherche d'un seuil discriminant entre les groupes 0 (patientes sensibles à 50 mg de CC) et 1 (patientes résistantes à 50 mg de CC) :

- Le BMI, illustrant la dysrégulation métabolique du SOPK (exclusion du tour de taille, car donnée redondante),
- L'AMH, hormone synthétisée par les cellules de la granulosa, reflétant la dysrégulation ovulatoire du SOPK,
- La $\Delta 4$ -androsténédione, représentant la dysrégulation thécale du SOPK (exclusion de la testostéronémie totale car redondante et moins significative ; $p = 0,012$ versus $p = 0,018$).

La recherche d'un seuil discriminant de BMI, d'AMH ou de $\Delta 4$ -androsténédione permettant de différencier les patientes sensibles à 50 mg de CC (groupe 0) et celles nécessitant des doses plus élevées (groupe 1) a été réalisée par l'analyse des courbes ROC (**FIGURE 6** et **TABLEAU 5**).

FIGURE 6 : Courbes ROC pour le BMI, l'AMH et la $\Delta 4$ -androsténédione



Les segments diagonaux sont générés par les liens.

TABLEAU 5 : Zone sous la courbe

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur standard ^a	Sig. asymptotique ^b	Intervalle de confiance asymptotique à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure
BMI	0,648	0,035	0,000	0,580	0,716
AMH	0,557	0,037	0,122	0,485	0,628
Androsténédione	0,585	0,036	0,021	0,514	0,655

Les variables de résultats tests : BMI, AMH, androsténédione comportent au moins une liaison entre le groupe d'état réel positif et le groupe d'état réel négatif. Les statistiques peuvent être déformées.

a. Dans l'hypothèse non-paramétrique

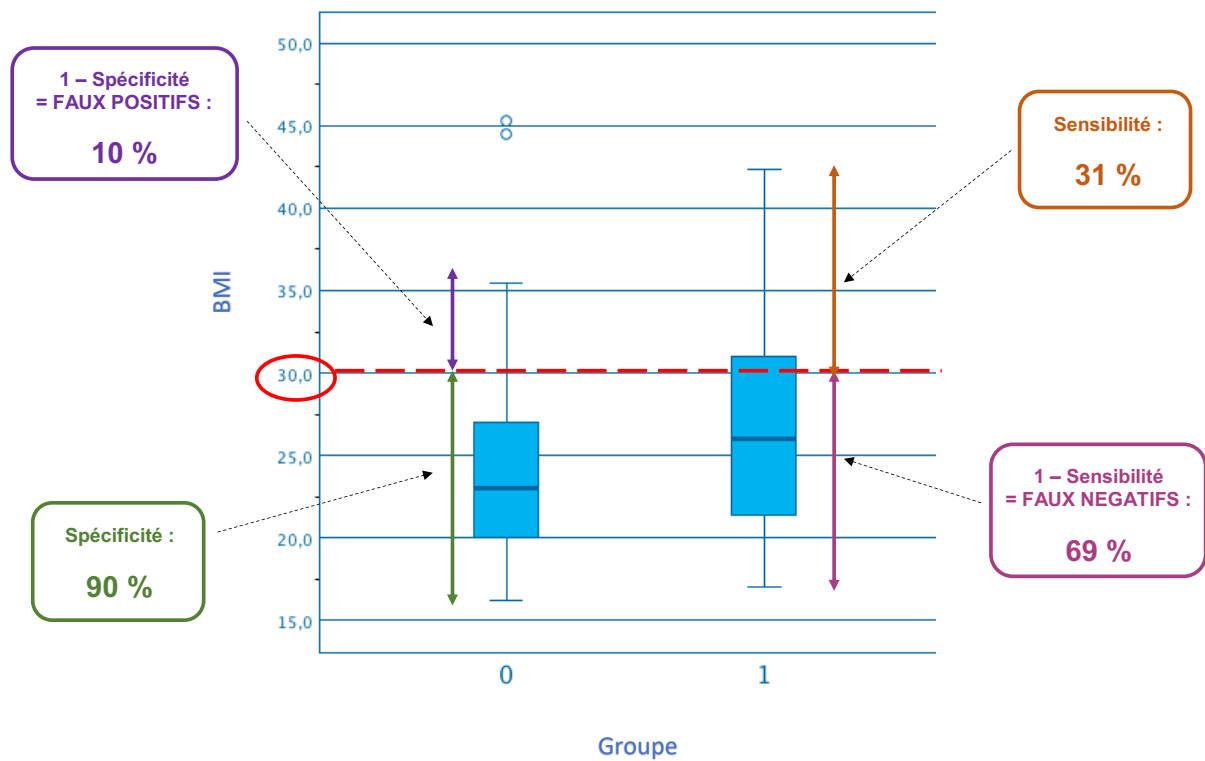
b. Hypothèse nulle : zone vraie = 0,5

Pour le choix de la valeur seuil qui permettrait de prédire si une patiente est à risque de résistance ou non à la dose de 50 mg, nous avons étudié les sensibilités et les spécificités de chacun des paramètres étudiés. La décision à prendre étant d'ordre thérapeutique, la spécificité a été privilégiée.

Pour le BMI, dans l'hypothèse où nous retenons la valeur seuil de 30 kg/m², nous retrouvons une spécificité de 90 % pour une sensibilité de 31 % (**FIGURE 7**).

