

*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*

Le drilling ovarien dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques

H. FERNANDEZ ^{1, 2, 3}, M. MORIN SURROCA ⁴, A. TORRE ⁵, E. FAIVRE ^{1, 6},
X. DEFFIEUX ^{1, 6}, A. GERVAISE ^{1, 2}
(Le Kremlin-Bicêtre, Saint-Denis La Plaine, Poissy, Clamart)

Résumé

But : le but de la revue de la littérature systématique est de clarifier et d'évaluer les résultats obtenus par la multiperforation ovarienne, pour le traitement des ovaires micropolykystiques qui touchent plus de 5 % des femmes en âge de procréer, et qui s'accompagnent d'une infertilité par anovulation dans 20 à 74 % des cas.

- 1 - Université Paris-Sud 11 - 63 rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin-Bicêtre
- 2 - Hôpital Bicêtre - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique - 78 rue du Général Leclerc - 94270 Le Kremlin-Bicêtre
- 3 - Hôpital Bicêtre - Université Paris-Sud 11 - INSERM U 1018 - 78 rue du Général Leclerc - 94270 Le Kremlin-Bicêtre
- 4 - Haute Autorité de santé - HAS - 2 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine cedex
- 5 - Hôpital de Poissy - Service de gynécologie-obstétrique - 10 rue Champ Gaillard - 78300 Poissy
- 6 - Hôpital Antoine Béchère - AP-HP - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 157 rue de la Porte de Trivaux - 92140 Clamart

Correspondance : Pr Hervé Fernandez - E-mail : herve.fernandez@bct.aphp.fr

Méthode : ont été consultées pour la revue Medline (National Library of Medicine USA), Cochrane Library (United Kingdom), National Guideline Clearinghouse USA et HTA Database. Les mots clés utilisés pour la recherche ont été : PCOS, drilling ovarien.

Les critères utilisés pour évaluer l'efficacité ont été : taux d'ovulation, taux de grossesses cliniques, fausses couches précoces, alternatives au drilling ovarien.

Résultats : 92 références bibliographiques ont été obtenues et 72 ont été retenues. Les recommandations issues de cette revue de la littérature montrent que la multiperforation est indiquée pour la prise en charge des SOPK après échec de l'utilisation du citrate de clomiphène. Les facteurs prédictifs d'efficacité du drilling sont une infertilité de moins de trois ans, un taux de LH élevé.

Les bénéfices du drilling ovarien sont l'absence d'hyperstimulation ovarienne et l'absence de grossesse multiple.

Conclusion : le drilling ovarien est à considérer comme un traitement de deuxième ligne après l'échec du citrate de clomiphène, et représente une option dans la prise en charge de l'infertilité associée au SOPK.

Rapport HAS 2009 : La multiperforation de l'ovaire dans la prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques. H. Fernandez. Téléchargeable sur www.has-sante.fr.

Mots clés : PCOS, drilling ovarien

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Professeur Hervé Fernandez, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou autre) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

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].

Une définition concise et consensuelle a longtemps manqué et reste encore très discutée aujourd'hui. Depuis 1990 et une conférence

de la « National Institute of Health (NIH) », une majorité de praticiens s'accordait pour définir le SOPK comme une maladie primitive conjuguant irrégularité menstruelle et hyperandrogénie [3].

Un groupe de travail international (consensus de Rotterdam) a proposé une nouvelle définition, plus permissive à ce syndrome [Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, 2004] [4]. Sont atteintes les femmes associant au moins deux des critères suivants :

- une oligo-anovulation ou anovulation (oligo-ménorrhée ou aménorrhée),
- des taux élevés d'androgènes circulants (hyperandrogénie biologique) et/ou des manifestations cliniques d'excès d'androgènes (hyperandrogénie),
- des ovaires polykystiques à l'échographie (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires).

Les autres causes d'hyperandrogénie doivent être exclues (acromégalie, Cushing, bloc en 21-hydroxylase, hyperprolactinémie, tumeur sécrétant des androgènes, prise occulte d'androgènes...).

L'évolution de cette définition complique la comparaison des données de la littérature.

Cliniquement, une aménorrhée, une infertilité, des fausses couches spontanées (FCS), un hirsutisme et de l'acné s'associent fréquemment à la maladie. Il existe souvent (30 à 70 %) des cas de surpoids, voire une obésité avec des conséquences métaboliques, en particulier une hypertension artérielle (HTA). Cependant, aucune de ces caractéristiques cliniques n'est constante et leur absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

Cette pathologie, qui pose le plus souvent un problème d'infertilité, ne doit donc pas faire omettre la nécessité d'une prise en charge médicale globale de ces patientes qui présentent souvent, en raison du surpoids ou de l'obésité et des troubles métaboliques associés, des facteurs de risque cardiovasculaire, de diabète de type 2 et de néoplasie de l'endomètre.

Les critères biologiques sont - comme les critères cliniques - variables et inconstants. L'élévation des androgènes plasmatiques, testostérone (non liée) et Delta4 androsténone est considérée comme le tableau biologique typique. Une élévation du taux de LH avec un taux normal ou bas de FSH et un rapport LH/FSH supérieur à 2 ne font pas partie de la définition, et sont présents dans 60 à 80 %

des cas. L'élévation de l'AMH, quasi constante en raison du nombre de follicules présents, ne fait pas partie de la définition du syndrome, bien que son taux soit un bon indicateur du succès du drilling ovarien [5]. Les anomalies métaboliques liées à l'hyperinsulinisme entraînent une intolérance au glucose. Il peut exister une dyslipidémie avec une élévation des triglycérides et une élévation du LDL cholestérol.

L'échographie endovaginale, toujours réalisable dans cette indication d'infertilité, est devenue l'examen de référence pour le diagnostic morphologique des ovaires polykystiques. Elle montre l'image classique mais inconstante d'une augmentation de la surface ($> 6 \text{ cm}^2$) et du volume ($> 8 \text{ cm}^3$) de l'ovaire, ainsi que la présence de plus de 12 follicules de 2 à 6 mm de diamètre sur au moins un des deux ovaires. Cet aspect s'associe avec une hypertrophie stromale qui se présente sous la forme de plages hyperéchogènes visibles au centre de l'ovaire et présentant des extensions sous forme de travées épaisses en périphérie. L'importance de l'hypertrophie stromale est corrélée à la sévérité de l'hyperandrogénie. Au niveau de ce stroma, il existe une augmentation des vitesses vasculaires maximales et moyennes témoignant de l'hypervascularisation des ovaires polykystiques, évaluable par analyse du doppler.

Le mécanisme physiopathologique conduisant au SOPK reste encore mal compris, mais l'hyperandrogénie et l'hyperinsulinisme y joueraient des rôles centraux [6]. Sous l'effet des taux élevés de LH, la thèque synthétise de grandes quantités d'androgènes. Par leurs effets anti-apoptotiques, ces androgènes s'opposeraient à l'atrésie folliculaire, aboutissant à l'accumulation de follicules de petite taille visibles en échographie. L'hyperinsulinisme perturberait la croissance de ces follicules, empêchant la sélection d'un follicule dominant. L'absence de maturation folliculaire empêche l'ovulation d'un follicule préovulatoire et induit une absence d'élévation de la progestérone. Le taux bas de progestérone est responsable, à son tour, du maintien de taux élevés de LH, bouclant le cercle vicieux. Le tout aboutit à l'accumulation de petits follicules bloqués, mais dont la thèque sécréterait une quantité élevée d'androgènes.

Le traitement du SOPK passe par la prise en charge du surpoids, de la dyslipidémie, de l'intolérance aux hydrates de carbone, voire du diabète et de l'hypertension. Les signes fonctionnels comme les troubles du cycle, l'acné et l'hirsutisme nécessitent une thérapeutique appropriée. C'est dans ce contexte que la conférence de consensus 2008 a déterminé qu'une perte de poids de 5 %, quelle que soit la façon

dont elle est réalisée, incluant la chirurgie avec by-pass, est essentielle comme déterminant clinique à la prise en charge [Hum Reprod March 2008 Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome] [7].

L'anovulation, en cas de désir de fertilité, est habituellement traitée, en première intention, par du citrate de clomifène (CC), modulateur sélectif du récepteur de l'œstradiol, à la dose initiale de 50 mg par jour du 2^e au 6^e jour, du 3^e au 7^e, ou du 5^e au 9^e jour du cycle, lorsque celui-ci est rétabli. La dose peut être augmentée jusqu'à 150 ou 200 mg par jour pendant 5 jours, en l'absence d'ovulation. Afin d'éviter la survenue d'une grossesse multiple, il est fortement conseillé d'utiliser le CC sous monitoring de l'ovulation par dosages hormonaux d'œstradiol et par au moins une échographie pelvienne.

