

## PCO ET OBESITE

Dr COPPIN Florence  
Gynécologue – Obstétricienne  
CHA – Libramont

Les femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques (**SOPK**) présentent une anovulation chronique et un excès d'androgènes non attribuable à une autre cause, il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion. Ce syndrome est présent chez environ 4% des femmes.

La lésion fondamentale pathophysiologique n'est pas encore connue. Toutefois, on implique la résistance à l'insuline, un hyperandrogénisme et une dynamique altérée au niveau des hormones gonadotropes.

De nombreux travaux de génétique sont en cours et leur aboutissement pourrait permettre de trouver la cause de ce syndrome.

L'obésité complique fréquemment le syndrome des ovaires polykystiques mais n'est pas une condition nécessaire : il existe des patientes « maigres » présentant ce syndrome d'ovaire polykystique.

### DEFINITION

Le syndrome des ovaires polykystiques est décrit pour la première fois en 1935 par Stein et Leventhal, dans son ampleur histologique, biochimique, sonographique et clinique

**Les principales caractéristiques du SOPK sont l'association :**

- d'une oligospermio-ménorrhée (< 6 cycles/an) ou d'une aménorrhée ;
- d'un problème de stérilité ;
- d'une obésité dans environ 50% des PCO ;
- d'une hyperandrogénie : hirsutisme, acné ;
- d'une résistance à l'insuline ;
- d'un taux sérique anormalement élevé en androgènes et/ou en LH ;
- de la démonstration histologique et/ou échographique de la présence d'ovaires polykystiques.

L'entièreté de la sémiologie ne doit pas nécessairement être présente pour en autoriser le diagnostic.

### EPIDEMIOLOGIE

Plusieurs études récentes ont examiné la **prévalence des symptômes du SOPK** dans des populations non sélectionnées et ont montré que +/- **4%** des femmes avaient des signes cliniques évidents d'hyperandrogénie (hirsutisme et acné) et des taux plasmatiques élevés en androgènes associés à une anovulation chronique.

**D'autres études se sont intéressées aux variations d'expression du SOPK lors des différentes étapes de la vie**

*Le SOPK* n'est pas un *syndrome figé dans le temps*. Il existe un continuum de symptômes qui devient habituellement évident peu après la ménarche.

*Les jeunes filles atteintes* présentent une hyperinsulinémie, des taux élevés de DHEA-S et deviennent oligoménorrhéiques peu après l'apparition des premières règles.

*Dès la puberté*, on peut observer une « prématuration pubarche » : développement précoce des seins et de la pilosité. Ce tableau précoce d'hyperandrogénie, habituellement surrénalien, peut évoluer vers le

SOPK. Dans ce cas, il existe un état d'hyperinsulinémie avec éventuellement diminution de la SHBG, marqueur précoce de la résistance à l'insuline.

*Vers la fin de la trentaine*, l'irrégularité menstruelle et l'hyperandrogénie tendent à se normaliser. Le SOPK peut donc être spontanément réversible.

*Le devenir après la ménopause* est marqué par l'aggravation du syndrome métabolique avec augmentation des triglycérides et diminution du HDL cholestérol et aussi par le risque d'obésité et de diabète de type 2.

### **PHYSIOPATHOLOGIE :**

La physiopathologie du SOPK reste peu comprise bien que plus de 60 années se soient écoulées depuis l'identification de ce syndrome.

#### **A. Le phénotype est double :**

*D'une part, il est ovarien* : ainsi, on retrouve sur une coupe anatomique d'un ovaire polykystique une couronne de petits follicules arrêtés dans leur développement, associés à une hyperplasie du stroma.

Des anomalies hormonales sont aussi associées : on décrit une absence d'élévation cyclique de la FSH et dans certains cas, une élévation de la LH.

*D'autre part, il est endocrino-métabolique et constitue un syndrome X* qui associe un état pré-diabétique (résistance à l'insuline), une hyperlipidémie, une HTA et par conséquent une augmentation du risque cardio-vasculaire.

Il y a aussi le risque du cancer de l'endomètre associé à l'hyperoestrogénie.

