



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 159/19

LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES ET FERTILITÉ

Etude réalisée au service de gynécologie et obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail
(À propos de 100 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/07/2019

PAR

Mlle. NAIMI GHITA

Née le 11 Novembre 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS

Infertilité – Hirsutisme – Obésité – Hyperandrogénie clinique

JURY

- | | |
|--|-------------------------|
| M. BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR..... | PRESIDENT ET RAPPORTEUR |
| Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique | |
| M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... | } JUGES |
| Professeur de Médecine interne | |
| M. FETOHI MOHAMED..... | |
| Professeur agrégé d'Oncologie Médicale | |
| M. AMMANI ABDELGHANI..... | |
| Professeur agrégé d'Urologie | |

LISTE DES ABREVIATIONS

A	Androstérone
AC	Acétate de cyprotérone
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
BMI	Body mass index, Index de masse corporelle.
CC	Citrate de clomifène
CGS	Cellules de la granulosa
Cyp 11A	Cytochrome 11A
DHA-S	Sulfate de déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
EE	Ethinylestradiol
EGF	Epidermy growth factor, Facteur de croissance épidermique.
FIV	Fécondation in vitro.
FSH	Folliculo stimulating hormone, Hormone folliculo-stimulante
FSH-R	Récepteur à FSH
GnRH	Hormone libérant les gonadotrophines
HCS	Hyperplasie congénitale de la surrénale
HDL	Lipoprotéine de haute densité, High density lipoproteins.
HPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
ICSI	Injection intracytoplasmique du spermatozoïde
IGF1	Facteur inhibitant la croissance.
IGF-BP1	Protéine de transport du facteur inhibitant la croissance
LDH	Low density lipoproteins, Lipoprotéine de basse densité.
LH	Hormone lutéïnisante
LH-R	Récepteur à LH

MIV	Maturation in vitro
OHP	Hydroxyprogestérone
OPK	Ovaires polykystiques
RA	Récepteurs des androgènes
SHBG	Sex hormone binding globulin, Protéine de transport des hormones sexuelles
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
T	Testostérone
TGF	Facteur transformant l'hormone de croissance
TI	Thèque interne
Δ 4 (A)	Delta 4 androsténedione.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1: Vue postérieur de l'utérus et les annexes Via F. Netter [10]
- Figure 2: Vascularisation de l'ovaire Via F. Netter [11].....
- Figure 3: Chronologie du développement des follicules à partir desquels sera sélectionné le follicule ovarien [13].....
- Figure 4: Relation entre la résistance à l'insuline et l'IMC chez les patientes avec et sans SOPK [42]
- Figure 5: Images échographiques par voie endovaginale des deux ovaires montrant des ovaires polykystiques avec plus de 12 follicules par ovaire[70]
- Figure 6 : Syndrome des ovaires polykystiques (photographies de l'auteur). [112].....

LISTE DES GRAPHIQUES

GRAPHIQUE 1: ORIGINE.....
GRAPHIQUE 2: NIVEAU INTELLECTUEL
GRAPHIQUE 3: NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE.....
GRAPHIQUE 4: GESTITE.....
GRAPHIQUE 5: PARITE.....
GRAPHIQUE 6: INFERTILITE.....
GRAPHIQUE 7: ANTECEDENTS FAMILIAUX.....
GRAPHIQUE 8: MOTIF DE CONSULTATION/ CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE
GRAPHIQUE 9: POIDS
GRAPHIQUE 10: IMC.....
GRAPHIQUE 11: MORPHOTYPE.....
GRAPHIQUE 12: HIRSUTISME.....
GRAPHIQUE 13: IRREGULARITE DU CYCLE MENSTRUEL
GRAPHIQUE 14: VOLUME DES SEINS
GRAPHIQUE 15: EXAMEN VULVAIRE.....
GRAPHIQUE 16: CLITORIS
GRAPHIQUE 17: MUQUEUSE VAGINAL
GRAPHIQUE 18: COL.....
GRAPHIQUE 19: GLYCEMIE A JEUN.....
GRAPHIQUE 20: LH
GRAPHIQUE 21: ESTRADIOL.....
GRAPHIQUE 22: D4 ANDROSTENEDIONE.....
GRAPHIQUE 23: TESTOSTERONE TOTAL.....
GRAPHIQUE 24: AMH

GRAPHIQUE 25: INSULINEMIE.....
GRAPHIQUE 26: VOLUME DES OVAIRES
GRAPHIQUE 27: TAILLE DES KYSTES
GRAPHIQUE 28: NOMBRE DE FOLLICULES/OVAIRE
GRAPHIQUE 29: CARACTERISTIQUES SU STROMA.....
GRAPHIQUE 30: SPERMOGRAMME.....
GRAPHIQUE 31: SPERMOCULTURE
GRAPHIQUE 32: DIAGNOSTIC POSITIF
GRAPHIQUE 33: REGIME DIETETIQUE.....
GRAPHIQUE 34: SPORT
GRAPHIQUE 35: TRAITEMENT PAR CITRATE DE CLOMIFENE (CC)
GRAPHIQUE 36: FSH RECOMBINANTE.....
GRAPHIQUE 37: EVOLUTION
GRAPHIQUE 38: ISSU DE LA GROSSESSE
GRAPHIQUE 39: DRILLING OVARIEN
GRAPHIQUE 40: EVOLUTION DU TRAITEMENT CHIRURGICAL.....
GRAPHIQUE 41: ISSU DE LA GROSSESSE.....

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: IMPACT DU SOPK SUR LA GROSSESSE

TABLEAU 2: L'AGE MOYEN DES PATIENTS AVEC OPK.....

TABLEAU 3: PRESENTATION EN POURCENTAGE DES MOTIFS DE CONSULTATION

INTRODUCTION	12
RAPPELS ANATOMIQUES	14
I. MORPHOLOGIE EXTERNE DE L'OVAIRE :	15
II. DIMENSIONS :.....	15
III. SITUATION ET RAPPORTS (FIGURE1) :	15
IV. MOYENS DE FIXITE:	16
V. La vascularisation:	18
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	20
PHYSIOPATHOLOGIE	25
CLINIQUE	29
A. Sopk et fertilité et risques obstétricaux :	30
B. Syndrome métabolique, diabète de type II et risque cardiovasculaire :.....	32
PARACLINIQUE	36
1. Examens hormonaux :.....	36
2. Critères échographiques :.....	37
3. Syndrome métabolique :.....	38
MATERIELS ET METHODES	40
I. TYPE D'ETUDE :	41
II. POPULATION D'ETUDE :	41
II.1. Recueil des Données.....	41
II.2. Critères d'inclusion.....	41
II.3. Paramètres étudiés :	41
II.3.1. Donnés démographiques :.....	42
II.3.2. Les antécédents personnels gynéco-obstétricaux :	42
II.3.3. Antécédents médicaux :	42
II.3.4. Antécédents chirurgicaux :	42
II.3.5. Antécédents familiaux	42
II.3.6. Motif de consultation/ circonstance de découverte	42
II.3.7. Examen clinique :.....	42
II.3.8. Examen gynécologique :.....	42
II.3.9. Examens biologiques :.....	42
II.3.10. Examens radiologiques :.....	43
II.3.11. Spermogramme :.....	43

II.3.12. Bilan cardiovasculaire	43
II.3.13. Diagnostic positif	43
II.3.14. Modalités du traitement:.....	43
III. ANALYSE STATISTIQUE :	43
RESULTATS	44
I. DONNES DEMOGRAPHIQUES :	45
I.1. L'Age.....	45
I.2. L'origine.....	45
I.3. Niveau intellectuel :	46
I.4. Niveau socio-économique :	47
I.5. Habitudes toxiques :	47
II. LES ANTECEDENTS PERSONNELS GYNECO-OBSTETRIQUE :	47
II.1. L'âge moyen des ménarches :	47
II.2. Age moyen du début de l'activité sexuelle.....	47
II.3. Régularité du cycle :	47
II.4. Gestité :	48
II.5. Parité :	48
II.6. Fausses couches :	48
II.7. Infertilité :	49
II.8. Contraception :	49
III. ANTECEDENTS MEDICAUX :	49
III.1. Prise de poids :	49
III.2. HTA :	49
III.3. Diabète :	49
III.4. Dyslipidémies :	49
III.5. Cardiopathies :	49
III.6. Autres pathologies :	50
IV. ANTECEDENTS CHIRURGICAUX :	50
IV.1. Gynécologique :	50
IV.2. Obstétricale :	50
V. ANTECEDENTS FAMILIAUX :	50
VI. MOTIF DE CONSULTATION/ CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE :	51
VII. EXAMEN CLINIQUE :	51

VII.1.Examen général :	51
VII.1.1.Poids :	51
VII.1.2.IMC :	52
VII.1.3.Morphotype :	52
VII.1.4.Hirsutisme :	53
VII.1.5.Alopécie :	53
VII.1.6.Voix rauque :	53
VII.1.7.Signes cutanés :	53
VII.1.8.HTA :	53
VII.1.9.Irrégularité du cycle menstruel :	54
VII.1.10.Signes mineurs :	54
VII.2.Examen gynécologique :	55
VII.2.1.Examens des seins :	55
VII.2.2.Examens vulvaire :	55
VII.2.3.Clitoris :	56
VII.2.4.Examen au spéculum :	56
VII.2.5.Examen du col :	57
VII.2.6.Toucher vaginal:	57
VIII. EXAMENS BIOLOGIQUES :	58
VIII.1. Glycémie à jeun :	58
VIII.2. HGPO:	58
VIII.3. Bilan lipidique:	58
VIII.4. Bilan hormonal:	58
IX. Examens radiologiques :	62
IX.1. Échographie pelvienne :	62
IX.2. HSG ;	64
IX.3.Spermogramme :	64
X. Bilan cardiovasculaire :	65
XI. Diagnostic positif :	65
XII. Modalités du traitement :	67
XII.1. Mesures hygiéno–diététique :	67
XII.1.1.Régime diététique :	67
XII.1.2. Sport.....	68

XII.1.3. Acétate de cyprotérone :.....	68
XII.1.4. Traitement cosmétique :.....	68
XII.1.5. Œstroprogestatifs:.....	68
XII.2. Traitement médical (induction d'ovulation) :.....	69
XII.2.1. Citrate de clomifène :	69
XII.2.2. FSH recombinante:	69
XII.2.3. Monitoring :.....	70
XII.3. Traitement des époux :.....	70
XII.4. Evolution des OPK sous traitement médical et diététique recule de deux ans :	70
XII.4.1. Issue de la grossesse :.....	71
XII.5. Traitement chirurgical :.....	72
XII.5.1. Drilling ovarien par voie laparoscopique :	72
XII.5.2. Evolution des OPK sous diététique et traitement chirurgical recule de deux ans :.....	72
XII.5.3. Issue de la grossesse :.....	73
DISCUSSION	74
I- L'âge :.....	75
II. Motif de consultation :	75
III-Syndrome métabolique :.....	76
IV. PRISE EN CHARGE :.....	77
IV.1. Traitement de l'hirsutisme, de l'acné et de l'alopécie :	77
IV.1.1. La contraception orale :.....	77
IV.1.2. Les anti-androgènes :	78
IV.1.3. traitement cosmétique :	79
IV.2. Traitement visant l'insurésistance induite par le sopk :.....	79
IV.2. 1. Régime diététique et activité physique :.....	79
IV.2.1.1.Régime diététique :.....	79
IV.2.1.2.Activité physique :	80
IV.2.2.Metformine :	80
IV.3. Traitement du syndrome métabolique :.....	81
IV.4. Traitement de la fertilité :	82
IV.4.1. Traitement médical :	82

IV.4.1.1. Le citrate de clomifène (CC) :	82
IV.4.1.2. FSH–recombinante :.....	83
IV.4.1.3. Protocole antagoniste :	84
IV.4.1.4. Inhibiteurs de l’aromatase :	84
IV.4.2. Traitement chirurgical :	85
IV.4.3. assistance médicale à la procréation (AMP) :.....	89
CONCLUSION	90
RESUME	92
BIBLIOGRAPHIE	96

INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la plus fréquente des maladies endocriniennes de la femme jeune (plus de 5 % des femmes en âge de procréer) [1]. Elle explique plus de 70 % des infertilités par anovulation [2]. Il toucherait environ 15% des femmes en âge de procréer selon les critères du consensus dit de Rotterdam sous l'égide de l'ESHRE/ASRM [3].

Il est caractérisé dans son phénotype complet par :

Une dysovulation, oligoménorrhée, moins de 8 cycles par an, ou aménorrhée.

Une hyperandrogénie clinique et/ou biologique, un OPK échographique (plus de 12 follicules de diamètre inférieur à 10 mm au moins sur l'un des ovaires ou volume ovarien supérieur à 10 ml).

Deux de ces signes sont suffisants selon les critères dits de Rotterdam pour porter le diagnostic du SOPK [4].

Sur le plan physiopathologique, c'est le syndrome le plus énigmatique. De nouvelles théories s'accordent sur le fait que l'hyperandrogénie ovarienne intrinsèque, modulée par des facteurs hormonaux tels que la LH ou l'insuline sur un ovaire génétiquement prédisposé, est la clé du trouble de la folliculogénèse ovarienne [5,6].

Cette pathologie ne doit pas faire omettre la nécessité d'une prise en charge médicale globale de ces patientes qui présentent, en raison de l'obésité et des troubles métaboliques associés, des facteurs de risque cardiovasculaires, de diabète de type 2 et de néoplasie de l'endomètre [7,8].

RAPPELS

ANATOMIQUES

I. MORPHOLOGIE EXTERNE DE L'OVAIRE : [9,10]

Glande génitale paire de la femme, l'ovaire est un organe à la forme d'une amande, légèrement aplatie, qui présente un grand axe presque vertical légèrement oblique en bas et en dedans. De couleur blanche rosée, qui tranche nettement avec les formations de voisinage, sa consistance est ferme, mais très friable. Sa surface est lisse chez l'enfant, irrégulière chez la femme en période d'activité génitale (les saillies correspondant aux follicules sous-jacents et les dépressions figurant les cicatrices post-ovulatoires), et à la ménopause, il prend un aspect scléreux.

II. DIMENSIONS :

L'ovaire mesure environ 4 cm de long sur 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur, son poids est de 6 à 8 grammes pendant la période d'activité génitale de la femme et de 1 à 2 grammes après la ménopause.

III. SITUATION ET RAPPORTS (FIGURE1) :

Organe très mobile, sa situation est variable. L'ovaire est totalement dépourvu de péritoine et celui-ci s'interrompt au niveau de son bord antérieur. Latéralement l'ovaire se trouve derrière le ligament large et répond à la fosse ovarique. La face médiale est souvent recouverte par le mésosalpinx, qui se rabat en arrière avec les organes qu'il contient. Le bord antérieur donne attache au mésovarium et présente le hile de l'ovaire. Le bord postérieur est libre et longé souvent par la frange ovarique. Le pôle supérieur de l'ovaire droit est proche de l'appendice vermiforme, le pôle inférieur est accessible au toucher vaginal ou rectal.

IV. MOYENS DE FIXITE:

- Les ovaires sont maintenus par trois ligaments.
- À son extrémité supérieure, le mésovarium se confond avec l'extrémité inférieure du ligament lombo-ovarien, moyen de fixité le plus important, trousseau fibromusculaire accompagnant les vaisseaux ovariens depuis la région lombaire jusqu'au hile de l'ovaire.
- À son extrémité inférieure, le mésovarium se confond avec le ligament utéro-ovarien, qui relie le pôle inférieur de l'ovaire à la corne utérine.
- Le ligament tubo-ovarien, réunit le pôle supérieur de l'ovaire au pavillon de la trompe en longeant la frange ovarique.

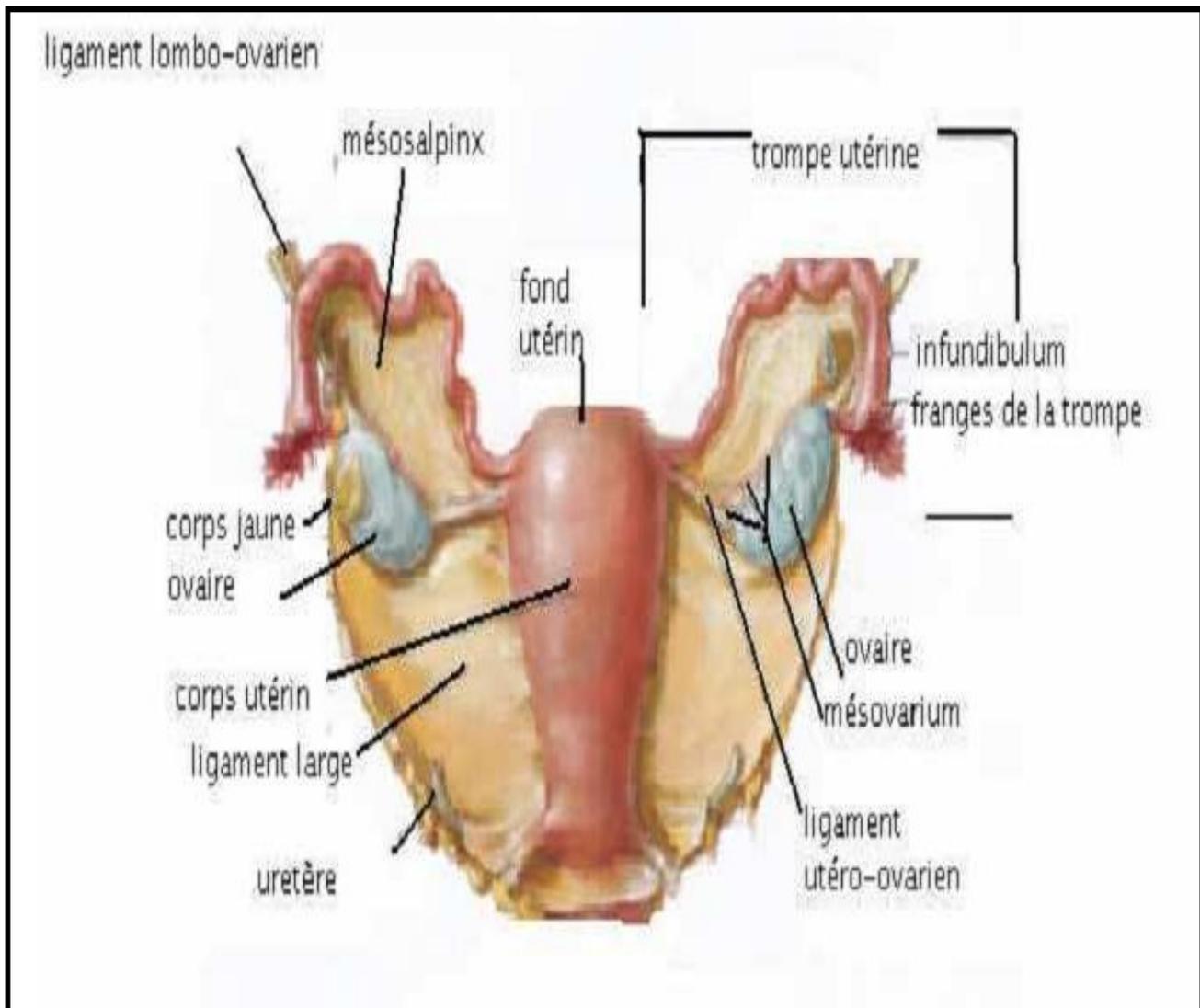


Figure 1 : Vue postérieur de l'utérus et les annexes [10]

(Netter's Atlas of the Human Body)

V. La vascularisation: (figure2)

La vascularisation artérielle est assurée par deux artères : artère ovarienne et l'artère utérine.

L'artère ovarienne naît de la face antérieure de l'aorte abdominale au niveau de la 2e vertèbre lombaire, descend obliquement en bas et en dehors et croise en avant l'uretère avant de se diviser en deux branches. Ces branches s'anastomosent avec les branches homologues de l'artère utérine pour former une arcade sous ovarienne.

Les ovaires sont drainés par les veines ovariennes ; la veine ovarienne droite rejoint la veine cave inférieure et la veine ovarienne gauche rejoint la veine rénale gauche.

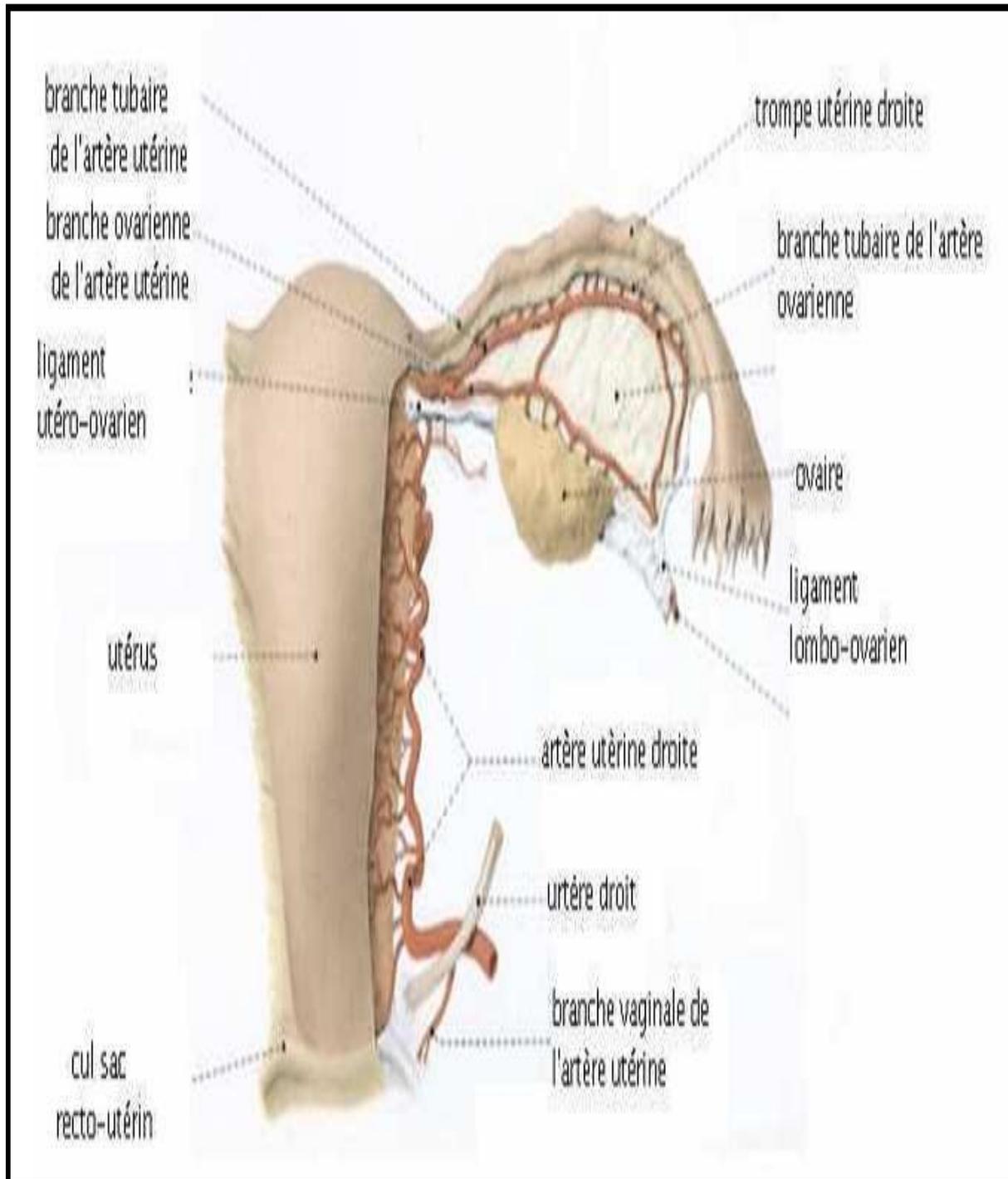


Figure 2: Vascularisation de l'ovaire [11]

(Netter's Atlas of the Human Body)

RAPPEL

PHYSIOLOGIQUE [12]

L'ovaire a une double fonction, exocrine (maturation et émission cyclique de l'ovocyte) et endocrine (imprégnation hormonale œstroprogestative de l'appareil génital féminin), sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires (l'hormone folliculostimulante [FSH] et l'hormone lutéinisante [LH]).

L'activité ovarienne au cours du cycle comporte quatre phases : la phase menstruelle qui marque le début de chaque cycle, la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale. A la naissance, les ovaires contiennent environ 2 millions d'ovocytes contenus au sein de follicules primordiaux qui n'ont pas la capacité de se multiplier et dont beaucoup vont involuer spontanément. Au moment de la puberté, seuls 400 000 ovocytes persistent, dont 400 environ arriveront à maturation complète. La phase folliculaire, qui dure de 12 à 16 jours, est marquée par le recrutement d'un follicule primordial que sa maturation conduit à devenir un follicule ovulatoire.

Ce processus de recrutement, contrôlé entre autres par l'hormone antimüllérienne, se déroule sur plusieurs mois : d'abord se fait le passage du stade de follicule primordial à celui de follicule primaire (prolifération de cellules de la granulosa), puis se fait le passage au stade de follicule secondaire (formation de multiples couches de cellules de la granulosa) qui dure 120 jours. Le follicule continue sa croissance inévitablement jusqu'à ce qu'il soit détruit par atresie ou qu'il ait ovulé.

Les cinq stades ultérieurs sont étalés sur 65 jours. Le premier stade (25 jours) comporte la transformation en follicules pré antraux de classe 1 marqués par l'apparition de cellules thécales. Pendant les 40 jours restants, 70 % de ces follicules pré antraux vont évoluer vers les stades ultérieurs, passant par le stade de follicule antral débutant de classe 2, puis de classe 3 et 4. Cette croissance folliculaire est marquée par l'accumulation de liquide dans l'antrum, et la multiplication des cellules

de la granulosa et de la thèque interne. Seul le dernier stade (follicule antral de classe 5), qui conduit les follicules à devenir sélectionnables et donc des candidats potentiels à l'ovulation, est accessible à l'échographie puisque les follicules qui étaient inférieurs ou égaux à 1 mm deviennent plus volumineux et visibles, mesurant de 2 à 5 mm.

Ce passage de la classe 4 à la classe 5 a lieu pendant la phase lutéale du cycle précédant l'ovulation, impliquant que des follicules prêts (de trois à 11) sont visibles en imagerie au cours de cette phase et à fortiori dès le début du cycle suivant. Dans les follicules sélectionnables, qui deviennent plus sensibles à la FSH, les cellules de la thèque interne contenant des récepteurs à la LH en plus grand nombre que les follicules en croissance basale assurent la production d'androstènedione.

La seule différence du follicule sélectionné pour l'ovulation est de nature fonctionnelle, assurant une fonction enzymatique aromatasase plus développée et donc une plus grande sécrétion d'œstradiol. La différence morphologique va apparaître au cours de la phase folliculaire du cycle, avec la croissance d'un follicule qui passe progressivement de 5 à 7 mm en début de phase folliculaire à 18 à 25 mm en fin de phase, alors que les autres vont évoluer vers l'atrésie.