En d'autres termes, cela signifie :

- Qu'on dépisterait seulement 31 % des patientes ayant besoin de 100 mg de CC,
- Que la dose de 50 mg de CC serait donnée à 69 % des patientes qui auraient en réalité besoin de 100 mg de CC = faux négatifs, et qui risqueraient une hyporéponse,
- Que 10 % des patientes auraient d'emblée une dose de 100 mg, alors qu'elles auraient été sensibles à 50 mg de CC = faux positifs ; elles risqueraient donc une hyperréponse.

FIGURE 7 : Schéma explicatif sensibilité / spécificité

Les courbes ROC sont donc inutilisables en pratique, puisque nous devrions choisir une spécificité pertinente au détriment d'une sensibilité très médiocre.

Les courbes ROC étaient encore moins exploitables pour l'AMH et la $\Delta 4$ -androsténédione car :

- La courbe ROC de l'AMH n'était pas significative : $p = 0,122$ (**TABLEAU 5**),
- Pour la $\Delta 4$ -androsténédione, le compromis entre spécificité (90 %) et sensibilité (19,8 %) fixait une valeur seuil de 2,80 ng/mL, ce qui représenterait un seuil très élevé en pratique.

DISCUSSION

Cette étude démontre que le BMI paraît être le principal facteur prédictif de la résistance partielle ou totale à l'induction de l'ovulation par citrate de clomiphène chez les patientes atteintes d'un SOPK anovulatoire. En effet, plusieurs paramètres cliniques et biologiques (troubles du cycle menstruel, BMI, tour de taille, AMH, Δ 4-androsténédione, SHBG, glycémie à jeun, insulinémie) apparaissaient comme de potentiels facteurs prédictifs de la résistance au CC à l'issue de l'analyse univariée. Cependant, l'analyse discriminante ne retenait que le BMI comme modèle statistiquement significatif. La recherche d'un seuil discriminant de BMI, d'AMH et de Δ 4-androsténédione pouvant éventuellement orienter le choix de la dose de départ de CC (50 ou 100 mg) s'est avérée infructueuse.

Dans la littérature, deux auteurs s'étaient déjà intéressés à la recherche de facteurs prédictifs de la réponse au traitement inducteur de l'ovulation par CC. En 1998, Imani et al. (51) publient la première étude prospective tentant de prédire les caractéristiques des patientes résistantes au CC. Dans l'analyse univariée, le FAI (Free Androgen Index) était un facteur prédictif significatif de la réponse au traitement par CC, tout comme le BMI, le volume ovarien moyen, l'hyperandrogénie et les troubles du cycle (oligospanioménorrhée ou aménorrhée). Le FAI était le paramètre ayant l'aire sous la courbe (AUC) la plus élevée (AUC = 0,76). Le modèle résultant de l'analyse multivariée contenait quatre variables : le FAI, le BMI, le volume ovarien moyen et l'hyperandrogénie. Ainsi, les résultats de cette étude suggéraient que les patientes obèses souffrant d'hyperandrogénie étaient plus susceptibles de résister au traitement par CC. Il faut cependant souligner que la population de cette étude était constituée de femmes dysovulantes appartenant au groupe II de la classification de l'OMS (**ANNEXE 3**), incluant donc toutes les dysovulations normogonadotropiques. Ainsi, leur population n'était pas exclusivement constituée de patientes atteintes de SOPK, à la différence de la nôtre. Plus récemment, Ellakwa et al. (52), en 2016, a également essayé d'identifier les facteurs prédictifs de la réponse au CC chez les patientes atteintes de SOPK. Dans cette étude prospective incluant 150 patientes atteintes d'un SOPK anovulatoire, des différences significatives ont été observées entre les patientes répondeuses et les

non-répondeuses au CC concernant les troubles du cycle, le BMI, le tour de taille, la testostéronémie totale, l'insulinémie à jeun, l'AMH et le volume ovarien moyen. Les patientes résistantes au CC avaient tendance à être plus souvent en aménorrhée, avaient un BMI et un tour de taille plus élevés, des taux d'AMH et un volume ovarien moyen plus élevés et une hyperandrogénie plus marquée. La testostéronémie totale et le BMI semblaient être les deux facteurs prédictifs de la réponse au CC les plus significatifs (respectivement, AUC = 0,892 et 0,866). L'analyse multivariée retenait le BMI, la testostéronémie totale, l'AMH et le volume ovarien moyen comme facteurs prédictifs de la réponse au CC.

Nos résultats concernant le BMI sont donc en adéquation avec ces 2 études. En revanche, dans notre étude, et à l'issue de l'analyse discriminante, l'AMH n'apparaît plus être un facteur prédictif de la réponse au CC.

L'utilisation du dosage sérique de l'AMH comme facteur prédictif de la réponse au CC est controversée ces dernières années. Dans une étude prospective publiée en 2013, Mahran et al. (53) concluent que les femmes atteintes de SOPK ayant un taux d'AMH supérieur ou égal à 3,4 ng/mL semblaient être plus résistantes au traitement par CC et nécessitaient donc une dose initiale de CC plus élevée. Ces résultats concordent avec ceux d'Hestiantoro et al. (54) (qui proposaient un seuil d'AMH de 8,58 ng/mL pour prédire l'échec du traitement par CC). Cependant, Vaiarelli et al. (55) ont montré en 2016 que les taux sériques d'AMH ne différaient pas entre les femmes ovulant sous CC par rapport à celles qui résistaient, et ne pouvaient donc pas être utilisés pour prédire la réponse ou la non-réponse au traitement. Vaiarelli et al. (55) expliquaient la divergence entre ces résultats par la différence de kits de dosage de l'AMH utilisés dans les différentes études. En effet, le kit Elisa (Uscan) était utilisé dans l'étude de Mahran, alors qu'il s'agissait du test Immunotech avant 2011 puis Gen II à partir de 2011 dans l'étude de Vaiarelli. Il existe plusieurs kits de dosage de l'AMH à travers le monde, rendant l'utilisation de ce dosage difficilement exploitable et généralisable (34). Le kit de deuxième génération immuno-enzymatique AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech était utilisé dans notre étude.