Le citrate de clomifène permet d'obtenir une ovulation cumulative sur 6 mois dans près de 80 % des cas et une grossesse dans près de 40 % des cas. Un traitement prolongé au-delà de 6 mois par CC ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats [8, 7].

En cas d'échec du citrate de clomifène défini par l'absence d'obtention d'une ovulation après 6 mois de traitement à dose adéquate, la patiente va être classée comme résistante au citrate de clomifène. Par extension, l'absence de grossesse peut être également considérée comme un échec de la thérapeutique malgré l'obtention d'une ovulation.

C'est dans ce contexte que le drilling ovarien peut être proposé.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les bases de données bibliographiques suivantes ont été consultées : Medline (National Library of Medicine, USA), Cochrane Library (United Kingdom), National Guideline Clearinghouse (USA), HTA Database.

Les articles dont les mots clés comportent polycystic ovary syndrome ont été croisés (combinés à l'aide de l'opérateur « AND » avec ceux présentant le mot libre drilling dans le titre ou le résumé. 92 références bibliographiques ont été obtenues dont 32 revues de la littérature. Les références bibliographiques des revues de la littérature

ont aussi été analysées afin de garantir l'exhaustivité des travaux scientifiques originaux cités.

L'ensemble des 60 travaux initialement obtenus a été analysé, avec comme critères de sélections l'apport scientifique de l'article dans l'estimation de l'intérêt clinique de cet acte thérapeutique. Les mêmes critères de choix ont été utilisés pour sélectionner les articles cités dans les revues de la littérature.

Les critères de jugement retenus pour définir l'efficacité de l'acte ont été : le taux d'ovulation, le taux de grossesse clinique (défini par l'existence d'un embryon avec activité cardiaque à l'échographie), et le taux de fausses couches spontanées précoces (définies par l'arrêt du développement embryonnaire et/ou son expulsion avant 12 semaines d'aménorrhée).

Au total, 72 références bibliographiques correspondant aux critères de choix ont été étudiées.

TECHNIQUE CHIRURGICALE DU DRILLING OVARIEN

À la fin des années 70, dans le contexte de l'existence d'échecs et de risques de la prise en charge médicale de l'infertilité liée au SOPK, les progrès de la chirurgie mini-invasives ont fait remettre au goût du jour le concept de chirurgie ovarienne [9-12]. L'idée était de reproduire les effets bénéfiques de la résection cunéiforme des ovaires en s'affranchissant de son principal effet secondaire, les adhérences pelviennes.

Cette procédure par laparotomie fut, en effet, le premier traitement efficace de l'infertilité liée au SOPK puisqu'elle était associée à un taux de grossesses de 60 % [13], mais elle entraînait l'apparition quasi constante d'adhérences pelviennes, théoriquement délétères à la fertilité et risquées sur le plan digestif. Afin de réduire ces adhérences, de nouvelles tentatives de traitement chirurgical furent réalisées par voies mini-invasives.

Le mécanisme d'action du traitement chirurgical de l'infertilité liée au SOPK est méconnu. On pense qu'il pourrait passer par la destruction du stroma ovarien produisant les androgènes. On constate de façon constante une baisse de la LH plasmatique avec diminution des pulses, une baisse transitoire de l'inhibine-B, une élévation de la FSH (modérée) et de la SHBG, et une chute constante des androgènes

(spécifiquement de la testostérone) et de l'indice de Ferriman et Gallwey [14-16].

La baisse des taux d'œstradiol circulant est liée à la diminution de l'activité aromatase. De manière pragmatique, la normalisation du rapport LH/FSH est constante avec reprise d'un développement folliculaire et d'une ovulation dans 80 % des cas. Cependant, rien n'explique de manière satisfaisante le fondement physiologique de l'efficacité du traitement chirurgical. On sait juste qu'il repose sur la destruction d'une partie du tissu ovarien et qu'il faut, pour cela, délivrer à l'ovaire une certaine quantité d'énergie, par voie mini-invasive.

La résection cunéiforme des ovaires, historiquement réalisée par laparotomie, a perdu toute indication à ce jour. Sauf contre-indication, la chirurgie ovarienne du SOPK se fait toujours par voie mini-invasive, soit par cœlioscopie, soit par culdoscopie.

La cœlioscopie

C'est la voie d'abord la plus classique, réalisable, en principe, dans tout bloc opératoire. Cette technique nécessite une anesthésie générale avec utilisation de curares. Elle consiste, sur une patiente allongée, en la réalisation d'un pneumopéritoine, par injection trans-ombilicale de CO₂, puis à la mise en place de trocarts trans-abdominaux afin d'introduire dans l'abdomen une optique et des instruments.

Dans cette technique, les biopsies ovariennes multiples, la multiperforation par électrocoagulation monopolaire et l'utilisation du laser sont possibles.

Une étude a comparé le « drilling » par cœlioscopie *versus* micro-cœlioscopie sur 135 SOPK. Aucune différence entre les groupes en termes d'ovulation, de grossesse, et de complication n'a pu être mise en évidence, mais le temps opératoire était significativement plus long dans le groupe microlaparoscopie [17].

L'intérêt de cette technique est qu'elle est réalisable partout, qu'elle ne nécessite pas de matériel particulier et que l'exploration de l'ensemble de la cavité abdominale est possible. La courbe d'apprentissage de la technique est inexistante pour des chirurgiens cœlioscopistes habitués à opérer par cette voie d'abord.

Ses principaux inconvénients sont la nécessité d'utiliser des curares, l'absence d'instrument utilisant l'électrocoagulation bipolaire et les difficultés parfois importantes à réaliser une cœlioscopie, surtout chez une patiente obèse.

La culdoscopie ou hydrolaparoscopie transvaginale ou fertiloscopie

En utilisant les techniques d'hydrolaparoscopie transvaginale ou de fertiloscopie, Gordts [18] et Watrelot [19] ont remis d'actualité la culdoscopie qui était tombée en désuétude dans les années 70.

Cette intervention est pratiquée sur une patiente en position gynécologique, sous anesthésie générale. Une aiguille de Veress est introduite dans le cul-de-sac de Douglas par voie vaginale avec mise en place de 300 ml de sérum physiologique à température ambiante. Une fois cette aiguille retirée, on met en place le fertiloscope dans le cul-de-sac de Douglas, et une optique de 2,9 mm de diamètre avec une lentille de 30 degrés est introduite.

On réalise alors l'exploration du petit bassin et un test de perméabilité tubaire. Grâce à l'existence d'un canal opérateur co-axial, la fertiloscopie permet aussi l'introduction d'instruments à buts thérapeutiques. En permettant la vision directe des trompes, des pavillons et des ovaires, elle autorise donc tout naturellement la réalisation d'une multiperforation ovarienne par l'introduction d'une électrode bipolaire de 5 French [20]. Le cortex ovarien est ainsi microperforé sur 5 à 10 sites.

L'énergie bipolaire utilisée possède une puissance comprise entre 100 et 130 W et la perforation de la corticale se fait sur 8 mm, avec réalisation d'un cratère de 2 mm de diamètre. À titre de comparaison, la réalisation d'une multiperforation ovarienne par électrode monopolaire par cœlioscopie semble efficace quand 3 à 4 perforations par ovaire délivrant 600 joules sont réalisées [21].

Les avantages de cette voie d'abord sont : la possibilité d'utiliser l'énergie bipolaire, sa facilité de réalisation chez une patiente obèse, son caractère moins invasif et une anesthésie plus légère.

Ses principaux inconvénients sont : la nécessité d'un équipement spécialisé et le caractère de l'exploration purement localisé au pelvis, le suivi d'une formation pour l'acquisition de la pratique de cette procédure. L'utilisation de la même technique par voie cœlioscopique vient d'être publiée, montrant des résultats équivalents sauf le taux de grossesse par défaut de recul [22].

TECHNIQUES ALTERNATIVES AU DRILLING OVARIEN CHIRURGICAL

En l'absence de consensus absolu sur la place exacte du drilling ovarien, les patientes résistantes au citrate de clomifène peuvent bénéficier d'autres techniques de prise en charge [23-30].

Traitement par metformine

Depuis cinq ans, la metformine, un biguanide insulinosensibilisant, a été proposée comme alternative thérapeutique pour le traitement du SOPK.