Cette maturation folliculaire s'accompagne d'une multiplication des cellules de la granulosa, d'un accroissement de la production d'œstradiol (50 pg/ml au début de la phase folliculaire à 100 puis 200 pg/ml en fin de phase folliculaire) à partir des androgènes produits par la thèque interne sous l'effet de la LH et d'une augmentation de la vascularisation thécale du follicule préovulatoire. Le déroulement de la stéroïdogénèse est l'apanage des ovaires et des corticosurrénales, mais les gonades dans les circonstances normales sont incapables de réaliser les 21-hydroxylations et 11 β -hydroxylations nécessaires à la synthèse des corticostéroïdes.

L'ovulation se caractérise par l'expulsion de l'ovocyte, ce qui suppose le développement d'une activité protéolytique altérant la membrane basale et la rupture des différentes couches de la thèque.

Elle a été précédée par un pic de LH lié à l'augmentation rapide de l'œstradiol, durant 48 heures, l'ovulation survenant entre 35 et 44 heures après le début du pic. La formation du corps jaune débute juste au moment de la rupture folliculaire : la paroi folliculaire se plisse, la vascularisation s'étend aux cellules lutéinisées de la granulosa, formant une couronne vasculaire à la périphérie de la membrane basale qui sépare les cellules de la granulosa des cellules thécales.

Progressivement, la diminution de la sécrétion de LH et du nombre de récepteurs de la LH va conduire à la régression du corps jaune en 14 jours.

Les autres follicules évoluent vers l'atrésie avec arrêt de la prolifération cellulaire, l'apparition de pycnose, une diminution de la sensibilité aux hormones gonadotropes (FSH et LH), puis vers une mort cellulaire par apoptose.

Le rythme du développement folliculaire, notamment du passage du stade de follicule primordial à celui de follicule primaire, est primordial, car un contrôle anormal du développement peut mener à une insuffisance ovarienne prématurée ou à une ménopause précoce.

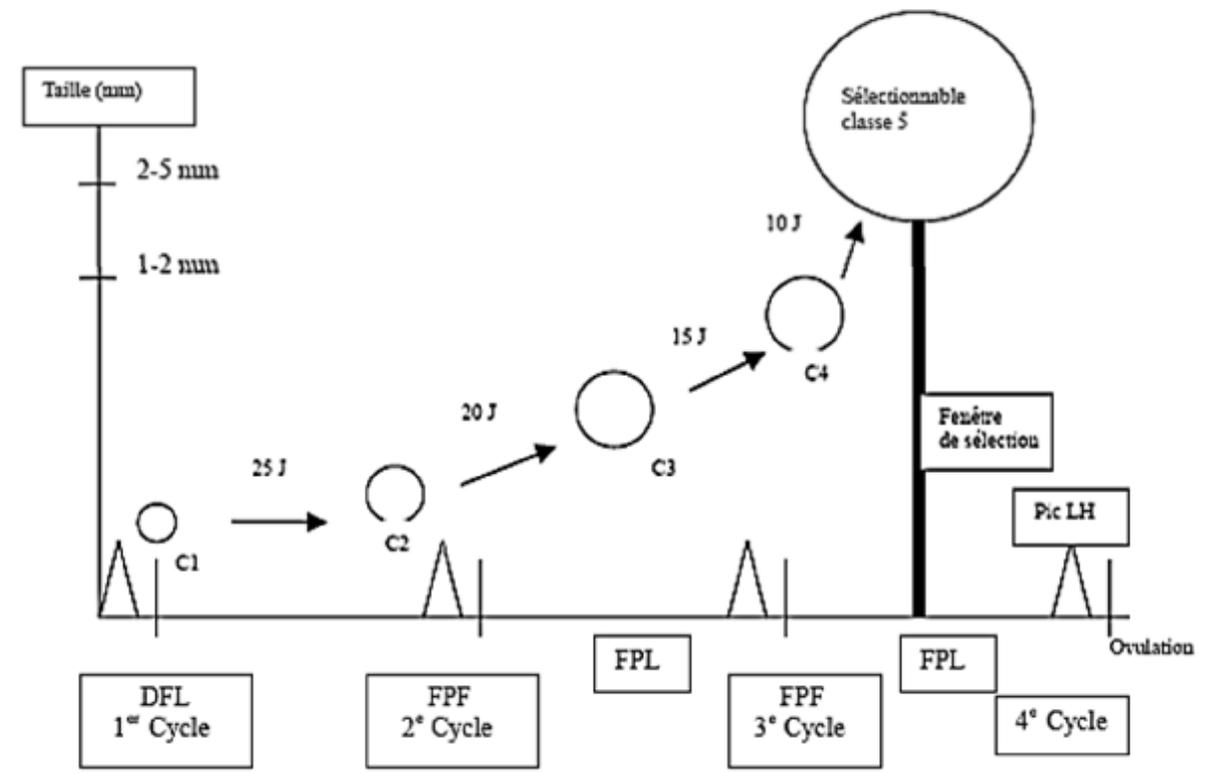


Figure 3 : Chronologie du développement des follicules à partir desquels sera sélectionné le follicule ovulatoire [13]

DFL : Début de la phase lutéale

FPF : Fin de la phase folliculaire

FPL : Fin de la phase lutéale.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des ovaires polykystiques est polyfactorielle. Il n'y a pas d'anomalie hypophysaire ni hypothalamique, mais une anomalie ovarienne primitive, avec un excès de follicules en croissance et sans doute une anomalie des cellules de la granulosa, associée à des concentrations sériques élevées d'AMH, ayant un impact sur l'arrêt de la sélection et de la dominance des follicules.

L'insuline augmenterait la stimulation de la LH sur la biosynthèse des androgènes au niveau des cellules de la thèque par l'intermédiaire d'une surrégulation de gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse [14]. L'hyperinsulinémie stimule directement la sécrétion d'androgènes par l'ovaire et diminue le taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), impliquant une augmentation des androgènes bio-disponibles. Les androgènes peuvent à leur tour affecter le contrôle hypothalamique de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires ; ils servent de précurseurs pour l'aromatisation périphérique en œstrogènes. Les médicaments de sensibilisation à l'insuline agissent en réduisant les taux d'insuline diminuant ainsi le taux des androgènes [15].

Les causes de l'insulinorésistance dans le SOPK sont nettement moins claires. Il semble que son origine soit génétique avec une zone de susceptibilité génétique située en 19p13.2.[16]

L'excès d'insuline, associé à la résistance à l'insuline et à la surcharge pondérale du SOPK, est un élément clé du phénotype du SOPK. [17] Tout d'abord, l'insuline augmenterait la concentration intrafolliculaire d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) qui est un puissant stimulateur de la synthèse ovarienne d'androgènes, via notamment une augmentation des récepteurs de la LH sur les cellules thécales. [18] Il est possible que l'insuline stimule la sécrétion d'androgènes ovariens via l'utilisation d'une voie de transduction du signal différente de celle empruntée pour le transport du glucose dans les cellules cibles de l'insuline.[19]

Cependant, des anomalies associées de la stéroïdogénèse ovarienne probablement génétiquement déterminées et prédisposant à la sécrétion excessive d'androgènes sous l'effet de l'insuline sont nécessaires pour expliquer l'hyperandrogénie dans le SOPK[20, 21]

Plusieurs études familiales montrent qu'il existe une composante génétique dans le SOPK et dans l'hyperandrogénie. La connaissance exacte du mode de transmission de ce syndrome faciliterait la recherche des gènes impliqués. Cependant, les difficultés de définition du phénotype féminin, la mauvaise connaissance de l'expression phénotypique masculine et de la femme impubère et ménopausée rendent aléatoires les études sur le déterminisme génétique. En 1998, Legro et al. ont réuni 115 sœurs de femmes ayant un SOPK selon la définition nord-américaine (sans échographie) et 70 sujets témoins [22] :

22 % des sœurs présentent un SOPK et 24 % des sœurs ont une hyperandrogénie et des cycles réguliers, évoquant une transmission autosomique dominante de l'hyperandrogénie. Govind et al. ont étudié 29 familles de sujets ayant un OPK et 10 familles témoins [23]. Des paramètres cliniques, échographiques et biochimiques ont été utilisés pour définir le SOPK. Le phénotype masculin a été défini par une alopécie survenant avant l'âge de 30 ans. Les résultats obtenus (52 % des mères et 66 % des sœurs présentant un SOPK et 21% des pères et des frères porteurs d'une calvitie précoce) sont en faveur d'une transmission autosomique dominante, non retrouvée dans les familles témoins. Cependant, une étude australienne [24], portant sur 19 paires de jumelles monozygotes et 15 paires de jumeaux dizyotes, retrouve cinq couples monozygotes et six couples dizyotes discordants évoquant l'intervention de facteurs environnementaux dans le SOPK, en plus des facteurs génétiques. Il est à noter que le BMI (body mass index) et l'insulinémie se révèlent être sous influence génétique. On peut donc conclure à l'hypothèse de l'intervention de plusieurs gènes d'environnement intervenant sur un nombre réduit de gènes impliqués dans la sécrétion ovarienne des androgènes.

Les gènes candidats :**Le gène CYP 17**

Le polymorphisme TOC (-34pb) du promoteur du gène CYP 17 aggrave l'hyperandrogénie mais n'est pas le défaut génétique primaire de l'OPK[25]

Le gène CYP 11 a

Une surexpression de cette enzyme assurant la première étape de synthèse des hormones stéroïdes (conversion du cholestérol en pregnénolone) pourrait être à l'origine d'une hyperandrogénie [26]

L'étude d'Urbanek et al. [27] ne retrouve cependant plus de liaison significative après correction.

Le gène cyp 21:

Des études récentes ont trouvé une prévalence significative de mutations du CYP 21 codant pour la 21-hydroxylase responsable des hyperplasies congénitales de la surrénale chez des femmes présentant un SOPK avec une réponse normale de la 17 hydroxy-progesterone au test à l'ACTH [28]

Gène du récepteur aux androgènes :

Une association entre la diminution du nombre de CAG et un hirsutisme a été montrée dans une population de femmes hispaniques ayant des taux normaux de testostérone, une association entre la diminution du nombre de CAG et des patientes anovulatoires ayant des taux normaux de testostérone a également été montré et très récemment dans une population de femmes OPK. Cependant, d'autres études ne retrouvent pas cette association, ces différences pourraient être expliquées par le fait que ce gène, étant situé sur le chromosome X, est soumis au phénomène aléatoire d'inactivation d'un des chromosomes X[29]

Gène de la SHBG

Un taux anormalement bas de SHBG est fréquemment retrouvé chez les patientes OPK et contribue à aggraver l'hyper androgénie. Cette observation, confirmée par plusieurs groupes d'étude, situe le gène de la SHBG comme un gène de susceptibilité pour le risque de développer un syndrome OPK[30]

Gène du récepteur de l'insuline :

Une mutation du gène du récepteur de l'insuline a été retrouvée dans le syndrome de type A, associant une insulino-résistance sévère, un acanthosis nigricans et un SOPK[31]

Par la suite, plusieurs études recherchant des mutations ou des polymorphismes de ce gène associés à un SOPK ont été négatives [32,33,34]

- Gène de l'insuline

Le polymorphisme VNTR (variable number of tandem repeat) du gène de l'insuline (11p15.5) est impliqué dans la régulation de la sécrétion d'insuline. Un variant allélique (homozygotie III/III) a été retrouvé associé au diabète de type II [35], et ce même variant semble également associé au phénotype SOPK, en particulier anovulatoire [36]

Le gène de la follistatine :

La follistatine neutralise l'activine, et son augmentation arrête le développement folliculaire et accroît la production d'androgènes. Seul ce gène semblait lié au phénotype SOPK [37], mais cela a été démenti en augmentant le nombre de familles étudiées.

CLINIQUE

L'obésité est le principal facteur confondant des implications cliniques du SOPK. En effet, l'obésité est un problème fréquent chez les patientes souffrant d'un SOPK puisque deux fois plus de patientes sont atteintes que dans la population générale. Selon l'enquête ObEpi 2012, 15.7 % des femmes adultes françaises sont obèses versus 30 % des femmes ayant un SOPK [38]. La cause de l'obésité dans le SOPK reste inconnue. Les études américaines sur le poids des patientes souffrant de SOPK retrouvent une proportion plus élevée de femmes obèses et en surpoids. Cet élément a été cité pour expliquer la prévalence accrue du SOPK aux Etats Unis par rapport à l'Europe puisque cette majoration se fait parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité aux Etats Unis [39]. L'existence d'une adiposité abdominale excessive est clairement associée à une augmentation des dyslipidémies, du diabète de type II et d'une hyperandrogénie[40]. Par ailleurs, l'obésité majore l'expression symptomatique du SOPK [41,42,43]. L'hypothèse que l'obésité serait une cause du SOPK a été rejetée, il existe donc une relation complexe et synergique [41] par le biais de la résistance à l'insuline entre obésité et SOPK. Cette interaction rend particulièrement difficile de distinguer l'impact clinique direct du SOPK lui-même de celui de l'obésité ou du syndrome métabolique.

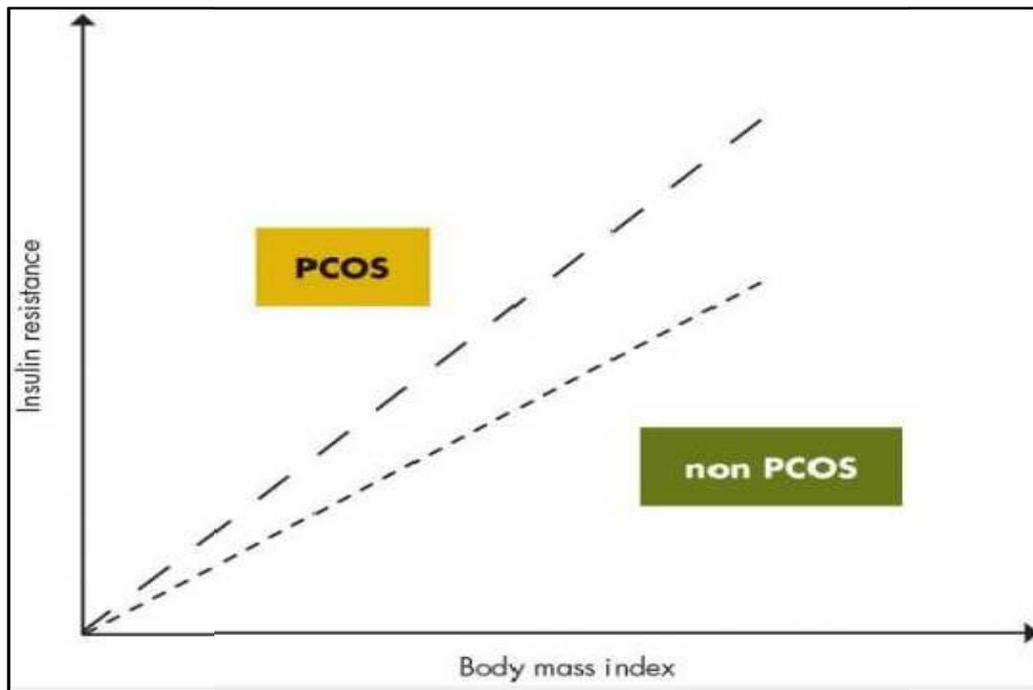


Figure 4 : Relation entre la résistance à l'insuline et l'IMC chez les patientes avec et sans SOPK [42]. Le SOPK contribue de façon indépendante à la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique, ce phénomène se majore avec l'augmentation de l'IMC.

A. Sopk et fertilité et risques obstétricaux :

Le syndrome des ovaires polykystiques est la première cause d'infertilité d'origine féminine [44]. Il s'agit de difficultés liées principalement à l'anovulation chronique et donc dépendante du phénotype du SOPK [45]. De nombreuses études épidémiologiques sur de grandes cohortes de femmes enceintes ont démontré le lien entre le poids à la conception et les chances de grossesses. Le risque de mettre plus d'un an à concevoir est augmenté de 27 % en cas de surpoids de la femme, et de 78 % en cas d'obésité. Le poids est un facteur majeur du risque d'infertilité par anovulation. Ce risque est multiplié par 1,3 pour un IMC compris entre 24 et 25,9 kg/m² et par environ 3,7 pour un IMC supérieur à 32 kg/m². Néanmoins, même lorsqu'il existe une ovulation spontanée, toute augmentation de un point de l'IMC au-delà de 39 kg/m² diminue les taux de grossesse spontanée à un an de 4 %.

La graisse abdominale, par le biais de la résistance à l'insuline est un puissant amplificateur de l'hyperandrogénie et par conséquent de l'anovulation chez les patientes ayant une prédisposition au syndrome des ovaires polykystiques. Les conséquences métaboliques du SOPK conditionnent les risques d'échecs des traitements inducteurs de l'ovulation. En effet, un IMC élevé est un facteur de risque de résistance au citrate de clomifène et est lié à l'augmentation des doses de gonadotrophines nécessaires pour induire une croissance folliculaire [46].

Plusieurs études montrent une augmentation du risque de fausse-couches spontanées précoces chez ces patientes. Cependant il semblerait que ce risque accru serait plus lié à l'existence d'une obésité ou d'un syndrome métabolique qu'au SOPK lui-même [47]. En effet, les fausses couches spontanées précoces seraient induites par l'hyperinsulinisme qui a un effet néfaste sur l'endomètre en limitant les processus immunitaires permettant l'implantation du fœtus [46].

Il existe une association significative entre SOPK et pathologies hypertensives gravidiques (HTA gravidique, pré-éclampsie) qui persiste après ajustement sur les facteurs confondants que sont l'IMC élevé ou le diabète gestationnel [48,49]. Les femmes ayant un SOPK auraient environ trois fois plus de risque de présenter ces complications obstétricales que celles n'ayant pas de SOPK [50].

Il est bien démontré que le syndrome des ovaires polykystiques augmente de façon indépendante le risque de diabète gestationnel [51,52]. Certaines études montrent une augmentation du risque de 50% par rapport à la population générale. Par ailleurs, le diabète gestationnel se manifesterait de façon précoce chez les patientes ayant un SOPK dès le premier trimestre [53].

Le syndrome des ovaires polykystiques exposerait à une prématurité modérée des enfants des femmes atteintes [51,52]. En effet il existe un risque accru statistiquement significatif d'incompétence cervicale chez les femmes atteintes de SOPK après ajustement à l'âge, à la parité et aux traitements d'induction de l'ovulation.

Concernant le poids de naissance des enfants nés de mère ayant un SOPK, il est rapporté une possible augmentation de l'hypotrophie néonatale et de la macrosomie mais celles-ci semblent induites par les complications hypertensives gravidiques et le diabète gestationnel plutôt que par le SOPK lui-même.

Tableau 1 : Impact du SOPK sur la grossesse

Pathologies à risque accru	Lien discuté (facteurs confondants ou études contradictoires)	Pathologies non augmentées
Diabète gestationnel	Prématurité	Hématome rétroplacentaire
Troubles de la fertilité	Hypotrophie néonatale	Hépatopathies gravidiques
HTA gravidique	Macrosomie	Hémorragie de la délivrance
Pré-éclampsie	Fausses couches précoces spontanées	Morts fœtales in utéro
		Fausses couches tardives

B. Syndrome métabolique, diabète de type II et risque cardiovasculaire :

Le syndrome des ovaires polykystiques favorise l'apparition d'un syndrome métabolique [54].. Ainsi la fréquence du syndrome métabolique au cours du SOPK est le double de celle de la population générale après ajustement pour l'âge [55]. Ce syndrome métabolique est un événement précoce dans le continuum du SOPK et est marqué par l'hyperinsulinisme avec une faible incidence de l'hypertriglycéridémie et de l'hypertension artérielle. L'existence d'un risque accru de syndrome métabolique dans le SOPK est attendue compte tenu de la résistance à l'insuline commune à ces deux pathologies. De fait, certaines publications évoquent ce syndrome métabolique induit par le SOPK comme une forme de syndrome X liée aux hormones sexuelles sous le nom de syndrome XX [56].

Le syndrome métabolique est défini par l'OMS en 2010 par l'association d'au moins trois critères parmi les suivants :

- Un tour de taille > 90 cm chez l'homme ou 84 cm chez la femme d'origine caucasienne, ou l'existence d'une obésité définie par $IMC > 30$ kg/m².
- Une HTA définie par une TAS > 140 mmHg ou une TAD > 90 mmHg, ou par la nécessité de la prise d'un traitement.
- Une GAJ > 1.10 g/L.
- Une dyslipidémie définie par une cholestérolémie HDL < 0.40 g/L pour les femmes ou < 0.35 g/L pour les hommes et/ou une triglycéridémie > 1.50 g/L

Le syndrome métabolique augmente fortement le risque de développer un diabète de type II dans la population générale. Le lien avec les pathologies cardiovasculaires en particulier la coronaropathie est plus discuté [54]. En effet il apparaît comme un médiocre critère prédictif par rapport au classique score tenant compte du tabagisme et de l'âge.

Les dyslipidémies sont fréquentes chez les patientes souffrant d'un SOPK en particulier l'hypertriglycéridémie avec des taux équivalents à ceux vus en cas de diabète de type II [39]. Le risque accru de dyslipidémie persiste après ajustement au poids et à l'âge et est multiplié par 1.8. On note des taux de cholestérol HDL abaissés mais des taux de cholestérol LDL identiques à ceux de la population générale. Enfin une étude rapporte une apparition précoce des anomalies lipidiques avec une augmentation relative chez les adolescentes atteintes d'un SOPK [57].

Il existe un risque accru de développer un diabète de type II chez les femmes atteintes de SOPK. Ainsi 40 % d'entre-elles auront une intolérance au glucose et 10 % un diabète de type II à 40 ans [58]. La prévalence du diabète de type II est donc nettement supérieure à celle des femmes du même âge. Ces chiffres mettent en évidence la détérioration rapide de la tolérance au glucose chez les patientes ayant

un SOPK. Il semblerait ainsi que cette résistance à l'insuline soit compensée jusqu'à un certain âge pour la plupart des patientes par une sécrétion d'insuline suffisante en dehors d'événements déséquilibrants tels que le diabète gestationnel ou la prise d'une corticothérapie.

Par ailleurs, indépendamment du syndrome métabolique les patientes vont développer des lésions de l'endothélium vasculaire conduisant à une athérosclérose précoce [59]. Chez les femmes ayant un SOPK et un surpoids, cette altération est plus rapide et plus sévère que dans l'obésité seule.

Il existe donc de façon précoce un athérome coronarien et aortique d'autant plus important que la résistance à l'insuline est élevée [60]. Par ailleurs ce phénomène explique que les patientes jeunes souffrant d'un SOPK présentent une hypertension labile dans la journée avec chez 50% d'entre elles une absence de diminution de la tension artérielle nocturne ce qui est bien identifiée comme un facteur prédisposant à l'HTA chronique [61]. Le risque de développer une HTA chronique est 2.5 fois plus important chez les patientes ayant un SOPK au moment de la ménopause que dans la population sans SOPK [62].

Sur le plan de la fonction cardiaque, il est rapporté une altération précoce de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez les patientes non obèses sans HTA ayant un SOPK. Il existe donc même en l'absence de facteurs de risque classique cardio-vasculaire une augmentation de la morbidité cardiovasculaire chez les patientes souffrant d'un SOPK [39].

Il existe un risque accru chez les patientes souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques de Non Alcoolique Stéato-fibrose Hépatique (NASH) qui est une hépatite chronique métabolique pouvant

évoluer vers la cirrhose. En effet, à l'image de l'évolution de la résistance à l'insuline, les patientes vont présenter une progression plus rapide des lésions

hépatiques du stade stéatosique NALPD à l'hépatite stéatosique (fibrose) NASH que celle de la population générale. Cette complication métabolique paraît logique puisqu'il s'agit d'une surcharge graisseuse par dépôt de triglycérides au niveau du foie dont les facteurs de risque habituels sont le diabète de type II, les dyslipidémies et l'obésité. La NASH est une pathologie fréquente et constitue la première étiologie d'élévation des transaminases en cas d'obésité. La prévalence du NALPD chez les patientes ayant un SOPK est estimée entre 41% et 67 % contre 19 % et 25 % pour la population contrôle soit au moins deux fois plus élevée [63,64].

Plusieurs études retrouvent une augmentation de la prévalence du Syndrome Obstructif d'Apnée du Sommeil (SAOS) chez les patientes souffrant d'un SOPK que dans la population souffrant d'obésité seule [65,66]. Elle serait multipliée par trente [56]. Le SAOS peut être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire du fait entre autre de l'existence d'une hypertension artérielle secondaire (mécanisme lié l'hypoxie nocturne intermittente responsable d'une altération de l'endothélium vasculaire et d'une hyperactivité sympathique), son incidence est de 1.2 % chez la femme ménopausée et de 0.6% chez la femme avant la ménopause dans la population générale. Le facteur de risque principal du SAOS est l'obésité androïde. Cependant le risque accru de SOAS chez les patientes ayant un SOPK n'est pas corrélé avec la sévérité de l'obésité. Il existe d'ailleurs un lien démontré entre la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénie et le SAOS.

PARACLINIQUE

1. Examens hormonaux :

Ils sont par ailleurs utiles pour conforter le diagnostic mais surtout pour exclure les diagnostics différentiels. La recherche d'une hyperandrogénie biologique s'appuie sur le dosage de la testostérone (T) totale, éventuellement complété de celui de la Sex hormone binding globuline (SHBG), permettant de calculer l'indice de T libre (ITL). Il ne faut pas utiliser les dosages soi-disant directs de la T libre, qui ne sont pas encore au point à l'heure actuelle. Le taux de testostérone plasmatique doit être rapporté aux normes pour l'âge.

Ainsi, la limite supérieure chez l'adolescente pubère peut être fixée à 0,5 ng/mL. Il ne faut pas oublier que la T plasmatique, reflet de la production ovarienne, surrénalienne ou mixte, est également élevée dans les hyperandrogénies d'origine surrénalienne. Il apparaît inutile de doser la dihydrotestostérone (DHT) ou l'androstènedione. Le dosage systématique de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) à la recherche d'un bloc en 21-hydroxylase n'a pas fait l'objet d'un consensus. La prévalence des formes non classiques du déficit en 21-hydroxylase étant variable d'un centre à l'autre [67].

certaines ne jugent pas utile le dosage de la 17-OHP. Pour notre part, ce dosage nous paraît indispensable puisque la conséquence du diagnostic de déficit en 21-OH est importante pour la fratrie et la descendance de la patiente.

Devant un trouble du cycle et/ou une hyperandrogénie chez une adolescente, nous proposons donc de réaliser, un bilan hormonal entre 8 h et 10 h du matin, en début de phase folliculaire ou après un traitement progestatif court, comprenant :

- la T plasmatique, complétée éventuellement par le dosage de la SHBG ;
- la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) plasmatique, marqueur du déficit en 21-hydroxylase.

- le DHA-S, marqueur exclusivement surrénalien, ne doit plus être dosé de façon systématique car sa sensibilité est médiocre. Il est utile secondairement, si le taux de testostérone dépasse 1,5 ng/mL, pour distinguer une origine tumorale surrénalienne ou ovarienne ;
- le dosage de la prolactine et de la FSH restent systématiques devant un trouble du cycle.
- le dosage de la LH plasmatique en base est peu utile au diagnostic et encore moins après test à la GnRH. En effet, si l'élévation de la LH est assez spécifique du SOPK, cet examen est très peu sensible et n'est donc plus retenu comme critère diagnostique indispensable.
- enfin, le dosage du cortisol libre urinaire (CLU) est à réaliser s'il existe une suspicion clinique d'hypercorticisme.