Le BMI est quant à lui reconnu depuis longtemps comme étant un facteur prédictif de la réponse au traitement par CC. En 1979, Shepard et al. (56) ont étudié plusieurs facteurs pouvant éventuellement influencer la réponse au CC : l'âge, la durée de l'infertilité, le poids, les troubles du cycle menstruel et les antécédents de grossesse. Seul le poids était significativement différent entre les répondeuses et les non-répondeuses au CC. De plus, il existait une relation linéaire entre le poids et la dose de CC nécessaire pour induire l'ovulation (56). Lobo et al. (57) ont publié des résultats similaires en 1982 : le poids et l'obésité étaient significativement corrélés de façon positive à la dose de CC requise pour obtenir l'ovulation, mais ni le poids ni aucun autre paramètre ne permettaient de prédire avec précision la réponse au CC. Cette dernière notion est reprise par Imani en 2002 : il soulignait que même si l'obésité s'avérait être un facteur d'échec du CC, il est impossible de prédire à quelle dose de CC la patiente va répondre (40). Kousta et al. (58), en 1997 et Eijkemans et al. (59), en 2003, ont tous deux également écrit que le BMI élevé était le seul facteur constamment associé à une moins bonne réponse au CC.

Il est donc clairement reconnu à l'heure actuelle que l'obésité est associée à une diminution de l'efficacité des traitements inducteurs de l'ovulation tels que le CC. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, mais il ne nous a cependant pas été possible d'établir une valeur seuil précise de BMI permettant de prédire la réponse au CC.

On estime qu'environ 50 % des femmes atteintes de SOPK sont en surpoids ou obèses (60–62). Si l'obésité n'est pas une cause de SOPK, comme le démontre la forte prévalence du SOPK parmi des populations relativement minces (63), elle exacerbe cependant le SOPK avec une aggravation du phénotype (58) et une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'intolérance au glucose et la dyslipidémie (60,63).

L'obésité dans le cadre du SOPK représente donc un problème de santé publique, et impacte la fertilité via divers mécanismes : majoration de l'hyperandrogénie (59), augmentation de la LH (65) et augmentation de l'insulinorésistance (64–66). En effet, chez les femmes atteintes du SOPK, l'obésité abdominale peut être responsable du développement de l'hyperandrogénie et de l'anovulation chronique associée, par des mécanismes impliquant principalement la

surstimulation de la stéroïdogénèse ovarienne et la diminution des concentrations sanguines de la SHBG. Par ces mécanismes, l'obésité peut également favoriser la résistance au CC (67).

Une perte de poids d'environ 5 % chez les patientes obèses atteintes de SOPK pourrait permettre de diminuer l'insulinémie, d'augmenter la concentration de SHBG, ce qui concourrait à une diminution de l'hyperandrogénie et améliorerait ainsi la reprise de cycles menstruels spontanés (68).

Par ailleurs, l'obésité a un effet négatif connu sur les chances de grossesse. Dans notre série, le taux cumulé de grossesses cliniques par cycle ovulatoire n'atteint que 28,5 % au bout de 6 cycles chez les patientes obèses, alors qu'il est de 41,3 % chez les patientes dont le BMI est inférieur à 30 kg/m². Nos résultats concordent avec les données de la littérature : Broughton and al. (69) ont publié récemment que les femmes obèses avaient une fécondité réduite, même en l'absence de troubles ovulatoires. Ces résultats plus médiocres sont retrouvés lorsque la fécondation in vitro est utilisée pour obtenir la grossesse. Une étude rétrospective récente (2017), menée par Amsiejene et al., montrait que les taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes étaient significativement plus faibles chez les femmes obèses (70). L'obésité semblerait affecter l'ovocyte et l'embryon préimplantatoire, avec une perturbation de la formation du fuseau méiotique et de la dynamique mitochondriale. L'endomètre serait également affecté, avec une réceptivité altérée chez les femmes obèses (69).

Le taux d'ovulation calculé sur notre série de patientes était de 64,3 %, avec un taux de grossesses cliniques par cycle ovulatoire de 20,7 %. Comparativement aux données retrouvées dans la littérature, le taux d'ovulation dans notre population est moindre car classiquement décrit autour de 75-80 %. Ceci peut en partie être expliqué par la différence de population étudiée : la grande majorité de ces études se sont intéressées aux femmes ayant un trouble de l'ovulation appartenant au groupe II de l'OMS (oligo-aménorrhée normogonadotrope) (**ANNEXE 3**), alors que notre étude regroupait exclusivement des femmes SOPK anovulantes.

En revanche, notre taux de grossesses par cycle ovulatoire (20,7 %) concorde avec celui décrit dans la littérature : le consensus de Thessalonique (39) en 2008, Badawy et al. (62) en 2011 et, plus récemment, Melo et al. (71) en 2015 retrouvaient 22 % de grossesse clinique par cycle ovulatoire, suite au traitement par CC.