Deux méta-analyses [23, 24] et une étude randomisée sur 143 SOPK obèses [25] ont montré que cette molécule, utilisée en monothérapie, induisait une ovulation en cas de SOPK. Ces mêmes études suggéraient que l'association metformine-CC pourrait améliorer significativement le taux de grossesses (3 à 4 fois meilleur) en comparaison au CC seul. Ce point a été sérieusement remis en question puisque deux grandes études randomisées sur 228 SOPK (BMI 28 kg/m²) [26] et 626 SOPK (BMI 35 kg/m²) [27] ont montré la supériorité du CC sur la metformine en termes d'induction de la grossesse, et l'absence de bénéfice à l'association de la metformine au CC comparée au CC seul.

Une de ces études rapporte, de plus, la supériorité du CC sur la metformine en termes d'induction de l'ovulation [27], mais il s'agissait de patientes obèses, peut-être sous-dosées en metformine.

Cet effet bénéfique que pourrait avoir la metformine sur l'ovulation semble cependant exister chez les femmes anovulatoires sans hyperandrogénie (essai randomisé sur 24 patientes), et semble donc indépendant de cette normalisation hormonale [30]. Ce bénéfice de la metformine sur l'ovulation a été confirmé par une étude randomisée sur 100 SOPK non obèses et elle a conduit à des taux d'ovulation comparables à ceux obtenus après CC [28].

Le bénéfice de la metformine sur l'ovulation est donc fort probable, même si son mécanisme d'action reste encore incertain et que cet effet est sans doute moins marqué qu'avec un traitement ponctuel par CC chez des patientes en surpoids. Le bénéfice de la metformine en termes de grossesse est par contre plus discuté et il est vraisemblable que le CC soit plus efficace dans ce domaine. Néanmoins, cela ne signifie pas que la metformine soit sans intérêt dans cette indication, eu égard, entre autres, à sa plus grande facilité

d'utilisation par rapport au CC (pas de sur-risque de grossesse multiple sous metformine) et au bénéfique que ce médicament pourrait apporter sur le plan métabolique.

La place de la metformine dans la stratégie thérapeutique de l'infertilité reste cependant à définir. Dans sa recommandation sur l'infertilité, le NICE le positionnait en seconde intention, le consensus récent sur la prise en charge du SOPK le réserve aux femmes présentant une intolérance au glucose [7].

Stimulation ovarienne par gonadotrophines ± insémination intra-utérine

Dans les cas d'échec des traitements per os (CC, metformine), d'autres alternatives thérapeutiques ont été proposées [7], comme, par exemple, la stimulation de l'ovulation par les gonadotrophines, en utilisant des protocoles type « step-up low dose » ou « step-down ». Ceux-ci permettent d'obtenir une ovulation dans 70 % des cas et des grossesses sont obtenues dans 40 % des cas après 3 cycles de monitoring.

Les doses recommandées de gonadotrophine pour débiter une stimulation sont de 37,5 à 50 IU/jour dans les protocoles step-up. Quel que soit le protocole, step-up low dose ou step-down, les études préliminaires montrent un taux similaire de développement mono-folliculaire. Cependant, le monitoring des protocoles step-down requiert plus d'expérience et de compétence pour une absence de bénéfique quant aux résultats en termes de taux de grossesse évolutive.

L'amélioration de la prise en charge des stimulations, en particulier par les protocoles step-up low dose, permet de limiter le risque de grossesse multiple à moins de 6 % et le risque d'hyperstimulation sévère à moins de 1 % [7].

Le risque de fausses couches semble rester proche de 40 %, mais ce ne sont pas les protocoles de stimulation step-up ou step-down par gonadotrophines qui induisent les FCS, mais plus le SOPK, bien qu'il n'y ait pas de preuve absolue de la responsabilité du syndrome dans leur survenue.

En dehors de ces protocoles de stimulation ovarienne dont le but est de réaliser une stimulation monofolliculaire, le risque de débiter la stimulation par des doses plus élevées de gonadotrophine est d'augmenter de sept fois plus le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO) que chez une femme non porteuse de SOPK [29].

Fécondation *in vitro* avec transfert d'embryons, parfois précédée de maturation *in vitro* des ovocytes

Le risque de grossesse multiple peut même faire immédiatement discuter le recours à une FIV-ET, qui présenterait l'avantage de ne transférer que 2 embryons chez ces femmes souvent jeunes [31]. Seul subsisterait alors le risque d'HSO que certains ont proposé de maîtriser grâce à la MIV-ET (maturation *In Vitro* avec transfert d'embryons), technique de fécondation *in vitro* ayant l'avantage de ne pas recourir à la stimulation ovarienne mais présentant un taux d'implantation plus faible [32].

La FIV-ET n'est pas toujours de réalisation aisée chez ces patientes et représente un investissement non négligeable, tant pour le couple que pour la société.

RÉSULTATS

EFFICACITÉ DE LA MULTIPERFORATION DES OVAIRES PAR RAPPORT AUX AUTRES THÉRAPEUTIQUES ALTERNATIVES

La multiperforation des ovaires *versus* induction de l'ovulation

De première intention, le traitement par les gonadotrophines a montré un bénéfice en cas de résistance au CC. La validation de la multiperforation ovarienne ne peut donc être obtenue qu'à partir d'essai randomisé, la comparant à la stimulation par les gonadotrophines tant sur le nombre de grossesse obtenu que sur le taux de grossesse multiple ou d'HSO. La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier d'étude randomisée multiperforation de l'ovaire *versus* groupe sans intervention.

Cette partie découle de l'étude d'une méta-analyse récente de la Cochrane [33] et d'une étude comparative sans calcul de puissance [34].

La Cochrane a récemment publié une méta-analyse dont 9 études randomisées portant sur 400 femmes souffrant d'un SOPK.

Les critères de jugement n'étaient pas toujours retrouvés dans ces 9 études (Tableau 1).

Tableau 1 - Taux de grossesse clinique (tableau repris de l'article de la Cochrane)

Auteurs (année)	Multiperforation ovarienne (n)	Gonadotrophines	Odds ratio [IC 95 %]
Suivi de 6 mois - 3 cycles de gonadotrophines			
Farquhar 2002 [35]	5/29	5/21	0,67 [0,17-2,68]
Kaya 2005 [36]	6/17	6/18	1,09 [0,27-4,41]
Suivi de 12 mois - 6 cycles de gonadotrophines			
Van Wely 2004 [37]	56/83	57/85	1,02 [0,53-1,94]
Lazovic 1998 [38]	17/29	9/28	2,99 [1,01-8,84]
Vegetti 1998 [39]	2/16	5/13	0,23 [0,04-1,46]
Sous total	75/128	71/126	1,15 [0,69-1,93]
Total	86/174	82/165	1,08 [0,69-1,71]

Seulement 2 études portant sur 218 femmes ont documenté les taux de naissances vivantes, ce taux était comparable dans les deux groupes de traitement à 6 mois et à 1 an. Les odds ratios étant respectivement à : 0,68 [0,15-3,10] et 1,12 [0,60-2,08], avec un OR total de 1,04 [0,59-1,83].

Sur le plan des fausses couches, aucune différence significative n'a été constatée. Ce résultat a été retrouvé dans une autre étude randomisée non conservée par la Cochrane [34] où une tendance à un taux plus faible dans le groupe multiperforation était relevée (Tableau 2).

Tableau 2 - Taux de fausses couches spontanées (tableau repris de l'article de la Cochrane)

Auteurs (année)	Multiperforation ovarienne (n)	Gonadotrophines	Odds ratio [IC 95 %]
Bayram 2004 [40]	7/63	7/64	1,02 [0,34-3,09]
Farquhar 2002 [35]	3/8	3/7	0,80 [0,10-6,35]
Lazovic 1998 [38]	0/14	3/9	0,06 [0-1,43]
Vegetti 1998 [39]	2/3	1/5	8 [0,31-206,37]
Total	12/88	14/85	0,81 [0,36-1,86]

Le taux de grossesses multiples a été étudié dans 5 études (Tableau 3).

Tableau 3 - Taux de grossesses multiples (tableau repris de l'article de la Cochrane)

Auteurs (année)	Multiperforation ovarienne (n)	Gonadotrophines	Odds ratio [IC 95 %]
Bayram 2004 [40]	1/56	2/57	0,10 [0,01-0,79]
Farquhar 2002 [35]	0/5	0/5	0
Kaya 2005 [36]	0/6	2/6	0,14 [0,01-3,63]
Lazovic 1998 [38]	0/14	2/9	0,10 [0-2,44]
Vegetti 1998 [39]	0/3	1/5	0,43 [0,01-14,08]
Total	1/84	14/82	0,13 [0,03-0,52]

Les gonadotrophines ont été à l'origine d'un taux significativement plus important de grossesses multiples que la multiperforation ovarienne. L'odds ratio était de 0,13 [0,03-0,52].

