

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

PCO et désir d'enfants : stimulation de l'ovulation

J. BELAISCH-ALLART, J.M. MAYENGA, V. GRZEGORCZYK-MARTIN,
I. GREFENSTETTE, N. CASTAING, F. LAROUSSE, A. MOKDAD,
H. MOUMIN, O. KULSKI *
(Sèvres)

Résumé

Le syndrome des ovaires polykystiques est la pathologie endocrinienne la plus fréquente de la femme jeune en âge de procréer. Le traitement de l'infertilité qui lui est souvent associée est la stimulation de l'ovulation. En première intention, le citrate de clomifène doit toujours être utilisé après vérification de l'état tubaire et du sperme du conjoint. En cas d'échec du citrate de clomifène (non-obtention d'ovulation ou par extension non-obtention de grossesse), l'étape suivante la plus communément admise est le recours aux gonadotrophines voire la chirurgie sous forme de multiperforation ovarienne (drilling) sous cœlioscopie ou fertiloscopie. La stimulation de l'ovulation seule ou associée à l'insémination intra-utérine ou à la fécondation in vitro permet d'éviter le recours à la chirurgie en offrant un taux de grossesse au moins identique à celui obtenu après drilling ovarien sous cœlioscopie ou fertiloscopie.

Mots clés : infertilité, ovaires polykystiques, clomifène, gonadotrophines, stimulation de l'ovulation

* Centre hospitalier des Quatre Villes - Site de Sèvres - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 141 Grande Rue - 92318 Sèvres cedex

E-mail : j.belaischallart@ch4v.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Études scientifiques, conférences, animation de symposia ou d'enseignements post-universitaires pour les 4 laboratoires pharmaceutiques commercialisant les gonadotrophines en France : Merck Serono, Schering Plough, Ferring et Genevrier.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la pathologie endocrinienne la plus fréquente de la femme jeune en âge de procréer, 5 à 10 % des femmes en seraient atteintes [1]. Ce syndrome, volontiers qualifié d'énigmatique, associe dysovulation (oligo-anovulation ou anovulation), oligo-ménorrhée ou aménorrhée, hyperandrogénie clinique et/ou biologique et aspect multifolliculaire à l'échographie ovarienne. Le SOPK entraîne fréquemment une infertilité, liée à l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH, conduisant à une augmentation des androgènes intra-folliculaires, une inhibition de la croissance de la granulosa (avec diminution de l'activité aromatasase), une reprise prématurée de la méiose ovocytaire et une avance de la maturation endométriale. La variabilité des définitions de la maladie et de la prise en charge de l'infertilité associée a conduit l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESRHE) et l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) à organiser deux réunions d'experts qui ont abouti à 2 consensus : l'un sur la définition du syndrome, le consensus de Rotterdam en 2003 [2], l'autre sur la prise en charge de l'infertilité, le consensus de Thessalonique [3]. Selon le consensus de Rotterdam, il suffit de 2 des signes cliniques, biologiques ou échographiques pour porter le diagnostic de SOPK.

1. TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

Le traitement de première intention de l'infertilité associée au SOPK est parfaitement codifié dans la littérature et n'est actuellement pas remis en question. Les mesures hygiéno-diététiques viennent en première place chez les patientes en surpoids. Une diminution du poids de 2 à 5 % diminue les taux d'insuline, de LH et d'androgènes et rétablit l'ovulation chez 50 % des femmes [4].

Le citrate de clomifène reste en 2010 le traitement de première intention de l'infertilité liée au syndrome des ovaires polykystiques. Toutefois, comme l'avait rappelé l'AFSSAPS dans les recommandations sur les inducteurs de l'ovulation parues en 2004 et actualisées en 2007, aucune stimulation de l'ovulation ne doit être initiée sans avoir vérifié au préalable l'état des trompes et le sperme du conjoint. Ces 2 précautions peuvent amener à reconsidérer l'usage du citrate de clomifène, en cas d'anomalie tubaire ou spermatique.