Dans notre étude, le taux cumulé global de grossesses cliniques est estimé à 39,3 % au bout de 6 cycles ovulatoires de CC ; la majorité des grossesses étant obtenue au bout de 3 cycles. Imani et al. (72), en 1999, ont retrouvé dans une étude prospective un taux cumulé de grossesses à 63 % (72) au bout de 6 cycles. Mais leur population n'était pas exclusivement constituée de patientes avec un SOPK. De plus, dans cette publication, la conception était définie par un test de grossesse urinaire positif, à la différence de notre étude où la grossesse clinique était attestée par la présence d'un sac gestationnel intra-utérin lors de l'échographie pelvienne réalisée vers 6 semaines d'aménorrhée.

Messinis et al. (73), dans une revue de la littérature en 2005, s'étonnaient de trouver un taux cumulé de grossesses autour de 30-40 % avec le traitement par CC, malgré un taux d'ovulation de 70 à 90 %. Une des explications avancées par les auteurs reposait sur les effets anti-oestrogéniques du CC au niveau de la glaire cervicale et de l'endomètre (40). En effet, il a été décrit à plusieurs reprises que le CC modifiait la qualité de la glaire cervicale et diminuait l'épaisseur de l'endomètre mesuré en milieu de cycle (74,75). Pour cette raison, il est recommandé de surveiller le développement de l'endomètre par échographie au cours du traitement par CC.

Une autre explication a été proposée par Homburg et al. (76) qui observaient des concentrations élevées de LH pendant la phase folliculaire chez les femmes ayant un SOPK. Ils estimaient que ces taux élevés de LH en phase folliculaire avaient un effet délétère sur les taux de conception et pouvaient être un facteur causal de fausses couches spontanées précoces chez ces patientes.

Dickey et al. (77), en 1996, dans une étude prospective, avançait que l'incidence globale des fausses couches spontanées précoces était plus élevée pour les grossesses obtenues après traitement par CC par rapport aux grossesses spontanées. Ils précisait cependant que l'augmentation du taux de fausses

couches spontanées avec le CC était faible. Kousta et al. (58), en 1997, retrouvaient des taux de LH significativement plus élevés chez les patientes qui avaient fait une fausse couche spontanée précoce (75 % d'entre elles avaient des taux supérieurs à 10 UI/L) par rapport à celles qui avaient poursuivi leur grossesse (seulement 37 % avaient une LH supérieure à 10 UI/L). Le taux de fausses couches après CC a donc été plusieurs fois étudié dans la littérature. Les auteurs décrivent un taux autour de 26,5 % pour Adashi (78), 20 % pour Homburg (76), 10,3 % pour Correy (79).

Dans notre étude, le taux de fausses couches spontanées précoces était de 8,8 %, soit très inférieur aux taux habituellement retrouvés dans la littérature. Il se rapproche plutôt du taux de fausses couches de la population générale, estimé entre 10 et 15 % (80).

Le taux de grossesses gémellaires dans notre série était de 2,4 %. Il est bien inférieur aux chiffres habituellement retrouvés dans la littérature. La plupart des auteurs annoncent en effet un taux de grossesses multiples de 8 à 13 % après traitement par CC (40,41). La différence entre ces résultats peut être expliquée par le monitoring échographique rigoureux de la croissance folliculaire réalisé dans notre centre, avec un arrêt du cycle en cas de développement multifolliculaire.

D'après le consensus de Thessalonique de 2008, il est recommandé de réaliser 6 cycles ovulatoires de CC, puis d'envisager un autre traitement inducteur de l'ovulation si la grossesse n'était pas obtenue (39). Nos courbes représentant les taux cumulés de grossesses cliniques montrent une stagnation de ces taux après le 4^{ème} cycle de CC ; la majorité des grossesses étant obtenues au cours des trois premiers cycles ovulatoires. Il existe ensuite une stagnation du taux cumulé de grossesses dans les derniers cycles réalisés. Ceci concorde avec les données publiées par Imani et al. en 1999 (72), qui mettaient en évidence une stagnation des taux cumulés de grossesse après le 4^{ème} cycle de CC lorsque celui-ci était prescrit à la dose de 150 mg/jour.

Par ailleurs, certaines inquiétudes émergent quant aux risques carcinologiques liés à l'utilisation du CC, justifiant également un maximum de 6 cycles ovulatoires. Les résultats sont discordants concernant un éventuel surrisque de cancer de l'ovaire et de cancer de l'endomètre lors de l'utilisation de CC. En revanche, presque

toutes les études s'accordent sur l'augmentation très modérée mais significative du risque de cancer de la thyroïde et de mélanome chez les femmes traitées par CC (81).

Concernant le risque de cancer ovarien, certains auteurs ont décrit un risque relatif de 2 à 3 pour le cancer épithélial de l'ovaire, essentiellement si le CC est utilisé pendant plus de 9 à 12 mois consécutifs et/ou avec des doses assez fortes (150 mg/jour). Mais cette augmentation du risque n'a pas été retrouvée dans toutes les études (82).

En ce qui concerne le risque de cancer de l'endomètre, certains auteurs le décrivaient jusqu'à 3 fois plus élevé par rapport aux femmes non exposées au CC (83,84). D'autres auteurs estimaient cependant qu'il existait un biais majeur lié au terrain puisque le CC était prescrit chez les femmes atteintes de SOPK présentant généralement une aménorrhée. Il est en effet prouvé que ces patientes présentent un risque accru (OR = 2,7) de développer un cancer endométrial, à la fois par l'hyperoestrogénie relative liée à l'anovulation et par l'obésité souvent associée au SOPK (85).