Dans cette méta-analyse, la multiperforation ovarienne présentait un coût de 22 % inférieur à celui constaté avec les gonadotrophines [33].

Cette méta-analyse n'a pu analyser, en l'absence de données disponibles dans les études retenues, une persistance d'efficacité au-delà de 12 mois de la multiperforation des ovaires.

La multiperforation des ovaires *versus* traitement par metformine

Les références disponibles, soit six articles, ont été analysées. Quatre études comparatives randomisées [41, 42, 27, 26] et 2 comparatives [43, 44].

Une première étude prospective non randomisée avait comparé le traitement par metformine à la multiperforation sur 161 SOPK en surpoids et résistant au CC. Dans cette étude, en l'absence d'efficacité rapide des traitements, le CC était réintroduit après 3 mois. Entre ces groupes, aucune différence n'a pu être mise en évidence en termes d'ovulations, de grossesses et de FCS, tant spontanément qu'après réintroduction du CC [43].

Ces résultats ont été contredits par une étude randomisée portant sur 120 SOPK en surpoids et résistant au CC, comparant la multiperforation au traitement par metformine (1 700 g/j). Dans cette étude, alors qu'aucune différence significative n'était mise en évidence en termes d'ovulation (55,1 % *versus* 54,8 %), la multiperforation des ovaires est montrée significativement moins efficace que la metformine

dans l'induction d'une grossesse (13,4 % *versus* 18,6 %) et s'est associée à la survenue de significativement plus de FCS (29 % *versus* 15,4 %). L'ensemble a abouti à un taux d'accouchements significativement en faveur de la metformine (82,1 % *versus* 64,5 %) [41]. Dans un autre article sur la même étude, le bénéfice de la metformine en termes de FCS a été attribué à une baisse plus importante de *plasminogen activator inhibitor 1* [44].

Même si ces résultats ont été obtenus dans des études utilisant une méthodologie correcte, ils soulèvent quelques questions. D'abord, observer une différence en termes de grossesse sans différence en termes d'ovulation pose la question du mécanisme d'action (sauf si action sur l'implantation ou les FCS).

La multiperforation ovarienne pourrait aussi sensibiliser l'ovaire à une nouvelle stimulation ovarienne par CC. Cet aspect observé ne relève cependant que d'une hypothèse et ne va pas au-delà d'un avis d'expert. Cette sensibilisation pourrait être comparable à celle que la metformine exerce, puisque dans une étude non randomisée sur 28 SOPK résistantes au CC, comparant un prétraitement par LOD ou metformine avant une nouvelle réintroduction du CC, aucune différence n'a pu être mise en évidence en termes d'ovulations et de grossesses [42]. Néanmoins, il s'agit d'une étude à faible niveau de preuve.

Efficacité du drilling dans les études non comparatives

48 études avant/après ont été analysées, 15 ont été retenues pour l'évaluation de l'efficacité sur les critères suivants : population cible SOPK infertile et résistante au CC, dernières publications disponibles sur la cohorte. La plupart de ces études sont des séries de cas. Une étude randomisée sans calcul de puissance [45] et une méta-analyse [12] ont aussi contribué à l'étude de l'efficacité de la multiperforation de l'ovaire.

Les résultats des 15 études retenues sont résumés dans le tableau 4. Toutes ces études rapportent le suivi de séries de cas de patientes SOPK résistantes au CC, dont certaines sont consécutives.

Les données récentes confirment les conclusions de la méta-analyse de Campo [12] (Tableau 5), portant sur 1 803 SOPK anovulantes (parfois résistantes au CC), dans laquelle 679 patientes avaient été traitées par résection cunéiforme laparotomique, 720 par électrocoagulation cœlioscopique, 322 par vaporisation au laser et 82 par biopsies multiples cœlioscopiques.

Les taux de grossesses étaient de 49 % sur une période d'observation de 2 ans et les taux de grossesses cumulés, incluant les cas où un traitement inducteur a été secondairement réintroduit, de 58,5 %. Ce taux est globalement identique au taux de grossesses observé après

Tableau 4 - Résultats rapportés en termes d'ovulations, de grossesses et de fausses couches, après « drilling » ovarien sur des patientes SOPK anovulatoires résistantes au traitement médical

Auteurs	Année	Nombre de SOPK CC à l'inclusion	Technique de « drilling »	Suivi moyen (mois)	Ovulation spontanée (%)	Grossesse n (%)	FCS (%)
Daniell et al. [46]	1989	85	Laser	6	71	48 (56)	17
Utsunomiya et al. [47]	1990	16	« Biopsies multiples »	nd	94	8 (50)	nd
Campo et al. [48]	1993	23	« Biopsies multiples »	nd	43	13 (56)	8
Merchant et al. [10]	1996	74	électrocoagulation	42,4	87	42 (57)	9,7
Felemban et al. [49]	2000	112	électrocoagulation	24	73,2	65 (58)	7,7
Kriplani et al. [50]	2001	66	électrocoagulation	54	82	36 (55)	16
Stegmann et al. [51]	2003	86	électrocoagulation	nd	66	43 (50)	3,5
Fernandez et al. [52]	2004	80	électrocoagulation	18,1	91	48 (60)	18
Amer et al. [53]	2004	200	électrocoagulation	12	57	100 (50)	9
Van Wely et al. [54]	2005	83	électrocoagulation	2	67,5	41 (49)	0
Api et al. [14]	2005	45	électrocoagulation	29,73	93,3	29 (64,4)	nd
Marianowski et al. [17]	2006	135	électrocoagulation	12	74,8	27 (20)	nd
Kato et al. [55]	2007	32	électrocoagulation	nd	78,1	17 (53,1)	27,8

Tableau 5 - Traitement chirurgical de l'infertilité par anovulation dans le cadre du SOPK (Méta-analyse de Campo 1998) [12]

	Patientes	Cycles ovulatoires (%) [IC 95 %]	Grossesses spontanées (%) [IC 95 %]	Taux cumulé de grossesses (%) [IC 95 %]
Résection cunéiforme laparotomique	679	81,6 [58-93]	50 [32-67]	55,3 [39-67]
Électrochirurgie coelioscopique	720	79,7 [78-87]	51,5 [37-54]	63,6 [44-62]
Laser coelioscopique	322	71,5 [68-80]	43,7 [33-55]	53 [35-59]
« Biopsies multiples » ou résection coelioscopique	82	82,6 [72-96]	48,7 [43-55]	55 [52-58]
Toutes techniques confondues	1 803	78,1	49,4	58,5

6 mois de traitement médical, mais supérieur si les patientes sont évaluées à 2 ans.

Dans cette étude, le taux de fausses couches était de 15,9 %, ce qui est inférieur au taux généralement rapporté chez les SOPK (au moins 30 %). Cependant, le taux de FCS ne semble pas différer entre les patientes ayant bénéficié d'une multiperforation ovarienne ou d'une stimulation par les gonadotrophines [34, 7]. Les études (citées dans le tableau 5, relatives au suivi de 695 patientes au sein de 9 cohortes qui abordent spécifiquement le problème des FCS) rapportent un taux qui serait même inférieur. Cette diminution du taux de fausses couches spontanées par la multiperforation de l'ovaire reste à confirmer.

Les résultats de ces études suggèrent que la pratique de la multiperforation de l'ovaire s'accompagnerait d'un rétablissement spontané de la fertilité chez 20 à 64 % des SOPK, précédemment infertiles par anovulation, et ayant résisté à un traitement par CC dans les séries de cas et chez 44 % à 50 % des patientes selon la méta-analyse de Campo.

L'utilisation de metformine pourrait être synergique à l'action de la multiperforation des ovaires. C'est ce que suggère une étude randomisée sur 42 SOPK, traités ou non par metformine après LOD et dans laquelle les stigmates biologiques du SOPK ainsi que les taux d'ovulations et de grossesses étaient significativement meilleurs sous metformine [45].

Durée d'efficacité de la multiperforation des ovaires

La question d'une efficacité de la multiperforation sur le long terme a été soulevée par cinq études ouvertes présentant un suivi à long terme.

De manière pragmatique, le taux de grossesse est le plus pertinent pour le suivi à long terme. Cependant, le taux d'ovulation reste un critère intéressant car il traduit la persistance de l'effet de la multiperforation, même chez des femmes qui n'ont plus de désir d'enfants, ce qui peut amener à discuter l'utilité paradoxale d'une contraception entre les grossesses.

Certaines équipes ont rapporté l'évolution du taux de grossesses cumulé après multiperforation ovarienne, sur des SOPK (parfois traités en première intention). Les résultats de 3 études sont résumés dans le tableau 7.