Le mode d'emploi du citrate de clomifène fait également l'objet d'un consensus. Il a été bien défini par l'AFSSAPS dans les recommandations de bonne pratique sur les médicaments inducteurs de l'ovulation, chaque recommandation s'étant vue attribuer un grade selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent : A (preuve scientifique établie), B (présomption scientifique) et C (faible niveau de preuve scientifique) ou simple accord professionnel du groupe d'experts. L'AFSSAPS recommande d'adapter la dose au poids de la femme, et de commencer le plus tôt possible (J2) dans le cycle, spontané ou provoqué par l'arrêt de progestatifs, par 50 mg ou 100 mg/jour, avec une dose maximale de 150 mg/jour sur une durée de 5 jours (grade C). En l'absence de réponse ovarienne (pas de follicule préovulatoire constaté à l'échographie), il est conseillé d'augmenter la dose par paliers de 50 mg/jour et par cycle (grade C). Il n'y a aucune évidence que des doses supérieures à 150 mg/jour soient efficaces [1, 3].

L'intérêt de l'administration de progestérone comme traitement de soutien en phase lutéale et/ou d'estrogènes en phase préovulatoire n'est pas démontré (grade B).

Le déclenchement systématique de l'ovulation par les gonadotrophines chorioniques n'a pas fait la preuve scientifique de sa supériorité (grade C). Il peut néanmoins être proposé en l'absence d'évidence d'ovulation (courbe de température plate ou progestérone non augmentée) ou pour cibler la rencontre des gamètes.

Le nombre de cycles doit être modulé en fonction de l'âge de la patiente (grade B). En l'absence d'ovulation, la stratégie d'induction de l'ovulation doit être réévaluée après 6 à 9 cycles (accord professionnel). La majorité des grossesses survient au cours des 4 premiers cycles traités.

Le suivi des femmes ne fait pas l'objet d'un consensus. Dans tous les cas, la courbe de température permet de s'assurer de la survenue d'une ovulation, un dosage de progestérone est recommandé par certains auteurs [1]. Il peut être proposé pour le monitoring du premier cycle une échographie folliculaire et un test post-coïtal (accord professionnel). Il permet d'adapter les doses et de limiter les grossesses multiples. Au cours des cycles suivants le monitoring permet de limiter les grossesses multiples et d'optimiser les chances de succès.

Le citrate de clomifène restaure l'ovulation dans 75 à 80 % des patientes [3], l'on admet un taux de grossesse allant jusqu'à 22 % par cycle ovulatoire et un taux cumulatif de grossesse après 6 cycles de 50 à 60 %, un poids normal étant le meilleur critère prédictif de succès [1, 3]. La revue de la Cochrane Library de 2009 confirme que le clomifène augmente le taux de grossesse comparé au placebo (OR 5,8 ; 95 % CI 1,6-21,5) et qu'il n'y a pas de différence entre clomifène et tamoxifène ou clomifène plus hCG *versus* clomifène seul [5].

En cas de non-obtention d'une ovulation après 6 mois de traitement (ou par extension, de non-obtention d'une grossesse), la patiente est dite résistante au citrate de clomifène et une nouvelle stratégie thérapeutique doit être envisagée, mais la littérature diverge alors sur la meilleure option.

La seule exception à une stimulation de l'ovulation première par citrate de clomifène est la découverte d'une anomalie du sperme nécessitant d'emblée le recours à la FIV ou à l'ICSI ou la découverte d'une anomalie tubaire nécessitant une cœlioscopie au cours de laquelle un exceptionnel drilling de première intention pourrait se discuter.

2. QUE FAIRE EN CAS D'ÉCHEC DU CITRATE DE CLOMIFÈNE ?

En cas d'échec du citrate de clomifène sont proposés (dans un ordre variable selon la littérature...) la metformine, la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines, la fécondation *in vitro* (FIV) ou la

chirurgie, la multiperforation ovarienne ou drilling ovarien par coélio-scopie ou fertioscopie.

2.1. La metformine

La metformine (biguanide insulino-sensibilisant) a été proposée en remplacement ou en association au clomifène (utilisation hors AMM) avec des résultats variables dans la littérature et dans le temps ! Les premières études sur l'utilisation de la metformine dans le SOPK étaient très optimistes [6]. Puis les études suivantes ont montré qu'en première ligne, la metformine est efficace sur l'ovulation mais moins que le clomifène pour l'obtention d'une grossesse [7]. Bien que Siebert [8], dans une méta-analyse, ait rapporté un effet très significatif de l'adjonction de metformine au citrate de clomifène chez les femmes précédemment résistantes au citrate de clomifène ($p < 0,0001$; IC 95 % : 3,59-12,96), l'efficacité de l'association clomifène-metformine reste incertaine pour de nombreux auteurs [3, 7].

2.2. Les gonadotrophines

En cas d'anovulation avec le citrate de clomifène, la majorité de la littérature recommande le recours aux gonadotrophines [9], le consensus de Thessalonique recommande soit les gonadotrophines, soit la chirurgie, et précise que le choix doit se faire sur des critères propres à chaque patiente [3] .

Le mode d'emploi des gonadotrophines est lui aussi assez bien codifié à l'heure actuelle. Ont été proposés des protocoles avec augmentation progressive des doses (dits step up) des protocoles avec dose initiale élevée (dits step down), désormais abandonnés au profit d'un protocole avec augmentation très progressive des doses (dit chronic low dose). Il est préconisé de commencer par de faibles doses (37,5 à 50 unités par jour) avec monitoring de l'ovulation et arrêt de la stimulation de l'ovulation en cas de recrutement plurifolliculaire [3]. Selon les auteurs, il est recommandé d'arrêter la stimulation si plus de 2 ou plus de 3 follicules de plus de 16 mm sont recrutés ou un de 16 et 2 de 14 mm pour éviter (ou limiter) les grossesses multiples. Le taux d'ovulation monofolliculaire est de 70 %, avec un taux de grossesse de 20 % et de grossesse multiple de 5,7 % [1, 3]. Les résultats sont identiques que l'on utilise les hMG ou la FSH urinaire ou recombinante [10]. L'adjonction d'analogues du GnRH n'a pas démontré leur

intérêt dans cette indication [11]. La pompe à LHRH qui avait été évoquée dans cette indication n'a également pas apporté la preuve de son efficacité [12].

2.3. L'assistance médicale à la procréation

Lorsque le citrate de clomifène et/ou les gonadotrophines ont permis d'obtenir des ovulations satisfaisantes mais pas de grossesse, on peut évoquer le drilling ou passer en assistance médicale à la procréation (AMP). Le choix est fonction des habitudes des équipes et du souhait des patientes.

La première AMP à envisager en cas de trompes perméables (ce qui doit avoir été vérifié avant toute stimulation de l'ovulation) est l'insémination intra-utérine (IIU). En cas d'hypofertilité masculine relative (spermogramme perturbé mais test de migration survie permettant de récupérer plus d'un million de spermatozoïdes mobiles avec une térospermie inférieure à 90 %), ce recours doit être envisagé d'emblée, mais on peut aussi l'évoquer lorsque les gonadotrophines ont permis d'obtenir des ovulations mais sans grossesse par analogie avec les infertilités inexplicées. Les taux de grossesse obtenus dans ce cas sont excellents comme l'illustrent nos résultats à Sèvres (Tableau 1). Il faut toutefois noter que si nous n'avons eu aucune hyperstimulation de l'ovulation (HSO) moyenne ou sévère à déplorer dans cette série, nous arrêtons la stimulation de l'ovulation et préconisons des rapports protégés s'il y a plus de 3 follicules matures (> 18 mm) le jour du

Tableau 1 - Inséminations intra-utérines : grossesses cliniques (à l'échographie de 6 SA) et évolutives selon l'indication (Sèvres 01.01.02 - 31.12.05)

	N cycles	N gr. cliniques	N gr. évolutives
Cervicale (%)	224	48 (21,4)	39
Masculine (%)	236	45 (19,1)	39 (6,5)
Inexpliquée (%)	257	37 (14,4)	32 (12,4)
Dysovulation (%)	98	27 (27,5)	23 (23,5)
Endométriose (%)	58	11 (19,9)	10 (17,2)
PCO (%)	82	26 (31,7)	22 (26,8)
Trompe unique (%)	40	5 (12,5)	4 (10,0)
Mixte (%)	105	20 (19,0)	16 (15,2)
IAD	42	12 (28,6)	10 (23,8)

déclenchement de l'ovulation. Néanmoins, c'est dans cette indication que s'observe le pourcentage le plus élevé de grossesses gémellaires, 30 %, alors que notre taux moyen de grossesse gémellaire est de 14 % sur la même série, taux qui oblige à avertir les patientes de ce risque et à se poser la question du passage en FIV direct dans certain cas. Le recours plus rapide à la FIV se discute également après quelques arrêts de stimulation par les gonadotrophines pour réponse explosive [13].

Après 4 échecs d'IIU ou en cas de réponse excessive, il est légitime de passer en FIV où l'on contrôle mieux le nombre d'embryons transférés *in utero*.