Pour le risque de cancer de la thyroïde, les études sont en revanche assez claires concernant son augmentation chez les femmes traitées par CC. Hannibal et al. (86), en 2007, ont estimé dans une étude prospective un risque relatif de cancer de la thyroïde à 3,09 pour le CC, après ajustement sur la parité.

Enfin, le traitement par CC semble aussi associé à une augmentation faible mais significative du risque de mélanome. Une étude rétrospective réalisée par Brinton et al. en 2015 retrouvait un Hazard Ratio à 1,95 (IC 95 % = 1,18 – 3,22) (84). Ceci concorde avec les résultats antérieurement publiés par Calderon et al. en 2009, qui obtenaient un Hazard Ratio à 2.56 (IC 95 % = 1,10 – 5,97, p = 0,030).

Les principales limites de notre étude reposent sur son caractère rétrospectif et mono-centrique. Il faut souligner que le service de gynécologie endocrinienne du CHRU de Lille est un centre de référence dans la prise en charge du SOPK ; il peut donc également exister un biais de sélection dans le recrutement de nos patientes.

Cependant, il s'agit à ce jour de la plus grande série de patientes atteintes de SOPK traitées par CC décrite dans la littérature. En effet, la force principale de notre étude est le nombre important de patientes incluses. Nous avons pu récupérer les données des patientes sur une durée de suivi de presque 20 ans, dans un centre de référence pour la prise en charge du SOPK. Ainsi, dans notre centre, le diagnostic de SOPK et la procédure de monitoring de l'ovulation lors d'un traitement par CC étaient standardisés.

Toutefois, la réalisation d'une étude prospective, dans les mêmes conditions de monitoring, utilisant désormais le dosage automatisé de l'AMH (87) paraît indispensable.

CONCLUSION

L'objectif de notre étude était de rechercher les facteurs prédictifs de résistance totale ou partielle à l'induction de l'ovulation par CC chez les patientes atteintes d'un SOPK anovulatoire, en étudiant leurs caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques.

Nos résultats suggèrent que le BMI semble être le principal facteur prédictif de réponse au traitement inducteur de l'ovulation par CC chez les patientes présentant un SOPK anovulatoire. L'AMH et la $\Delta 4$ -androsténédione paraissaient être des facteurs prédictifs lors de l'analyse préliminaire, mais ne sont pas ressortis comme tels à l'issue de l'analyse discriminante. Malheureusement, nous n'avons pu mettre en évidence aucun paramètre, suffisamment performant pour prédire la dose de départ de CC à utiliser.

L'obésité étant fréquente chez les patientes atteintes de SOPK et associée à un risque d'échec des traitements inducteurs de l'ovulation, il est primordial de la prendre en charge avant tout traitement d'infertilité. La perte de poids chez ces patientes est capitale puisqu'à la fois bénéfique sur la réponse au traitement inducteur de l'ovulation mais aussi, à plus long terme, sur la prévention du diabète et des maladies cardiovasculaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 1999;51(6):779-86.
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*. juin 2004;89(6):2745-9.
3. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Lond Engl*. 25 août 2007;370(9588):685-97.
4. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr 2014;29(4):791-801.
5. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. janv 2012;97(1):28-38.e25.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181-91.
7. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 1999;84(11):4006-11.
8. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. oct 2014;10(10):624-36.
9. Franks S. Polycystic ovary syndrome: not just a fertility problem. *Womens Health Lond Engl*. juill 2015;11(4):433-6.
10. Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Decanter C. [Polycystic ovary syndrome: A model of follicular excess]. *Gynecol Obstet Fertil*. juin 2010;38(6):405-8.
11. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, 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*. déc 2003;88(12):5957-62.

12. 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*. avr 2004;10(2):107-17.
13. Maciel GAR, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2004;89(11):5321-7.
14. Das M, Gillott DJ, Saridogan E, Djahanbakhch O. Anti-Mullerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 2008;23(9):2122-6.
15. Webber LJ, Stubbs SA, Stark J, Margara RA, Trew GH, Lavery SA, et al. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2007;92(5):1975-8.
16. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. nov 2016;22(6):687-708.
17. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 18 déc 2013;6:1-13.
18. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. Blackwell Scientific. 1992;39-50.
19. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. oct 2004;18(5):671-83.
20. Rotterdam 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*. janv 2004;81(1):19-25.
21. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2004;19(1):41-7.
22. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. 01 2017;32(8):1716-22.
23. Głuszak O, Stopińska-Głuszak U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:569862.

24. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2006;91(11):4237-45.
25. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* févr 2009;91(2):456-88.
26. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. 2012. Disponible sur : <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>
27. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* juill 2016;106(1):6-15.
28. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* nov 2016;37:5-11.
29. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2013;98(8):3332-40.
30. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* juin 2014;20(3):334-52.
31. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2013;28(5):1361-8.
32. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2012;27(8):2494-502.
33. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):318-23.
34. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 21 déc 2015;13:137.

35. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, 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.* déc 2003;88(12):5957-62.
36. 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.* mars 2006;91(3):941-5.
37. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2003;18(2):323-7.
38. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, 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 Oxf Engl.* nov 2011;26(11):3123-9.
39. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1 mars 2008;23(3):462-77.
40. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2005;20(8):2043-51.
41. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* avr 2008;22(2):261-74.
42. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues J-N. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol.* févr 2010;71(1):8-13.
43. Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 5 juill 2013;373(1-2):77-82.
44. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clin Sao Paulo Braz.* nov 2015;70(11):765-9.
45. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1961;21:1440-7.
46. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* mai 2008;4(5):294-300.
47. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A-C, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2006;91(10):3922-7.

48. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, Catteau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2010;95(9):4399-405.
49. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. 2010.
50. Maryse LEROY-BILLIARD. La stimulation ovarienne simple. *Gynécologie Obstétrique Pratique.* sept 2004;1-31.
51. 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.* juill 1998;83(7):2361-5.
52. Ellakwa HE, Sanad ZF, Hamza HA, Emara MA, Elsayed MA. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome experiencing infertility. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* avr 2016;133(1):59-63.
53. Mahran A, Abdelmegeed A, El-Adawy AR, Eissa MK, Shaw RW, Amer SA. The predictive value of circulating anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2013;98(10):4170-5.
54. Hestiantoro A, Negoro YS, Afrita Y, Wiwoko B, Sumapradja K, Natadisastra M. Anti-Müllerian hormone as a predictor of polycystic ovary syndrome treated with clomiphene citrate. *Clin Exp Reprod Med.* déc 2016;43(4):207-14.
55. Vaiarelli A, Drakopoulos P, Blockeel C, De Vos M, van de Vijver A, Camus M, et al. Limited ability of circulating anti-Müllerian hormone to predict dominant follicular recruitment in PCOS women treated with clomiphene citrate: a comparison of two different assays. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):227-30.
56. Shepard MK, Balmaceda JP, Leija CG. Relationship of weight to successful induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* déc 1979;32(6):641-5.
57. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril.* févr 1982;37(2):168-74.
58. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* août 1997;3(4):359-65.

59. Eijkemans MJC, Habbema JDF, Fauser BCJM. Characteristics of the best prognostic evidence: an example on prediction of outcome after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Semin Reprod Med.* févr 2003;21(1):39-47.
60. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* déc 2006;12(6):673-83.
61. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update.* juin 2004;10(3):267-80.
62. Badawy A, Elnashar. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* févr 2011;25.
63. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med.* déc 2012;30(6):496-506.
64. Messinis IE, Messini CI, Anifandis G, Dafopoulos K. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* mai 2015;29(4):479-88.
65. Motta AB. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des.* 2012;18(17):2482-91.
66. Vrbíková J, Cibula D, Dvoráková K, Stanická S, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2004;89(6):2942-5.
67. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update.* août 2003;9(4):359-72.
68. Fulghesu AM, Sanna F, Uda S, Magnini R, Portoghese E, Batetta B. IL-6 serum levels and production is related to an altered immune response in polycystic ovary syndrome girls with insulin resistance. *Mediators Inflamm.* 2011;2011:389317.
69. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840-7.
70. Amsiejene A, Drasutiene G, Usoniene A, Tutkuvienne J, Vilsinskaite S, Barskutyte L. The influence of age, body mass index, waist-to-hip ratio and anti-Mullerian hormone level on clinical pregnancy rates in ART. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2017;33(sup1):41-3.
71. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clin Sao Paulo Braz.* nov 2015;70(11):765-9.