2. Critères échographiques :

Alors que la biologie sert essentiellement au diagnostic d'exclusion, l'échographie pelvienne est l'examen de référence pour le diagnostic positif.

- La période optimale pour l'examen échographique se situe entre j3 et j5, après des règles spontanées ou provoquées par une brève séquence progestative. Les critères échographiques retenus lors du consensus de Rotterdam sont les suivants :
- une augmentation du volume ovarien ($> 10 \text{ cm}^3$ par ovaire) ;
- et/ou une échostructure contenant plus de 12 images anéchogènes (follicules) de 2 à 9 mm pour l'ensemble de chacun des ovaires.

Ce dernier critère est très difficile à obtenir par voie sus-pubienne. Il faut donc privilégier le premier critère, le volume, chez l'adolescente. Le calcul du volume ovarien doit se faire en utilisant la formule simplifiée pour le volume d'un ovoïde :

$0,5 \times \text{Longueur} \times \text{Largeur} \times \text{Épaisseur}$. Notre expérience nous incite même à descendre cette limite de 10 à 7 cm³ puisqu'une étude récente chez des femmes adultes, postérieure au consensus de Rotterdam, montre que cette valeur serait plus sensible pour distinguer les SOPK des ovaires normaux [68].

3. Syndrome métabolique :

Enfin, on ne peut se dispenser de rechercher systématiquement un syndrome métabolique lorsque le diagnostic de SOPK est posé. Le dépistage du syndrome métabolique chez l'adolescente est indispensable. Ce diagnostic est avant tout clinique. Un syndrome métabolique est défini par la coexistence d'au moins trois critères parmi ceci : obésité centrale (tour de taille ≥ 88 cm), HTA, hypertriglycéridémie ($\geq 1,5$ g/L), baisse du cholestérol-HDL ($< 0,5$ g/L) et une élévation de la glycémie à jeun (entre 1,10 et 1,26 g/L) et/ou à 120 minutes de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) (entre 1,4 et 1,99 g/L). L'HPO est indiquée en cas de IMC supérieur à 30 et/ou d'antécédents familiaux de diabète de type 2 au premier degré. Le consensus de Rotterdam stipule qu'il est inutile de rechercher des marqueurs sophistiqués de l'hyperinsulinisme et/ou de l'insulinorésistance (IR), sauf s'il existe un contexte familial d'IR génétique. Toutefois, la signification du syndrome métabolique en terme de risque cardiovasculaire reste imprécise à ce jour. En effet, les quelques études épidémiologiques sérieuses ne montrent pas d'augmentation réelle de ce risque au niveau coronarien et jusqu'à l'âge de 55 ans, à tout le moins [69].

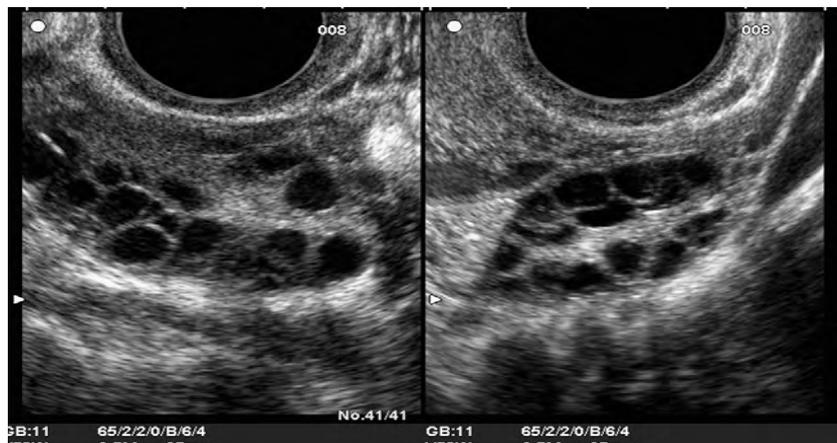


Figure 5 : Images échographiques par voie endovaginale des deux ovaires montrant des ovaires polykystiques avec plus de 12 follicules par ovaire[70].

MATERIELS

ET METHODES

I. TYPE D'ETUDE :

Notre étude est rétrospective s'étalant sur une période de dix ans, allant de Janvier 2006 à Janvier 2016.

II. POPULATION D'ETUDE :

Nous avons inclus toutes les patientes ayant consultées au service de gynéco obstétrique de l'hôpital militaire de Meknès et dont le diagnostic du SOPK a été retenu.

II.1. Recueil des Données

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir des dossiers médicaux, du registre d'hospitalisations et des comptes rendus opératoires du service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Les données ont été notées sur une fiche d'exploitation (Annexe n° 1).

II.2. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patientes ayant consultées au service de gynécologie obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre Janvier 2006 et Janvier 2016, et chez qui la confrontation des critères cliniques, biologiques ou échographiques a permis de conclure au diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques.

II.3. Paramètres étudiés :

Pour chaque dossier, nous avons étudié :

II.3.1. Données démographiques :

L'identité, l'âge, l'origine géographique, le niveau intellectuel, le niveau socio-économique, les habitudes toxique.

II.3.2. Les antécédents personnels gynéco-obstétricaux :

Age des ménarches, âge du début de l'activité sexuelle, irrégularité du cycle, gestité, parité, infertilité, contraception oral.

II.3.3. Antécédents médicaux :

Prise de poids, HTA, diabète, dyslipidémies, cardiopathies, autres (lupus).

II.3.4. Antécédents chirurgicaux :

_Gynécologique, obstétricale.

II.3.5. Antécédents familiaux

Syndrome des ovaires polykystiques chez les mères et les sœurs , infertilité secondaire, diabète, hirsutisme, obésité, cancer de l'endomètre.

II.3.6. Motif de consultation/ circonstance de découverte

Infertilité primaire et secondaire, aménorrhée primaire, aménorrhée secondaire, Spanioménorrhée, oligoménorrhée, dysménorrhée, hirsutisme, obésité.

II.3.7. Examen clinique :

Poids, taille, IMC, morphotype, hirsutisme, voix rauque, alopecie, signes cutanés, HTA, irrégularité du cycle menstruel, signes mineurs.

II.3.8. Examen gynécologique :

Examen des seins, de la vulve, du clitoris, examen au speculum, examen du col, toucher vaginal,

II.3.9. Examens biologiques :

Glycémie à jeun

HGPO

Bilan lipidique

Bilan hormonal : FSH, LH, ESTRADIOL, D4 androsténone, testostérone totale, 17OH progestérone, Cortisolémie, Prolactine, AMH, Insulinémie.

II.3.10. Examens radiologiques :

Echographie, HSG

II.3.11. Spermogramme :

Spérmoculture

II.3.12. Bilan cardiovasculaire

II.3.13. Diagnostic positif

II.3.14. Modalités du traitement:

Mesures hygiéno-diététique, traitement médical (induction d'ovulation), traitement des époux, traitement chirurgical.

III. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données recueillies ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2013, les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et les variables qualitatives en pourcentages.

RESULTATS

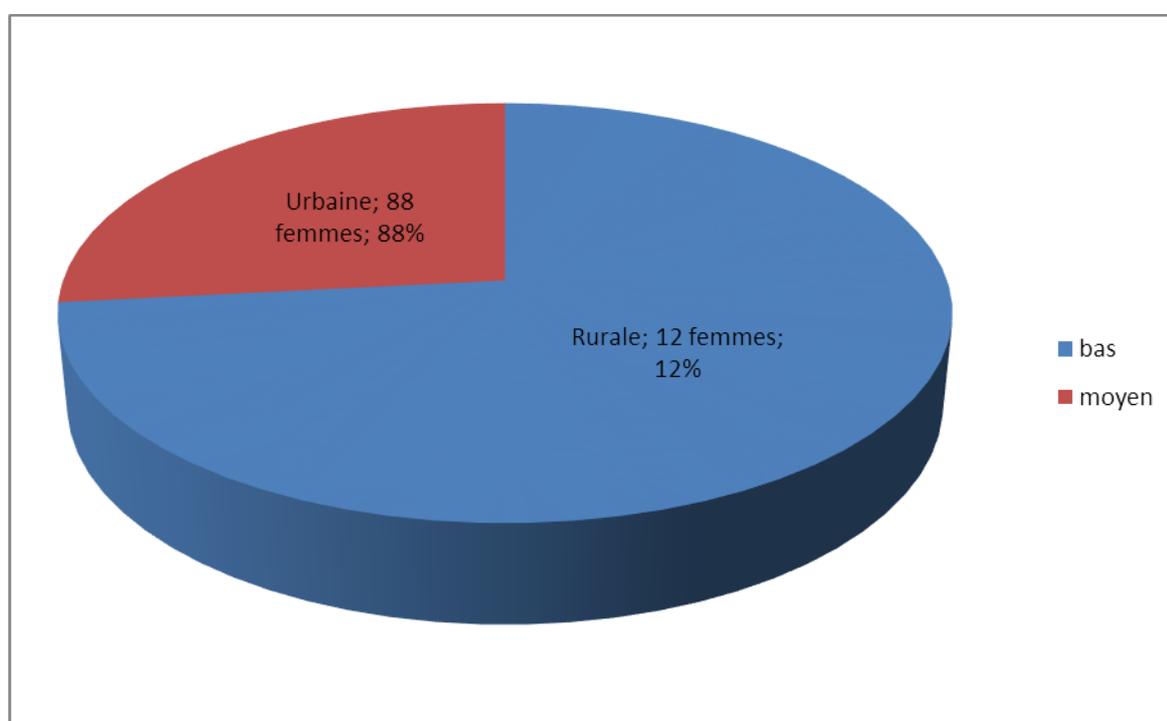
I. DONNES DEMOGRAPHIQUES :

I.1. L'Age

Le nombre total des patients inclus dans l'étude était de 100 patientes. L'âge moyen de nos patientes était de 23ans avec des extrêmes allant de 17ans à 40ans.

I.2. L'origine

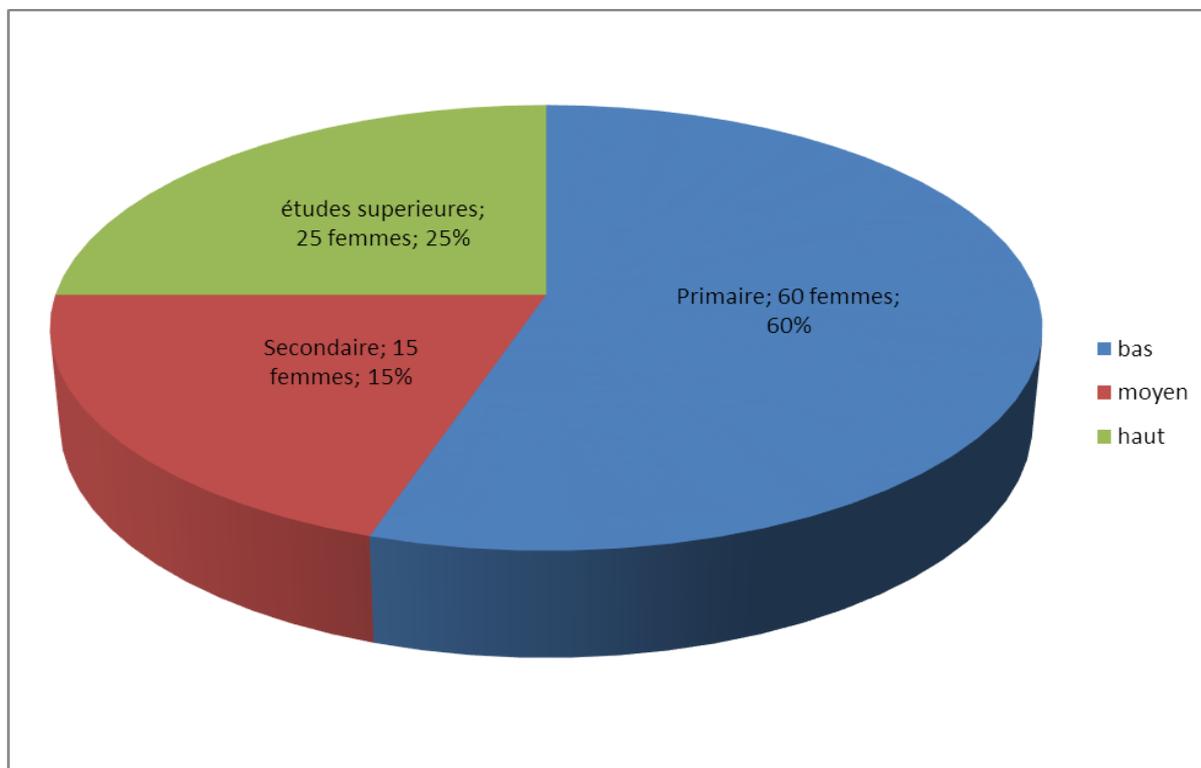
Origines des patientes : 88% des patientes sont d'origine urbaine.



Graphique 1: Origine

I.3. Niveau intellectuel :

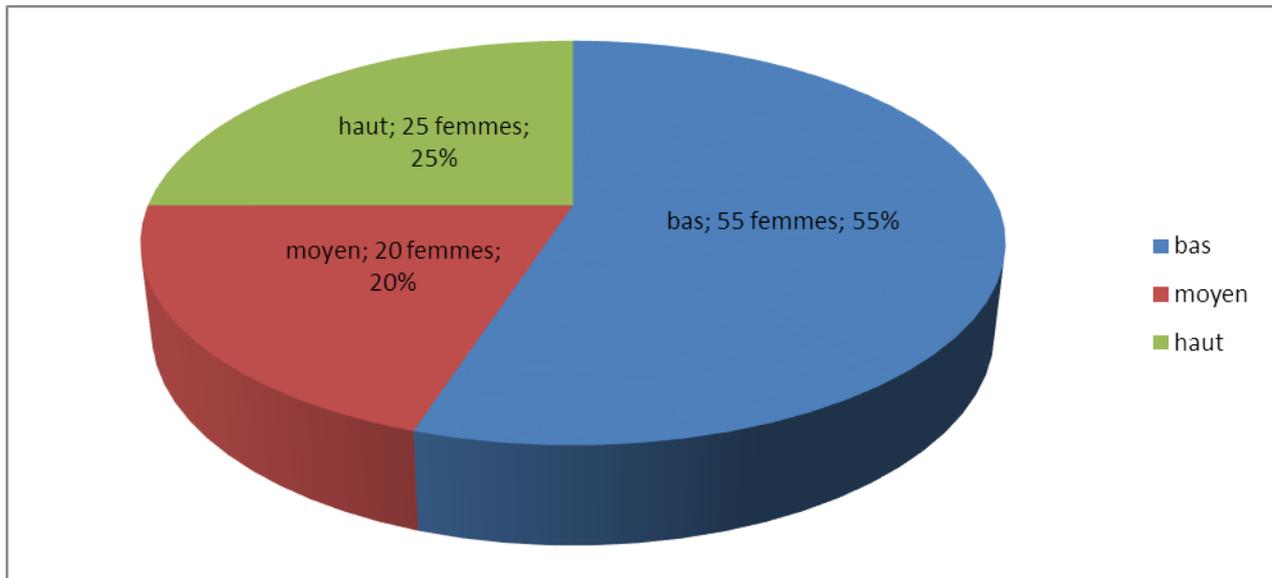
60% des patientes ne dépassent pas le niveau primaire.



Graphique 2: Niveau intellectuel

I.4. Niveau socio-économique :

55% des patientes sont de niveau bas socio-économique.



Graphique 3: Niveau socio-économique

I.5. Habitudes toxiques :

05 patientes ont déclaré être des tabagiques occasionnelles, soit 5% de la totalité des patientes.

II. LES ANTECEDENTS PERSONNELS GYNECO-OBSTETRIQUE :

II.1. L'âge moyen des ménarches :

- L'âge moyen des ménarches des patientes est de 13ans (allant de 11ans à 16ans).

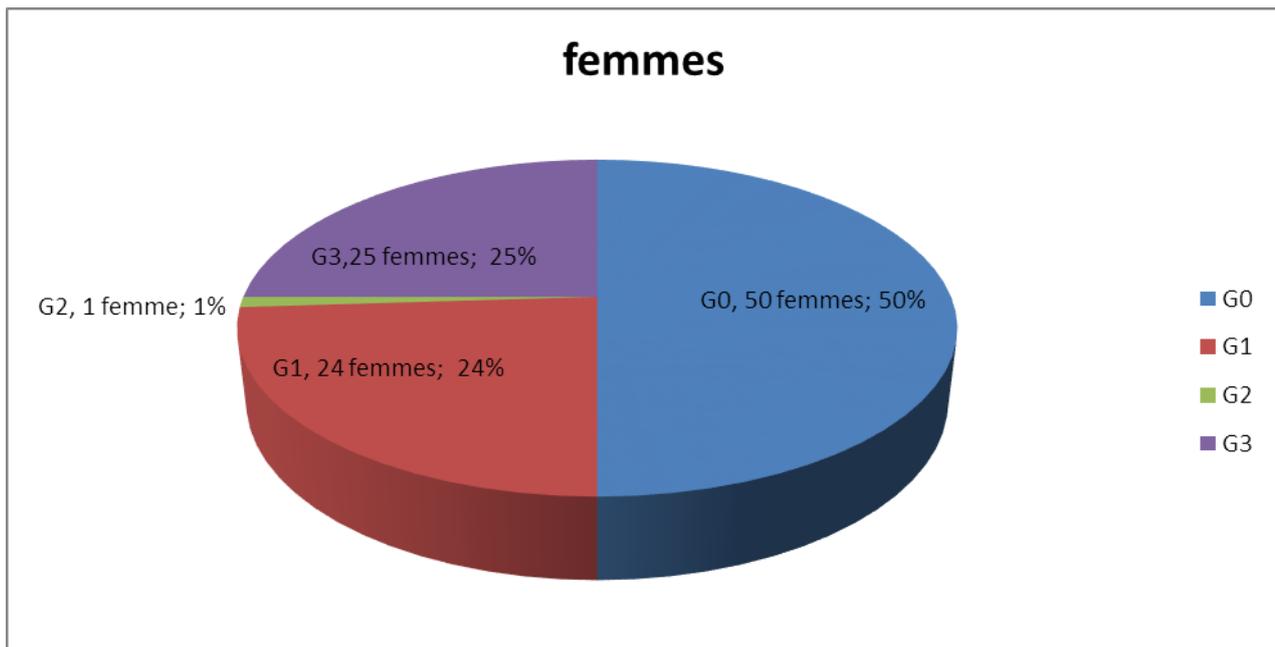
II.2. Age moyen du début de l'activité sexuelle

- l'âge moyen du début de l'activité sexuelle est de 20ans (allant de 17ans à 24ans).

II.3. Régularité du cycle :

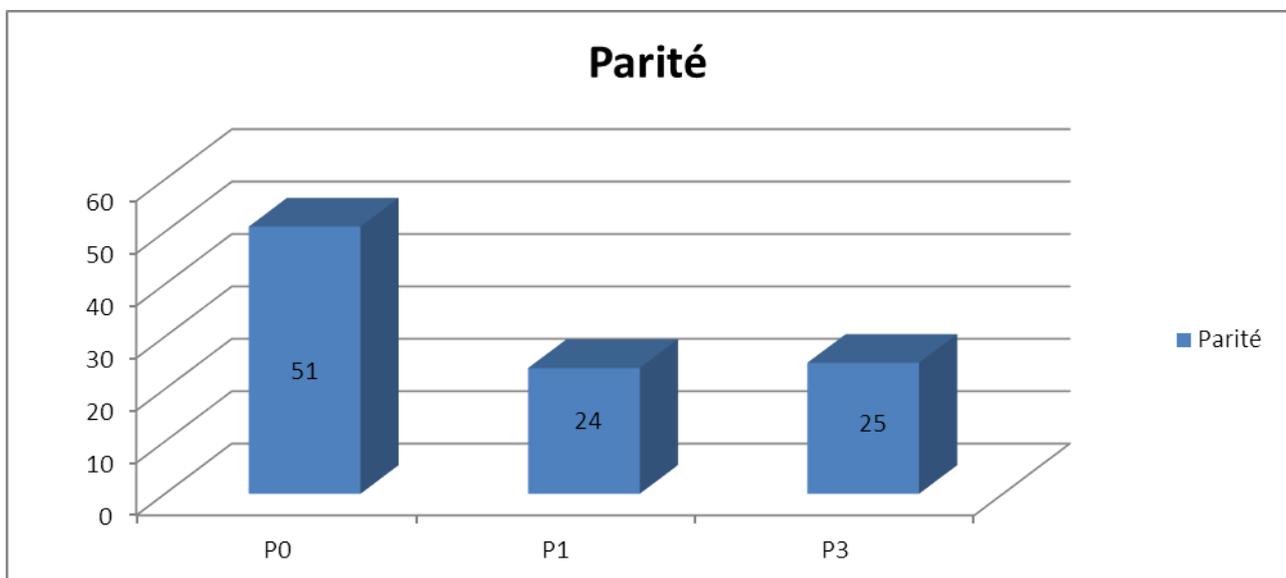
- la totalité des patientes présentent un cycle irrégulier.

II.4. Gestité :



Graphique 4 : Gestité

II.5. Parité :

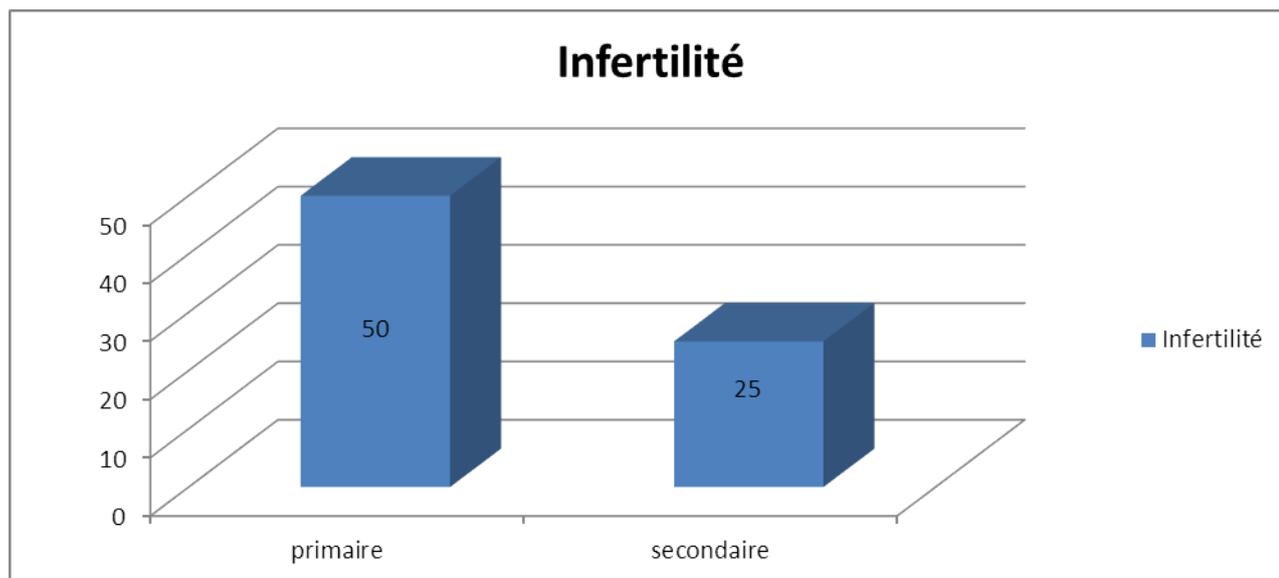


Graphique 5 : Parité

II.6. Fausses couches :

- Chez 2 patientes.

II.7. Infertilité :



Graphique 6: Infertilité

II.8. Contraception :

- 25 patientes utilisaient une contraception orale.

III. ANTECEDENTS MEDICAUX :

III.1. Prise de poids :

72 patientes étaient obèses.

III.2. HTA :

07 patientes étaient hypertendues.

III.3. Diabète :

02 patientes étaient diabétiques.

III.4. Dyslipidémies :

02 patientes présentaient une dyslipidémie..

III.5. Cardiopathies :

Aucune patiente n'a présenté des cardiopathies.

III.6. Autres pathologies :

01 patiente avait un lupus.

IV. ANTECEDENTS CHIRURGICAUX :

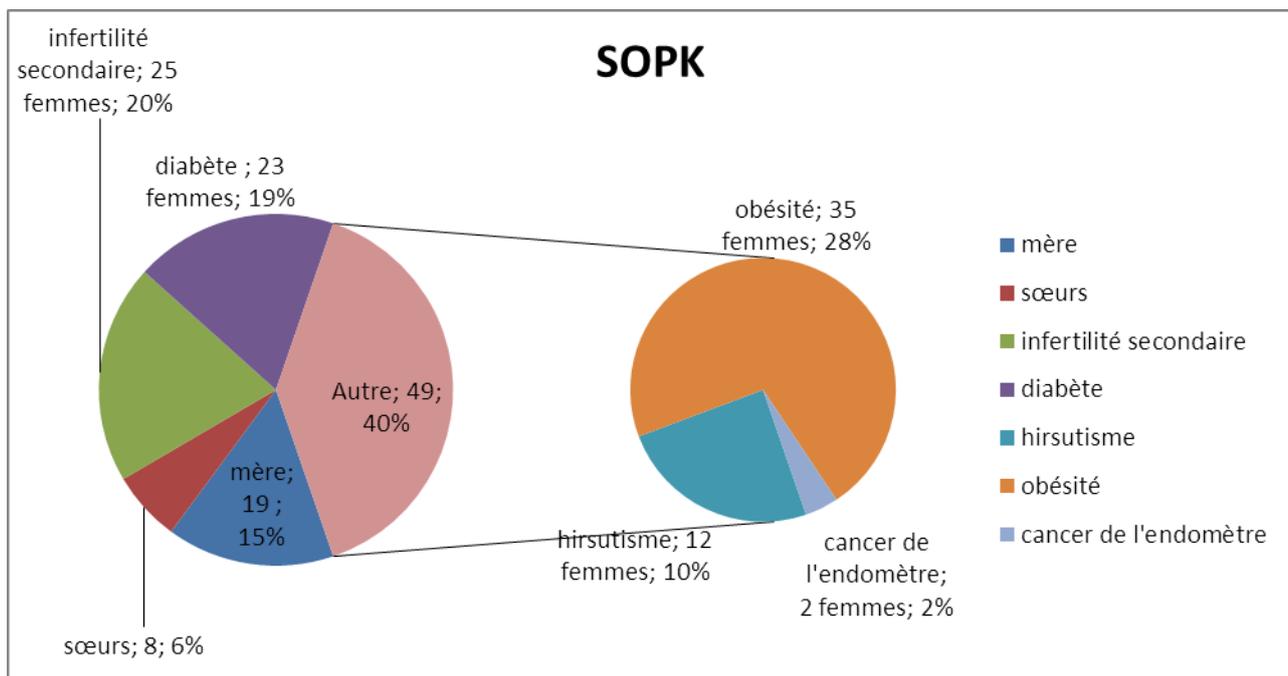
IV.1. Gynécologique :

02 patientes ont subi une kystectomie.

IV.2. Obstétricale :

05 patientes ont fait une césarienne.