Ces 3 études sont intéressantes car pour Li [11] et Felemban [49], le taux de suivi à 36 mois est de 100 %. Pour Heylen [56], le nombre de perdues de vue n'est pas précisé, mais le taux de grossesse cumulé a été analysé à 24 mois (Tableau 6).

Dans une étude rétrospective, Amer [57] a comparé le devenir de 116 femmes avec un SOPK ayant bénéficié d'un « drilling » ovarien à 34 femmes n'ayant pas bénéficié de la procédure. Selon ses données, le « risque relatif » de régularité menstruelle après multiperforation ovarienne était de 1,6 à un an, 2,6 à trois ans et 2,2 à 9 ans. Le nombre exact de perdues de vue dans cette étude n'était pas clairement exprimé. Les effectifs diminuaient régulièrement sur la période d'observation, 76 % étaient suivis à 3 ans, 58 % à 4 ans pour atteindre un effectif de 38 % sur la période 7-9 ans, observation qui amoindrit la portée de ce résultat sur un plan de la méthodologie.

Tableau 6 - Effet durable du « drilling » ovarien en termes de grossesse

Auteur	Année	SOPK	Taux de grossesses cumulé (%)		
			12 mois	18 mois	24 mois
Heylen <i>et al.</i> [56]	1994	44 (80 % CCr)	68	73	73
Li <i>et al.</i> [11]	1998	111 (CCr ?)	54	62	68
Felemban <i>et al.</i> [49]	2000	112	36	54	82

Tableau 7 - Facteurs prédictifs de l'efficacité du « drilling » ovarien

Auteur	SOPK n (inclus)	Durée de suivi (mois)	Critère de jugement	Éléments favorables	Éléments défavorables
Li <i>et al.</i> [11] (régression logistique)	118	12	Grossesse	Infertilité < 3 ans LH >10 Diathermie > laser	
Kriplani <i>et al.</i> [50] (régression logistique)	66	54	Grossesse	LH > 10 Infertilité < 3 ans	Facteurs tubaires ou masculins associés
Stegmann <i>et al.</i> [51]	86		Grossesse	Âge jeune Poids modéré	Insulinorésistance Adhérences chirurgicales
Dale <i>et al.</i> [59] (analyse univariée) (vérifier la significativité)	64	12-18	Ovulation et grossesse après LOD ± FIV		Insulinorésistance
Amer <i>et al.</i> [53] (rétrospectif, régression logistique)	200	12	Ovulation et grossesse	LH > 10	IMC > 35 kg/m ² Testostérone > 4,5 nM Index d'androgène libre > 15 Infertilité > 3 ans
Van Wely <i>et al.</i> [54] (prospective, cohorte nichée dans un RCT, régression logistique)	83	2	Ovulation		Ménarche précoce LH/FSH faible Glycémie modérée
Demirturk <i>et al.</i> [60] (analyse univariée)	25		Ovulation	Maigreux	
Kato <i>et al.</i> [55] (analyse univariée)	32		Ovulation	Testostérone > 50 ng/dl (?)	

Gjonnaess [58] a rapporté le suivi à très long terme d'une série de 165 SOPK infertiles ayant bénéficié d'une multiperforation ovarienne. Seulement 44 patientes étaient suivies à 6 mois, soit 26,6 % de l'effectif initial. Sur les 31 patientes suivies plus de 10 ans, l'ovulation persistait chez 74 %. Quinze patientes ont été suivies entre 18 et 20 ans avec persistance de l'ovulation chez 67 % [58]. Aucune information n'était donnée sur les pertues de vues.

Les données publiées suggèrent un effet qui se maintiendrait au-delà de la première année de traitement, toutefois ces résultats doivent être confirmés par des études de bonne qualité.

Facteurs prédictifs de l'efficacité du drilling ovarien

Neuf études ont étudié le profil de patientes susceptibles de répondre à la multiperforation ovarienne. L'ensemble des données a été analysé et est résumé dans le tableau 7. Il s'agit d'études rétrospectives, dont certaines seulement bénéficient d'une régression logistique.

Plusieurs facteurs pourraient avoir une influence sur l'efficacité de la multiperforation. Le rôle de certains apparaît cohérent d'une étude à l'autre, par exemple un taux élevé de LH (> 10 UI/l) et une infertilité inférieure à 3 ans seraient des éléments favorables dans plusieurs études, pour d'autres, comme l'IMC, l'insulinorésistance et le taux de testostérone, les résultats apparaissent contradictoires.

Dans une sous-population particulièrement favorable à la multiperforation (femmes maigres, LH élevée par définition japonaise du SOPK), Kato [55] a analysé les résultats en fonction du taux de testostérone, cependant les résultats sur le taux de grossesse n'apparaissent pas significatifs. Le groupe de patientes présentant un taux de testostérone plus élevé avait un BMI non significativement plus élevé. L'impact du niveau de la LH n'a pas été testé, une analyse multivariée aurait été nécessaire.

Selon ces données qui restent à confirmer, le profil de la patiente susceptible de répondre favorablement à la multiperforation présenterait une infertilité inférieure à 3 ans, une LH élevée sans valeur seuil connue, sans autres facteurs d'infertilité associés.

Si le jeune âge de la patiente n'est pas un facteur identifié dans les séries publiées, son influence sur la fertilité en général est à considérer.

Récemment, Amer [61] a publié un essai randomisé drilling ovarien *versus* CC (n = 72 patients). Il montre que l'intérêt du drilling existe mais pas de première intention et toujours après échec du CC.

Analyse de la conduite à tenir en cas d'échec de la multiperforation ovarienne

La majorité des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité prévoyaient, en cas d'absence d'ovulation ou de survenue de grossesse dans des délais qui vont de 4 semaines à 6 mois, la prise de citrate de clomifène, puis celles de gonadotrophines, voire la mise en œuvre quelquefois d'une FIV. Les résultats présentaient des taux de grossesse ou d'ovulation spontanée (sans traitement associé) ou cumulée suite à la mise en œuvre d'un traitement complémentaire. Le tableau 4 présente des taux de grossesse avec ou sans traitement complémentaire. Dans ces études, lorsque l'information est précisée, l'adjonction d'un traitement par citrate de clomifène ou de gonadotrophines était à l'origine de nouvelles grossesses. Ces résultats ont soulevé l'hypothèse d'une sensibilisation, suite à la réalisation d'une multiperforation ovarienne, des patientes aux inducteurs auxquelles elles étaient précédemment résistantes. Au cas où la multiperforation ovarienne ne rétablirait pas l'ovulation, elle pourrait rendre les patientes sensibles aux traitements inducteurs auxquels elles avaient été précédemment résistantes. En cas d'absence de grossesse spontanée, 6 mois après la multiperforation quand l'ovulation a été rétablie, ou 3 mois quand aucune ovulation n'a été détectée, après ce délai, il est possible de réintroduire des traitements médicaux, d'abord le citrate de clomifène, puis les gonadotrophines, et enfin la FIV. Concernant l'augmentation de la sensibilité au CC après multiperforation, ceci a été constaté dans la plupart des articles précédemment cités dans le tableau 5, mais ne correspond qu'à un avis d'expert tout comme le type de traitement médical à réintroduire.

L'influence d'un succès temporaire à une précédente multiperforation sur le résultat d'une seconde multiperforation a été étudiée par Amer. Cette étude a rapporté un taux d'ovulations de 60 % et un taux de grossesses de 53 % chez des patientes ayant déjà bénéficié d'une multiperforation temporairement efficace, et chez qui un nouveau « drilling » avait été réalisé devant le retour à l'anovulation, 1 à 6 ans après la procédure initiale [62]. Dans la même étude, chez des patientes qui n'avaient pas répondu, on observe 29 % d'ovulation avec un taux de grossesse de 23 %. Les résultats de cette étude réalisée sur de très faibles effectifs nécessiteraient une validation, mais représentent un réel intérêt pour la réalisation d'études ultérieures.

COMPLICATIONS DES ACTES CHIRURGICAUX

Complications per-opératoires

Les complications per-opératoires sont rares, et essentiellement liées aux complications de la coelioscopie ou de l'anesthésie générale.

En dehors de celles-ci, il persiste un risque d'accident électrique qui est évité par la mise à distance de l'ovaire des organes de voisinage lors de l'utilisation du courant monopolaire. Un accident digestif grave a été rapporté après fertioscopie, quand l'intestin grêle, confondu avec l'ovaire, a été cautérisé, conduisant à une résection digestive [63]. Il s'agit d'une complication rarissime.

Par ailleurs, deux équipes utilisant la culdoscopie ont rapporté un risque sporadique de saignement. Dans tous les cas, la conversion laparoscopique a permis de réaliser l'hémostase [63, 64]. Le taux de laparoconversion dans toutes les études concernant la culdoscopie est faible (< 10 %), et toujours en début d'expérience.