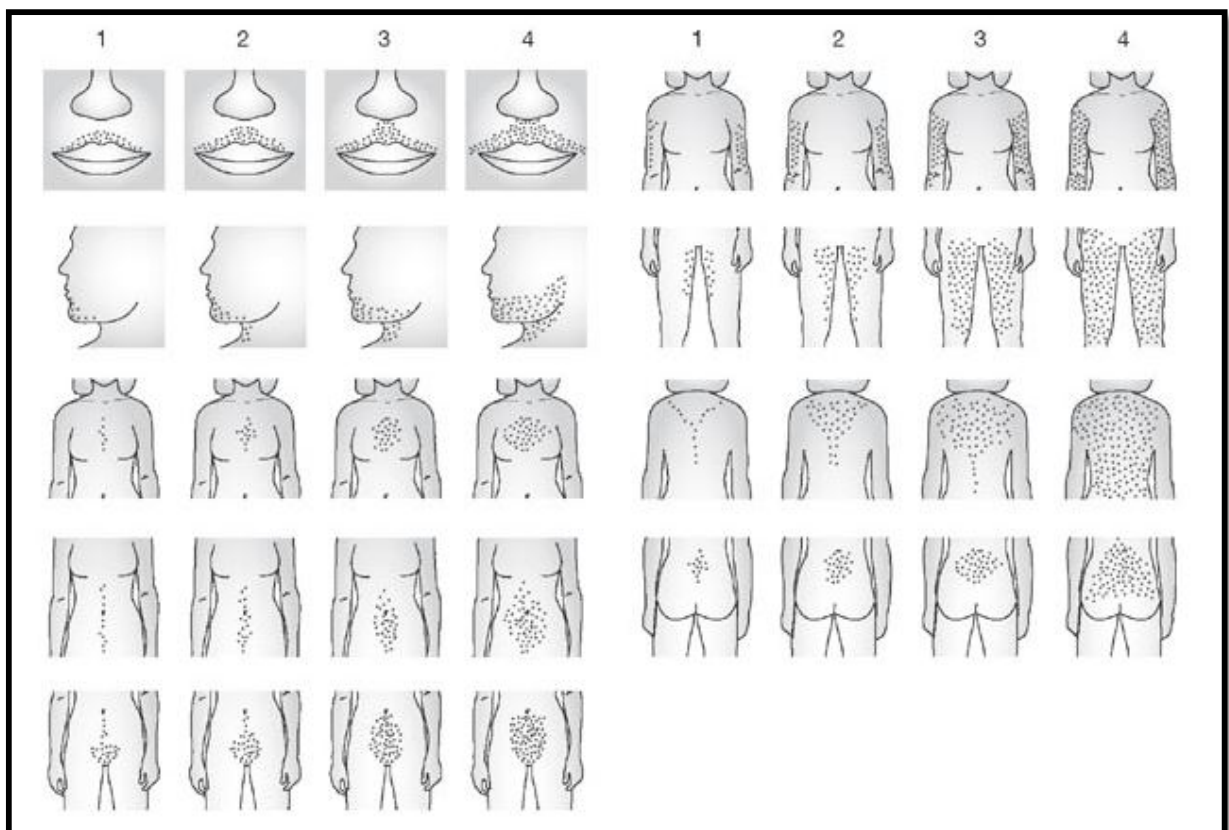
72. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 1999;84(5):1617-22.
73. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 2005;20(10):2688-97.
74. Massai MR, de Ziegler D, Lesobre V, Bergeron C, Frydman R, Bouchard P. Clomiphene citrate affects cervical mucus and endometrial morphology independently of the changes in plasma hormonal levels induced by multiple follicular recruitment. *Fertil Steril.* juin 1993;59(6):1179-86.
75. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):64-76.
76. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ.* 22 oct 1988;297(6655):1024-6.
77. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 1996;11(12):2623-8.
78. Adashi EY, Rock JA, Sapp KC, Martin EJ, Wentz AC, Jones GS. Gestational outcome of clomiphene-related conceptions. *Fertil Steril.* juin 1979;31(6):620-6.
79. Correy JF, Marsden DE, Schokman FC. The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* févr 1982;22(1):18-21.
80. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 2017;1:CD007223.
81. Yilmaz S, Yilmaz Sezer N, Gönenç İM, İlhan SE, Yilmaz E. Safety of clomiphene citrate: a literature review. *Cytotechnology.* 20 nov 2017.
82. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 août 2013;(8):CD008215.
83. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol.* 1 févr 2009;169(3):365-75.

84. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, et al. Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 2013;28(10):2813-21.
85. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* sept 2009;19(3):398-405.
86. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2008;23(2):451-6.
87. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* avr 2016;105(4):1063-1069.e3.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de Ferriman & Gallwey Modifié

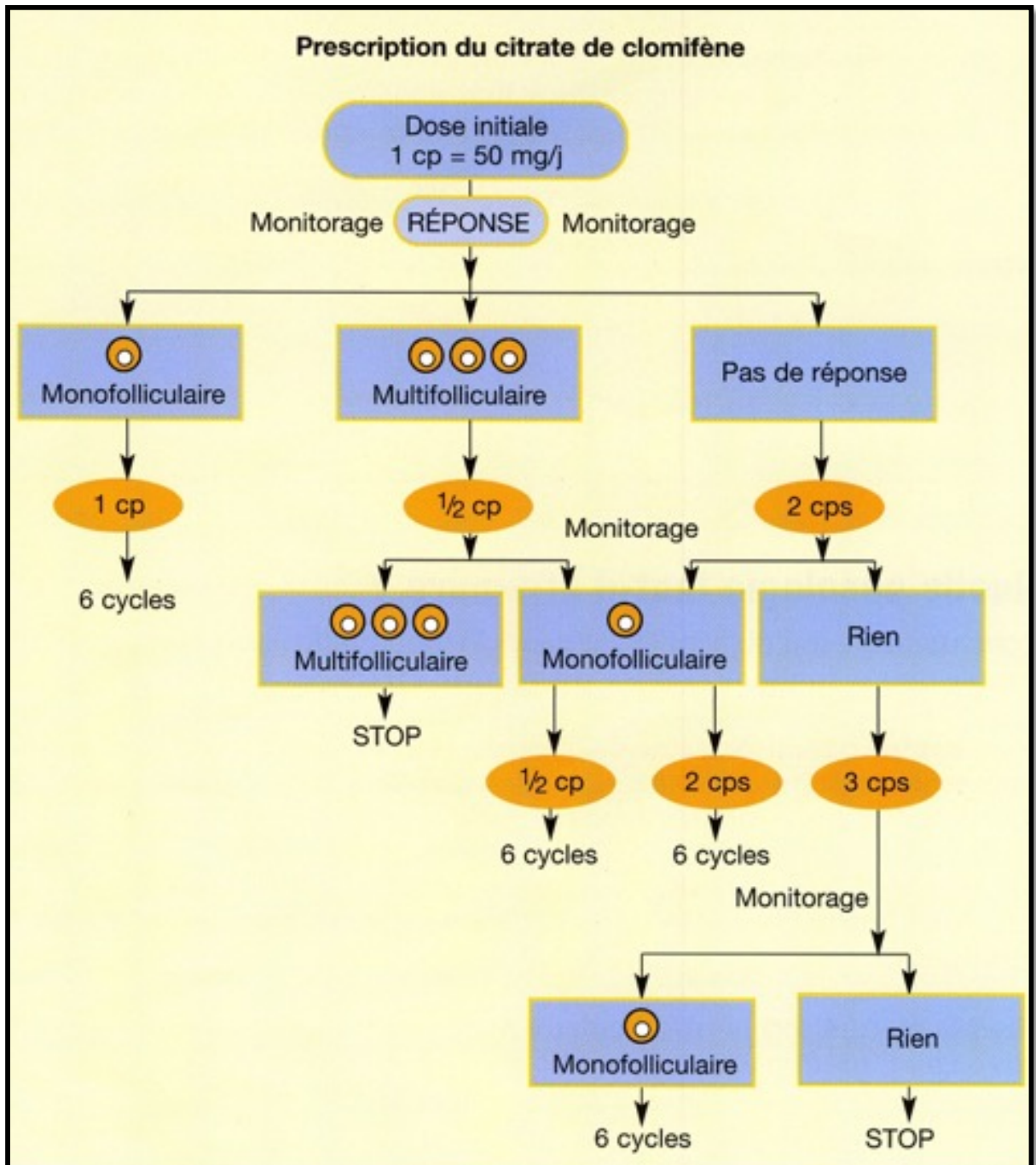
La figure est issue de l'article de Yildiz et al. (46)