#### **1. Cause ovarienne : le SOPK est un état de dysovulation multifolliculaire.**

*Dans ce syndrome, le trouble de la folliculogénèse comporte une double anomalie :*

La 1<sup>ère</sup> est un excès de la folliculogénèse précoce, avec une amplification du nombre et de l'activité des follicules en croissance de classe 1 à 5.

#### **Les androgènes ovariens sont les principaux responsables de la croissance folliculaire.**

Il y a 2 à 3 fois plus de follicules en croissance sortis du pool de follicules quiescents par rapport aux ovaires normaux.

Les androgènes ont un **effet anti-atrésiant** qui s'ajoute à leur **effet de promotion de croissance folliculaire**.

Ce phénomène touche tous les follicules → stade de 5 mm.

La 2<sup>ème</sup> anomalie intervient à ce moment : c'est le « follicular arrest » c'est-à-dire le défaut de sélection du follicule dominant.

Le trouble de l'ovulation se situe entre les stades 5 et 20 mm, transition pendant laquelle le follicule qui va devenir dominant va perdre progressivement ses activités de prolifération au profit d'activités de différenciation, en particulier l'activité sécrétoire telle la sécrétion d'œstradiol

### Normalement :

- Les follicules sont recrutés par la FSH, qui va laisser s'estomper les facteurs locaux de croissance folliculaire, en particulier les androgènes.
- L'hypophyse prend ensuite le contrôle de la croissance folliculaire terminale grâce à la sécrétion de LH nécessaire à l'établissement secondaire de la dominance.
- Progressivement, le follicule va dépendre beaucoup plus de la teneur en AMPc, arbitrée par la FSH et/ou la LH et beaucoup moins des facteurs locaux. La carence en FSH évolue de façon dynamique et chronologique → elle est cruciale en début du cycle et à la fin du cycle précédent. C'est l'absence de pic intercyclique de FSH qui est le principal déterminant de l'anovulation.

### Dans les ovaires polykystiques :

- **Les effets de la FSH sont insuffisants.** La carence en FSH est en partie liée à l'excès de follicules → il y a moins de FSH disponible par follicule. De plus, les follicules rétro-agissent par l'oestradiol sur l'hypophyse pour diminuer la production de FSH.
- **La LH agit prématurément car l'acquisition de ses récepteurs apparaît aux stades 5 à 8 mm et non à 10-12 mm comme dans les ovaires normaux** (ceci serait favorisé par l'insuline) → comparés à de petits follicules à antrum normaux, ces derniers ont à taille égale, des activités sécrétoires exagérées et prématurées (androgènes, progestérone) → **la prolifération des cellules de la granulosa est inhibée par cet effet LH prématuré et/ou par la résistance à la FSH.**
- Les nombreux follicules se comportent plus comme des mini-follicules dominants et cette multidominance expliquerait le phénomène d'auto-inhibition de la cohorte, avec pour conséquence **l'inhibition de l'élévation inter-cyclique de la FSH**, l'impossibilité de sélection d'un follicule dominant et par conséquent de l'ovulation.
- **Anovulation** → taux de progestérone nul → rétrocontrôle négatif sur l'horloge hypothalamique et la sécrétion pulsatile de GnRH ne se fait pas → élévation de la LH → agit sur les cellules de la thèque → **excès de synthèse des androgènes** qui vont éventuellement être transformés en oestrogènes.
- L'arrêt du développement folliculaire n'a pas encore été tout à fait élucidé. On suppose sans aucune certitude que les androgènes en sont à l'origine. Une étude a montré que chez le singe, avant la puberté des sujets féminins, quand on donne des androgènes exogènes, on stimule les étapes initiales de la folliculogénèse. Il existe probablement un effet dose qui fait que lorsque l'hyperandrogénie devient importante, comme en cas de bloc en 21-hydroxylase, on observe un arrêt du développement folliculaire.

### 2. le problème endocrino-métabolique : l'insulino-résistance est un phénomène considérable dans le SOPK.

L'**insuline** est capable d'exercer un effet direct sur l'ovaire et sur les cellules de la thèque via son propre récepteur et accessoirement via le récepteur de l'IGF1.