Le risque d'hématome, de déchirure du ligament utéro-ovarien, doit être évité par un maniement soigneux du tissu ovarien.

Aucune des références étudiées n'a comparé la fréquence de ces complications entre une multiperforation par coelioscopie ou par culdoscopie.

Complications postopératoires

Les complications postopératoires semblent liées à la réalisation du « drilling » lui-même et posent donc beaucoup plus de questions.

Risque d'adhérences péri-annexielles

Le risque d'adhérences péri-annexielles est constant. Ces adhérences péri-annexielles pourraient théoriquement être responsables d'infertilité mécanique et de douleurs pelviennes. Cependant, aucune étude n'a clairement établi de lien entre adhérence et infertilité [65]. Ainsi, la résection cunéiforme des ovaires a été abandonnée parce qu'elle induisait des adhérences pelviennes dans presque 100 % des cas, mais ces adhérences ne s'accompagnaient pas forcément d'infertilité puisque 58,8 % de ces patientes, précédemment infertiles, étaient spontanément enceintes après la procédure [66]. De plus, des grossesses

ultérieures sont observées après une première grossesse post multiperforation ovarienne, ce qui rend difficilement évaluable le risque potentiel délétère des adhérences induites.

L'appréciation précise de l'incidence des adhérences post-opératoires après multiperforation est difficile puisque la cœlioscopie de deuxième look n'est que rarement systématiquement réalisée (trois études sur un faible nombre de patientes, [67, 68, 65]). Néanmoins, quelques séries ont rapporté les résultats de nouvelles cœlioscopies réalisées pour d'autres raisons ou de césariennes. Leur fréquence est résumée dans le tableau 8. La cause de ce nouvel abord péritonéal n'étant pas définie dans les 10 autres études, la fréquence des adhérences ne peut pas clairement être établie.

Il existe une grande disparité entre études, vraisemblablement du fait de la diversité des techniques mises en œuvre et des critères du jugement. Il s'agirait d'adhérences ponctuelles, en corde à piano [10], n'ayant pas de caractère obstructif.

Aucune prévention n'est connue, à ce jour, que ce soit l'interposition de substances anti-adhérentielles [69] ou l'adhésiolyse précoce [68] (Tableau 8).

Tableau 8 - Adhésion postopératoire après LOD (laparoscopic ovarian drilling)

Auteur	Année	Type de « drilling »	SOPK inclus dans la série (n)	Deuxièmes looks réalisés (n)	Adhérence (%)	Grossesse spontanée (%)
Portuondo <i>et al.</i> [67]	1984	Biopsies multiples	24	24	0	54
Daniell and Miller [46]	1989	Laser	85	8	0	56
Corson and Grochmal [70]	1990	Laser	?	30	3	?
Keckstein <i>et al.</i> [71]	1990	Laser	30	11	3	37
Weise <i>et al.</i> [72]	1991	Électrocoagulation	39	10	70	59
Dabirashrafi <i>et al.</i> [73]	1991	Électrocoagulation*	31	22	18	?
Gurgan <i>et al.</i> [68]	1992	Laser	40	20	68	50
Armar et Lachelin [74]	1993	Électrocoagulation	50	9	0	44
Greenblatt et Casper [65]	1993	Électrocoagulation	8	8	100	88
Naether <i>et al.</i> [75]	1995	Électrocoagulation	215	78	15,4	?
Saravelos et Li [69]	1996	Électrocoagulation	21**	21	10	30
Merchant <i>et al.</i> [10]	1996	Électrocoagulation	74	20	10	57
Felemban <i>et al.</i> [49]	2000	Électrocoagulation	112	15	27	58

* les résultats présentés ne concernent que les patientes ayant bénéficié d'une électrocoagulation, 17 avaient été opérées par laser et par laparotomie, ce qui représente pour la série 38 patientes, un second « look » réalisé pour 29 patientes et un pourcentage d'adhérences de 24 %.

** 27 patientes ont été incluses dans la série, les résultats n'étaient disponibles que pour 21 d'entre elles.

Risque d'altération de la réserve ovarienne

Pour répondre à la question posée dans cette partie, quatre études [76, 77, 15, 58] et un rapport de cas [78] ont été analysés.

Détruire une partie de la superficie de l'ovaire fait craindre l'élimination de l'excès de tissu producteur d'androgènes, mais aussi les follicules ovariens primordiaux. La perte de ces follicules pourrait altérer la réserve ovarienne et compromettre le potentiel de fertilité de la patiente. Un cas d'atrophie ovarienne a été décrit après réalisation d'une multiperforation à forte énergie délivrée (8 de coagulation à 400 W, 5 secondes) [78]. Cependant, cette observation « extrême » est restée isolée et les autres données de la littérature sont plutôt rassurantes. Dans une étude prospective appariée, El-Sheikhah [77] a comparé les dommages directs créés par 4 ou 8 points de coagulation (40 W pendant 5 secondes, soit 800 *versus* 1 600 joules par ovaire). Cette étude a montré que, si le volume de tissu détruit est fonction de l'énergie délivrée, la destruction a concerné une très faible quantité de tissu ovarien (0,4 % et 1 %).

S'il est vrai qu'après réalisation d'une multiperforation chez 10 SOPK résistantes au CC, la baisse du volume ovarien s'est associée à l'augmentation classiquement péjorative des taux circulants de FSH au-dessus de 10 UI/l, 50 % des patientes ont néanmoins été enceintes après la procédure. Une FSH haute après multiperforation ne serait donc pas associée à un mauvais pronostic reproductif pour l'auteur [76].

Par ailleurs, l'évolution des marqueurs de la réserve ovarienne a fait l'objet d'une étude sur 60 SOPK dont 20 ont été traitées par CC, 20 ont eu un LOD unilatéral et 20 ont eu une multiperforation bilatérale. Quatre points de coagulation par ovaire (40 W pendant 3 à 5 secondes) ont été utilisés. Une diminution légère, mais significative de l'inhibine B, du compte des follicules antraux et du volume ovarien, a été observée après multiperforation bilatérale [15]. Néanmoins, la valeur de ces paramètres comme marqueur de la réserve ovarienne dans cette population de SOPK est incertaine. En effet, ils reflètent plus ou moins directement la population de petits follicules en croissance, et celle-ci est anormalement élevée dans le SOPK. Une diminution de ces paramètres après LOD pourrait davantage signifier un retour à une physiologie ovarienne plus normale que l'altération du potentiel reproductif.

Le seul argument indiscutable pourrait être une fréquence anormalement élevée d'insuffisance ovarienne précoce dans le suivi après multiperforation. Ce phénomène n'a pas été rapporté chez les patientes

suivies sur des périodes prolongées [58], d'autant plus que des dosages hormonaux sont systématiquement refaits avant de proposer une nouvelle stimulation en cas d'échec d'une première multiperforation ovarienne. Ce risque d'altération du potentiel de fertilité après multiperforation ovarienne serait donc faible.

DISCUSSION SUR LES POINTS TECHNIQUES

Techniques d'exécution

À ce jour, aucune technique n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres. Li [11] a montré qu'il n'existait aucune différence d'efficacité entre les actions thermiques en courant monopolaire ou bipolaire et les différents types de laser. L'étude randomisée de Takeuchi suggère que l'utilisation du scalpel harmonique est aussi efficace que le laser Nd YAG [79].

Dans une étude randomisée préliminaire sur un faible nombre de patientes (35 femmes avec un SOPK résistantes au CC), Kaya suggère qu'une simple perforation mécanique du cortex ovarien, à l'aide d'une pince spécialement étudiée, conduirait à un taux de grossesses comparable à celui obtenu après trois cycles d'insémination, sans HSO ni grossesse multiple, et pour moitié moins cher. L'idée est séduisante puisque cette simple perforation mécanique serait peut-être réalisable sous contrôle échographique, sans anesthésie générale, comme cela a été décrit par Ferraretti sur une série de 11 SOPK [80]. Ces résultats doivent, bien sûr, être confirmés sur une plus grande série.

Même si les études ne concluent pas à l'intérêt d'une technique sur une autre, il semble logique de s'orienter vers les modes d'action les plus ponctuels possibles. L'utilisation d'un courant bipolaire sur un ovaire immergé dans du sérum physiologique éviterait la diffusion de l'énergie, et donc les effets d'hyperthermie dans le reste de l'ovaire, qui serait donc respecté. Il en serait sans doute de même avec certains types de laser.