Chacune des aires corporelles est cotée de 0 (absence de pilosité) à 4 (pilosité étendue). Le score total, obtenu en additionnant toutes les aires, traduit un hirsutisme s'il est supérieur ou égal à 6.

Annexe 2 : Schéma thérapeutique du citrate de clomifène

La figure est issue de *Gynécologie Obstétrique Pratique, la stimulation ovarienne simple*, d'après Maryse Leroy-Billiard (50)



Annexe 3 : Classification de l'OMS des anovulations

Groupe OMS	I Origine centrale : Hypogonadisme Hypogonadotrope	Ila Idiopathique : Dysmaturation folliculaire	Ilb SOPK	III Origine périphérique : Insuffisance ovarienne
Estradiol	Bas	Normal	Normal ou augmenté	Abaissé
FSH	Normale ou abaissée	Normale	Normale	Augmentée
LH	Normale ou abaissée	Normale	Normale ou augmentée	Augmentée
Echographie pelvienne	Variable	Normale	+/- OPK échographique	Diminution de la taille ovarienne Diminution du CFA

Estradiol, FSH, LH : taux plasmatiques

AUTEUR : Nom : HUYGHE

Prénom : LUCIE

Date de Soutenance : Jeudi 05 avril 2018

Titre de la Thèse : Existe-t-il des facteurs prédictifs de résistance à l'induction de l'ovulation par citrate de clomiphène dans le syndrome des ovaires polykystiques ?

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Gynécologie Médicale

Mots-clés : SOPK, citrate de clomiphène, facteurs prédictifs, induction de l'ovulation

CONTEXTE – Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le trouble endocrinien le plus fréquent chez la femme en âge de procréer. D'après le consensus de Thessalonique de 2008, le citrate de clomiphène (CC) représente le traitement inducteur de l'ovulation de première intention chez les patientes SOPK anovulantes désirant une grossesse. Environ 15 % des patientes résistent au CC. Les facteurs prédictifs de la résistance totale ou partielle au CC chez ces patientes sont encore mal établis.

METHODE – Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée entre mars 1999 et novembre 2017 dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille. Les patientes présentant un SOPK anovulatoire défini selon les critères de Rotterdam de 2003 et ayant bénéficié d'un traitement inducteur de l'ovulation par CC étaient incluses. Au total, 312 patientes ont été incluses, représentant 1012 cycles initiés. Les patientes étaient classées en quatre groupes selon leur profil de résistance au CC : absence de résistance au CC, résistance à 50 mg de CC, résistance à 100 mg de CC, résistance à 150 mg de CC (résistance totale).

RESULTATS – Comparativement aux patientes ne résistant pas au CC, celles présentant une résistance partielle ou totale au CC étaient significativement plus en aménorrhée ($p < 0,02$), avaient significativement un BMI et un tour de taille plus importants ($p < 0,005$), un taux d'AMH ($p < 0,02$), de $\Delta 4$ -androsténédione ($p < 0,02$) et d'insulinémie ($p < 0,01$) plus élevés. Les taux de SHBG étaient significativement plus bas ($p < 0,001$). L'analyse discriminante ne retenait qu'un modèle statistiquement significatif : le BMI ($p < 0,0001$). Les courbes ROC réalisées sur le BMI, l'AMH et la $\Delta 4$ -androsténédione ne permettaient pas de retenir de seuil ayant une sensibilité et une spécificité satisfaisantes pour prédire la résistance au CC.

CONCLUSION – Le BMI apparaît comme un facteur prédictif de la réponse au CC chez les patientes présentant un SOPK avec anovulation. Cependant, aucun seuil ne permet de prédire la résistance au traitement. Nos résultats confirment néanmoins qu'avant d'envisager un traitement inducteur de l'ovulation chez ces patientes, il semble primordial de prendre en charge l'obésité souvent associée au SOPK, dans le but d'augmenter les chances de succès du CC et à plus long terme, de prévenir la survenue du diabète et des complications cardiovasculaires.

Composition du Jury :

Président : Professeur Didier DEWAILLY

Asseseurs : Professeur Sophie CATTEAU-JONARD, Docteur Rosalie CABRY, Docteur Geoffroy ROBIN, Docteur Agathe DUMONT (directrice de thèse)