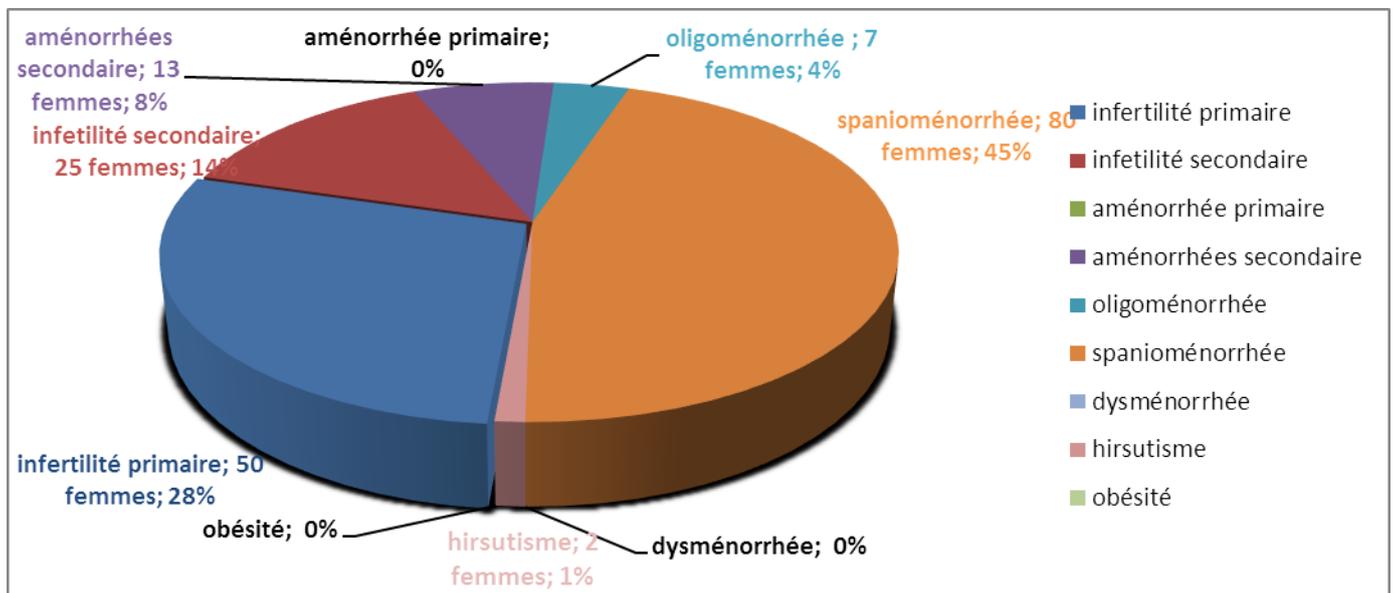
V. ANTECEDENTS FAMILIAUX :



Graphique 7 : Antécédents familiaux

VI. MOTIF DE CONSULTATION/ CIRCONSTANCE DE

DECOUVERTE :

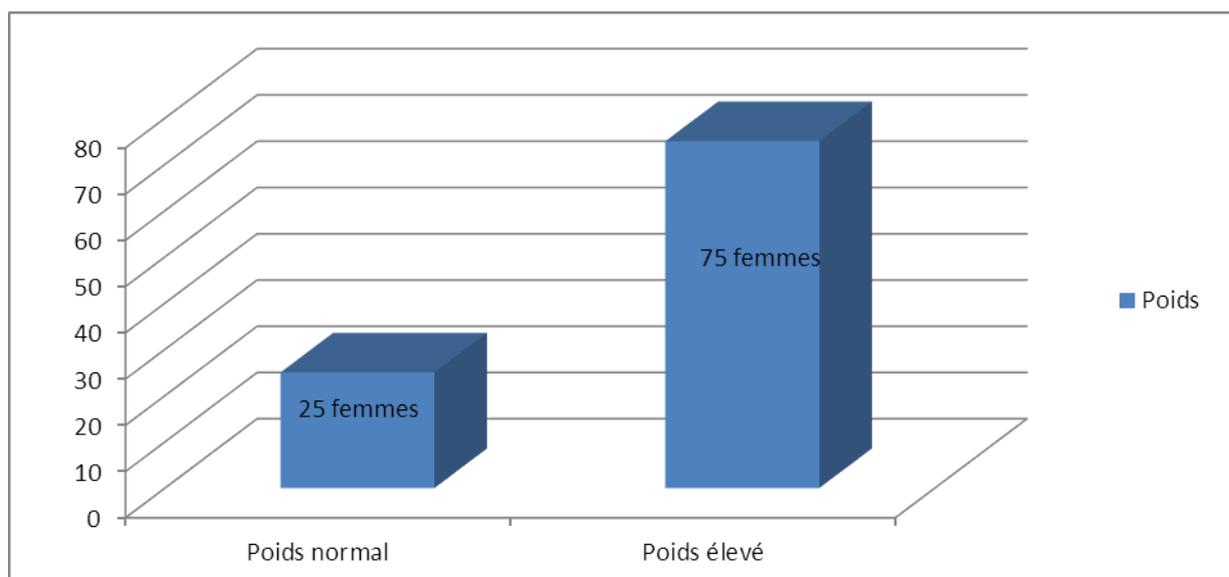


Graphique 8: Motif de consultation/ circonstance de découverte

VII. EXAMEN CLINIQUE :

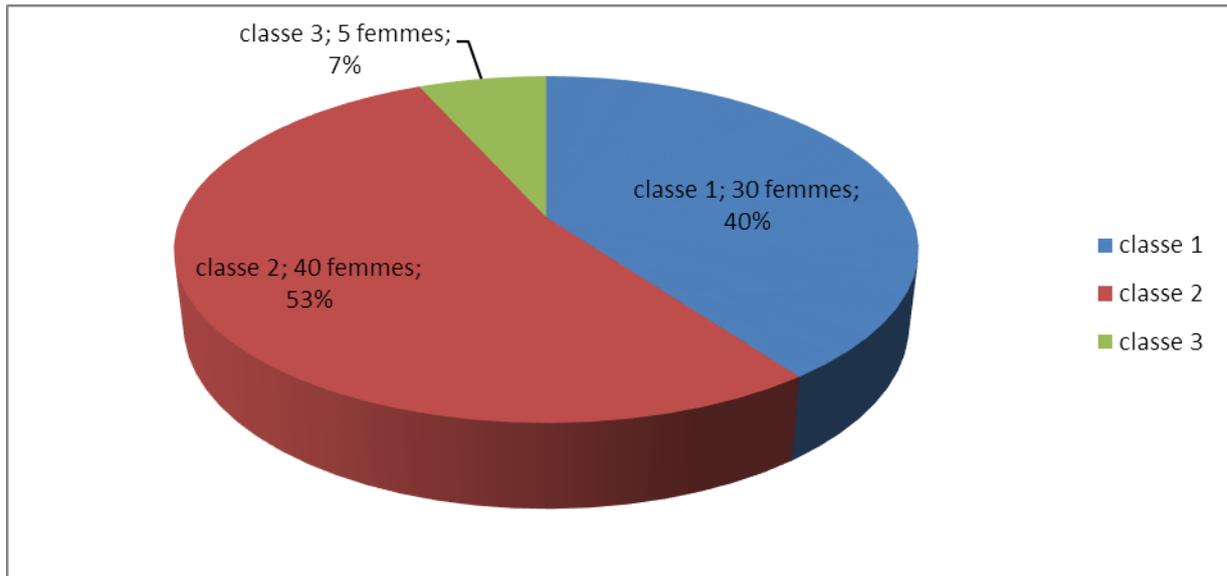
VII.1.Examen général :

VII.1.1.Poids :



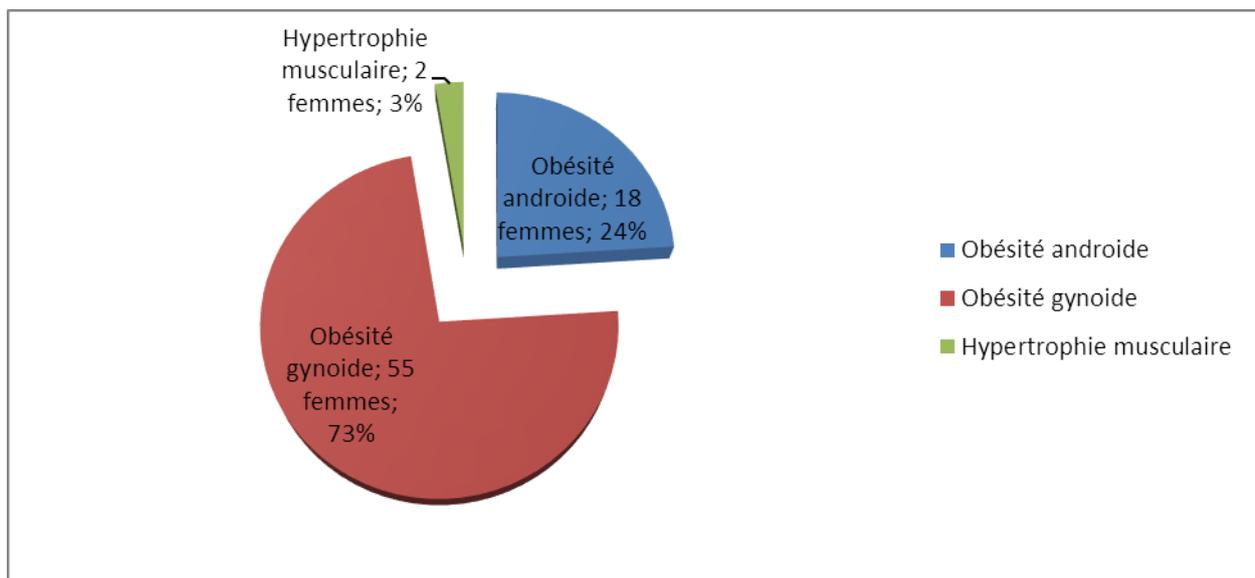
Graphique 9 : Poids

VII.1.2.IMC :



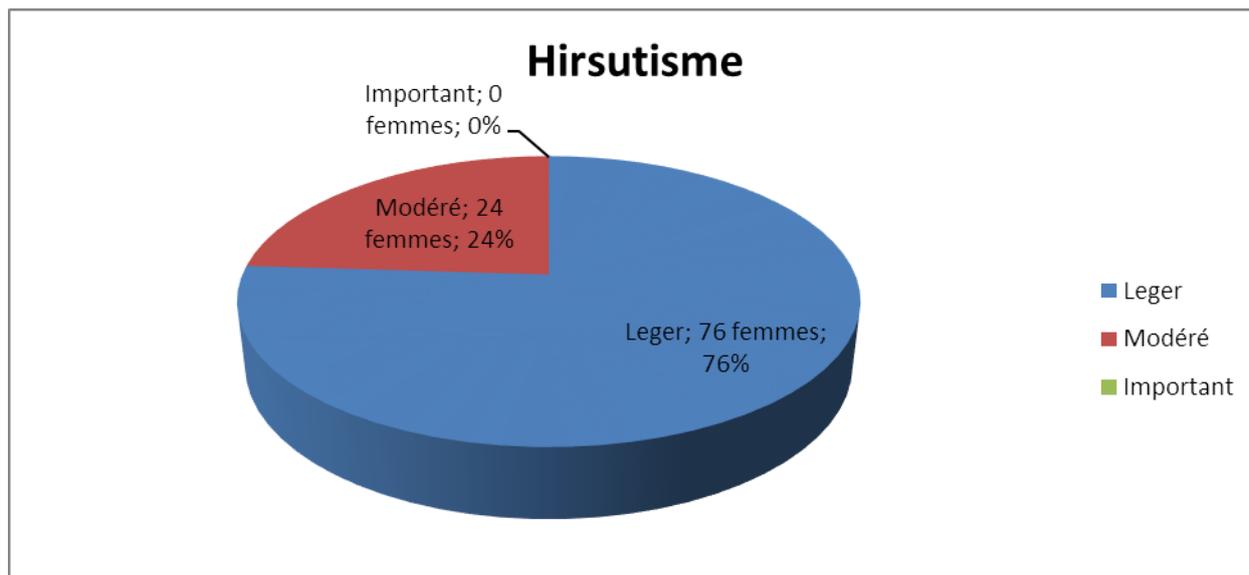
Graphique 10 : IMC

VII.1.3.Morphotype :



Graphique 11 : Morphotype

VII.1.4.Hirsutisme :



Graphique 12: Hirsutisme score de Ferriman et Gallwey (SFG)

VII.1.5.Alopécie :

_09 patientes présentaient une alopécie modérée.

VII.1.6.Voix rauque :

Chez 02 patientes.

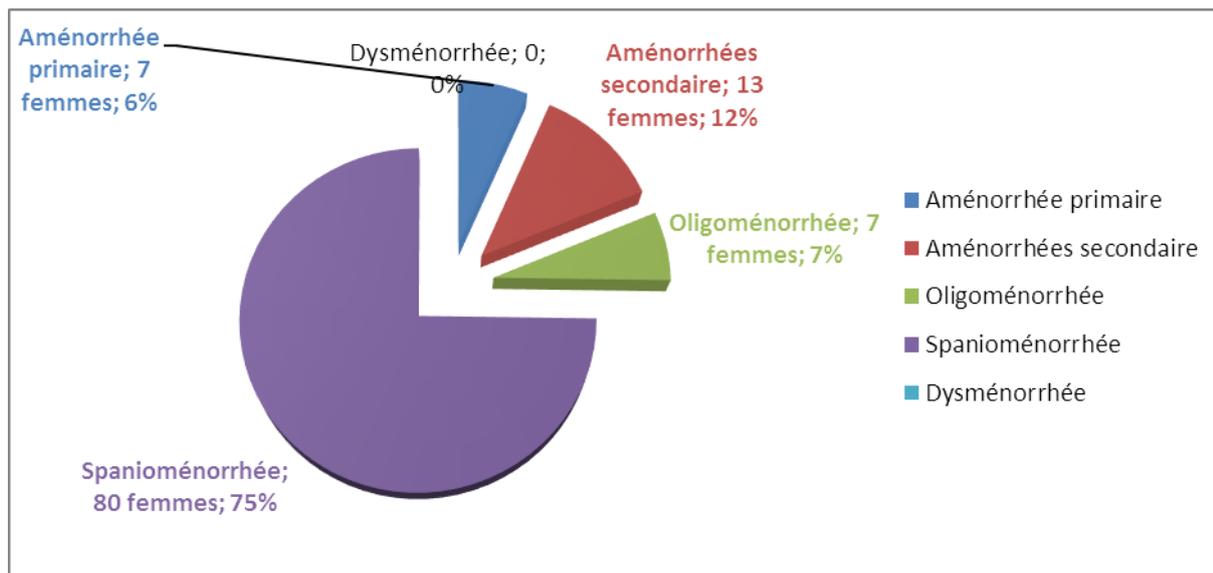
VII.1.7.Signes cutanés :

04 patientes présentaient un acanthosis nigricans.

VII.1.8.HTA :

Aucune patiente n'était hypertendue.

VII.1.9.Irrégularité du cycle menstruel :



Graphique 13: Irrégularité du cycle menstruel

VII.1.10.Signes mineurs :

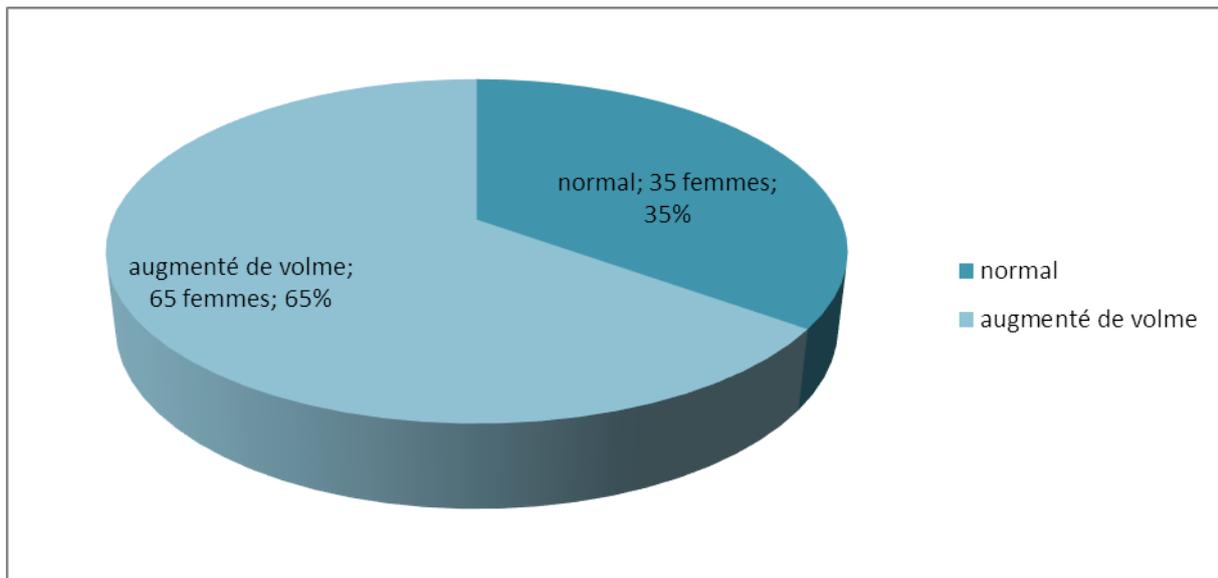
- 14 patientes présentaient de l'acné.
- 14 patientes présentaient de l'hyperséborhée.

VII.2.Examen gynécologique :

VII.2.1.Examens des seins :

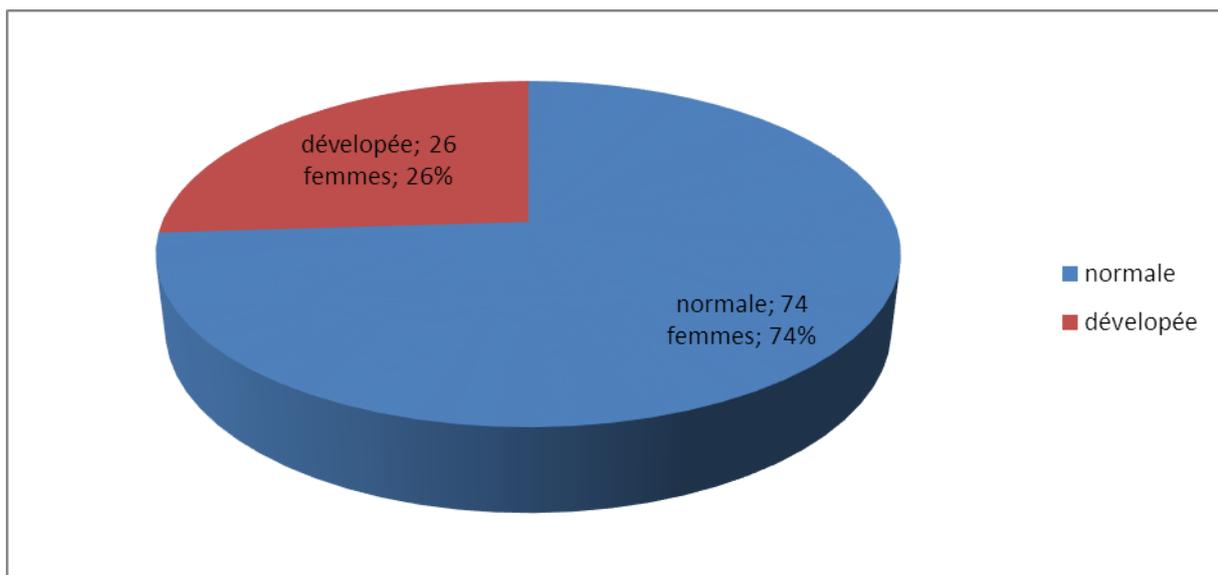
06 patientes présentaient une dystrophie mammaire, aucune d'elles n'avaient un écoulement mammaire.

Le volume des seins a été schématisé sur le graphique ci-dessous.



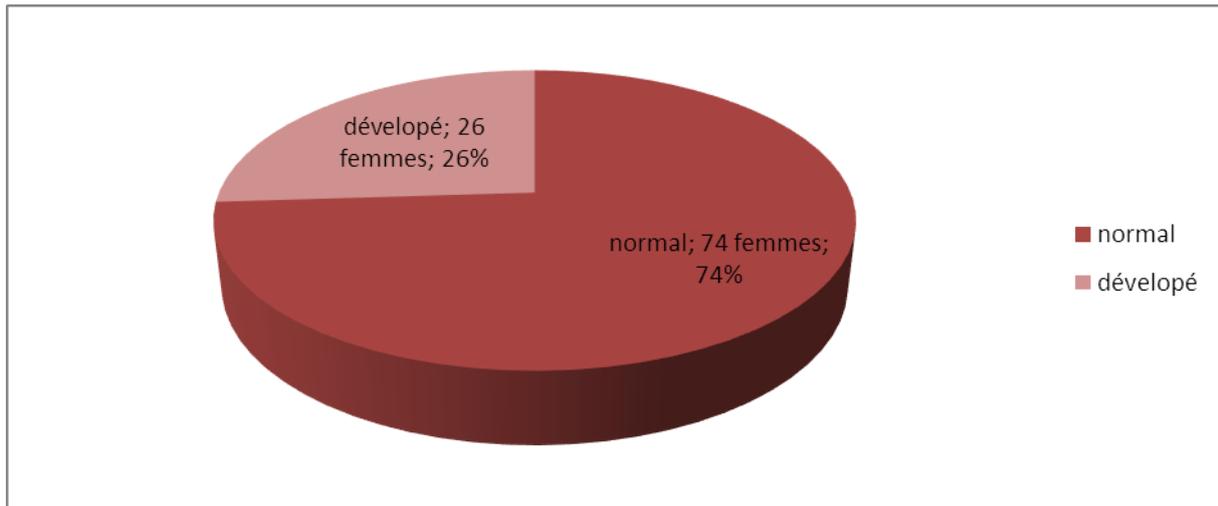
Graphique 14 : Volume des seins

VII.2.2.Examens vulvaire :



Graphique 15 : Examen vulvaire

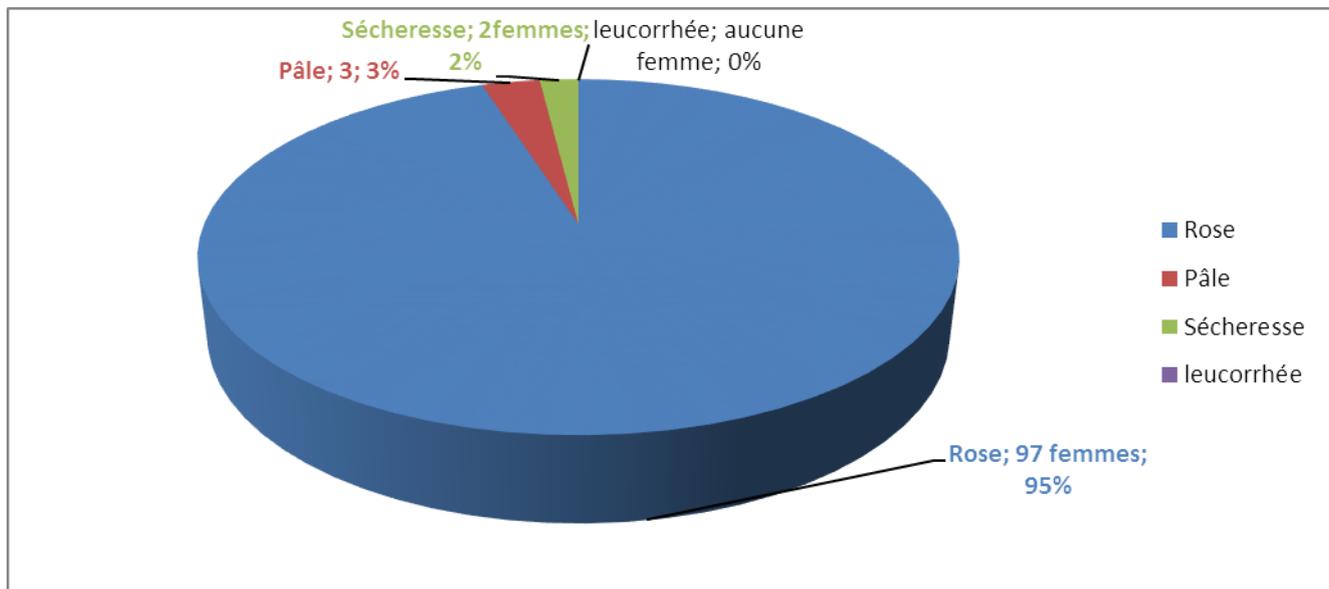
VII.2.3.Clitoris :



Graphique 16 : Clitoris

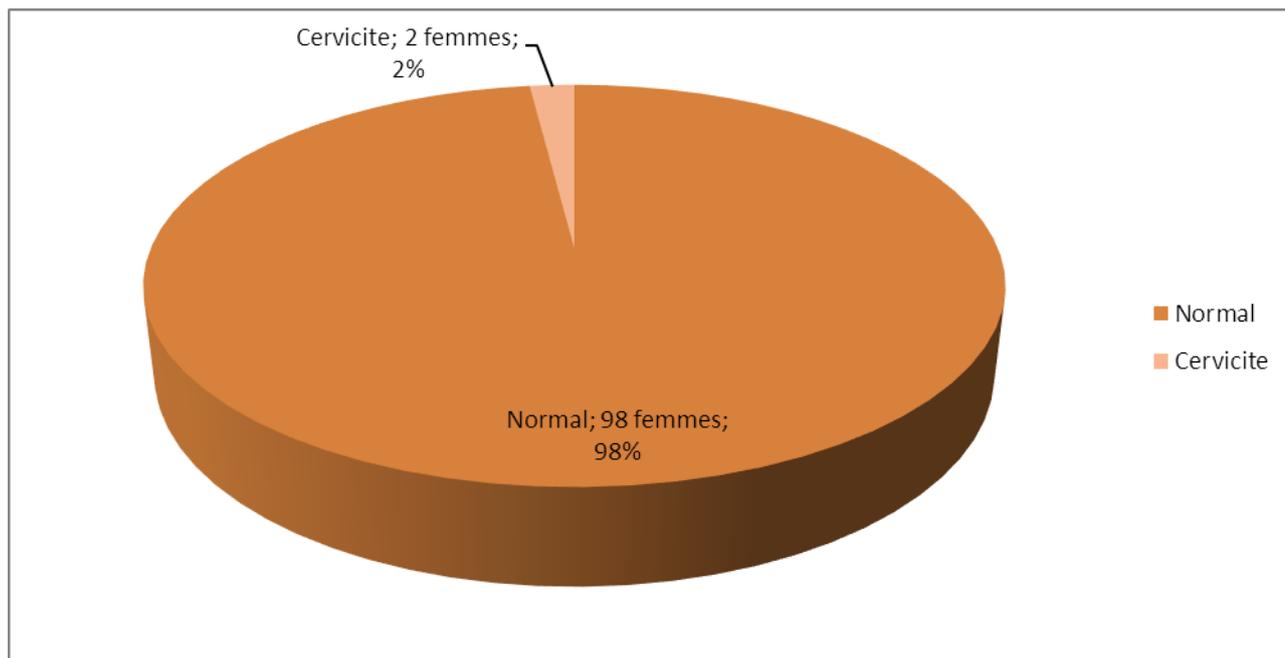
VII.2.4.Examen au spéculum :

- Muqueuse vaginal :



Graphique 17 : Muqueuse vaginale

VII.2.5.Examen du col :



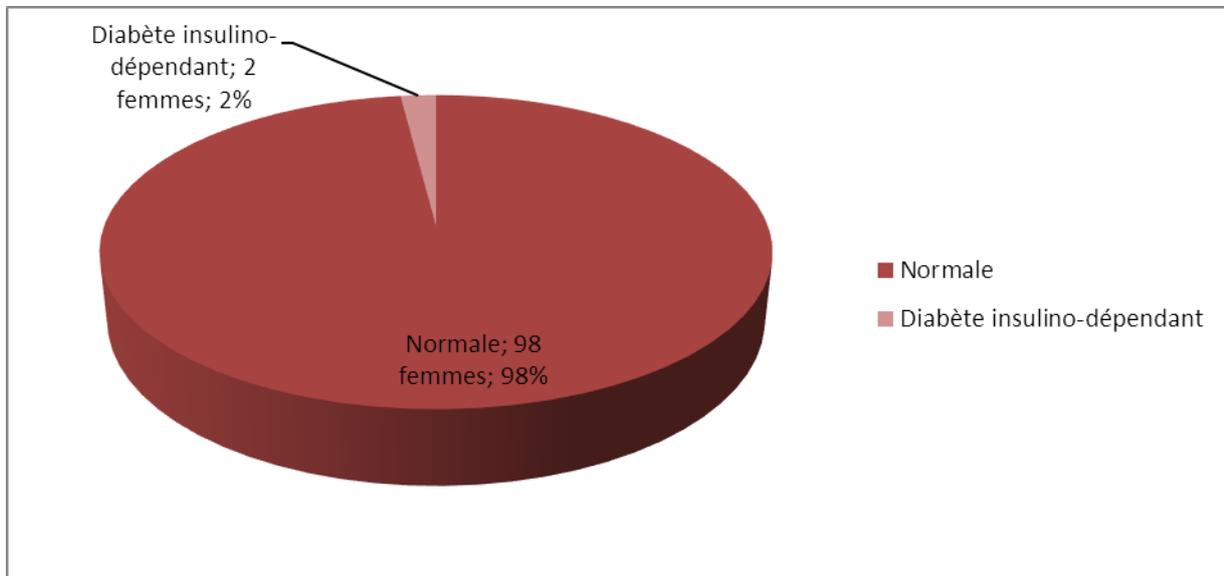
Graphique 18 : Examen du col

VII.2.6.Toucher vaginal:

- Volume de l'Utérus : 89 étaient normaux, 11 étaient augmentés de volume.
- Volume des Ovaires : Nous avons constaté une augmentation du volume des ovaires chez 100 patientes.