La FIV n'est pas en théorie le traitement de l'infertilité liée au SOPK, mais après échec de la stimulation de l'ovulation par gonadotrophines, elle peut se discuter soit parce que la femme a ovulé mais sans obtenir de grossesse, soit parce que la réponse ovarienne malgré le début à très faibles doses reste explosive, avec risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) et de grossesses multiples. La FIV a l'intérêt de permettre de choisir le nombre d'embryons à replacer *in utero* (1 embryon dans les cas favorables). Elle est recommandée comme le traitement de troisième intention dans le consensus de Thessalonique [3]. La littérature concernant la FIV et les SOPK est riche mais ses conclusions sont divergentes. La quasi-totalité des auteurs s'accorde à rapporter une consommation de gonadotrophines moindre que dans les autres indications, un taux d'œstradiol atteint le jour de l'hCG plus élevé, un nombre de follicules et d'ovocytes recueillis supérieur à celui obtenu dans les autres indications et un taux d'HSO plus important [14, 15]. Par contre les données sont discordantes en ce qui concerne les taux de fécondation, les taux de grossesse et le protocole de stimulation de l'ovulation idéal. La qualité des ovocytes recueillis et des embryons obtenus est elle aussi sujette à caution. À Sèvres, nous avons comparé 67 cycles FIV/ICSI de 40 femmes atteintes de SOPK à 67 cycles témoins (composés de ponction ovocytaire suivant immédiatement la ponction SOPK), toutes en protocole long, avec analogue du GnRH quotidien débuté le premier jour du cycle [14]. Le nombre moyen d'ovocytes recueillis était de 12,1 *versus* 9,6 pour le groupe témoin ($p < 0,05$), mais avec un taux d'ovocytes immatures plus élevé, 13,8 % contre 5,8 % ($p < 0,002$). Le taux de fécondation était 52 *versus* 61 % ($p < 0,02$). La vitesse de division et la morphologie embryonnaires étaient identiques de sorte que les nombres d'embryons obtenus, transférés et congelés étaient finalement identiques, de même que le taux de grossesse. Les taux de grossesse des SOPK en fécondation *in vitro* sont, dans la littérature, soit équivalents [14, 16], soit supérieurs à ceux obtenus dans les autres

indications [17, 18]. La méta-analyse de Heijnen compare les fécondations *in vitro* avec ou sans OPK et rapporte moins de ponction chez les OPK en raison d'annulations pour réponse ovarienne excessive ou parfois insuffisante (12,8 % *versus* 4,1 %), mais chaque ponction prélève plus d'ovocytes et le pronostic est identique en termes de grossesse, il n'y a malheureusement aucune donnée sur les HSO dans cette étude [19]. Les résultats en termes de taux de grossesse par ponction des FIV/ICSI pour SOPK sont donc globalement bons, mais comme l'avait souligné Hédon [15], le taux d'annulation des tentatives est rarement énoncé (18,3 % dans sa propre étude). Les cohortes oocytaires immatures, inhomogènes, inadéquates aboutissent à un taux élevé de non-transfert d'embryon qui lui aussi n'est pas clairement énoncé dans la plupart des études (18,8 % dans l'étude montpellieraine). Les études mélangent souvent les PCO vraies et les aspects échographiques évocateurs de PCO, enfin l'indication de la FIV n'a parfois rien à voir avec la PCO. Les taux de FCS sont supérieurs pour certains auteurs mais seraient identiques aux autres indications de la fécondation *in vitro* si on tient compte de l'obésité [20]. Le type de stimulation de l'ovulation en vue de FIV en cas de SOPK reste discuté. Ont été proposés les analogues du GnRH en protocoles longs (et les formes retard ont peut-être là une place) et les antagonistes du GnRH. Aucun protocole n'a fait la preuve de sa supériorité. La méta-analyse de Griesinger ne retrouve aucune différence sauf une durée de stimulation plus courte sous antagoniste [21]. L'ajout de metformine a fait l'objet de publications discordantes, les 2 méta-analyses récentes ne rapportent pas d'amélioration des taux de succès mais une réduction du taux d'HSO [22, 23]. La maturation *in vitro* (MIV) qui ne nécessite pas de stimulation de l'ovulation, donc évite tout risque d'HSO, est une alternative intéressante mais les taux de grossesse obtenus actuellement restent inférieurs à ceux de la fécondation *in vitro* classique, avec un taux de FCS élevé [24].

Au total, les techniques de FIV classiques permettent d'obtenir des résultats favorables en termes de grossesse et de naissances dans les SOPK (bien que la plus grande prudence s'impose dans ces monitorages de l'ovulation pour limiter les risques d'HSO). Il n'est donc pas illogique de se demander si le recours rapide à la FIV ne devrait pas se discuter dans nombre de cas, femmes de plus de 35 ans (cas de plus en plus fréquents du fait du recul de l'âge du désir d'enfants) ou stimulations difficiles à risques élevé d'HSO et/ou de grossesse multiple, au moins dans les pays comme la France où la FIV est totalement prise en charge par l'assurance maladie.

2.4. La chirurgie

Le drilling ovarien sera défendu dans la communication suivante de H. Fernandez, il sera donc peu développé ici, sauf pour le comparer aux stimulations de l'ovulation et en souligner les limites. La résection cunéiforme des ovaires par laparotomie avait été abandonnée en raison de ses effets délétères, en particulier adhésiogènes, elle est réapparue sous une autre forme : la multiperforation ovarienne sous coelioscopie puis sous fertioscopie. Le drilling s'inscrit dans le courant actuel de remise en question de la stimulation de l'ovulation, l'ère du « single embryo transfer », la lutte contre les grossesses multiples et les HSO, ce qui fait parfois occulter le manque de recul sur cette technique et ses limites.

Le drilling n'a clairement aucune place en traitement de première intention. Compte tenu du coût et de l'innocuité du traitement par citrate de clomifène, la pratique d'un drilling ovarien coelioscopique en première intention ne paraît pas rationnelle. Une étude randomisée contrôlée récente [25] a évalué les taux de grossesse chez 72 patientes ayant un SOPK et randomisées pour un traitement par citrate de clomifène ou drilling coelioscopique en première intention. Le taux de grossesse n'était pas plus élevé dans le bras traité par drilling ovarien, la tendance étant plutôt en faveur du citrate de clomifène (OR = 2,1 ; IC à 95 % : 0,7-5,8). Le drilling en première intention ne pourrait se discuter que dans le cas où l'état tubaire impose une coelioscopie, à la condition d'être certain de ne pas être plus nocif que bénéfique, ce qui à ce jour se discute.

En deuxième intention, après échec du clomifène, le drilling peut être proposé, ses avantages sont mis en avant par ses défenseurs : technique peu coûteuse évitant HSO et grossesses multiples et efficace pendant au moins un an. Ses inconvénients sont volontiers occultés. S'il restaure l'ovulation de deux tiers des femmes, il n'est efficace en termes de grossesse que pour moins de 50 % [3, 26], une stimulation de l'ovulation sera donc nécessaire ultérieurement pour 50 %. Son efficacité ne persiste qu'un an pour 50 % des répondeuses initiales [26]. Le recours au citrate de clomifène est d'ailleurs proposé dès 8 à 12 semaines après le drilling et à la FSH après 6 mois en cas de non-conception [26]. La publication de la Cochrane Library affirme que drilling et stimulation de l'ovulation ont des résultats identiques en termes de grossesse évolutive [27]. Toutefois, les auteurs reconnaissent avoir comparé les gonadotrophines seules au drilling suivi si nécessaire de clomifène ou de gonadotrophines ! Par ailleurs, l'égalité n'est obtenue qu'après 12 mois, délai pas toujours souhaitable si l'âge de la

femme est avancé et dont les répercussions psychologiques sur la femme et le couple n'ont pas été étudiées.

De plus, le drilling impose un acte chirurgical, cœlioscopie ou fentiloscopie, une anesthésie et une électrochirurgie, dont les risques sont certes très faibles mais non nuls. Deux laparoconversions, une pour hémorragie et une autre pour perforation digestive, ont été recensées dans une série de 778 drilling ovariens consécutifs [3]. À moyen et à long termes, les effets potentiellement délétères de cette chirurgie sont la formation d'adhérences et l'insuffisance ovarienne. Deux études ont évalué le risque adhésiogène du drilling ovarien par la pratique systématique d'une cœlioscopie de « second look ». Dans une étude portant sur 17 patientes, 2 présentaient des adhérences sévères en postopératoire [28]. Dans l'autre étude, les 8 patientes opérées présentaient des adhérences ovariennes lors de la cœlioscopie de « second look », malgré l'emploi systématique de barrières anti-adhérences [29]. Quant au risque d'insuffisance ovarienne postopératoire, mis en évidence par une baisse de l'hormone antimullérienne et du compte des follicules antraux et une augmentation de la FSH, il est rapporté dans plusieurs études (citées dans 30), et serait lié aux drillings extensifs. Ce risque d'insuffisance ovarienne voire de ménopause précoce est en fait mal évalué, faute de recul suffisant en particulier pour les vaporisations laser et les coagulations bipolaires qui sont les plus délétères dans l'étude de Hendriks sur des ovaires de bovins [30].

Il existe peut-être de rares cas où le drilling, malgré ses conséquences incertaines à long terme, serait préférable aux gonadotrophines, tels celui de patientes ne pouvant bénéficier du monitoring soigneux indispensable à l'usage des gonadotrophines ou les patientes nécessitant une exploration par cœlioscopie, mais encore faudrait-il prévenir les patientes du risque de devoir quand même avoir recours ultérieurement à une stimulation de l'ovulation dans au moins 50 % des cas.

CONCLUSION

La stimulation de l'ovulation par le citrate de clomifène doit rester le traitement de première intention de l'infertilité liée au SOPK, sauf exception dûment justifiée. La stimulation de l'ovulation s'impose également en cas de non-obtention d'une grossesse après drilling, le

délai acceptable étant variable selon l'âge de la patiente. Quant à la question « Que faire après échec du clomifène ? », si la réponse reste empirique, fonction du désir des patientes et de leurs caractéristiques (au premier rang desquelles l'âge) et des habitudes des équipes soignantes, la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines reste la solution la plus rapidement efficace et dont les conséquences éventuelles sont connues et maîtrisables si l'on sait recourir rapidement à la fécondation *in vitro*.

Bibliographie

- [1] Bouchard P. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol* 2010;71:225-7.
- [2] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reprod* 2004;19:41-7.
- [3] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-77.
- [4] Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470-4.
- [5] Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-estrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;4:CD002249.
- [6] Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:951-3.
- [7] Christin-Maitre S. La metformine : une alternative pour traiter l'infertilité ? *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:12-3.
- [8] Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, Nosarka S. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006;86:1432-7.
- [9] Palomba S, Falbo A, Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomiphene citrate resistance. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:465-73.
- [10] Bayram N, van Wely M, Van der Veen F. Recombinant FSH *versus* urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in

subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;2:CD002121.

[11] Nugent D, Vanderkerchove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;4:CD000410.

[12] Bayram N, van Wely M, Van der Veen F. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;4:CD000412.

[13] Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Grefenstette I, Plachot M, Kulski O. Ovaires polykystiques et Assistance médicale à la procréation. *La lettre du gynécologue* 2008;332:32-3.

[14] Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Chouraqui A, Tesquier A, Serkine AM, Boujenah A, Abirached F. Qualité des ovocytes et embryons dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:350-54.

[15] Hédon B. Place de la FIV, stimulation de l'ovulation en FIV chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:2S36-40.

[16] Esmailzadehs S, Faramarzi M, Jorsarai G. Comparison of *in vitro* fertilization outcome in women with and without sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:67-70.

[17] Engmann L, Manocnochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum Reprod* 1999;14:167-71.

[18] Esinler I, Bayar U, Bozdog G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril* 2005;84:932-7.

[19] Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcome of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:13-21.

[20] Homburgh R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:109.

[21] Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolobianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006;13:628-38.

[22] Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21:1387-99.

[23] Moll E, Van der Veen F, Van Mely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:527-37.

[24] Torre A, Fernandez H. Le Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:423-446.

[25] Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:219-25.

[26] Amer S. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009;19:263-70.

[27] Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD001122.

[28] Gurgan T, Urman B, Yarali H, Aksu T, Kisnisci HA. Results of second-look laparoscopy following removal of endometriomata. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 1994;1:S13.

[29] Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack of correlation with pregnancy rate. *Fertil Steril* 1993;60:766-70.

[30] Hendriks M, van der Valk P, Lambalk C, Broeckaert M, Homburg R and Hompes P. Extensive tissue damage of bovine ovaries after bipolar ovarian drilling compared to monopolar electrocoagulation or carbon dioxide laser. *Fertil Steril* 2010;93:969-75.