Énergie à délivrer : nombre de points par ovaire

Les données disponibles sont peu nombreuses et ne concernent que la multiperforation par énergie monopolaire sous cœlioscopie. La

plupart des séries publiées décrivent le recours à une électrosection de 100 W pour traverser le cortex ovarien. Ensuite, une électrocoagulation de 40 W est appliquée pendant 3 à 5 secondes sur une profondeur de 5 à 8 mm, en environ 5 points par ovaire. Néanmoins, certaines études ont été réalisées avec des puissances de coagulation variant de 30 à 400 W sur 3 à 25 points par ovaire.

Trois études se sont intéressées à optimiser l'énergie délivrée. Dans une étude prospective non randomisée dans laquelle le nombre de points de coagulation dépendait des résultats des multiperforations précédemment réalisées, Amer a étudié 30 femmes avec un SOPK résistantes au CC et non obèses [21]. Ses résultats montrent qu'après multiperforation, l'efficacité, tant en termes d'ovulation que de grossesse, est proportionnelle à l'énergie délivrée. Amer recommande l'utilisation de quatre points de coagulation par ovaire (soit une dose de 600 joules délivrée), mais sans avoir étudié de doses plus importantes.

Une seconde étude prospective randomisée [81] portant sur 187 patientes réparties en trois groupes (les modalités de répartition n'étaient toutefois pas précisées) selon le nombre de perforations appliquées à chaque ovaire : 5, 10 ou 15, confirme ces résultats. Les taux de grossesse et d'ovulation étaient significativement plus élevés dans le groupe de traitement de perforation le plus élevé.

Dans la dernière étude prospective non randomisée, 63 femmes avec un SOPK résistantes au CC et non obèses ont bénéficié d'un LOD comportant 5 ou 10 points de coagulation (40 W 2 à 3 secondes) par ovaire [82]. Entre ces deux groupes apparemment comparables, aucune différence en termes d'ovulation ou de grossesse n'a pu être mise en évidence. La dose délivrée n'est malheureusement pas bien précisée. L'auteur conclut que l'absence de différences devrait faire opter pour l'attitude la moins agressive, avec 5 points de coagulation par ovaire.

Multiperforation uni- ou bilatérale ?

L'ovaire étant un organe pair, cette question s'est longtemps posée. La quantité de petits follicules en croissance semble être d'autant moins importante que le « drilling » est bilatéral [15]. Cependant, le but de la multiperforation est de rétablir la fertilité des SOPK anovulatoires par une procédure la moins agressive possible.

Une étude préliminaire sur 10 SOPK résistantes au CC avait suggéré qu'une multiperforation réalisée par 4 points de coagulation à

40 W sur un ovaire était aussi efficace pour rétablir l'ovulation (y compris sur l'ovaire controlatéral) que la même procédure réalisée sur les deux ovaires [83].

Les résultats de cette étude ont été confirmés par un essai randomisé sur 87 SOPK résistantes au CC et bénéficiant d'une multiperforation de quatre points de coagulation à 40 W pendant 4 secondes, soit sur un ovaire, soit sur les deux. L'absence de différences significatives entre les groupes, en termes d'ovulation, de grossesse et de fausses couches, et le gain significatif de temps opératoire plaideraient en faveur d'une procédure unilatérale [84].

Une réserve doit cependant être apportée, le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué sur l'hypothèse d'une diminution du temps opératoire et non pas sur l'efficacité clinique.

Place de l'acte dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations relatives à la prise en charge de l'infertilité éditée par le National Institute for Clinical Excellence {NICE 2004}, ainsi que le récent consensus relatif à la prise en charge de l'infertilité des femmes souffrant de SOPK [7] positionnent la multiperforation ovarienne, les gonadotrophines et la metformine (hors AMM) comme traitements de seconde intention après échec du citrate de clomifène.

L'analyse de la littérature montre qu'il n'existe qu'une seule indication à la multiperforation des ovaires en chirurgie gynécologique : l'infertilité due aux SOPK résistantes au CC.

La méta-analyse de la Cochrane [85] a suggéré que la multiperforation ovarienne était aussi efficace qu'un traitement par FSH, tout en diminuant le nombre de complications (grossesse multiple et HSO) avec de moindres coûts.

En revanche, aucun essai thérapeutique randomisé n'a permis d'établir sa place réelle dans la stratégie thérapeutique.

CONCLUSION

Les données de la littérature permettent de considérer que la multiperforation ovarienne constitue une alternative aux gonadotrophines dans la prise en charge de l'infertilité des patientes SOPK, résistantes au citrate de clomifène. Les avantages de la

multiperforation sont l'absence de syndrome d'hyperstimulation et de grossesses multiples, dont le taux est moindre sous les protocoles low doses de gonadotrophines.

Les complications sont peu décrites dans la littérature, la fréquence des adhérences n'est pas connue, les études ne les ayant pas recherchées systématiquement, leur lien avec l'infertilité n'est pas démontré. De même, le risque d'altération de la fonction ovarienne n'est pas documenté.

Quelques principes ont été rappelés pour que la procédure soit la moins traumatique possible, de même une vérification de la fonction ovarienne a été recommandée après chaque procédure.

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 Aug 9;293(6543):355-9.
- [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 Jun;84(6):1897-9.
- [3] Emperauger B, Kuttenn F. Polycystic ovarian dystrophies. Diagnostic criteria and treatment. *Presse Med* 1995 May 20;24(18): 863-8.
- [4] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2004 Jan;81(1):19-25.
- [5] Amer SA, Li TC, Ledger WL. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. *Human Reprod* 2009 Nov;24(11):2760-6
- [6] Torre A, Fernandez H. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007 Sep;36(5):423-46.
- [7] Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008 March;23(3):462-477.
- [8] Gysler M, March CM, Mishell DR, Jr., Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982 Feb;37(2):161-7.
- [9] Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984 Jan;41(1):20-5.
- [10] Merchant RN. Treatment of polycystic ovary disease with laparoscopic low-watt bipolar electrocoagulation of the ovaries. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996 Aug;3(4):503-8.
- [11] Li TC, Saravelos H, Chow MS, Chisabingo R, Cooke ID. Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Mar;105(3):338-44.
- [12] Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1998 May;53(5):297-308.
- [13] Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril* 1995 Mar;63(3):439-63.
- [14] Api M, Gorgen H, Cetin A. Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Mar 1;119(1):76-81.
- [15] Kandil M, Selim M. Hormonal and sonographic assessment of ovarian reserve before and after laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome. *Bjog* 2005 Oct; 112(10):1427-30.
- [16] Kucuk M, Kilic-Okman T. Hormone profiles and clinical outcome after laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. *Med Sci Monit* 2005 Jan;11(1): CR29-34.
- [17] Marianowski P, Kaminski P, Wielgos M, Szymusik I. The changes of hormonal serum levels and ovulation/pregnancy rates after ovarian electrocautery in microlaparoscopy and laparoscopy in patients with PCOS. *Neuro Endocrinol Lett* 2006 Feb-Apr;27(1-2):214-8.
- [18] Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod* 1998 Jan;13(1):99-103.
- [19] Watrelot A, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology *Hum Reprod* 1999 Mar; 14(3):707-11.
- [20] 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 Mar;75(3):607-11.
- [21] Amer SA, Li TC, Cooke ID. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod* 2003 Aug; 18(8):1693-8.
- [22] Fernandez H, Faivre E, Gervaise A, Deffieux X. Laparoscopic ovarian drilling using a 5-French bipolar energy probe. *Fertil Steril* 2010 July;94:740-741.