L'augmentation de l'insulinémie à jeun et l'augmentation de la réponse de l'insuline après stimulation par une charge orale en glucose est bien démontrée dans le SOPK.

Ces anomalies se retrouvent aussi bien chez les femmes minces que chez les obèses.


Les femmes atteintes du SOPK ont une insulino-résistance significativement plus élevée que les sujets-contrôles, indépendamment de leur BMI.

Chez les femmes maigres sans insulino-résistance, il peut exister dans certains cas, une anomalie de la sensibilité à l'insuline au niveau de l'ovaire, facilitant ainsi l'hyperandrogénie.


Si on diminue les taux circulants d'insuline par le diazoxide chez ces patientes atteintes du SOPK, on améliore l'hyperandrogénie et la réponse ovarienne → la résistance à l'insuline jouerait donc bien un rôle dans la physiopathologie de ce syndrome.

L'insulino-résistance est responsable de taux élevés d'insuline qui sont actifs seulement sur le foie et l'ovaire et inactifs sur le muscle et le tissu adipeux.

**Donc, curieusement, il y a chez ces femmes une insulino-résistance spécifique localisée au niveau du muscle et au tissu adipeux mais non dans le foie ni l'ovaire.**

 Foie → **baisse de la SHBG** (régulée de façon négative par l'insuline et constitue un facteur prédictif de l'insulino-R) → **augmentation de la testostérone biodisponible**. De plus, l'obésité exacerbe les dysfonctions de la reproduction en diminuant la production de SHBG.

**Donc l'obésité, qui est tout à fait indépendante, aggrave l'insulino-résistance.**

 Ovaire → **aggravation de la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque** car il y a augmentation des oestrogènes par transformation des androgènes suite à l'activité aromatasase des cellules de la thèque → augmentation de la LH et hyperandrogénie → **anovulation**.

**Il existe un rôle clé de l'insuline dans la lipolyse** → si ↑ de l'insuline → ↑ de la production des acides gras → au niveau du foie, ↓ des LDL et des HDL, ↑ des triglycérides et du PAI-1 (inhibiteur puissant de la fibrinolyse). Il y a aussi une dysfonction des cellules bêta-pancréatiques → tous ces éléments constituent la gravité de la maladie métabolique à long terme.

*L'état de résistance à l'insuline expose, à terme, aux risques de diabète de type 2 et d'obésité, créant des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires. C'est à ce titre que cette insulino-résistance rentre dans le **syndrome métabolique**.*

### **B. Apport de la génétique dans la compréhension de la physiopathologie du SOPK.**

**L'hypothèse d'une origine génétique a été évoquée devant la constatation de plusieurs femmes atteintes dans une même famille.**

L'étude des arbres généalogiques suggère qu'il existe une incidence élevée de SOPK parmi les parents de 1<sup>er</sup> degré des patientes atteintes.

On constate aussi une augmentation du **risque relatif** de SOPK chez les sœurs d'une même famille de **6 à 9** par rapport à la population générale **lorsque une des sœurs est atteinte**.

*La littérature existante suggère fortement un mode de transmission autosomique dominant.*

Cette hypothèse génétique est aussi étayée par l'existence d'un **phénotype biochimique et moléculaire particulier des cellules thécales chez les femmes présentant un SOPK associé à une hypersécrétion d'androgènes**.

Des cellules isolées de la thèque issues d'ovaires de femmes souffrant du SOPK ont été mises en culture et ont montré une activité de stéroïdogenèse (testostérone, androsténone, progestérone ...) plus importante que des cellules thécales d'ovaires normaux.

*Cette activité de stéroïdogénèse majorée est due à une transcription augmentée de gènes codant pour des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse.*

**Les études in vitro montrent, aussi, des altérations de la stéroïdogénèse** et de l'expression des gènes des enzymes impliqués incluant une expression augmentée du cytochrome P450scc (CYP11A) de la bêta-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II et du P450c17 (CYP17) → *l'hyperandrogénie ne peut donc être attribuée à l'expression d'un seul gène codant pour une enzyme de la stéroïdogénèse.*

Le traitement in vitro des cellules thécales normales par de **l'acide valproïque**, agent pharmacologique affectant la transduction du signal provoque un phénotype de SOPK → entraîne une augmentation de la production d'androgènes et une expression altérée des enzymes de la stéroïdogénèse → le fait qu'un certain nombre de gènes montrent une altération de leur expression *suggère qu'une anomalie génétique fondamentale dans le SOPK affecte des signaux de transduction contrôlant la transcription d'une suite de gènes.*

La fréquence de l'insulino-résistance et de troubles fonctionnels des cellules bêta-pancréatiques en cas de SOPK, ainsi que le risque accru de développer un diabète de type 2, sont maintenant bien admis.

Les anomalies de la sécrétion d'insuline sont plus sévères en cas de parents du 1<sup>er</sup> degré diabétique de type 2 → ce contexte souligne l'importance des facteurs génétiques au cours du SOPK.

De plus, l'insuline agissant via son propre récepteur et, à fortes concentrations via le récepteur à l'IGF-I, stimule la stéroïdogénèse → *hypothèse : l'insulino-résistance pourrait être l'anomalie clef du SOPK.*

**Les voies de recherche actuelles sont axées sur les gènes associés à l'insulino-résistance et leur implication possible dans le SOPK.**

La piste la plus sérieuse concerne le **locus** situé sur le **chromosome 19, proche du gène du récepteur de l'insuline, mais distinct de lui.**

Il existe une corrélation marquée entre le taux de testostérone et cette région chromosomique comportant **100.000 nucléotides**. Cette région a été séquencée et on a identifié **7 nouveaux gènes** qu'il reste à caractériser.

Le potentiel de cette région est particulièrement intéressant car elle pourrait posséder un gène influençant la production de testostérone. Une variante de ce gène pourrait prédisposer au phénotype thécal responsable de l'excès de production d'androgènes.

Des femmes présentant des variants de ce gène avec une production excessive de testostérone auraient un risque plus élevé de développer un SOPK particulièrement en cas d'obésité ou de diabète de type 2 associé.

Ce locus apparaît comme une région candidate majeure dans l'identification des gènes du SOPK .

PS : il n'y a pas d'anomalies du récepteur de l'insuline dans le SOPK mais les femmes qui ont une mutation constitutionnelle du récepteur de l'insuline ont un SOPK.

## **DIAGNOSTIC**

**Le diagnostic d'ovaires polykystiques est compliqué par la multiplicité des critères cliniques, biologiques et échographiques et par le fait que le tableau est rarement complet.**

*C'est la confrontation des différents éléments du tableau qui permet le diagnostic le plus précis :*

### **Le diagnostic du SOPK est habituellement basé sur l'association, à des degrés variables de :**

Troubles des règles avec une dysovulation ou une anovulation (oligoménorrhée)

Hyperandrogénie (hirsutisme , taux élevés d'androgènes plasmatiques)

Insulino-résistance souvent associée à un surpoids (50% des SOPK = obèses avec répartition abdominale des graisses)

Une augmentation de la LH.

Aspect échographique des ovaires.

**Les critères américains retenus par le Consensus d'Amsterdam (novembre 2002) pour identifier les sujets atteints du SOPK sont :**

Anovulation chronique avec oligoménorrhée (6 cycles/an au moins) +

Hyperandrogénie (testostérone biodisponible > 2 DS).

**Ils ne tiennent donc pas compte de la morphologie ovarienne polykystique échographique.**

La justification en est que plus de 30% de la population générale est susceptible d'avoir des ovaires d'aspect polykystique mais des taux d'androgènes normaux et des cycles réguliers.

C'est la confrontation de tous les éléments du tableau qui permet le diagnostic le plus précis.

Les données de l'échographie permettent de dépister des aspects d'ovaires polykystiques échographiques cliniquement méconnus et à risque d'hyperstimulation ovarienne en cas de stimulation par gonadotrophines, et de confirmer ou d'infirmer le bien-fondé d'indications thérapeutiques.

### **Critères échographiques :**

**Volumineux ovaires > 6 cm<sup>2</sup>, globuleux avec un grand nombre de follicules en périphérie comme un collier de perles, mesurant de 2 à 8 mm, sans follicule dominant présentant un stroma hypertrophique dense, hyperéchogène et hypervascularisé au doppler couleur.**

Le problème est que dans la réalité, tous ces critères ne sont pas toujours réunis et les ovaires polykystiques typiques caricaturaux sont rares...

Il existe une nébuleuse de formes intermédiaires, d'ovaires multifoculaires s'étendant des formes modérées d'ovaires polykystiques (ovaires polykystiques-like) jusqu'à des ovaires normaux à recrutement folliculaire riche.

### **Au point de vue biologique :**

- Augmentation de la testostérone plasmatique, de la testostérone totale et de la testostérone biodisponible ;
- Taux de LH élevés ou normaux ;
- Production d'œstrone et d'œstradiol maintenue car non antagonisée par la progestérone car pas d'ovulation → ! cancer de l'endomètre ;
- Taux de progestérone nuls ;
- Absence d'élévation intercycles de FSH.

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- **Le bloc en 21-hydroxylase** → accumulation de 17-OH progestérone et n'autorise que la voie des androgènes → en cas de testostérone élevée, il faut doser la 17OHP pour exclure ou poser ce diagnostic.
- **Tumeurs virilisantes de l'ovaire ou de la surrénale .**
- **Syndrome de Cushing.**

## TRAITEMENT

Nous ne parlerons ici que des traitements concernant la lutte contre l'insulino-résistance sans s'étendre sur les traitements concernant les problèmes de stérilité ( citrate de clomiphène, gonadotrophines injectables, la fécondation in vitro, le risque d'hyperstimulation ovarienne, le drilling ovarien, la maturation in vitro) ni les traitements contre l'hirsutisme.

### Lutte contre l'insulino-résistance :

Devant l'impossibilité d'arriver à trouver une explication physiopathologique précise et des mécanismes spécifiques du SOPK, est apparue l'idée, il y a une dizaine d'années, d'utiliser des **produits luttant contre l'insulino-résistance.**

#### La metformine :

C'est un biguanide qui améliore les effets périphériques de l'insuline, particulièrement sur le muscle.

Il diminue la production hépatique du glucose et réduit l'oxydation des AG.

La résistance à l'insuline est réduite par l'augmentation de la consommation périphérique du glucose, par un effet musculaire membranaire totalement inconnu.

In vitro, on retrouve une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose (Glut1 et 4).

#### Effets sur les patientes obèses avec PCO :

Les études montrent après un traitement de 2 mois à raison de 3x 500 mg/j ou 2X 850 mg/j :

- une diminution du BMI de 7 à 10%
- une diminution de la sécrétion d'insuline de +/- 35% au cours de l'HGPO ;
- une augmentation de la SHBG de 20 à 25%
- une diminution des triglycérides
- une diminution des androgènes

On remarque également une réapparition de cycles ovulatoires dans 50% des cas et des grossesses spontanées.

#### Effets sur les patientes minces avec SOPK :

Nestler obtient les mêmes résultats que pour les patientes obèses c-à-d une diminution de l'insulino-résistance.

### *Metformine et induction de l'ovulation :*

Une étude multicentrique a comparé chez des patientes obèses (BMI : 32), les taux de réponse au citrate de clomiphène à la dose constante de 50 mg pendant 5 jours, traitées pendant 35 semaines par de la metformine 850 mg 2 fois par jour ou sous placebo.

L'augmentation du taux d'ovulation était proche de 90% dans le groupe traité versus 8% dans le groupe placebo !

La metformine permet **la restauration de cycles réguliers dans 68 à 91% des cas.**

Pour Vandermolen et al, l'association de metformine au traitement par citrate de clomiphène aboutit à un taux d'ovulation de 75% versus 27% avec le Clomid seul et à un taux de grossesse de 55% versus 7% avec Clomid seul, mais il obtient un taux quasi identique d'ovulation si la patiente a perdu poids !

### L'acarbose

Il diminue la captation du glucose et permet de réduire le pic d'hyperglycémie et atténue ainsi la réponse à l'insuline.

Les études ont montré après administration pendant 3 mois de 3 x 100 mg/j chez des patientes PCO non obèses :

- une baisse de la sécrétion d'insuline après HGPO ;
- une augmentation de la SHBG ;
- une diminution de l'insuline plasmatique ;
- une diminution de la LH et des androgènes ;
- une amélioration de l'hirsutisme ;
- un rétablissement des cycles ovulatoires dans 60% des cas ;
- pas de diminution du BMI.

### Le style de vie

**Il faut bien évidemment y associer une modification du style de vie :**

- prescription d'un exercice physique régulier et modéré de 30 minutes par jour environ ;
- régime pauvre en graisses saturées < 30% de la ration ;
- régime pauvre en sucres rapides ;
- l'arrêt du tabac, du café
- diminution du stress ...

En effet, selon Guzick, une perte de poids de 2 à 5% provoque une ↓ de la testostérone libre de 21%, un retour à des cycles réguliers dans 9 cas sur 18 et 2 femmes sont tombées enceintes.

**L'auteur souligne l'importance du soutien à long terme de ce programme de perte de poids !**

### **PRONOSTIC DU SOPK**

Il est lié aux maladies cardio-vasculaires, avec l'insulino-résistance et l'obésité.

Le risque d'HTA est multiplié par 3, celui de diabète gestationnel et de type 2 est multiplié par 7 ainsi que le risque d'infarctus du myocarde.

Les risques de pré-éclampsie, de dyslipidémies et de cancer de l'endomètre sont également accrus.

## CONCLUSION

Le SOPK atteint 4% de la population générale.

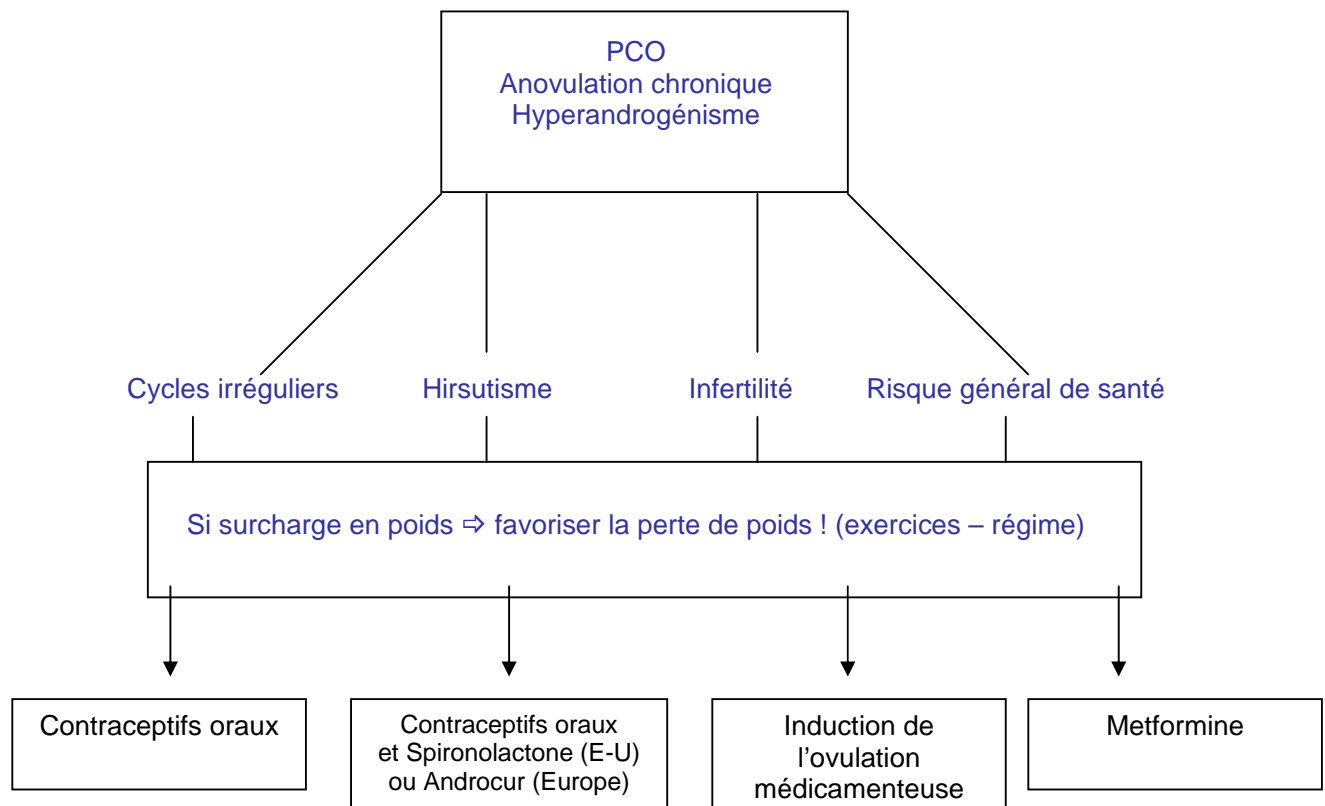
Il est grave par son risque cardio-vasculaire et nécessite, faute de comprendre sa physiopathologie, un traitement symptomatique.

Sur le plan étiologique, l'approche génétique est compliquée car il y a sans doute plusieurs gènes impliqués à la susceptibilité de développer un SOPK, mais il est aussi possible qu'il s'agisse d'une affection autosomique dominante qui peut être modifiée par des facteurs environnementaux.

De nombreux travaux de génétique sont en cours et leur aboutissement pourrait permettre de trouver la cause du syndrome, et éventuellement de proposer une explication univoque à toutes ces anomalies métaboliques, ovariennes et gonadotropes.

Sur le plan thérapeutique, on rappellera l'importance de la prise en charge multi-disciplinaire : endocrinologie, gynécologique et cardio-vasculaire.

Le traitement de l'insulino-résistance par les insulino-sensibilisants et l'amaigrissement doivent toujours accompagner les prescriptions médicamenteuses des stimulations de l'ovulation.



## **BIBLIOGRAPHIE**

Nelson VL et al. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13 : 946-57.

Mantzoros CS et al. Insulin resistance : the clinical spectrum ; adv. *Endocrinol Metab* 1995; 6 : 193-232.

Vendola KA et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J. Clin Invest* 1998; 101 : 2622-9.

Asuncion M et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 : 2434-8.

Elting MW et al. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15 : 24-8.

Hogeveen KN et al. Human sex hormon-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J. Clin Invest* 2002; 109 : 973-81.

Amer SA et al. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002; 17 : 1616-22.

Dunaif A et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in the polycystic ovary syndrome. *Diabete* 1989; 38 : 1165-74.

Glueck CJ et al. Metformin induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48 : 511-9.

Vandermolen DT et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene alone. *Fertil Steril* 2001; 75 : 310-5.

Ciotta L et al. Metabolic effects of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, in PCOS patients with increased insulin response an normal glucose of tolerance *Hum reprod* 2001; 16 : 2066-72.

Norman RJ et al. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13 : 251-7.

Messinis IE et al. Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 1997; 3 : 235-53.

Mc Dougall MJ et al. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8 : 233-7.

Enskog A et al. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71 : 808-14.

Al-Inany H et al. GnRH antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4 : CDOO1750.

Egbase PE et al. Early coasting in patients with polycystic ovarian syndrome is consistent with good clinical outcome. *Hum Reprod* 2002; 17 : 1212-6.

Tortoriello DV et al. Critical ovarian hyperstimulation syndrome in a coasted in vitro fertilization patient. *Hum Reprod* 1998; 13 : 3005-8.

Lainas T et al. Administration of methylprednisolone to prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoin in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 78 : 529-33.

Fahri J. et al. Effects of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic syndrome. *Fertil Steril* 1995; 64 : 930-3.

Chain RC et al. Priming with human chorionic gonadotropin before retrieval of immature oocytes in women with infertility due to the polycystic ovary syndrom. *N. Engl J Med* 1999; 341 : 1624-26.

David and al. Polycystic ovary syndrom. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vol 103 N°1 : 181-193. Janvier 2004

Le syndrome des ovaires polykystiques. Journal de gynécologie et obstétrique. vol 32 N°3 cahier 2, Mai 2003