VIII. EXAMENS BIOLOGIQUES :

VIII.1. Glycémie à jeun :



Graphique 19 : Glycémie à jeun

VIII.2. HGPO:

L'hyperglycémie provoquée par voie orale a été réalisé sur 25 patientes obèses, dont 20 patientes se sont avérées normales et 05 d'entre elles ont été intolérantes au glucose.

VIII.3. Bilan lipidique:

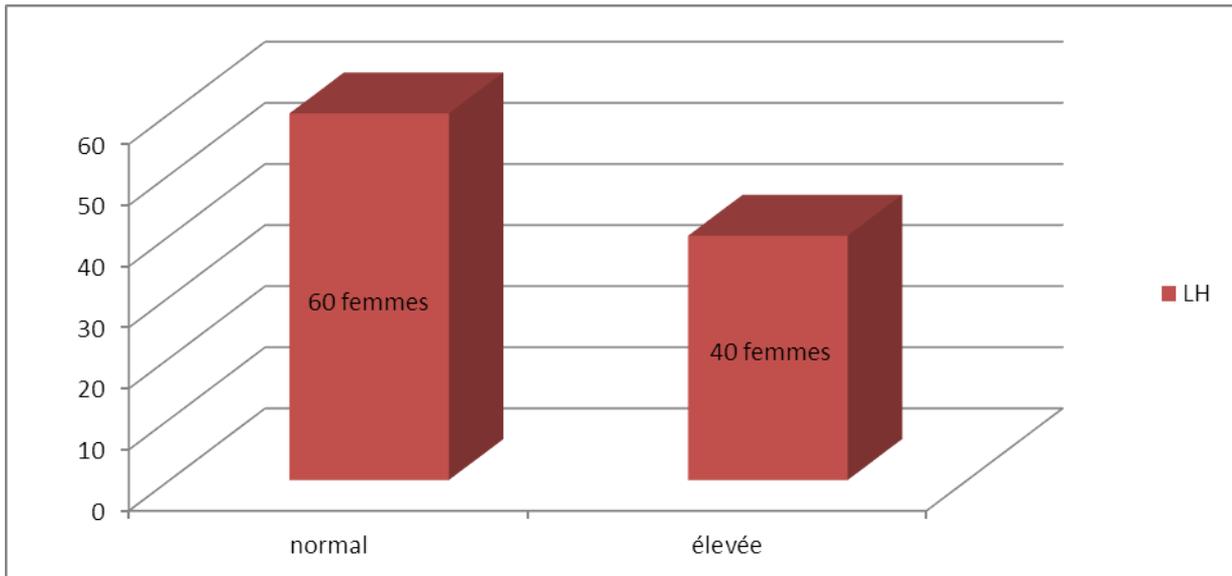
Le cholestérol a été élevé chez 05 patientes.

VIII.4. Bilan hormonal:

VIII.4.1. Hormone folliculostimulante (FSH) :

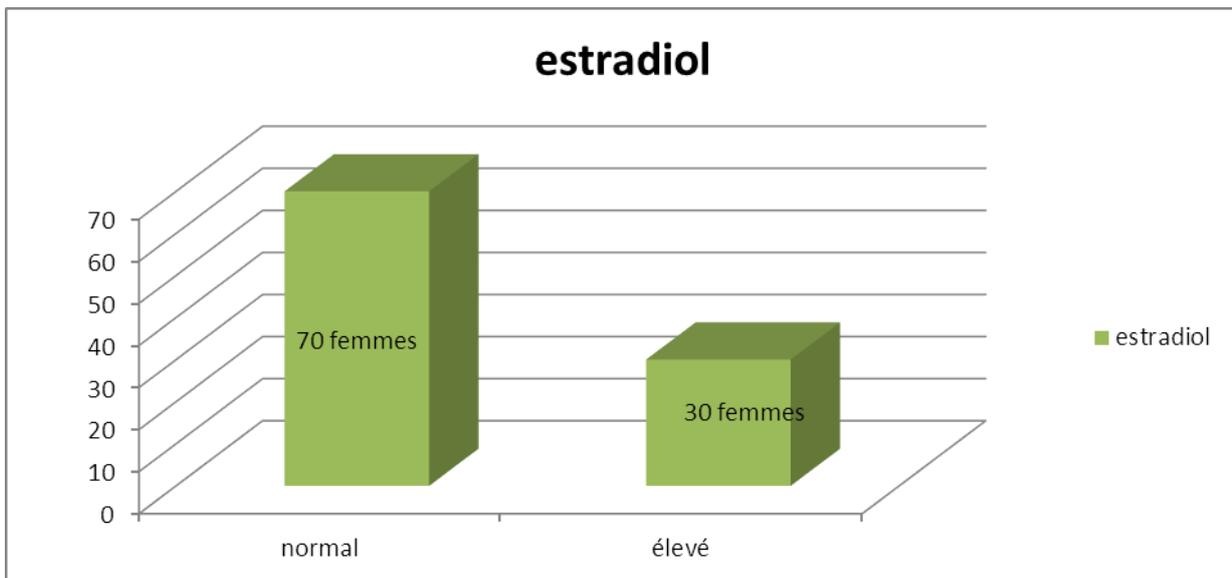
Le Taux de FSH était normal chez toutes les patientes.

VIII.4.2. Hormone lutéinisante (LH) :

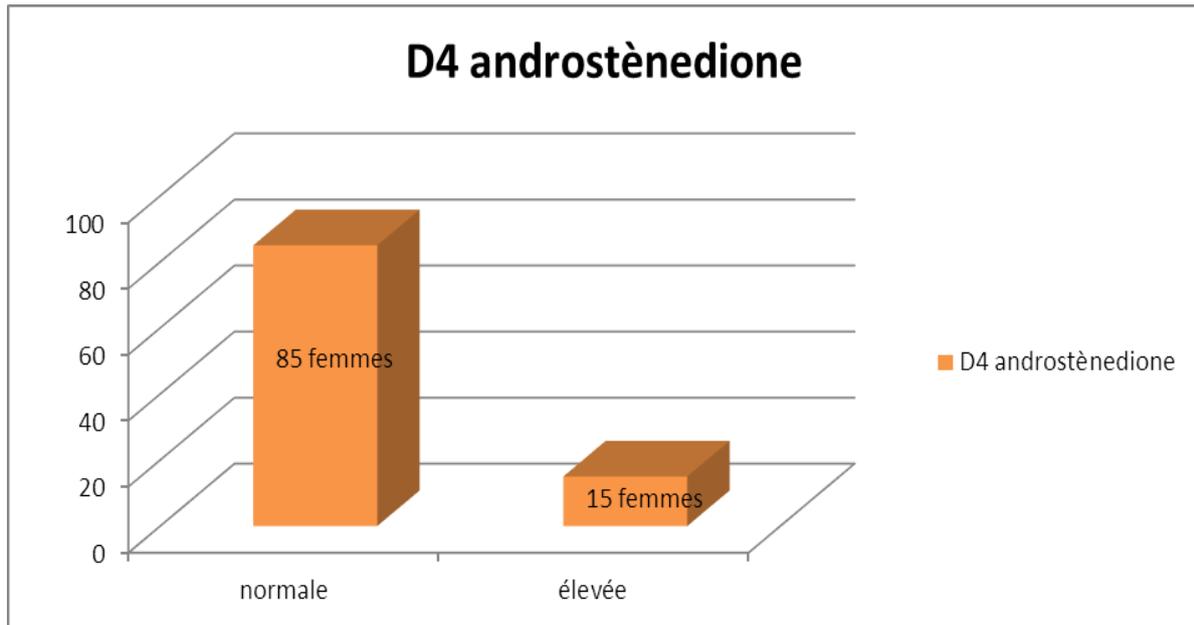
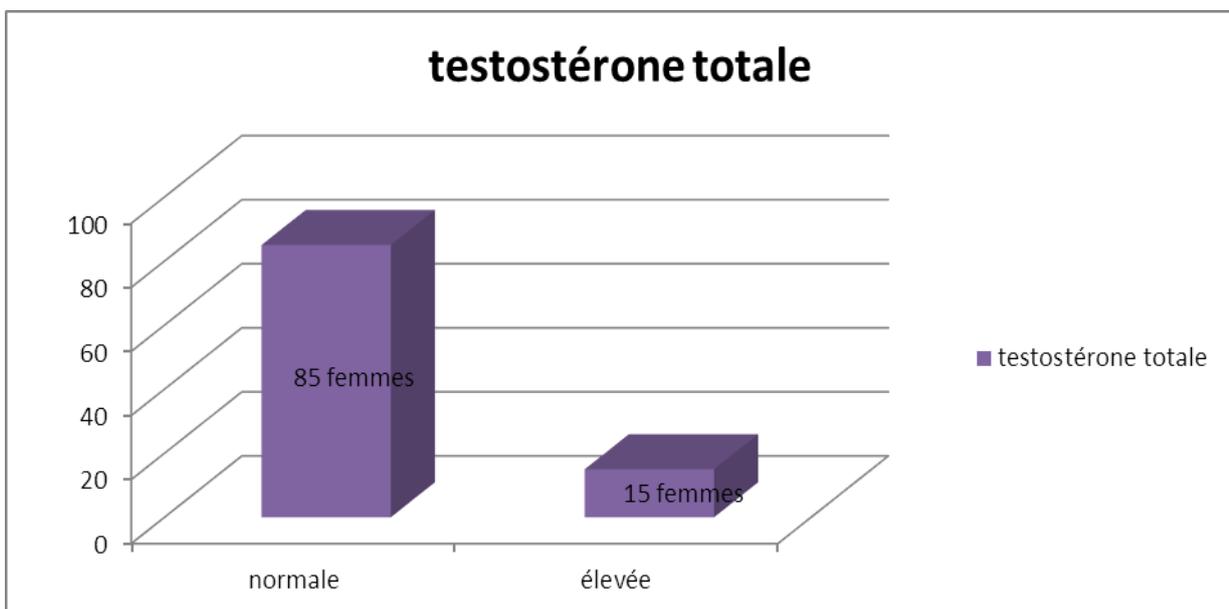


Graphique 20: LH

VIII.4.3. ESTRADIOL :



Graphique 21: Estradiol

VIII.4.4. : D4 androstènedione :**Graphique 22: D4 androstènedione****VIII.4.5. testostérone totale :****Graphique 23: testostérone totale**

VIII.4.6. 17 OH progestérone :

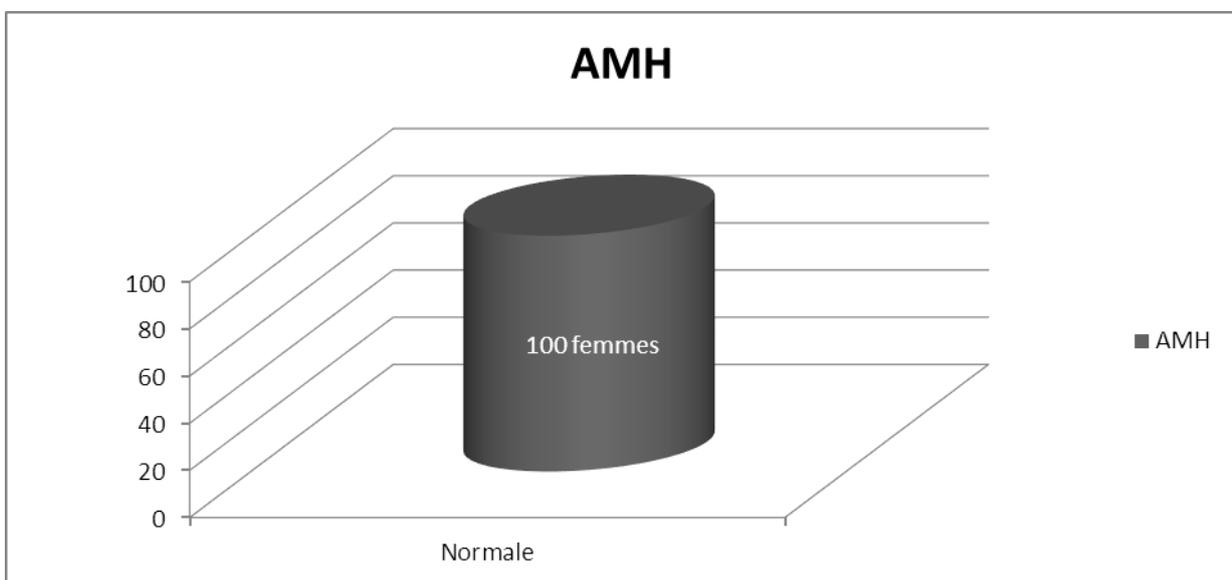
70 patientes présentaient un taux de 17 OH progestérone élevée.

VIII.4.7. Cortisolémie:

Toutes les patientes avaient un taux de cortisolémie normal.

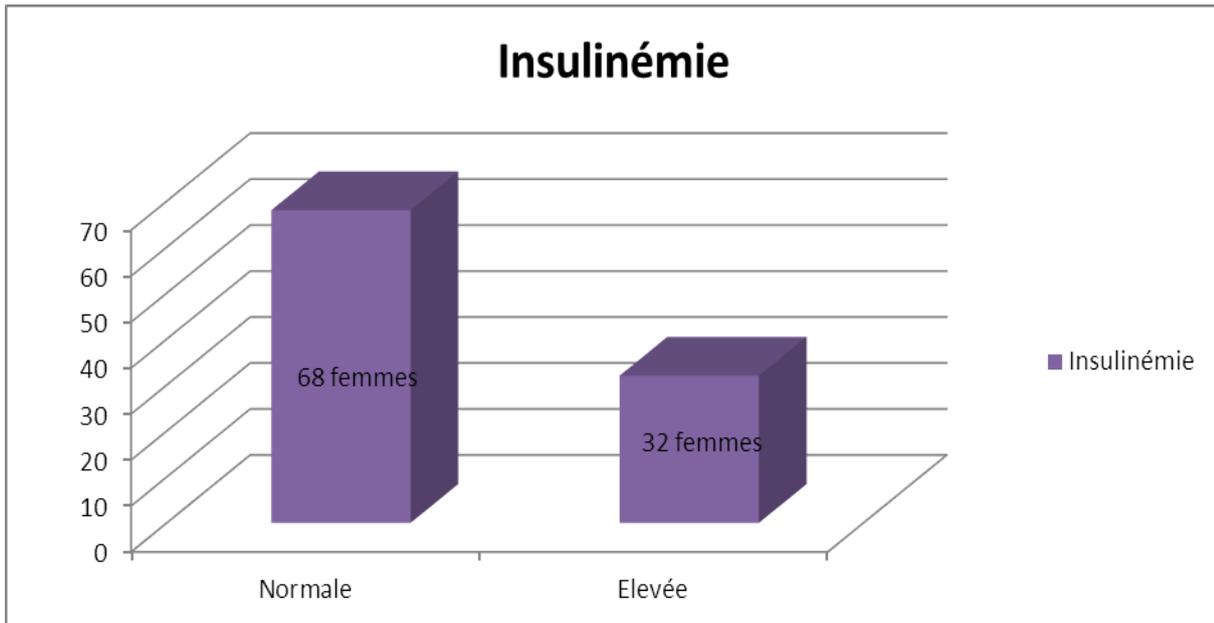
VIII.4.8. Prolactine:

Toutes les patientes avaient un taux de prolactine normal.

VIII.4.9. Hormone antimüllérienne (AMH) :

Graphique 24: AMH

VIII.4.10. Insulinémie :

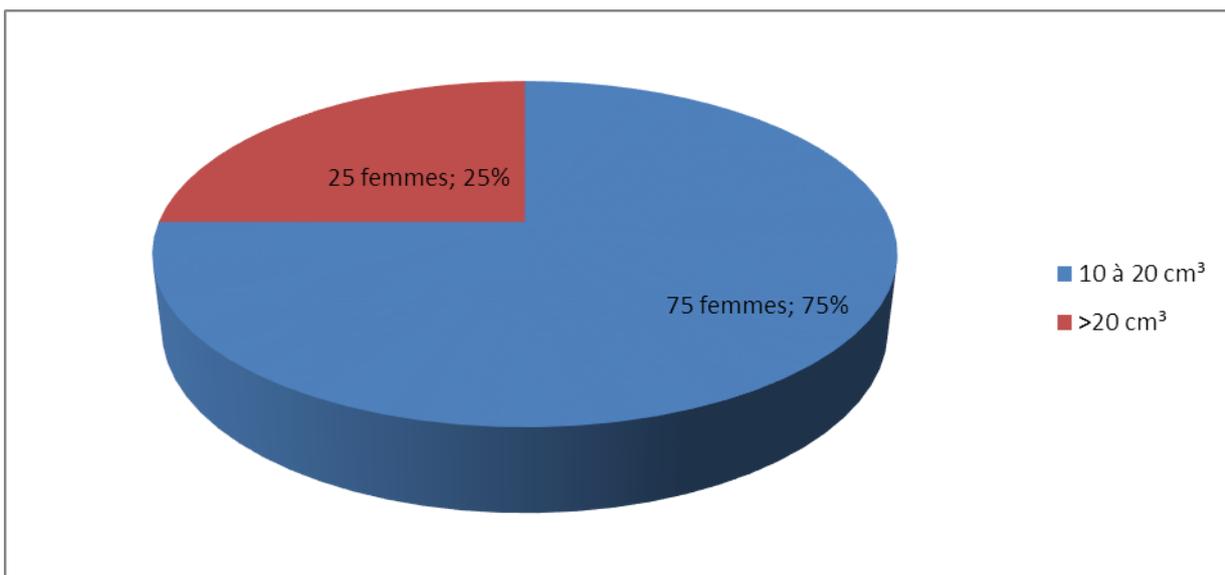


Graphique 25: Insulinémie

IX. Examens radiologiques :

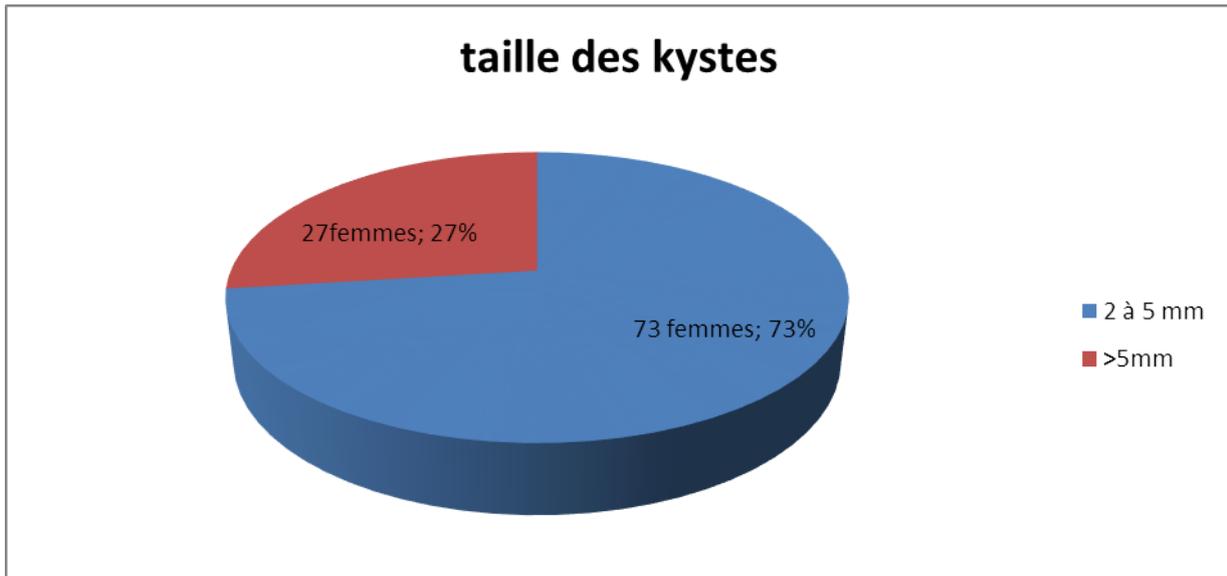
IX.1. Échographie pelvienne :

IX.1.1. Volume des ovaires :



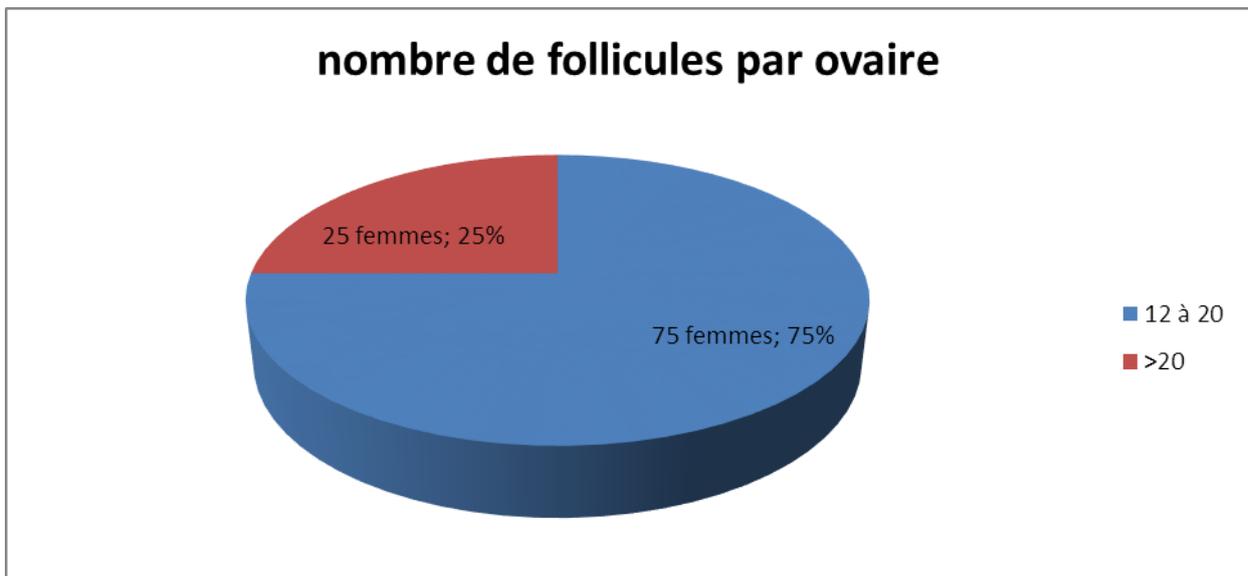
Graphique 26: Volume des ovaires

IX.1.2. Taille des kystes :



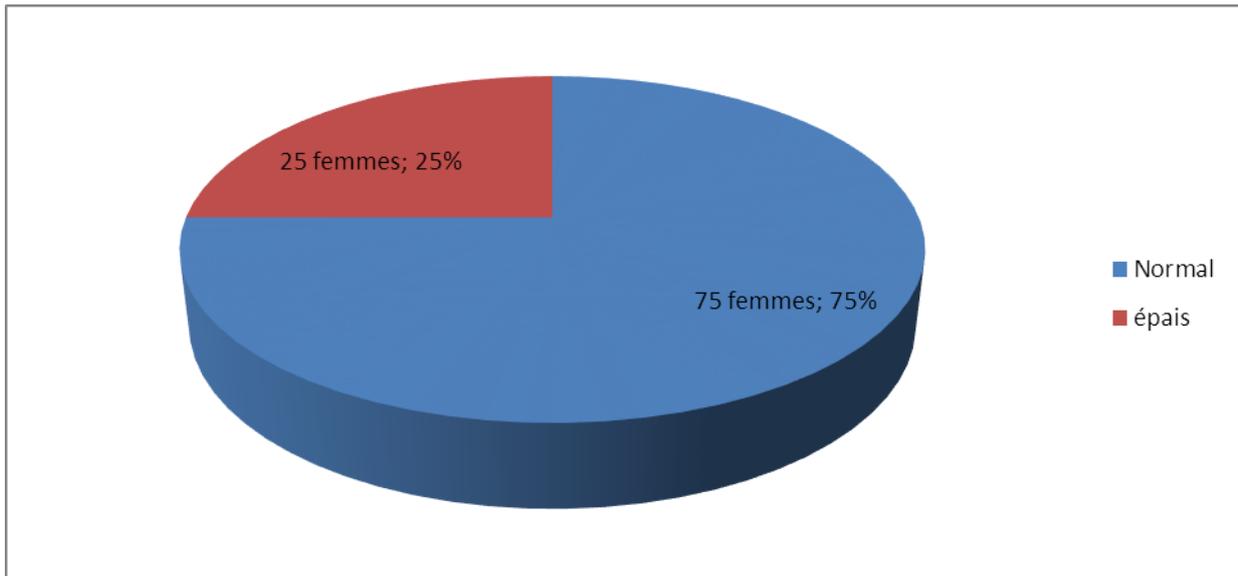
Graphique 27: Taille des kystes

IX.1.3. Nombre de follicules par ovaire :



Graphique 28: Nombre de follicules par ovaire

IX.1.4. Caractéristiques du stroma :



Graphique 29: Caractéristiques du stroma

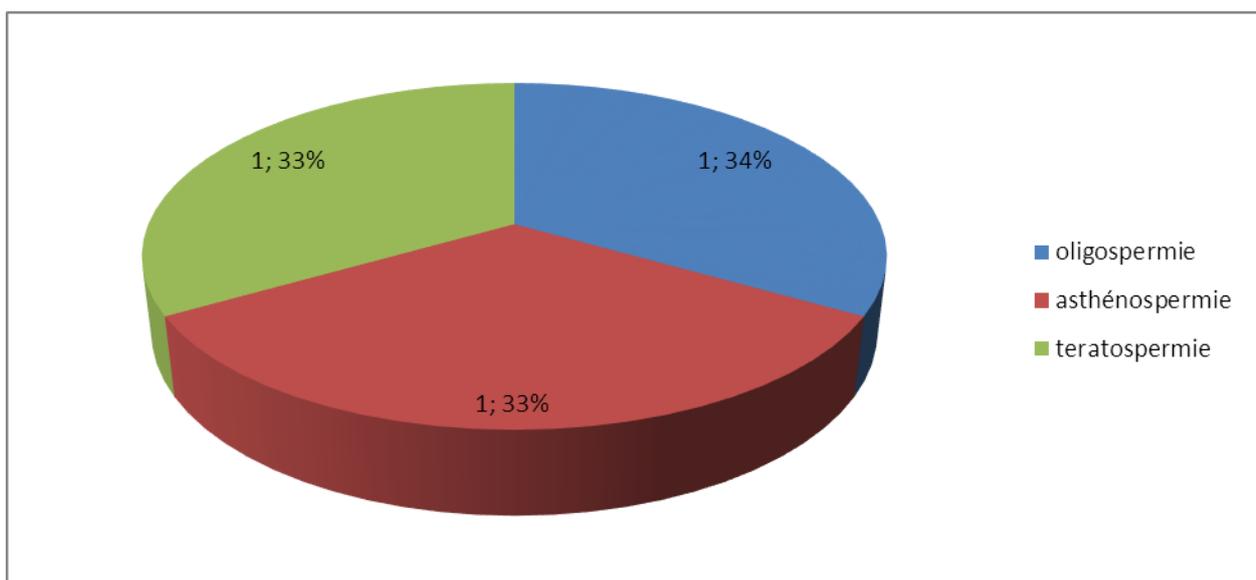
IX.2. HSG :

Trompes perméables chez les 100 patientes sans anomalie utérine.

***Critère d'exclusion de l'étude trop bouchée.

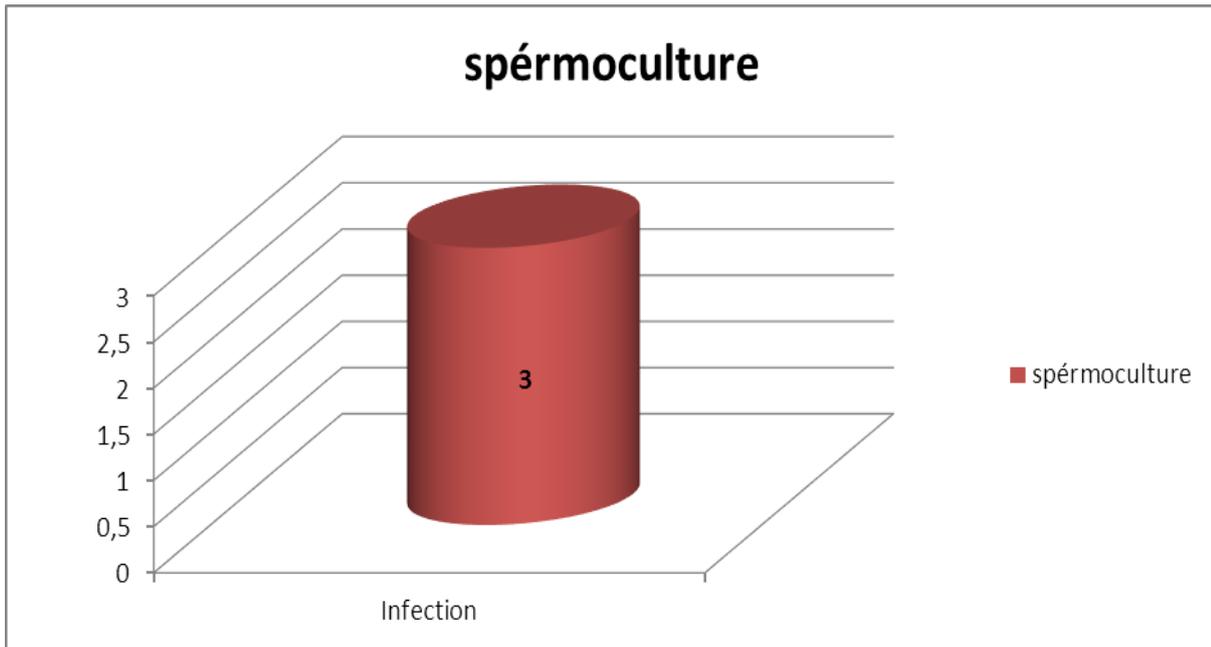
IX.3.Spermogramme :

IX.3.1.Spermogramme :



Graphique 30: Spermogramme

IX.3.2.Spérmoculture :



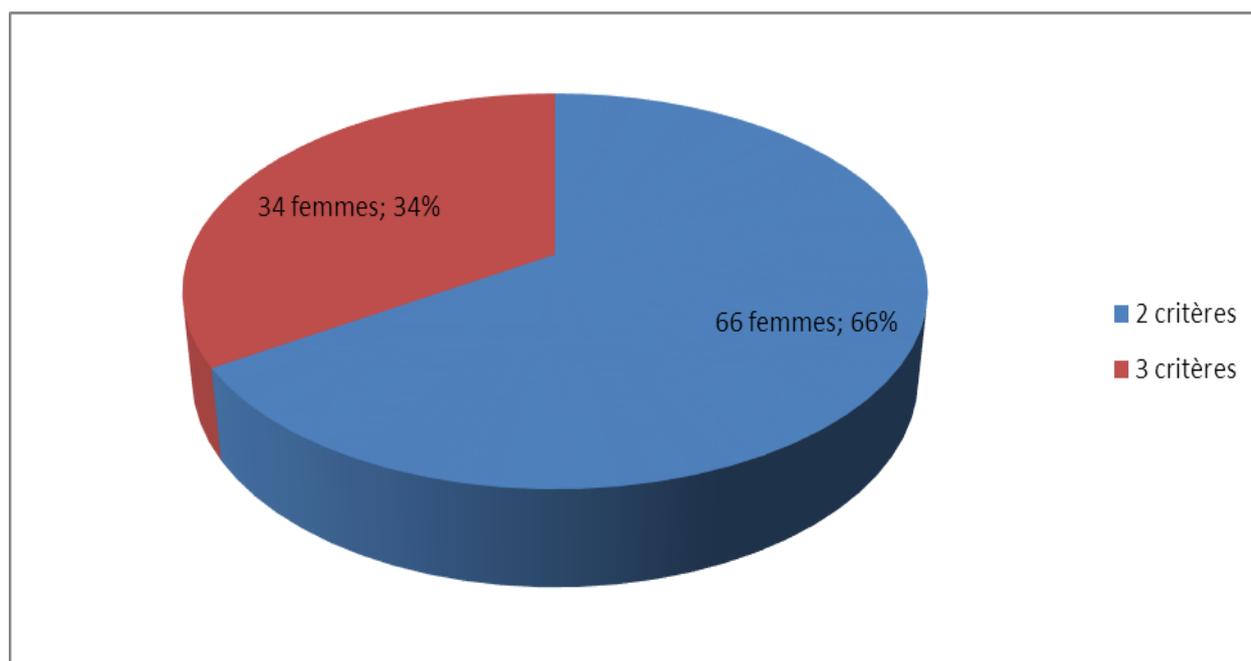
Graphique 31 : Spérmoculture

X.Bilan cardiovasculaire :

Toutes les patientes avaient un bilan cardiovasculaire normal.

XI. Diagnostic positif :

- ❖ 66/100 patientes ont été diagnostiquées selon 2 critères :
 - Hyperandrogénie clinique
 - Dysovulation
- ❖ 34/100 patientes ont été diagnostiquées selon 3 critères :
 - Hyperandrogénie biologique
 - Anovulation
 - Présence d'ovaires polykystiques à l'échographie



Graphique 32: Diagnostic positif

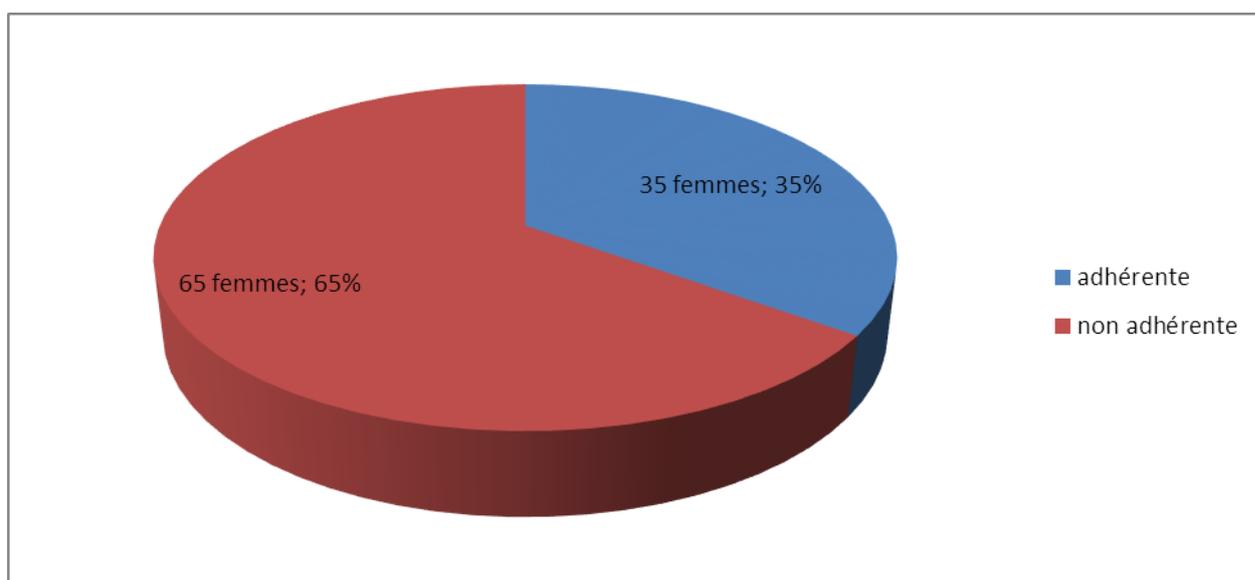
XII. Modalités du traitement :

Sur les 100 patientes, 75 d'entre elles avaient les modalités de traitement en présence du désir de grossesse, tandis que les 25 autres patientes c'était en dehors de la grossesse.

XII.1. Mesures hygiéno-diététique :

XII.1.1. Régime diététique :

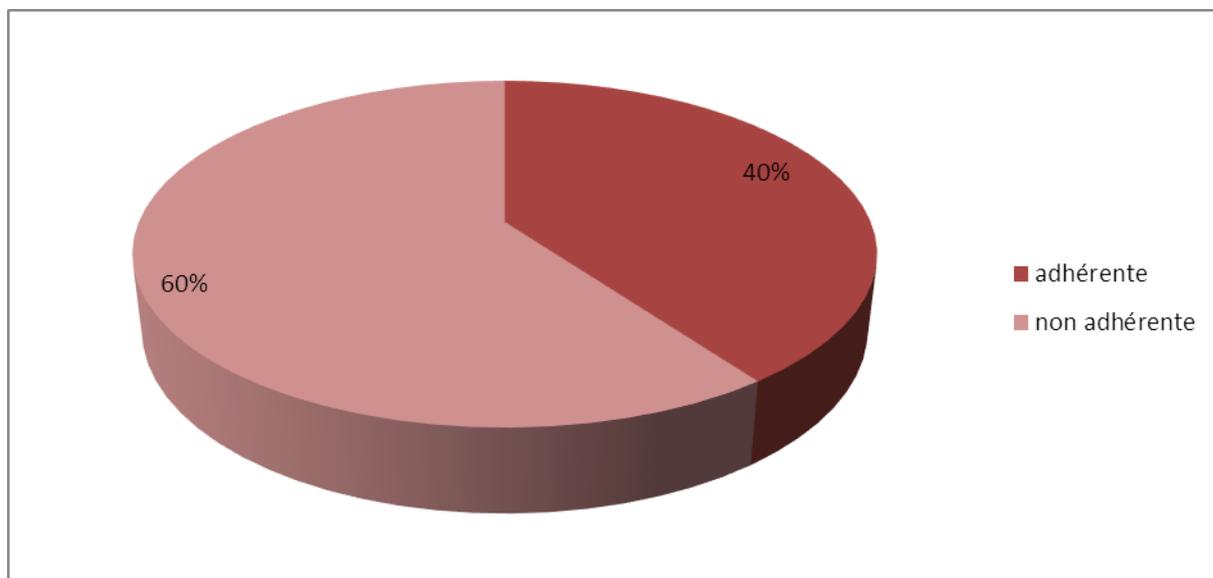
35 patientes étaient adhérentes au régime diététique, tandis que 65 patientes étaient non adhérentes.



Graphique 33: Régime diététique

XII.1.2. Sport

Sur les 100 patientes 40 patientes étaient adhérentes au sport contre 60 patientes non adhérentes.



Graphique 34: Sport

XII.1.3. Acétate de cyprotérone :

50 patientes ont été mises sous Acétate de Cyprotérone.

XII.1.4. Traitement cosmétique :

- Crème épilatoire : 32 Patientes
- Electrolyse : 06 patientes

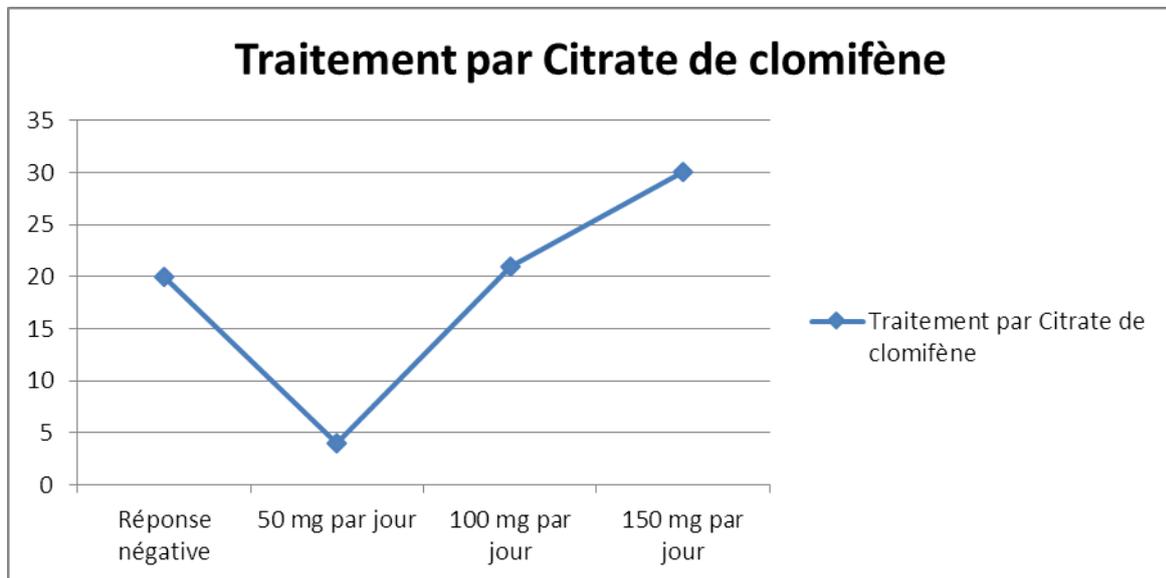
XII.1.5. Œstroprogestatifs:

Un traitement a été prescrit pour 50 patientes, en dehors des cycles induits.

XII.2. Traitement médical (induction d'ovulation) :

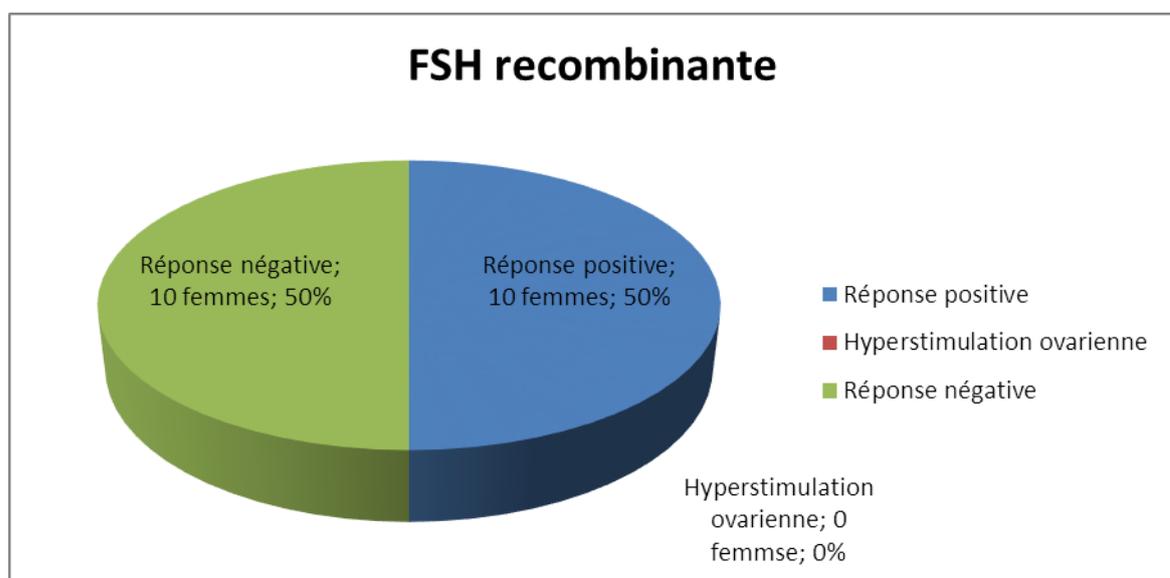
XII.2.1. Citrate de clomifène :

La courbe ci-dessous montre l'évolution du traitement par (CC) sur 75 patientes.



Graphique 35: Traitement par Citrate de clomifène (CC)

XII.2.2. FSH recombinante:



Graphique 36: FSH recombinante

XII.2.3. Monitoring :

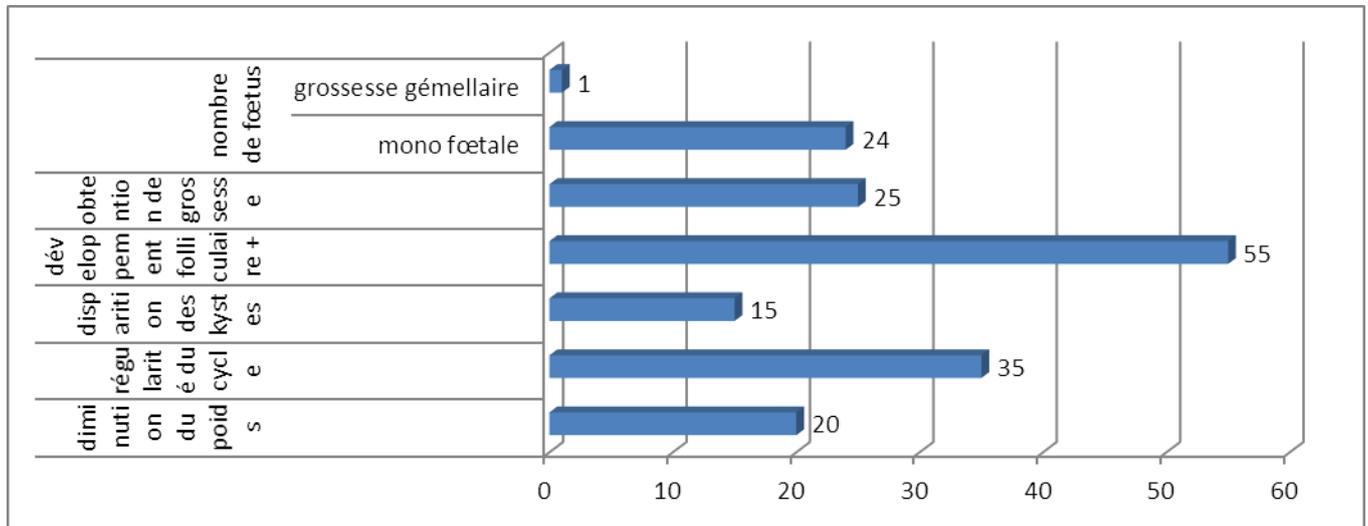
Un monitoring échographique et biologique a été utilisé pour toutes les patientes.

XII.3. Traitement des époux :

3 partenaires ont reçu un traitement antibiotique en fonction de l'antibiogramme, ainsi que Proviron + arginine pendant 3 mois, avec une réponse favorable.

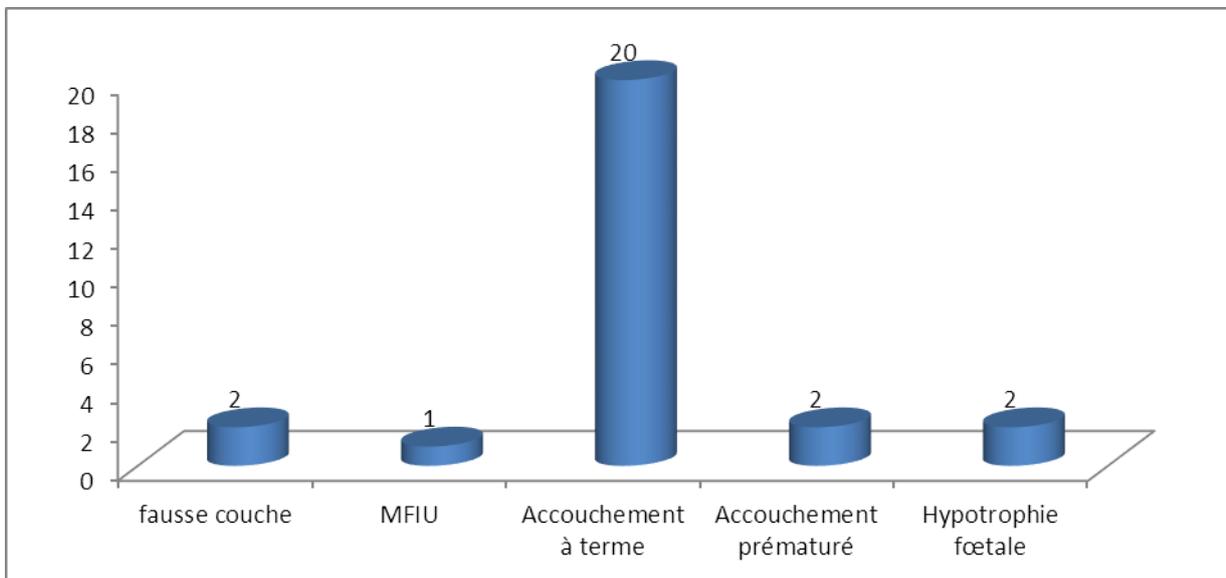
XII.4. Evolution des OPK sous traitement médical et diététique recule de deux ans :

- Diminution du poids : On a constaté une diminution du poids chez 20 patientes sur 100 patientes.
- Régularité du cycle : 35 patientes
- Disparition des kystes : 15 patientes
- Développement folliculaire positif 55 patientes
- Obtention de grossesse 25 patientes
- Nombre de fœtus :
 - Monofoetale : 24 patientes
 - Grossesse gémellaire : 01 patiente



Graphique 37: Evolution

XII.4.1. Issue de la grossesse :



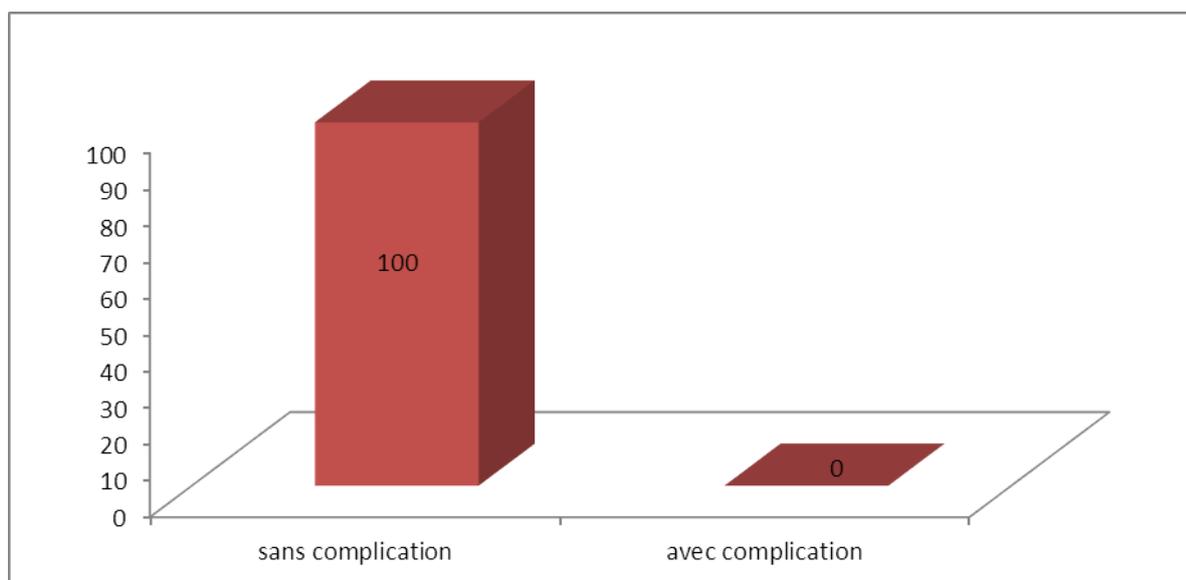
Graphique 38 : Issue de la grossesse

XII.5. Traitement chirurgical :

XII.5.1. Drilling ovarien par voie laparoscopique :

Le Drilling ovarien a été réalisé chez 10 patientes :

Les 10 patientes ont été sans complications.

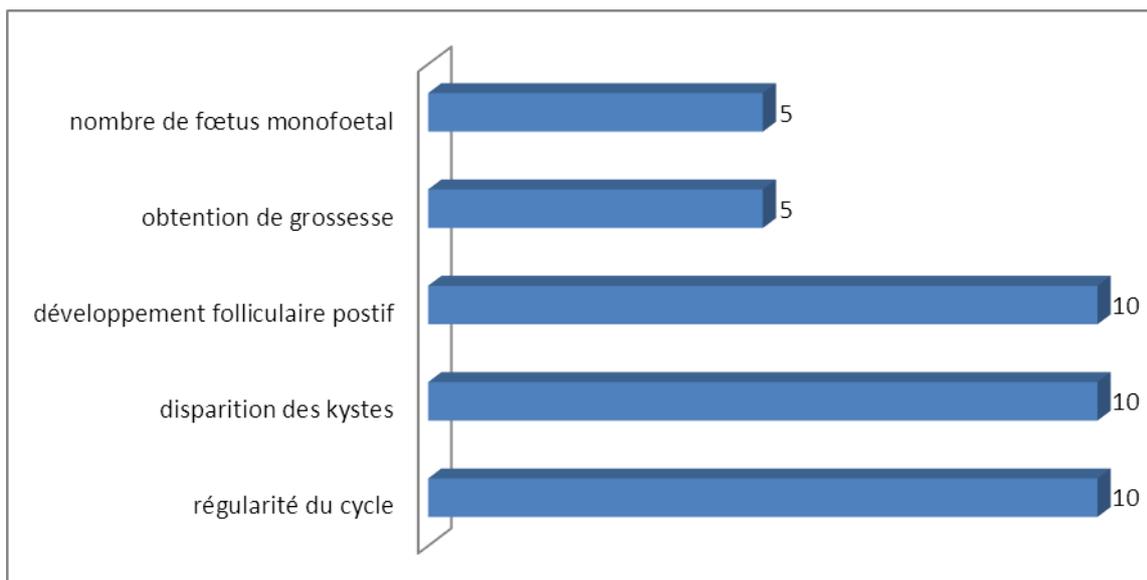


Graphique 39 : Drilling ovarien

XII.5.2. Evolution des OPK sous diététique et traitement chirurgical recule de

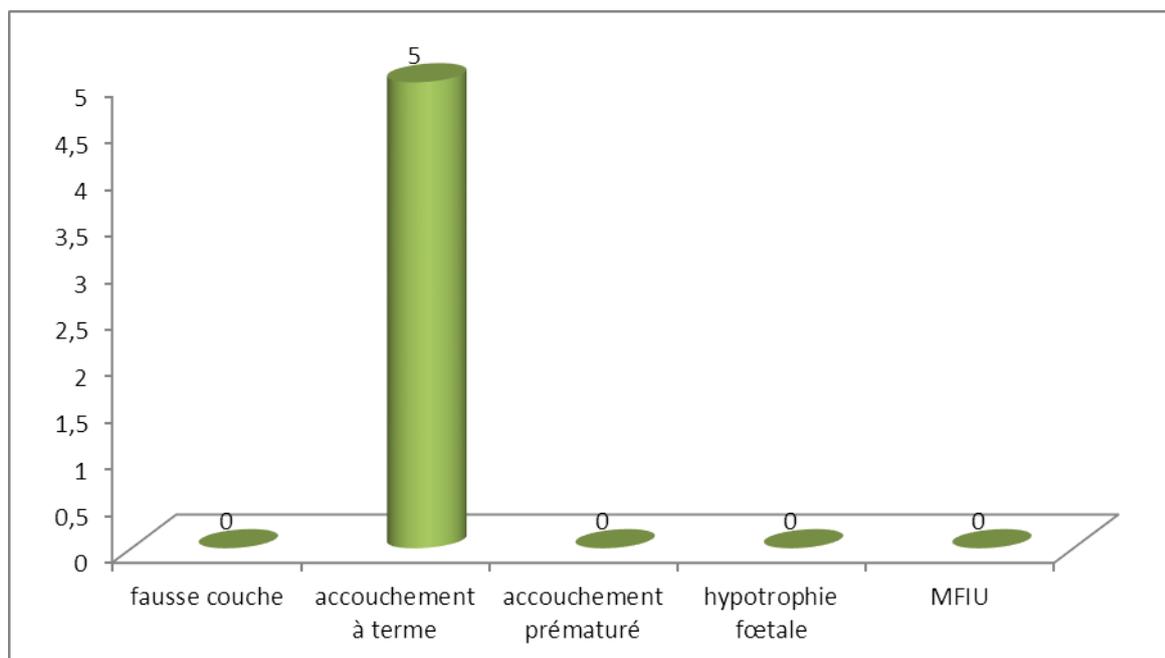
deux ans :

- Régularité du cycle : 10 patientes
- Disparition des kystes : 12 patientes
- Développement folliculaire positif : 10 patientes
- Obtention de grossesse : 05 patientes
- Nombre de fœtus monofoetal : 05 patientes



Graphique 40: Evolution du traitement chirurgical

XII.5.3. Issue de la grossesse :



Graphique 40 : Issu de la grossesse

DISCUSSION

I. L'âge :

L'âge moyen d'apparition dans une étude faite à Mbuji-Mayi, RD du Congo sur 300 patientes est de 24 ans, ce qui reste relativement proche par rapport à notre série qui est 23 ans.

Tableau 2 : L'âge moyen des patientes avec OPK

Pays	Extrême d'âge	Moyenne d'âge
Congo 2010	15-44	24
Fes 2017	15-43	24
Notre étude	17-40	23

II. Motif de consultation :

Dans une étude rétrospective faite à Fes sur 7 ans incluant 63 cas de SOPK, les motifs de consultation était par ordre de fréquence : l'hirsutisme (74 %), des spanioménorrhées (33 %), l'infertilité (15 %), l'aménorrhée secondaire (14,2 %), exceptionnellement l'aménorrhée primaire (1,58 %).

Nos résultats ne semblent pas concorder avec cette étude, dans le sens où la spanioménorrhée représente 45% des motifs de consultation, tandis que l'infertilité primaire est de (28%), l'infertilité secondaire (14%), l'aménorrhée secondaire (8%), oligoménorrhée (4%), hirsutisme (1%).

L'infertilité secondaire, l'oligoménorrhée, la spanioménorrhée, la dysménorrhée, l'obésité, n'ont pas été reporté dans l'étude de Fes 2017.

Tableau3 : présentation en pourcentage des motifs de consultation

	FES 2017	NOTRE ETUDE
Infertilité primaire	15%	28%
Infertilité secondaire	---	14%
Aménorrhée primaire	1,58%	0%
Aménorrhée secondaire	14,2%	8%
Oligoménorrhée	---	4%
Spanioménorrhée	---	45%
Dysménorrhée	---	0%
Hirsutisme	74%	1%
Obésité	---	0%

III. Syndrome métabolique :

Sur une étude rétrospective réalisée par le service d'endocrinologie du CHU Farhat Hached, à Sousse en Tunisie, portant sur 57 patientes. Il s'est avéré que L'indice de masse corporelle moyen était de 27,52 %. Dix-sept patientes avaient un surpoids et sept avaient une obésité. Le tour de taille moyen était de $94,5 \pm 2,35$ cm. La tension artérielle systolique moyenne était de $138 \pm 0,95$ mmHg et la diastolique moyenne était de $85 \pm 1,2$ mmHg. À la biologie, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale a révélé un prédiabète chez 42,10 % des patientes. Le taux moyen d'HDL-cholestérol était de $0,39 \pm 0,12$ g/L et le taux moyen des triglycérides était de $1,78 \pm 0,73$ g/L. Les critères du syndrome métabolique (SM) étaient réunis chez 49,12 % des patientes.

Dans les études comparées, y compris la nôtre, l'hyperandrogénémie chez les femmes atteintes de SOPK est un puissant prédicteur de la résistance à l'insuline et est accompagnée d'une prévalence accrue du syndrome métabolique même en l'absence de troubles ovulatoires. Ce qui rejoint la littérature.

L'hypertension artérielle présente à Sousse, était absente à Fes.

IV. PRISE EN CHARGE :

La prise en charge des patientes dépend d'une globalité des paramètres notamment l'âge de la consultation, les signes cliniques, le désir de grossesse, et la demande de la patiente.

IV.1. Traitement de l'hirsutisme, de l'acné et de l'alopecie :

IV.1.1. La contraception orale :

En présence d'hyperandrogénie modérée et surtout en cas d'acné, en l'absence de contre-indications et, en particulier, de facteurs de risque personnels et familiaux de thrombose artérielle ou veineuse, une pilule estroprogestative peut être proposée, parfois en association à un traitement antiandrogénique. En effet, par leur action antigonadotrope, les estroprogestatifs freinent la sécrétion des androgènes ovariens dépendante de la LH. [71]

. L'étude de la Cochrane en 2012 a bien démontré une efficacité importante des estroprogestatifs contenant de l'éthinyl-estradiol sur l'acné mais il est difficile de mettre en évidence une association estroprogestative plus efficace qu'une autre au vu du nombre limité d'études comparatives valables. [72]

IV.1.2. Les anti-androgènes :

Ces traitements diminuent l'action des androgènes sur les follicules pilosébacés par différents mécanismes et ne doivent en aucun cas être prescrit sauf en présence d'une contraception efficace du fait de leur foetotoxicité :

- l'acétate de cyprotérone (AndrocurW) c'est le plus efficace, Il s'agit d'un progestatif de synthèse au très fort pouvoir antigonadotrope et anti-androgène. Son effet est double. D'une part, il possède une action centrale en freinant la sécrétion de la FSH et de la LH, bloquant ainsi les fonctions endocrine et exocrine ovariennes. D'autre part, au niveau périphérique, il empêche la liaison de la DHT à son récepteur et freine l'action des enzymes surrénaliennes impliquées dans la stéroïdogénèse. Il a pour indication, dans son AMM, l'hirsutisme sévère de la femme.
- La Spironolactone se lie de manière compétitive en exerçant un effet antagoniste au niveau des récepteurs minéralocorticoïdes mais aussi des récepteurs à la progestérone et aux androgènes. Son action anti-androgène passe également par une inhibition de la biosynthèse de la testostérone.
- La Finastéride est un inhibiteur de la 5 α -réductase de type 2 qui empêche donc la conversion périphérique de la testostérone en DHT. Il a l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires mais est très tératogène (risque de féminisation d'un fœtus masculin), d'où la nécessité d'une contraception efficace associée, et semble moins actif que les anti-androgènes. Il n'est donc quasiment jamais prescrit chez la femme avec hyperandrogénie.
- La Flutamide , antagoniste compétitif non stéroïdien des androgènes au niveau de leur récepteur. Son utilisation est également limitée en raison de son hépatotoxicité. [73]

- Ils ont montré une réduction de l'hirsutisme avec une efficacité équivalente, et doivent être prolongés au moins 6 mois. [74,75]

IV.1.3. traitement cosmétique :

Il est dans tous les cas nécessaire d'accompagner ces traitements anti-androgènes de mesures cosmétiques à type de décoloration ou d'épilation. En effet, les anti-androgènes ne permettent qu'une repousse plus lente et moins dense des poils mais pas la chute des poils existants. L'épilation au laser, réalisée par des médecins spécialisés, permet l'élimination définitive du follicule pileux mais son prix en limite encore l'utilisation. Une prise en charge peut parfois être possible dans des cas d'hirsutisme très invalidants, résistant aux traitements classiques. Le rasage doit absolument être évité. [76]

IV.2. Traitement visant l'insurésistance induite par le sopk :

IV.2. 1. Régime diététique et activité physique :

VI.2.1.1.Régime diététique :

- l'obésité réduit les chances de conception (anovulation, fausses couches précoces et tardives) et l'efficacité des traitements inducteurs de l'ovulation;
- la réduction pondérale, grâce à une restriction calorique, un exercice régulier, est un préalable à tout traitement. Ces mesures permettent une amélioration de l'ovulation spontanée et une plus grande efficacité des traitements inducteurs ;
- les mesures hygiéno-diététiques doivent impérativement précéder le traitement de l'anovulation mais doivent être révisées en cas de grossesse car leurs conséquences sur son déroulement ne sont pas connues ;

- une réduction de 5 % du poids initial permet d'améliorer les chances de grossesses spontanée ou induite. [77]

VI.2.1.2. Activité physique :

Erlichman et al [78] et Ruiz et al [79] ont montré qu'il existe un rapport évident entre l'activité physique intense et la stabilité pondérale et que, pour perdre le poids il faut exercer une activité physique intense [79, 78, 80]. De leur côté, Ekelund et coll. ont montré que des personnes pratiquant les activités physiques modérées de plus de 40 minutes par jour ont moins des tissus adipeux [81]. D'autres études indiquent que pour éviter de prendre le poids, il faut pratiquer une activité physique modérée c'est-à-dire rester debout ou marcher comme le font les femmes au foyer, les vendeurs, les serveurs de restaurant, les mécaniciens ou les commerçants. L'organisation mondiale de la santé recommande de pratiquer 30 minutes d'activité physique modérée presque tous les jours de la semaine pour un bon état de santé [82].

Dans notre étude la perte de poids était significative par rapport aux patientes qui ont adhéré au sport et au régime alimentaire.

VI.2.2. Metformine :

La molécule insulino-sensibilisante la plus étudiée à l'heure actuelle est la metformine. Il s'agit d'un biguanide, anti-hyperglycémiant oral, habituellement prescrit dans le diabète de type 2 du sujet obèse. C'est un agent à proprement parler « insulino-sensibilisant » car il entraîne, chez les patients diabétiques, une diminution de la concentration plasmatique de glucose consécutive à une diminution de la glycolyse hépatique et, à un moindre degré, à une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose et à une diminution de l'oxydation des acides gras. Il est important de noter que l'utilisation de la metformine, qu'elle soit

associée ou non à un régime, induit habituellement une perte pondérale, qui est, en elle-même, responsable d'une diminution de l'insulino-résistance. [83]

Plusieurs études signalent une réduction de l'hyperandrogénie chez les patients traités par metformine. [84,85]

En ce qui concerne les résultats vis-à-vis son utilisation, la metformine est moins performante que le citrate de clomifène en terme d'ovulation et de grossesse d'après une étude menée par Legro. [86]

Certains auteurs jugent qu'une association de la metformine et du CC est plus efficace [87, 88,89] tandis que d'autre affirment qu'il n'y a pas de différence significative.[90]

Dans notre série, chez 10 patientes obèses pour lesquelles la metformine a été prescrite en adjuvant au citrate de clomifène, on remarque tout à fait une amélioration de l'ovulation.

IV.3. Traitement du syndrome métabolique :

En dehors des mesures hygiéno-diététiques, des traitements spécifiques du syndrome métabolique peuvent être proposés. – En cas de diabète, et pour certains d'intolérance au glucose, des traitements par insulinosensibilisateurs seront prescrits. Le traitement le plus évalué est la metformine. Chez les femmes diabétiques, l'objectif est d'obtenir une hémoglobine glyquée inférieure à 6,5 %. En cas de déséquilibre de diabète malgré des doses maximales, un autre insulinosensibilisateur de la classe des glitazones pourra être associé (pioglitazone, rosiglitazone). – La dyslipidémie sera à prendre en charge par des statines en cas d'élévation prépondérante du LDL-cholestérol, par des fibrates en cas d'hypertriglycéridémie. – La tension artérielle pourra être contrôlée par différentes classes thérapeutiques (inhibiteur calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion,

diurétique...)). – Enfin, dans le cadre d'une prise en charge globale, il faudra précisément évaluer la qualité de vie des patientes et éventuellement proposer un soutien psychologique. En effet, les indices de qualité de vie seraient altérés et le taux de dépression plus élevé que dans la population générale [91]

IV.4. Traitement de la fertilité :

IV.4.1. Traitement médical :

IV.4.1.1. Le citrate de clomifène (CC) :

- le CC demeure le traitement de première intention pour l'induction d'ovulation chez la plupart des femmes dont l'anovulation est en rapport avec un SOPK. La sélection des patientes doit tenir compte du poids, de l'âge de la femme et d'éventuels facteurs d'infertilité associés ;
- la dose initiale recommandée est de 50 mg/j pendant cinq jours et la dose maximale quotidienne de 150 mg ;
- le monitoring échographique et la mesure de progestérone plasmatique en phase lutéale sont optionnels. La vérification échographique du nombre de follicules dominants à j10-12 est recommandée pour prévenir le risque de grossesse multiple ;
- les données issues d'essais cliniques impliquant un grand nombre de sujets indiquent un taux de grossesse satisfaisant évalué à 22 % par cycle chez les femmes dont l'ovulation est obtenue après CC ;
- des études complémentaires sont nécessaires pour démontrer l'efficacité et l'innocuité des traitements par inhibiteurs de l'aromatase ; [92]
- La résistance totale au citrate de clomifène dans notre série était de 20% ce qui est légèrement bas avec les données de la littérature car dans la série de

Homburg le taux était de 27% [93], dans la série d'Eijkemans 25% [94] et dans la série de Ghobadi 35 % [95].

- Le taux de sensibilité au CC (4% pour 50mg, 21% pour 100mg et 30% pour 150mg) corrélient par rapport à ceux de la série de Rostami-Hodjegan [96].

IV.4.1.2. FSH-recombinante :

L'induction d'ovulation par gonadotrophines ou stimulation ovarienne simple, c'est-à-dire non suivie d'un acte de fécondation in vitro (FIV), est une thérapeutique fréquemment proposée consultant pour infertilité. En effet, elle peut être mise en œuvre soit pour corriger un trouble de l'ovulation, le plus souvent en seconde intention après échec d'un traitement par citrate de clomifène, soit pour améliorer la fertilité de femmes présentant spontanément des cycles ovulatoires dont l'infertilité est liée à une cause masculine ou semble inexplicée. [97]

Parfois, une stimulation ovarienne laborieuse aboutit à une annulation du cycle par défaut de croissance folliculaire mais il arrive aussi qu'avec les mêmes doses, une stimulation polyfolliculaire (explosive) impose elle aussi l'annulation pour risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) et de grossesse multiple. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est d'ailleurs ce que le médecin de la reproduction redoute le plus lorsque l'échec des précédents traitements ou l'association avec une infertilité masculine lui imposent une stimulation ovarienne sur un SOPK. L'utilisation des gonadotrophines s'accompagne d'un risque sept fois plus élevé de cette complication potentiellement grave et purement iatrogène [98]. D'où la nécessité de commencer par de faibles doses de FSH.

Différents protocoles ont été proposés afin de maîtriser l'hyperstimulation :

- protocole faible dose (low-dose) de gonadotrophines et agonistes [99] ;
- protocole double freinage par pilule contraceptive et agoniste avec une stimulation faible dose [100]. Dans ce dernier schéma, malgré un taux élevé de grossesse clinique (46,5 %), huit patientes ont présenté une

hyperstimulation modérée. Ce qui est concordant avec notre série d'études ou on a eu 10 patientes avec une réponse positives, 10 patientes avec une réponse négative, par contre aucune patiente n'a présenté une hyperstimulation ovarienne.

IV.4.1.3. Protocole antagoniste :

À la différence des analogues, les antagonistes permettent une durée de traitement plus courte, avec une diminution du nombre d'ovocytes et une diminution du taux d'hyperstimulation ovarienne (facteur de 3) selon la méta-analyse Cochrane Data Base [101]. Malgré cet intérêt majeur, différentes études ont montré des taux de grossesse évolutive plus bas par rapport aux analogues. Leur intérêt majeur par rapport aux protocoles longs serait indiqué chez les patientes hyperrépondeuses et ils peuvent être associés aux analogues de la GnRH pour déclencher l'ovulation [102] afin de diminuer le risque hyperstimulation ovarienne.

IV.4.1.4. Inhibiteurs de l'aromatase : létrozole-anastrozole- exemestane :

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA), utilisés dans le traitement du cancer du sein, ont pour finalité d'inhiber l'aromatase des androgènes en estrone, et de la testostérone en estradiol par le cytochrome p450. Ils ont l'avantage de ne pas avoir d'effet anti-estrogène sur le col et l'endomètre et de laisser intact le feed-back entre l'estradiol et la FSH. Chez la femme ayant une activité ovarienne, l'inhibition temporaire de la synthèse de l'estradiol induit par rétrocontrôle négatif de la stimulation de l'axe et par conséquent la sécrétion des gonadotrophines. [103]

La propriété stimulante sur les gonadotrophines est en revanche utilisée chez les femmes infertiles pour induire l'ovulation. Les IA ont été testés à la fois chez les femmes OPK et chez les patientes ayant des cycles ovulatoires[104]

Une publication récente de l'équipe de Casper [105] fait une revue de leur utilisation. Les IA, au cours des cycles de stimulation montrent :

- un taux d'ovulation entre 70 et 84 % ;
- un taux de grossesse évolutive entre 20 et 27 % par cycle ;
- le taux de grossesse serait supérieur dans le groupe létrozole par rapport au groupe traité par anastrozole ;
- la comparaison létrozole versus clomifène est en faveur du premier en raison du taux de grossesse évolutive ;
- l'association létrozole et FSH diminue le nombre d'unités nécessaires ; en revanche, il n'existe pas de différence dans le taux de grossesse.

IV.4.2.Traitement chirurgical :

❖ Drilling ovarien :

Le drilling ovarien correspond à la multiperforation ovarienne à la surface de chaque ovaire en cas de syndrome des ovaires polykystiques (PCO) défini selon les critères de Rotterdam de 2003 [106]. Le concept de destruction partielle de l'ovaire est connu depuis de nombreuses années avec la résection cunéiforme des ovaires qui était réalisée à partir des années 1935 jusqu'aux années 1960. Le drilling par coelioscopie a été décrit par Gjonjaess en 1984 [107]. Le drilling par hydroculdoscopie ou fertiloscopie a été décrit en 1998 et 1999 par Gordts et al. et Watrelot et al. [108,109].

Elle consiste à perforer la coque ovarienne (augmentée d'épaisseur et de consistance en cas de SOPK) avec un faisceau laser, une pointe monopolaire ou bipolaire. [110] figure 5 en immobilisant l'ovaire on pratique 6 à 12 ouvertures de 3 mm de diamètre et de 4 à 5 mm de profondeur, à travers le cortex ovarien. La procédure s'achève par un lavage péritonéal important dans un but de prévenir les adhérences [111]

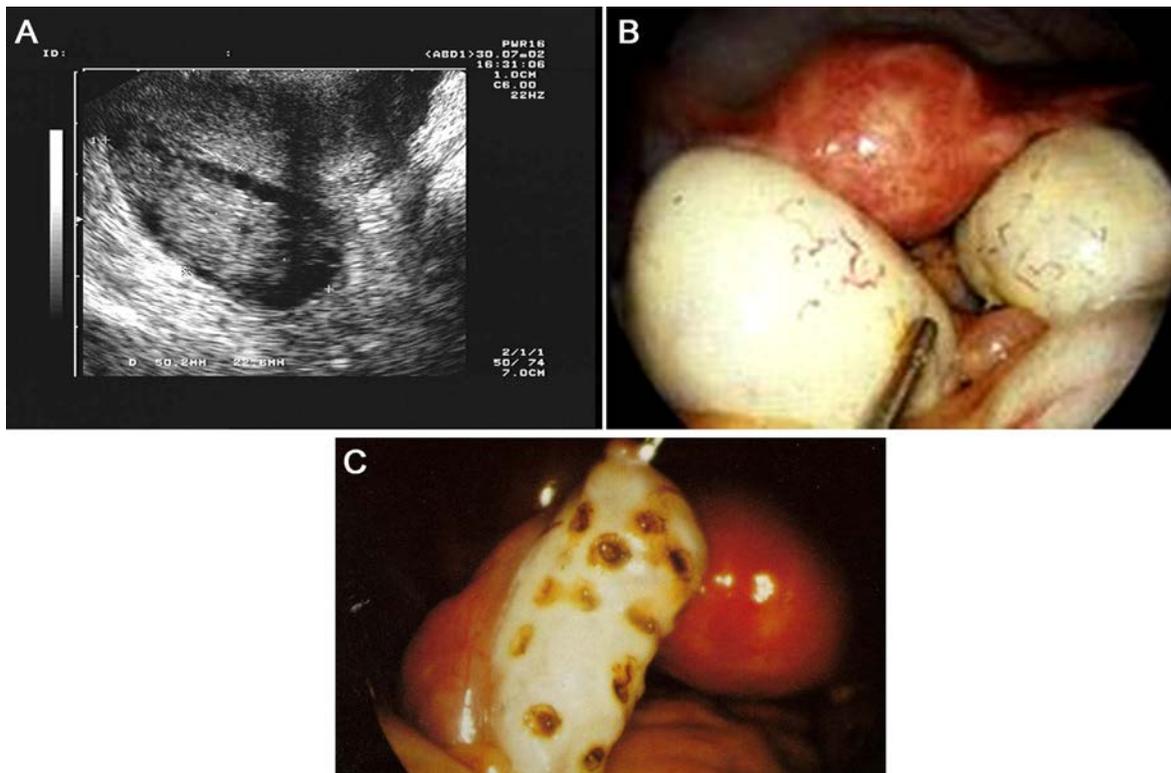


Figure 6 : Syndrome des ovaires polykystiques (photographies de l'auteur). A. En échographie : nombreux follicules de petite taille, répartis en périphérie de l'ovaire, avec un stroma dense. B. En cœlioscopie : aspect augmenté de taille, blancs, lisses, sans stigmate d'ovulation. C. En cœlioscopie, après multiperforation ovarienne. [112]

- **Les facteurs de succès :**

Les facteurs d'échec sont l'obésité ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), l'hyperandrogénie (testostérone $\geq 4,5 \text{ nmol/l}$, androgène libre (FAI) ≥ 15) et une durée d'infertilité supérieure à 3 ans [113]

Le principal facteur pronostique de succès est un taux élevé de LH ($> 10 \text{ UI/l}$). Deux autres études mentionnent comme facteurs pronostiques de succès un âge inférieur à 35 ans, une durée d'infertilité inférieure à 3 ans, l'absence d'obésité ou d'insulinorésistance, un taux de LH élevé ($> 10 \text{ UI/l}$) et l'absence de facteur tubaire ou masculin associé [114,115]

En cas de deuxième drilling (après échec du CC), le taux de succès reste important (67 %) chez les patientes qui ont été initialement répondeuses [116]

- **Avantages du Drilling ovarien :**

Elle permet d'obtenir une amélioration du profil hormonal des patientes persistante à long terme (> 12 mois), une restauration de cycles ovulatoires (qui doivent revenir à une durée 45- 50 jours) et une amélioration de la réponse à la stimulation ovarienne [110].

- **modifications biologiques après le Drilling ovarien :**

Plusieurs études ont été menées montrant qu'il existe dans les six semaines suivant l'intervention une baisse des androgènes (androstènedione et testostérone), de l'amplitude des pulses de LH et de la LH bio-active, une diminution transitoire des taux d'œstradiol et d'œstrone, une diminution de l'AMH, voire même une augmentation secondaire de la FSH. Il n'est pas non plus exclu que l'acte chirurgical, modifiant la vascularisation de l'ovaire induise une modification de la sensibilité aux gonadotrophines[117]

- **Les inconvénients du Drilling :**

- Risque général anesthésique et opératoire.
- Risque adhérentiel post-opératoire : Des études ont proposé un contrôle par coelioscopie dans les suites opératoires mais dont les résultats étaient moins systématiques [118, 119,120].

- Risque d'insuffisance ovarienne ·

Ce risque est rare. Il a surtout été décrit après résection cunéiforme de l'ovaire et peu de cas ont été publiés dans la littérature après drilling coelioscopique.

Aucune prévention n'est à ce jour connue. Cependant, l'utilisation de courant bipolaire en réduisant la diffusion de l'énergie pourrait être le meilleur facteur de protection contre ces complications. De toute façon, le taux élevé de grossesses

observé après traitement chirurgical ne plaide pas pour un rôle délétère des adhérences induites. [121]

- **Les avantages de la fertiloscopie :**

Technique ambulatoire simple et sans danger, la fertiloscopie donne des résultats similaires à la coelioscopie et permet d'éviter les complications liées à l'invasivité. Les difficultés per-opératoires sont l'échec de visualisation des annexes (4 %) et la découverte d'adhérences (1,3 %). On note dans les séries 5 à 10 % de coelioconversions. Du fait de l'utilisation de courants bipolaires, le risque d'adhérences post-opératoires est faible. [122]

- **Résultats :**

Entre 1991 et 1999, à l'hôpital Antoine Béclère à Clamart, le drilling par coelioscopie a été proposé, en présence d'un SOPK, aux patientes oligo-anovulatoires résistant à un traitement inducteur par citrate de clomifène et/ou ayant eu une hyperstimulation ovarienne en réponse à une stimulation par gonadotrophine. Dans une première étude menée chez 74 patientes, 56 patientes (73 %) ont obtenu rapidement une grossesse et 52 accouchements ont eu lieu.

Réalisée à Clamart chez 23 patientes, une première série de drilling par fertiloscopie (exploration mini-invasive par voie vaginale en milieu liquidien), a obtenu des taux de grossesse de 62 %, avec un délai moyen d'obtention d'à peine 3 mois [123]. Des résultats comparables ont été obtenus par deux autres courtes séries [124,125].

Dans notre étude le taux de grossesse après le drilling ovarien était de 50%, 5 patientes sur 10 avec un accouchement à terme ce qui confirme l'efficacité du drilling ovarien qui semble être équivalent aux résultats trouvés dans la littérature.

Au final sur les 10 patientes, 5 ont été enceintes soit 50 % de la série étudiée.

L'évolution de ces 05 grossesses a été :

- 05 accouchements à terme
- aucun accouchement prématuré
- aucune fausse couche
- aucune hypotrophie fœtale
- aucune MFIU

IV.4.3. assistance médicale à la procréation (AMP) :

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ne constitue pas une indication de FIV d'emblée, mais seulement après échec des autres thérapeutiques, sauf exception ou difficulté notable à stimuler l'ovulation sans excès, les risques de grossesse multiples étant mieux maîtrisés en FIV qu'en IIU [126]. L'analyse de la littérature démontre que les patientes atteintes de SOPK qui passent en fécondation in vitro ont les mêmes chances de grossesse que dans les autres indications de la FIV [127–128]. L'analyse des stimulations démontre cependant quelques différences (plus de risque d'annulation du cycle avant la ponction, plus d'ovocytes ponctionnés, moins de gonadotrophines consommées, un pic d'œstradiol plus élevé le jour du déclenchement). Certains auteurs [128] ont également retrouvé une augmentation des risques de FCS et d'hyperstimulation ovarienne dans le groupe OPK et ovaires multifolliculaires. L'effet de l'ajout de metformine est variable dans la littérature. Il diminue le risque d'hyperstimulation en FIV et/ou ICSI sans augmenter les taux de succès d'après la Cochrane database [129]. Son effet sur les taux de grossesse est diversement apprécié, favorable dans 2 études rétrospectives [130–131], inexistant dans 2 études prospectives randomisées [132–133].

CONCLUSION

Le syndrome des ovaires polykystiques est le dérèglement ovarien le plus fréquent chez la femme avant la ménopause. Il associe en général une hyperandrogénie et une anovulation chronique à une hyperinsulinémie, une insulino-résistance et une dyslipidémie. [134] Son diagnostic s'appuie sur la clinique, la biologie et sur l'imagerie en particulier l'échographie.

la prise en charge de ce syndrome vise à atténuer les stigmates de l'hyperandrogénie (traitement hormonal et cosmétique) et à corriger les facteurs de risques cardiovasculaires, respiratoires et gynécologiques.

En cas d'infertilité par anovulation, la prise en charge devra être assurée par des praticiens entraînés en minimisant le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesse multiple. On proposera donc tout d'abord de simples règles hygiéno-diététiques, puis une stimulation de l'ovulation par citrate de clomifène plus ou moins associé à la metformine, puis un *drilling* ovarien, un traitement *chronic low dose* par gonadotrophine et enfin une fécondation in vitro ayant parfois recours à la maturation in vitro des ovocytes. [135]

RESUME

RESUME

Le syndrome des ovaires micro-polykystiques (PCOS) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente atteignant 5 % des femmes en âge de reproduction

Elle représente la cause de plus de 70 % des cas des infertilités dues à un trouble de l'ovulation .

L'hypothèse physiopathologique du syndrome des ovaires polykystiques semble être une anomalie intrinsèque à la stéroïdogénèse au niveau des cellules thécales, influencée par l'environnement, l'insuline, le surpoids. Il s'agirait d'une maladie multigénique et environnementale.

Il associe en général une hyperandrogénie clinique ou biologique et une anovulation chronique à une hyperinsulinémie, une insulino-résistance et une dyslipidémie.

Depuis le consensus de Rotterdam en 2003, le diagnostic prend en compte la présence d'une hyperandrogénie clinique, biologique et ou l'aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie.

La prise en charge doit comporter en priorité des interventions d'éducation des patientes et sur le style de vie, et doit être multidisciplinaire, comprenant les volets diététique, endocrinologique et gynécologique.

Notre étude rétrospective qui porte sur 100 dossiers de patientes suivies pour le syndrome des ovaires polykystiques dans le service de gynéco-obstétrique de l'hôpital militaire de Meknès, dans un but d'exposer l'épidémiologie, la clinique et la prise en charge de cette pathologie qui retentit sur la fertilité féminine.

SUMMARY

Micro-Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine pathology affecting up to 5% of women of reproductive age

It is the cause of more than 70% of cases of infertility due to an ovulation disorder.

The pathophysiology of polycystic ovary syndrome seems to implicate primary defects in ovarian steroidogenesis, influenced by environment, insulin action and obesity. Polycystic ovary syndrome is probably both a multigenetic and environmental disease. Knowing the genes of polycystic ovary syndrome would be helpful to develop therapeutics and prevention.

It generally associates clinical or biological hyperandrogenism and chronic anovulation with hyperinsulinemia, insulin resistance and dyslipidemia.

Since the Rotterdam consensus in 2003, the diagnosis takes into account the presence of clinical, biological hyperandrogenism and / or the appearance of polycystic ovaries on ultrasound.

The management should include priority patient education and lifestyle interventions, and should be multidisciplinary, including dietary, endocrinological and gynecological components.

Our retrospective study of 100 cases of polycystic ovary syndrome in the gynecological obstetrics department of the Military Hospital of Meknes, with the aim of exposing the epidemiology, the clinic and the management of This pathology that resonates with feminine fertility.

ملخص

تعد متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS) من أمراض الغدد الصماء الأكثر شيوعاً، و تصيب أكثر من 5٪ من النساء في سن الإنجاب.

. و تمثل سبب وراء اكثر من 70% من حالات العقم بسبب اضطراب التبويض، يبدو أن الفرضية المرضية لمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات هي خلل في تكوين الستيرويد على مستوى الخلايا القشرية ، حيث تتأثر هذه المتلازمة بالبيئة والأنسولين والوزن الزائد..

وهو يربط بشكل عام فرط الأندروجين السريري أو البيولوجي والتبويض المزمن مع فرط الأنسولين ومقاومة الأنسولين في توزيع الدهون في الدم.

منذ مؤتمر روتردام في عام 2003 ، يأخذ التشخيص بعين الاعتبار وجود فرط الأندروجينية السريرية والبيولوجية وظهور تكييسالمبايض على الموجات فوق الصوتية.

ينبغي أن تشمل الإدارة تثقيف المريض ذي الأولوية وتدخلات نمط الحياة ، ويجب أن تكون متعددة التخصصات ، بما في ذلك المكونات الغذائية والغدد الصماء وأمراض النساء.

تتعلق دراستنا الرجعية التي شملت 100 حالة لمرضى متلازمة المبيض المتعدد الكيسات الموجودة بسجلات قسم أمراض النساء والتوليد في مستشفى العسكري في مكناس ، بهدف تقديم علم الأوبئة والعيادة وإدارة هذا المرض الذي يتردد صداها على خصوبة الإناث.

BIBLIOGRAPHIE

[1] : Adams J, Polson DW, Franks S.

Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:(6543)355–359.

[2] : Carmina E, Lobo RA.

Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:(6)1897–1899.

[3] : Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Fertil Steril.

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM–Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. 2012 Jan; 97(1):28–38.e25

[4] : PCOS consensus. The Rotterdam ESHRE/ASRM–Sponsored PCOS consensus workshop group.

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS). *Human Reproduction* 2004; 19: 41–47.

[5] : Jonard S, Dewailly D.

The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004 Mar–Apr; 10(2):10717.

[6] : Catteau–Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N.

Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4456–61.

[7] : article opk 15 voir la clé

[8] : H. Fernandez *, A. Gervaise, J.D. Alby, J. Kadoch

Ovarian drilling for surgical approach of polycystic ovary syndrome

[9] : FRANK H. NETTER, CARLOS A. G. MACHADO,

KIP CARTER Netter's Atlas of the Human Body ISBN 0–7641–5884–8, 2006

- [10] : **PIERREKAMINA, KAMINA, KAMINA, JEAN-PIERRERICHER, RICHER, RICHER, MICHEL SCEPI, JEAN-PIERREFAURE, XAVIERDEMONDION DEMONDION DEMONDION**
Anatomie clinique de l'appareil génital féminin EMC. Gynécologie, 10-A-10,2003.
- [11] : **M. BAZOT, J. NASSAR, INTERNE, S. JONARD, N. ROCOURT, Y. ROBERT.**
Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire Imaging of normal ovaries, physiological variations and functional disorders.
- [12] : **M.BAZOT, Y.ROBERT, PH.MESTDAGH, F.BOUDGHENE,N. ROCOURT.**
Pathologie fonctionnelle de l'ovaire. Journal de Radiologie,Vol 81-N°12-Décembre 2000.
- [13] : **Emile, C. (2015).**
Le syndrome des ovaires polykystiques. Option/Bio, 26(522), 16-17.
doi:10.1016/s0992-5945(15)30054-4
- [14] : **Lujan et al.,**
2008 ; Sèdes, 2014
- [15] : **[Lecomte et Gervaise, 2001]**
- [16] : **Florez JC.**
Genetic susceptibility for polycystic ovary syndrome on chromosome 19: advances in the genetic dissection of complex reproductive traits. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:(12)6732-6734.
- [17] : **EHRMANN DA.**
Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med, 2005 ; 352 :1 223-36.
- [18] : **Cara J, et al.**
Insulin-like growth factor-1 enhances luteinizing hormone binding to rat ovarian theca-interstitial cells. J Clin Invest 1990;86:560-5
- [19] : **Nestler J.**
Insulin regulation of human ovarian androgens. Hum Reprod 1997;12:53-62
- [20] : **Gilling-Smith C, et al.**
Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. Clin. Endo 1997;47:93-9

- [21] : Nestler J.
Insulin regulation of human ovarian androgens. Hum Reprod 1997;12:53-62.
- [22] : Legro R, Driscoll D, Stauss J III, Fox J, Dunaif A.
Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. Med Sci 1998 ; 95 : 14956-60
- [23] : Govind A, Obhrai MS, Clayton RN.
Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait : analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 3844
- [24] : Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV.
A twin study of polycystic syndrome. FertilSteril 1995 ; 63 : 478-86
- [25] : Diamanti-Kandarakis E, Bartzis M, Zapanti E, Spina G, Filandra F, Tsianatdi T, Bergiele A, Kouli C.
Polymorphism T=>C (-34bp) of gene CYP 17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999 ; 71 : 431-5
- [26] : MARIKA DONADIEU-MALLION, MICHEL PUGEAT
Le syndrome des ovaires polykystiques : De la génétique aux anomalies fonctionnelles de l'ovaire . Reproduction Humaine et Hormone, 2001, volume 14, n°3, pp 91à96
- [27] : Urbanek M, Legro R, Driscoll D, Azziz R, Ehrmann D, Norman R, Stauss JIII, Spielman R, Dunaif A.
37 candidate genes for polycystic ovary syndrome : strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 8573-8
- [28] : P.AMATO, J.L.SIMPSON.
Génétique du syndrome des ovaires polykystiques. La revue Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2004, 18: 707-18.
- [29] : RAJENDER S, CARLUS S J, BANSAL S K et al.
2013. Androgen receptor CAG repeats length polymorphism and the risk of polycystic ovarian syndrome (PCOS). PLoS One. 8(10) : e75709.
- [30] : XITA N, GEORGIU I et TSATSOULIS A.
2002. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology. 147 : 717-25.

[31] : Moiler D, Flier J.

Detection of an alteration in the insulin-receptor gene in a patient with insulin resistance, acanthosis nigricans, and the polycystic ovary syndrome (type A insulin resistance). *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1526–9

[32] : Conway GS, Avey C, Rumsby G.

The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1979–83

[33] : Talbot JA, Bicknell EJ, Rajkhowa M.

Molecular scanning of the insulin receptor gene in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 (5) : 1979–83

[34] : Urbanek M, Legro R, Driscoll D, Azziz R, Ehrmann D, Norman R, Stauss JIII, Spielman R, DunaifA.

37 candidate genes for polycystic ovary syndrome : strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 8573–8

[35] : Bennett ST, Todd JA.

Human type I diabetes and the insulin gene : principles of mapping polygenes. *Annu Rev Genet* 1996 ; 30 : 343–70

[36] : Waterworth D, Bennet S, Gharani N, McCarthy M, Hague S, Batty S, Conway G, White D, Todd J, Franks S, Williamson R.

Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997 ; 349 : 986–90

[37] : Urbanek M, Legro R, Driscoll D, Azziz R, Ehrmann D, Norman R, Stauss JIII, Spielman R, DunaifA.

37 candidate genes for polycystic ovary syndrome : strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 8573–8

[38] : ObEpi–Roche,

enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [Internet]. [cité 3 mars 2014]. Disponible sur: <http://eipf.bas.roche.com/fmfiles/re7199006/obepi2012/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6>

[39] : Ehrmann DA.

Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 24 mars 2005;352(12):1223-1236.

[40] : Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

EXecutive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii). JAMA. 16 mai 2001;285(19):24862497.

[41] : Legro RS.

Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment. Semin Reprod Med. déc 2012;30(6):496506.

[42] : Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al.

Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome. Endocr Rev. oct 2012;33(5):812841.

[43] : Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Alvero R, et al.

The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. Fertil Steril. janv 2014;101(1):258269.e8.

[44] : Bruyneel A, Catteau-Jonard S, Decanter C, Clouqueur E, Tomaszewski C, Subtil D, et al.

Syndrome des ovaires polymicrokystiques : une pathologie à risque obstétrical ? Gynécologie Obstétrique Fertil. févr 2014;42(2):104111.

[45] : Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F.

Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. Fertil Steril. oct 2010;94(5):18051811.

[46] : INSERM.

Les troubles de la fertilité : Etat des connaissances et pistes pour la recherche. Agence de la Biomédecine; 2011.

[47] : Wang JX, Davies MJ, Norman RJ.

Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod. 12 janv 2001;16(12):26062609.

- [48] : **Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS.**
A metaanalysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 11 janv 2006;12(6):673683.
- [49] : **Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D.**
Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. juin 2011;204(6):558.e16.
- [50] : **Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Alvero R, et al.**
The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. janv 2014;101(1):258269.e8.
- [51] : **Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyapalan T.**
Pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):3743.
- [52] : **Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A.**
Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2 janv 2001;16(2):226229.
- [53] : **Vanky E, Stridsklev S, Skogøy K, Kleggetveit O, Hjelle S, Brandis PV, et al.**
PCOS – what matters in early pregnancy?– data from a cross-sectional, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(4):398404.
- [54] : **Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al.**
Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *The Lancet*. 13 juin 2008;371(9628):19271935.
- [55] : **Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE.**
Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2005;90(4):19291935.
- [56] : **Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med.**
24 mars 2005;352(12):12231236.
- [57] : **Kent SC, Legro RS.**
Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Adolesc Med Phila Pa*. févr 2002;13(1):7388, vi.

- [58] : **Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A.**
Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women 1 . J Clin Endocrinol Metab. janv 1999;84(1):165169.
- [59] : **Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al.**
Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. sept 2004;89(9):45884593.
- [60] : **Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS.** Evidence for an Association between Metabolic Cardiovascular Syndrome and Coronary and Aortic Calcification among Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. nov 2004;89(11):54545461.
- [61] : **Mm O, Rg S, Gg G, Ba M, Lb L, Ns G, et al.**
Role of 24-hour monitoring in assessing blood pressure changes in polycystic ovary syndrome. Folia Med (Plovdiv). déc 2002;45(3):2125.
- [62] : **Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J.**
Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. Hum Reprod. 3 janv 2001;16(3):556560.
- [63] : **Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al.**
Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. J Hepatol. sept 2007;47(3):412-417.
- [64] : **Karoli R, Fatima J, Chandra A, Gupta U, Islam F, Singh G.**
Prevalence of hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome. J Hum Reprod Sci. 2013;6(1):9-14.
- [65] : **Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP.**
Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness: Role of Insulin Resistance 1 . J Clin Endocrinol Metab. févr 2001;86(2):517-520.

- [66] Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H.
The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med.* sept 2002;3(5):401–404.
- [67] : Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR.
Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915–25.
- [68] : Jonard S, Robert Y, Dewailly D.
Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005;20:2893–8.
- [69] : Wild S, Pierpoint T, Mc Keigue P, Jacobs HS.
Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595–600.
- [70] : Catteau-Jonard, S., Ardaens, Y., Poncelet, É., & Dewailly, D. (2010).
*Imagerie du syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK). Imagerie de La Femme, 20(3), 138–144.*doi:10.1016/j.femme.2010.06.002
- [71] : Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P et al.
Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18:146–70.
- [72] : Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA.
Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004425.
- [73] : Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B et al.
The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990;323:1375–81.
- [74] : O'Brien RC, Cooper ME, Murray RM, et al.
Comparison of sequential cyproterone acetate/estrogen versus spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; 72 : 1008–1013.

- [75] : Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al.
Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 2 : CD007506.
- [76] : Peigné, M., Villers–Capelle, A., Robin, G., & Dewailly, D. (2013).
Hyperandrogénie féminine. *La Presse Médicale*, 42(11), 1487–1499.
doi:10.1016/j.lpm.2013.07.016
- [77] : Dewailly, D., Hieronimus, S., Mirakian, P., & Hugues, J.–N. (2010).
Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK). Annales d'Endocrinologie, 71(1), e9–e14. doi:10.1016/j.ando.2009.12.004
- [78] : Erlichman J, Kerbey AL, James WP.
Physical activity and its impact on health outcomes; Paper 2: Prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence. *Obesity Reviews*. 2002;3(2):273–287.
- [79] : Ruiz JR, Rizzo NS, Hurtig–Wennlöf A, Ortega FB, Wärnberg J, Sjöström M.
Relations of total physical activity and intensity to fitness and fatness in children:
the European Heart Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):299–303.
- [80] : www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/index.html,
- [81] : Ekelund U, Sardinha LB, Anderssen SA, Harro M, Franks PW, Brage S, Cooper AR, Andersen LB, Riddoch C, Froberg K.
Associations between objectively assessed physical activity and indicators of body fatness in 9– to 10–y–old European children: a population–based study from 4 distinct regions in Europe (the European Youth Heart Study) *Am J Clin Nutr*. 2004;81(6):1449–1450.
- [82] : Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM.
Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 575 doubly–labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50(3):72–92.
- [83] : Massin, N., Galey, J., Basille, C., Théron–Gérard, L., Bry–Gauillard, H., Cédric–Durnerin, I., & Hugues, J. N. (2003).
Faut–il traiter par metformine les femmes infertiles présentant un syndrome des ovaires polykystiques? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 31(3), 265–274. doi:10.1016/s1297–9589(03)00046–8

[84] : Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RL, Pawelczyk L.

Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73: 1149–54

[85] : la Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V.

Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:985–9.

[86] : Legro RS, Finegood D, Dunaif A.

A fasting glucose to insulin ration is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694– 8.

[87] : Nestler JE, Jakubowicz DJ, EvansWS, Pasquali R.

Effects of metformin on spontaneous and clomiphene–induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876–80.

[88] : Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE.

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

[89] : Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A.

Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate–resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:101–6.

[90] : Ng EHY, Wat NMS, Ho PC.

Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene resistant polycystic ovaries: a randomized, doubleblinded placebocontrolled trial. *Hum Reprod* 2001;16:1625–31

[91] : Sturrock NDC, Lannon B, Fay TN.

Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *British. J Clin Pharmacol* 2002;53:469–73.

[92] : Dewailly, D., Hieronimus, S., Mirakian, P., & Hugues, J.–N. (2010).

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK). *Annales d'Endocrinologie*, 71(1), e9–e14. doi:10.1016/j.ando.2009.12.004

[93] : Homburg R.

Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005 Aug; 20(8):2043-51.

[94] : Eijkemans MJ, Habbema JD, Fauser BC.

Characteristics of the best prognostic evidence: an example on prediction of outcome after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Semin Reprod Med.* 2003 Feb; 21(1):39-47.

[95] : Ghobadi C, Nguyen TH, Lennard MS, Amer S, Rostami-Hodjegan A, Ledger WL.

Evaluation of an existing nomogram for predicting the response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2007 Mar; 87(3):597-602.*

[96] : Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL.

Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2004 May; 81(5):1187-93.

[97] : Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JDF.

Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;2:CD000360.

[98] : Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D.

Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:(7)611-616.

[99] : Marci R, Senn A, Desso S, Chanson A, Loumaye E, De Grandi P, et al. A low-dose stimulation protocol using highly purified follicle-stimulating hormone can lead to high pregnancy rates in in vitro fertilisation patients with polycystic ovaries who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. *Fertil Steril* 2001;75:1131-5.**[100] : Damario MA, Barmat L, Liu HC, Davis OK, Rosenwacks Z.**

Dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing-hormone agonist improves in vitro fertilisation outcome in high responder patients. *Hum Reprod* 1997;12:2359-65.

[101] : Al-Inany H, Aboulghar M.

Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4 (CD001750).

[102] : Itskovitz–Eldor J, Kol S, Mannaerts B.

Use of single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report. *Hum Reprod* 2000;15:1965–8.

[103] : Alvarez, S. (2007).

Stimuler autrement. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 35(9), 885–889. doi:10.1016/j.gyobfe.2007.07.014

[104] : Mitwally MF, Casper RF.

Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75(2):305–9.

[105] : Holzer H, Casper RF, Tulandi T.

A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006;85(2):277–84.

[106] : The Rotterdam ESHRE/ASRM–sponsored PCOS Consensus Workshop Group.

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.

[107] : Gjonnaess H.

Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984;49:956–60.

[108] : Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I.

Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Human Reprod* 1998;13: 99–103.

[109] : Watrelot A, Dreyfus JM, Andine JP.

Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Human Reprod* 1999;14:707–11.

[110] : Cohen J.

Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Update* 1996;2:337–44.

[111] : V.GOMEL.

Pour le traitement chirurgical du syndrome des ovaires polykystiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003,32 :2546–2549

[112] : Merviel, P., Bouée, S., Ménard, M., Le Martelot, M.-T., Roche, S., Lelièvre, C., Beauvillard, D. (2017).

Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie , 45(11), 623-631. doi:10.1016/j.gofs.2017.10.001

[113] : Amer SA, Li TC, Ledger WL.

Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod* 2004;19:1719-24.

[114] : Kriplani A, Manchanda R, Agarwal N, Nayar B.

Laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:511-8.

[115] : Stegmann BJ, Craig HR, Bay RC, Coonrod DV, Brady MJ, Garbaciak JA Jr.

Characteristics predictive of response to ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1171- 3.

[116] : Amer SA, Li TC, Cooke ID.

Repeated laparoscopic ovarian diathermy is effective in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1211-5.

[117] : Shibahara H, Hirano Y, Kikuchi K, Suzuki T, Takamizawa S.

Postoperative endocrine alterations and clinical outcome of infertile women with polycystic ovary syndrome after transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling. *Fertil Steril* 2006;85:244-6.

[118] : Greenblatt EM, Casper RF.

Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack of correlation with pregnancy rate. *Fertil. Steril* 1993 ; 60 : 766- 770.

[119] : Portuondo JA, Melchor JC, Neyro JL, Alegre A.

Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy. *Endoscopy* 1984 ; 16 : 143-145.

[120] : Mercorio F, Mercorio A, Di Spiezio Sardo A, et al.

Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil Steril* 2008 ; 89 : 1229-1233.

[121] : **Gervaise, A., & Fernandez, H. (2005).**

Le drilling ovarien dans le traitement des ovaires polykystiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 33(9), 713–717. doi:10.1016/j.gyobfe.2005.07.010

[122] : **Fernandez, H. (2009).**

Une alternative pour traiter l'infertilité: le drilling ovarien. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 37, 17–18. doi:10.1016/s1297-9589(09)71513-9

[123] : **Fernandez H, Alby JD, Gervaise A, de Tayrac R, Frydman R.**

Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary syndrome: a new minimally invasive surgery. *Fertil Steril* 2001;75:607–11.

[124] : **Casa A, Sesti F, Marziali M, Gulemi L, Piccione E.**

Transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling using bipolar electro-surgery to treat anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:219–22.

[125] : **Shibahara H, Hirano Y, Kikuchi K, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M.**

Postoperative endocrine alterations and clinical outcome of infertile women with polycystic ovary syndrome after transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling. *Fertil Steril* 2006;85:244–6.

[126] : **Geisthovel F.**

A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003;7:602–5.

[127] : **Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC.**

A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:13–21.

[128] : **Wang QL, Song J, Chen SL, Luo C, Chen X, Li M, Ni YP.**

[Analysis of the clinical outcomes of IVF–ET treatment in infertile patients with polycystic ovary syndrome or polycystic ovaries]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2009;29:962–5.

[129] : **Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V.**

Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006105.

[130] : Kumbak B, Kahraman S.

Efficacy of metformin supplementation during ovarian stimulation of lean PCOS patients undergoing in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:563–8.

[131] : Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Abyholm T, Tanbo T.

The effect of metformin on ovarian stimulation and in vitro fertilization in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: an open-label randomized cross-over trial. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:207–14.

[132] : Kjotrod SB, von During V, Carlsen SM.

Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod* 2004;19:1315–22.

[133] : Onalan G, Pabuçcu R, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Cincik M.

Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2005;84:798–801

[134] : Jonard, S., & Dewailly, D. (2002).

Syndrome des ovaires polykystiques : apports récents de la génétique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 30(7–8), 603–609. doi:10.1016/s1297-9589(02)00382-x

[135] : Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Vol 36, N° 5 – septembre 2007

pp. 423–446

متلازمة المبيض المتعدد الكيسات

دراسة أجريت في قسم امراض النساء والتوليد بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل في مكناس
(بصدد 100 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/07/11

من طرف

الآنسة النعيمي غيثة

المزداة في 1992/11/11 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

عقم - شعرانية - سمنة - فرط الأندروجين السريري

اللجنة

الرئيس و المشرف

أعضاء

السيد عمر بوقايد لغزاوي
أستاذ مبرز في علم التوليد وأمراض النساء

السيد مودن محمد كريم
أستاذ في الطب الداخلي

السيد محمد الفتوح
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد عبد الغني عماني
أستاذ مبرز في علم أمراض المسالك البولية