- [23] Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004 Nov;19(11):2474-83.
- [24] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003 Oct 25;327(7421):951-3.
- [25] Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006 Jan;21(1):80-9.
- [26] Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *Bmj* 2006 Jun 24;332(7556):1485.
- [27] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, *et al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007 Feb 8;356(6):551-66.
- [28] Palomba S, Orio F, Jr., Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, *et al.* Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):4068-74.
- [29] Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 Jul;84(7):611-6.
- [30] Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol* 2004 Nov;191(5):1580-4.
- [31] Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2004 Jan;103(1):181-93.
- [32] Chian RC, Buckett WM, Tan SL. In-vitro maturation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2004 Feb;8(2):148-66.
- [33] 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):CD 001122.
- [34] Abdel Gadir A, Mowafi RS, Alnaser HM, Alrashid AH, Alonezi OM, Shaw RW. Ovarian electrocautery *versus* human menopausal gonadotrophins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990 Nov;33(5):585-92.
- [35] Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy *versus* gonadotrophin therapy for women with clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:404-11.
- [36] Kaya H, Sezik M, Ozkaya O. Evaluation of a new surgical approach for the treatment of clomiphene citrate-resistant infertility in polycystic ovary syndrome: laparoscopic ovarian multi-needle intervention. *J Minim Invasive Gynecol* 2005 Jul-Aug;12(4):355-8.
- [37] van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PM. An economic comparison of a laparoscopic electrocautery strategy and ovulation induction with recombinant FSH in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004 Aug;19(8):1741-5.
- [38] Lazovic G, Milacic D, Terzic M, Spremovic S, Mitijasevic S. Medicaments of surgical therapy of PCOS. *Fertil Steril* 1998; 70(3):472.
- [39] Vegetti W, Ragni G, Baroni E, Testa G, Marsico S, Riccaboni A, Grosignani PG. Laparoscopic ovarian drilling *versus* low-dose pure FSH in anovulatory clomiphene-resistant patients with polycystic ovarian syndrome: randomized prospective study. *Human Reprod* 1998;13(1):120.
- [40] Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovarian syndrome. *British Medical Journal* 2004;328(192):1-5.
- [41] Palomba S, Orio F, Jr., Nardo LG, Falbo A, Russo T, Corea D *et al.* Metformin administration *versus* laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Oct; 89(10):4801-9.
- [42] Palomba S, Orio F, Jr., Falbo A, Russo T, Caterina G, Manguso F *et al.* Metformin

administration and laparoscopic ovarian drilling improve ovarian response to clomiphene citrate (CC) in oligo-anovulatory CC-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005 Dec;63(6):631-5.

[43] Malkawi HY, Qublan HS, Hamaideh AH. Medical *versus* surgical treatment for clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2003 May;23(3):289-93.

[44] Palomba S, Orio F, Jr., Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Plasminogen activator inhibitor 1 and miscarriage after metformin treatment and laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005 Sep;84(3):761-5.

[45] Kocak I, Ustun C. Effects of metformin on insulin resistance, androgen concentration, ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome following laparoscopic ovarian drilling. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 Jun;32(3):292-8.

[46] Daniell JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril* 1989 Feb;51(2):232-6.

[47] Utsunomiya T, Sumioki H, Taniguchi I. Hormonal and clinical effects of multifollicular puncture and resection on the ovaries of polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 1990;33(2):35-9.

[48] Campo S, Felli A, Lamanna MA, Barini A, Garcea N. Endocrine changes and clinical outcome after laparoscopic ovarian resection in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1993 Mar;8(3):359-63.

[49] Felemban A, Tan SL, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries with insulated needle cautery: a reappraisal. *Fertil Steril* 2000 Feb;73(2):266-9.

[50] 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 Nov;8(4):511-8.

[51] 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 May;188(5):1171-3.

[52] Fernandez H, Watrelot A, Alby JD, Kadoch J, Gervaise A, deTayrac R *et al.* Fertility after ovarian drilling by transvaginal ferti-

loscopy for treatment of polycystic ovary syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004 Aug;11(3):374-8.

[53] Amer SA, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod* 2004 Aug;19(8):1719-24.

[54] van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PM. Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005 Apr;20(4):900-5.

[55] Kato M, Kikuchi I, Shimaniki H, Kobori H, Aida T, Kitade M *et al.* Efficacy of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol Res* 2007 Apr;33(2):174-80.

[56] Heylen SM, Puttemans PJ, Brosens IA. Polycystic ovarian disease treated by laparoscopic argon laser capsule drilling: comparison of vaporization *versus* perforation technique. *Hum Reprod* 1994 Jun;9(6):1038-42.

[57] Amer SA, Gopalan V, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome. *Hum Reprod* 2002 Aug;17(8):2035-42.

[58] Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998 Apr;69(4):697-701.

[59] Dale PO, Tanbo T, Ertzeid G, Bjerkce S, Oldereid N, Fedorcsak P *et al.* The impact of insulin resistance on the outcome of laparoscopic ovarian electrocautery in infertile women with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004 Oct;19(4):182-9.

[60] Demirturk F, Caliskan AC, Aytan H, Erkorkmaz U. Effects of ovarian drilling in middle Black Sea region Turkish women with polycystic ovary syndrome having normal and high body mass indices. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 Oct;32(5):507-12.

[61] 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. *Human Reprod* 2009 Jan;24(1):219-25.

- [62] 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 May;79(5):1211-5.
- [63] Chiesa-Montadou S, Rongieres C, Garbin O, Nisand I. About two complications of ovarian drilling by fertiloscopy. *Gynecol Obstet Fertil* 2003 Oct;31(10):844-6.
- [64] Casa A, Sesti F, Marziali M, Gulemi L, Piccione E. Transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling using bipolar electrosurgery to treat anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003 May;10(2):219-22.
- [65] Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack of correlation with pregnancy rate. *Fertil Steril* 1993 Nov;60(5):766-70.
- [66] Balen A. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Practise & Research* 2006;V20,N2:271-280.
- [67] Portuondo JA, Melchor JC, Neyro JL, Alegre A. Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy. *Endoscopy* 1984 Jul;16(4):143-5.
- [68] Gurgan T, Urman B, Aksu T, Yarali H, Develioglu O, Kisinici HA. The effect of short-interval laparoscopic lysis of adhesions on pregnancy rates following Nd-YAG laser photocoagulation of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 1992 Jul;80(1):45-7.
- [69] Saravelos H, Li TC. Postoperative adhesions after laparoscopic electrosurgical treatment for polycystic ovarian syndrome with the application of Interceed to one ovary: a prospective randomized controlled study. *Hum Reprod* 1996 May;11(5):992-7.
- [70] Corson SL, Grochmal SA. Contact laser laparoscopy has distinct advantages over alternatives. *Clin Laser Mon* 1990 Jan;8(1):7-9
- [71] Keckstein G, Rossmannith W, Spatzier K, Schneider V, Borchers K, Steiner R. The effect of laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease by CO₂-laser or Nd:YAG laser. *Surg Endosc* 1990;4(2):103-7.
- [72] Weise HC, Naether O, Fischer R, Berger-Bispink S, Delfs T. Results of treatment with surface cauterization of polycystic ovaries in sterility patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991 Nov;51(11):920-4.
- [73] Dabirashrafi H, Mohamad K, Behjatnia Y, Moghadami-Tabrizi N. Adhesion formation after ovarian electrocauterization on patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991 Jun;55(6):1200-1.
- [74] Armar NA, Lachelin GC. Laparoscopic ovarian diathermy: an effective treatment for anti-oestrogen resistant anovulatory infertility in women with the polycystic ovary syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1993 Feb;100(2):161-4.
- [75] Naether OGJ. Significant reduction of adnexal adhesions following laparoscopic electrocautery of the surface (LEOS) by lavage and artificial ascites. *Gynecol Endosc* 1995;4: 17-9.
- [76] Vizer M, Kiesel L, Szabo I, Arany A, Tamas P, Szilagy A. Assessment of three-dimensional sonographic features of polycystic ovaries after laparoscopic ovarian electrocautery. *Fertil Steril* 2007 Oct;88(4):894-9.
- [77] El-Sheikhah A, Aboulgar M, Read R, El-Hendawi E. The extent of ovarian damage produced by ovarian cauterisation in the human. *J Obstet Gynaecol* 2004 Sep;24(6):664-6.
- [78] Dabirashrafi H. Complications of laparoscopic ovarian cauterization. *Fertil Steril* 1989 Nov;52(5):878-9.
- [79] Takeuchi S, Futamura N, Takubo S, Noda N, Minoura H, Toyoda N. Polycystic ovary syndrome treated with laparoscopic ovarian drilling with a harmonic scalpel. A prospective, randomized study. *J Reprod Med* 2002 Oct;47(10):816-20.
- [80] Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, Iammarrone E, Feliciani E, Fortini D. Transvaginal ovarian drilling: a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001 Oct;76(4):812-6.
- [81] Tabrizi NM, Mohammad K, Dabirashrafi H, Nia FI, Salehi P, Dabirashrafi B, Shams S. Comparison of 5-, 10-, and 15-point laparoscopic ovarian electrocauterization in patients with polycystic ovarian disease: a prospective, randomized study. *JSLs* 2005 Oct-Dec;9(4):439-41.
- [82] Malkawi HY, Qublan HS. Laparoscopic ovarian drilling in the treatment of polycystic ovary syndrome: how many punctures per ovary are needed to improve the reproductive outcome? *J Obstet Gynaecol Res* 2005 Apr;

31(2):115-9.

[83] Balen AH, Jacobs HS. A prospective study comparing unilateral and bilateral laparoscopic ovarian diathermy in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994 Nov;62(5):921-5.

[84] Youssef H, Atallah MM. Unilateral ovarian drilling in polycystic ovarian syndrome:

a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2007 Oct;15(4):457-62.

[85] Farquart CM. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. 2007 the Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons.