

# Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques

La présente directive clinique a été rédigée par le comité d'endocrinologie de la reproduction et infertilité, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEURS PRINCIPAUX

Tannys D. R. Vause, MD, Ottawa (Ont.)

Anthony P. Cheung, MD, Vancouver (C.-B.)

## COMITÉ D'ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET INFERTILITÉ

Anthony Cheung, MD (président), Vancouver (C.-B.)

Sony Sierra, MD (coprésident), Toronto (Ont.)

Paul Claman, MD, Ottawa (Ont.)

James Graham, MD, Calgary (Alb.)

Jo-Anne Guillemin, inf. aut., Regina (Sask.)

Louise Lapensée, MD, Outremont (Québec)

Sabrina Stewart, MD, Saskatoon (Sask.)

Tannys Vause, MD, Ottawa (Ont.)

Benjamin Chee-Man Wong, MD, Calgary (Alb.)

## COMITÉ DE SOCIÉTÉ CANADIENNE DE FERTILITÉ ET D'ANDROLOGIE VS will check

Jason Min, MD (président), Ottawa (Ont.)

Ken Cadesky, MD, Toronto (Ont.)

Ellen Greenblatt, MD, Toronto (Ont.)

Jon Havelock, MD, Burnaby (C.-B.)

Jeff Roberts, MD, Burnaby (C.-B.)

Tous les membres de comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

## Résumé

**Objectif :** Analyser les options non pharmacologiques et pharmacologiques actuelles en ce qui concerne le déclenchement de l'ovulation chez les femmes qui présentent un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

**Options :** La présente directive clinique analyse les données soutenant les diverses options pour ce qui est du déclenchement de l'ovulation en présence du SOPK.

**Issues :** Les taux d'ovulation, de grossesse et de naissance vivante, les risques et les effets indésirables constituent les issues qui nous intéressent.

**Résultats :** La littérature publiée a été obtenue par le biais de recherches menées dans Medline au moyen d'un vocabulaire contrôlé et de mots clés appropriés. Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

**Valeurs :** Les résultats recueillis ont été analysés et évalués par le comité d'endocrinologie de la reproduction et infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. La qualité des résultats a été quantifiée au moyen des critères d'évaluation des résultats décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

**Avantages, désavantages et coûts :** Parmi les avantages, on trouve la perte de poids et l'amélioration des taux d'ovulation, de grossesse et de naissance vivante. Parmi les désavantages potentiels, on trouve les effets indésirables de la médication et les grossesses multiples.

**Validation :** La présente directive clinique a été analysée et approuvée par le comité d'endocrinologie de la reproduction et infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

**Commanditaire :** La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## Recommandations

1. L'efficacité de la perte de poids, de l'exercice et de l'apport de modifications au mode de vie a été prouvée pour ce qui est de la restauration des cycles ovulatoires et de l'obtention d'une grossesse chez les femmes qui présentent une surcharge pondérale et un SOPK; ces mesures devraient constituer l'option de première intention chez ces femmes. (II-3A) Les femmes

**Mots clés :** Polycystic ovary syndrome, ovulation induction, infertility

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

## Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>69</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif<sup>69</sup>.

massivement obèses devraient chercher à obtenir l'opinion de spécialistes au sujet des risques de la grossesse. (III-A)

- L'efficacité du citrate de clomifène a été prouvée pour ce qui est du déclenchement de l'ovulation chez les femmes qui présentent un SOPK; le recours à cet agent devrait être envisagé à titre de traitement de première intention. Les patientes devraient être avisées de la présence d'un risque accru de grossesse multiple lorsque le déclenchement de l'ovulation s'effectue au moyen de citrate de clomifène. (I-A)
- Bien que l'utilisation concomitante de metformine et de citrate de clomifène puisse entraîner la hausse des taux d'ovulation et de grossesse, elle n'améliore pas de façon significative le taux de naissance vivante au-delà de celui que permet l'utilisation de citrate de clomifène seul. (I-A) La metformine peut être ajoutée au citrate de clomifène chez les femmes qui présentent une résistance au clomifène, qui sont plus âgées et qui connaissent une obésité viscérale. (I-A)
- Le recours aux gonadotrophines devrait être envisagé à titre de traitement de deuxième intention contre l'infertilité chez les femmes anovulatoires qui présentent un SOPK. Le traitement

nécessite un suivi échographique et en laboratoire. Les coûts élevés et le risque de grossesse multiple et d'hyperstimulation ovarienne figurent parmi les inconvénients du traitement. (II-2A)

- Le recours au forage ovarien laparoscopique peut être envisagé chez les femmes qui présentent un SOPK résistant au clomifène, particulièrement en présence d'autres indications motivant la mise en œuvre d'une laparoscopie. (I-A) Les risques chirurgicaux doivent être pris en considération chez ces patientes. (III-A)
- La fécondation *in vitro* est réservée aux femmes présentant un SOPK pour lesquelles le traitement aux gonadotrophines échoue ou en présence d'autres indications motivant le recours à la FIV. (II-2A)

J Obstet Gynaecol Can 2010;32(5):503-511

## INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie endocrinienne hétérogène qui affecte environ de 5 % à 10 % des femmes en âge de procréer<sup>1-3</sup>. Toutefois, selon la population étudiée, des taux de prévalence aussi élevés que 26 % ont été signalés<sup>4</sup>. Bien que la nature du SOPK continue de faire l'objet d'un débat, le *Rotterdam Consensus on Diagnostic Criteria for PCOS* publié en 2003 en constitue la définition la plus actuelle. Selon ce consensus, un diagnostic de SOPK est fondé sur au moins deux des trois critères suivants : oligo-ovulation ou anovulation, signe clinique ou biochimique d'hyperandrogénie et présence d'ovaires polykystiques révélée par évaluation échographique (> 12 petits follicules antraux dans un ovaire), en excluant la présence de pathologies médicales telles que l'hyperplasie surrénalienne congénitale, les tumeurs sécrétant des androgènes ou le syndrome de Cushing<sup>5</sup>.

## ABRÉVIATIONS

CC	Citrate de clomifène
FSH	Hormone folliculostimulante
hCG	Gonadotrophine chorionique
LH	Hormone lutéinisante
FOL	Forage ovarien laparoscopique
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques

Les patientes qui répondent à ces critères sont souvent affligées d'une infertilité attribuable tant à un dysfonctionnement ovulatoire qu'aux effets de l'hyperandrogénie. Plusieurs méthodes se sont avérées efficaces aux fins du déclenchement de l'ovulation et du traitement contre l'infertilité chez les femmes qui présentent un SOPK :

- Perte de poids, exercice et modifications apportées au mode de vie
- Citrate de clomifène
- Metformine
- Gonadotrophines
- Forage ovarien
- FIV

La présente directive clinique traite de la séquence des mesures qui devraient être mises en œuvre, ainsi que des taux de grossesse, des risques et des avantages propres à chacune des méthodes.

### **PERTE DE POIDS ET MODIFICATIONS APPORTÉES AU MODE DE VIE**

L'obésité est fortement associée au SOPK et peut être présente dans jusqu'à 50 % des cas<sup>6-10</sup>. Les femmes obèses qui présentent un SOPK sont plus susceptibles de connaître une anovulation que les femmes minces qui présentent un SOPK<sup>6</sup>. Cet effet sur l'ovulation est peut-être attribuable à l'insulinorésistance, laquelle donne lieu à son tour à une hyperinsulinémie et à une stimulation de la production excédentaire d'androgènes par les ovaires. L'hyperandrogénie intraovarienne inhibe à son tour la maturation folliculaire<sup>10</sup>.

L'efficacité de la perte de poids par l'exercice et la modification du régime alimentaire a été prouvée pour ce qui est de la restauration des cycles ovulatoires et de l'obtention d'une grossesse chez bon nombre de ces patientes<sup>11-13</sup>. Chez les femmes obèses et anovulatoires qui présentent un SOPK, même une perte de poids se situant entre 5 % et 10 % du poids corporel mène souvent à une restauration des cycles ovulatoires<sup>7,9,14,15</sup>. Certaines études indiquent également que les femmes présentant une surcharge pondérale sont moins susceptibles de réagir aux méthodes pharmacologiques de déclenchement de l'ovulation<sup>7,16</sup>.

Les femmes obèses indiquent souvent avoir de la difficulté à perdre du poids et à maintenir leur nouveau poids. La mesure dans laquelle leur obésité reflète un trouble métabolique inhérent (rendant ainsi la perte de poids encore plus ardue) reste à déterminer. La recommandation actuelle consiste en une perte de poids graduelle en vue d'accroître les chances de maintenir le nouveau poids ainsi atteint. La composition à privilégier pour ce qui est du régime alimentaire a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de

deux études de faible envergure<sup>17,18</sup>. Ces études ont comparé un régime alimentaire hypocalorique à forte teneur en glucides (55 %) et à faible teneur en protéines (15 %) et un régime alimentaire hypocalorique à faible teneur en glucides (40 %) et à forte teneur en protéines (30 %); elles ont obtenu des résultats semblables en matière de perte de poids et de baisse des taux circulants d'insuline et d'androgènes. Bien que l'échantillon de patientes ait été de faible envergure, ces deux études semblent indiquer que les patientes peuvent adopter en toute sûreté l'une ou l'autre de ces compositions alimentaires, et ce, malgré le fait que la tenue d'études de confirmation de plus grande envergure s'avère nécessaire.

La pratique régulière d'exercices est également très importante pour assurer la santé génésique des femmes qui présentent un SOPK. L'exercice accroît l'insulinosensibilité et contribue à la perte de poids et au maintien du poids perdu<sup>19</sup>. D'autres facteurs liés au mode de vie (tels que l'apport excessif en caféine, la consommation d'alcool et le tabagisme) devraient également être évalués<sup>8</sup>.

Une fois que les patientes ont perdu du poids, elles doivent être incitées à maintenir cette perte de poids à long terme et à connaître un gain de poids normal pendant la grossesse. L'obésité contribue aux piètres issues obstétricales (risque accru d'avortement spontané et de travail préterme) et entraîne également une hausse de l'incidence des complications maternelles, dont l'hypertension gestationnelle, le diabète sucré gestationnel, la thromboembolie et l'infection de plaie<sup>6</sup>. L'apport de modifications à long terme au mode de vie peut atténuer la prédisposition à des problèmes de santé tels que le diabète sucré de type 2 et modifier les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire<sup>8</sup>.

### **Recommandation**

1. L'efficacité de la perte de poids, de l'exercice et de l'apport de modifications au mode de vie a été prouvée pour ce qui est de la restauration des cycles ovulatoires et de l'obtention d'une grossesse chez les femmes qui présentent une surcharge pondérale et un SOPK; ces mesures devraient constituer l'option de première intention chez ces femmes. (II-3A) Les femmes massivement obèses devraient chercher à obtenir l'opinion de spécialistes au sujet des risques de la grossesse. (III-A)

### **CITRATE DE CLOMIFÈNE**

Le citrate de clomifène est utilisé à titre d'agent de déclenchement de l'ovulation de première intention depuis plus de 40 ans<sup>20,21</sup>. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques qui stimule la production et la sécrétion endogènes de FSH en interrompant la rétroaction œstrogénique au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Les patientes SOPK peuvent être sensibles

aux agents de déclenchement de l'ovulation en raison de la présence d'un grand nombre de follicules antraux. Cela expose certaines femmes présentant un SOPK à un risque de réaction exagérée (développement folliculaire multiple et hyperstimulation ovarienne); cependant, d'autres femmes n'obtiennent qu'une faible réaction sans développement d'un follicule dominant, et ce, malgré l'utilisation de doses accrues de CC.

La posologie de départ de citrate de clomifène est de 50 mg par jour pendant cinq jours, débutant entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour des règles<sup>22</sup>. Les règles peuvent être provoquées au moyen d'un progestatif, au besoin. Lorsque cette posologie donne lieu à un développement folliculaire multiple, elle peut être réduite à 25 mg. En l'absence d'ovulation à 50 mg par jour, la posologie peut être augmentée par tranches de 50 mg. Le fabricant recommande de ne pas dépasser 100 mg par jour<sup>23</sup>; cependant, de nombreux cliniciens font appel à des posologies allant jusqu'à 150 mg et certains même jusqu'à 250 mg par jour pendant cinq jours<sup>24</sup>, en prenant en considération que les traitements de rechange (comme les gonadotrophines) sont plus dispendieux et qu'ils s'accompagnent de risques accrus (se reporter ci-dessous).

Le suivi du cycle devrait être envisagé pendant au moins le premier cycle et lorsque la posologie doit être augmentée en raison d'une incapacité à ovuler. Parmi les indications courantes d'une réaction ovulatoire, on trouve la présence d'un tracé biphasique sur le tableau de la température basale et celle d'une mesure sérique de la progestérone (pendant la phase lutéale prévue) de >10 nmol/l lorsqu'elle est prise de 6 à 8 jours avant le début des règles<sup>25</sup>. Cependant, dans certaines circonstances, la détection d'une poussée préovulatoire de LH au moyen de tests d'urine et l'évaluation endométriale et folliculaire ovarienne au moyen d'une échographie transvaginale pendant la phase folliculaire avancée peuvent s'avérer utiles.

Lorsque l'ovulation ne peut être obtenue au moyen de CC, la patiente devrait se voir offrir d'autres options.

Bien que de 60 % à 85 % des patientes ovuleront grâce au CC, seulement près de la moitié d'entre elles obtiendront une grossesse<sup>26,27</sup>. Environ 50 % des conceptions surviendront à 50 mg; de 20 % à 25 %, à 100 mg; et 10 %, à 150 mg<sup>15,28</sup>. L'absence de conception malgré la présence de signes d'ovulation pourrait être attribuable aux effets antiœstrogéniques du CC sur l'endomètre, lesquels peuvent se manifester sous la forme d'un amincissement de l'endomètre perçu par échographie<sup>29</sup>. Dans le cadre d'une étude, aucune grossesse n'a eu lieu lorsque l'endomètre était < 6 mm à mi-cycle<sup>30</sup>, tandis que d'autres n'ont pas constaté une association semblable<sup>31</sup>. Néanmoins, des solutions de rechange pour le déclenchement de l'ovulation devraient être envisagées lorsque l'endomètre périovulatoire demeure

constamment mince dans le cadre de l'utilisation d'un traitement au CC. De façon semblable, en l'absence d'une grossesse dans un délai de six cycles ovulatoires, le recours à une autre méthode de déclenchement de l'ovulation devrait être envisagé.

Parmi les autres inconvénients du CC, on trouve des taux accrus de grossesse gémellaire (de 7 % à 9 %) et de grossesse triple (0,3 %), ainsi que des effets indésirables tels que des bouffées de chaleur vasomotrices<sup>32</sup>. Des symptômes visuels (vision trouble ou images consécutives persistantes) inhabituels sont également constatés chez de 1 % à 2 % des patientes prenant du CC, lesquels sont probablement attribuables aux effets antiœstrogéniques du CC sur le cortex visuel<sup>33</sup>. Bien qu'un plus grand nombre d'études s'avèrent requises, il est avisé de limiter l'exposition à vie des patientes au CC à 12 cycles de traitement puisque, au-delà de cette limite, les cycles additionnels pourraient exposer les patientes à un risque accru de tumeurs ovariennes à la limite du pathologique<sup>34</sup>.

### Recommandation

2. L'efficacité du citrate de clomifène a été prouvée pour ce qui est du déclenchement de l'ovulation chez les femmes qui présentent un SOPK; le recours à cet agent devrait être envisagé à titre de traitement de première intention. Les patientes devraient être avisées de la présence d'un risque accru de grossesse multiple lorsque le déclenchement de l'ovulation s'effectue au moyen de citrate de clomifène. (I-A)

### AGENTS INSULINOSENSIBILISANTS

La reconnaissance d'une association entre le SOPK et l'hyperinsulinémie a mené à l'utilisation d'agents insulinosensibilisants aux fins du déclenchement de l'ovulation. La metformine (agent utilisé dans le traitement contre le SOPK qui a été le plus vastement étudié) est un agent insulinosensibilisant biguanide qui agit en inhibant la production hépatique de glucose et en accroissant le captage périphérique du glucose<sup>35</sup>. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline ni ne cause l'hypoglycémie.

Un grand nombre des premières études ayant examiné l'utilisation de metformine seule ou conjointement avec du CC aux fins du déclenchement de l'ovulation ont obtenu des résultats prometteurs<sup>36-42</sup>, mais la plupart d'entre elles ne disposaient que d'échantillons d'envergure relativement faible. Une méta-analyse de 13 essais comparatifs randomisés menée par Lord et coll. en 2003 en est venue à la conclusion que la metformine était efficace pour ce qui est de l'obtention d'une ovulation chez les femmes qui présentent un SOPK, le rapport de cotes étant de 3,88 (IC à 95 %, 2,25 – 6,69) pour la metformine par comparaison avec un placebo et de 4,41 (IC à 95 %, 2,37 – 8,22) pour la

metformine et le CC par comparaison avec le CC utilisé seul. Les taux de grossesse n'étaient pas considérablement meilleurs au moyen de la metformine, par comparaison avec un placebo (RC, 2,76; IC à 95 %, 0,85 – 8,98); toutefois, une amélioration a été constatée dans le cas de la metformine utilisée conjointement avec du CC, par comparaison avec le CC utilisé seul (RC, 4,4; IC, 1,96 – 9,85)<sup>43</sup>.

Une méta-analyse plus récente publiée en avril 2008<sup>44</sup> et comparant le CC et la metformine, tant seuls qu'en combinaison, a constaté que la metformine utilisée seule entraînait une hausse des chances d'ovulation, par comparaison avec un placebo (RC, 2,94; IC à 95 %, 1,43 – 6,02), mais ne donnait pas lieu à une différence significative sur le plan statistique pour ce qui est des taux de grossesse (RC, 1,56; IC à 95 %, 0,74 – 3,33). Lorsque l'utilisation concomitante de CC et de metformine a été comparée à l'utilisation de CC seul, les taux d'ovulation et de grossesse sont passés à 4,39 (IC à 95 %, 1,94 – 9,96) et à 2,67 (IC à 95 %, 1,45 – 4,94), respectivement, ce qui constitue une hausse significative sur le plan statistique dans les deux cas.

Cette méta-analyse couvrait également des études ayant signalé des taux de naissance vivante. En 2001, Ng et coll.<sup>45</sup> ont comparé la metformine et un placebo chez 20 femmes, et ont constaté que les femmes qui avaient reçu de la metformine étaient moins susceptibles d'obtenir une naissance vivante; toutefois, cette différence n'est pas parvenue à atteindre le seuil de la signification sur le plan statistique (RC, 0,44; IC à 95 %, 0,03 – 5,88). Quatre des essais couverts ont comparé les taux de naissance vivante propres à l'utilisation concomitante de CC et de metformine et à l'utilisation de CC seul<sup>41,46–48</sup>. Dans l'ensemble, la combinaison de CC et de metformine semblait donner lieu à une hausse du taux de naissance vivante, par comparaison avec le CC utilisé seul, mais cette hausse n'était pas significative sur le plan statistique (RC, 1,74; IC à 95 %, 0,79 – 3,86). Le seul essai à disposer de la puissance statistique nécessaire à l'évaluation des taux de naissance vivante était l'essai comparatif randomisé de grande envergure publié par Legro et coll. en 2007<sup>46</sup>. Cet essai portait sur 626 patientes et a indiqué que bien que le taux de naissance vivante constaté à la suite de jusqu'à six mois de traitement à la metformine et au CC ait connu une hausse (26,8 %), il n'était pas significativement différent de celui qui était associé au CC utilisé seul (22,5 %). Les taux de naissance vivante associés à l'utilisation de CC seul ou en combinaison avec de la metformine étaient considérablement plus élevés que ceux qui étaient associés à la metformine utilisée seule (7,2 %).

Les données recueillies soutiennent le recours au citrate de clomifène, plutôt qu'à la metformine, à titre de pharmacothérapie de première intention à la suite de la mise

en œuvre de modifications du mode de vie chez les femmes qui présentent un SOPK. Cependant, l'ajout de metformine au CC pourrait s'avérer utile chez les femmes qui présentent une résistance au clomifène. Siebert et coll. ont examiné six essais dans le cadre desquels de la metformine a été administrée au hasard (conjointement avec un placebo ou du CC) à des patientes qui présentaient une résistance au clomifène; ils ont constaté qu'une amélioration globale significative sur le plan statistique en matière d'ovulation était associée à la thérapie combinée (RC, 6,82; IC à 95 %, 3,59 – 12,96)<sup>49</sup>. Qui plus est, une récente étude a également laissé entendre que les femmes présentant un SOPK qui sont plus âgées et qui connaissent une obésité viscérale accrue pourraient tirer avantage de l'ajout de metformine au traitement<sup>50</sup>.

Les patientes prenant de la metformine connaissent souvent des effets indésirables désagréables (nausée, ballonnement, crampes et diarrhée); elles devraient être avisées de commencer par de 250 à 500 mg PO par jour et d'accroître la posologie selon leur tolérance jusqu'à l'atteinte de la posologie optimale, soit de 500 à 750 mg trois fois par jour avec des aliments. La metformine peut également être administrée selon une posologie de 850 mg PO deux fois par jour; il est aussi possible d'avoir recours à une formulation à action prolongée (Glumetza) afin d'améliorer l'observance.

Bien que certaines études aient indiqué que la poursuite du traitement à la metformine pendant la grossesse pourrait atténuer le taux d'avortement spontané<sup>42,51–53</sup>, aucune d'entre elles ne sont de nature prospective et randomisée. La tenue d'essais comparatifs randomisés s'avère requise dans ce domaine avant que la poursuite du traitement à la metformine tout au long de la grossesse ne puisse être recommandée.

### Recommandation

3. Bien que l'utilisation concomitante de metformine et de citrate de clomifène puisse entraîner la hausse des taux d'ovulation et de grossesse, elle n'améliore pas de façon significative le taux de naissance vivante au-delà de celui que permet l'utilisation de citrate de clomifène seul. (I-A) La metformine peut être ajoutée au citrate de clomifène chez les femmes qui présentent une résistance au clomifène, qui sont plus âgées et qui connaissent une obésité viscérale. (I-A)

### GONADOTROPHINES

L'utilisation de gonadotrophines intramusculaires a débuté dans les années 1960. Ces préparations, issues de l'urine purifiée de femmes postménopausées, contenaient tant de la FSH que de la LH. Au cours de la dernière décennie, la FSH recombinante humaine a constitué la préparation

privilegiée; de plus, elle peut faire l'objet d'une autoadministration sous-cutanée<sup>54</sup>. Les gonadotrophines sont utilisées lorsque les patientes qui présentent un SOPK ne parviennent pas à ovuler ou à concevoir au moyen de médicaments oraux déclenchant l'ovulation.

Les injections quotidiennes de gonadotrophines sont combinées à des suivis concomitants sanguins et échographiques visant la croissance et le développement monofolliculaires. Cependant, en raison de la nature inhérente du traitement aux gonadotrophines exogènes, il n'est pas rare de constater un développement multifolliculaire, et ce, malgré la mise en œuvre d'un suivi et d'un réglage rigoureux de la posologie. Dès que le follicule dominant atteint les dimensions appropriées, de l'hCG est administrée afin de déclencher l'ovulation.

Les gonadotrophines injectables sont très dispendieuses et nécessitent un suivi fréquent, des analyses échographiques et des évaluations des taux sériques d'estradiol devant être menées afin de minimiser les risques associés à la croissance et au développement folliculaires excessifs. En raison du nombre élevé de follicules antraux chez les femmes qui présentent un SOPK, il n'est pas rare de voir le traitement annulé afin de minimiser le risque de grossesse multiple et de syndrome d'hyperstimulation ovarienne<sup>55</sup>. Les gonadotrophines donnent lieu à des taux de grossesse se situant entre 20 % et 25 % par cycle<sup>54</sup>. Parmi les inconvénients du traitement aux gonadotrophines, on compte, comme nous l'avons déjà mentionné, la nécessité de mettre en œuvre un suivi intensif, les coûts mis en jeu et les risques de grossesse multiple et d'hyperstimulation ovarienne. Les gonadotrophines devraient être administrées par des médecins disposant d'une formation spécialisée en médecine gynécologique et pouvant obtenir facilement accès à des services de suivi échographique et de dépistage hormonal rapide.

### Recommandation

4. Le recours aux gonadotrophines devrait être envisagé à titre de traitement de deuxième intention contre l'infertilité chez les femmes anovulatoires qui présentent un SOPK. Le traitement nécessite un suivi échographique et en laboratoire. Les coûts élevés et le risque de grossesse multiple et d'hyperstimulation ovarienne figurent parmi les inconvénients du traitement. (II-2A)

### FORAGE OVARIEN

La résection cunéiforme ovarienne chirurgicale par laparotomie ouverte a été l'une des premières interventions visant l'anovulation attribuable au SOPK<sup>56</sup>. On estimait alors qu'elle déclenchait l'ovulation en diminuant la thèque ovarienne et réduisait ainsi la production d'androgènes. En

raison de la morbidité opératoire associée à l'intervention et du risque d'adhérences postopératoires<sup>57</sup>, la résection cunéiforme ovarienne par laparotomie a largement été abandonnée au fur et à mesure de l'arrivée sur le marché de traitements médicaux plus efficaces pour ce qui est du déclenchement de l'ovulation. Compte tenu de la popularité de la chirurgie à effraction minimale, on estime que le forage ovarien laparoscopique est moins destructeur pour l'ovaire et qu'il s'accompagne d'un risque moindre de formation d'adhérences. Le FOL fait appel à la cautérisation ou au laser afin de créer environ 10 perforations superficielles par ovaire<sup>58</sup>.

Une analyse Cochrane publiée en 2007 a examiné 16 essais comparatifs randomisés évaluant le déclenchement de l'ovulation au moyen du FOL en présence d'un SOPK résistant au clomifène. La posologie à laquelle la résistance au clomifène a été définie se situait entre 100 mg et 200 mg dans les diverses études. Près de 80 % des patientes présentant un SOPK deviennent ovulatoires à la suite du FOL. Aucune différence n'a été constatée en matière de taux de fausse couche, de grossesse en cours ou de naissance vivante entre les patientes qui ont subi un FOL et les patientes traitées aux gonadotrophines aux fins du déclenchement de l'ovulation. Le FOL a donné lieu à considérablement moins de grossesses multiples que le traitement aux gonadotrophines (1 %, par comp. avec 16 %; RC, 0,13; IC à 95 %, 0,03 – 0,59)<sup>58</sup>. Dans l'un des essais couverts, la mise en œuvre d'un traitement adjuvant au moyen de CC ou de gonadotrophines s'est avérée requise pour obtenir des taux de grossesse et de naissance vivante équivalents chez les patientes toujours anovulatoires huit semaines à la suite du FOL ou chez celles qui sont devenues anovulatoires par la suite<sup>59</sup>.

Malgré ces données indiquant que l'efficacité du FOL pourrait être équivalente à celle des gonadotrophines pour ce qui est du déclenchement de l'ovulation, les effets du FOL sur la formation d'adhérences postopératoires demeurent une préoccupation<sup>60</sup>, et ce, bien qu'il ait été démontré que, chez les femmes qui réagissent à ce traitement, le taux de cessation de l'ovulation est faible<sup>61</sup>.

### Recommandation

5. Le recours au forage ovarien laparoscopique peut être envisagé chez les femmes qui présentent un SOPK résistant au clomifène, particulièrement en présence d'autres indications motivant la mise en œuvre d'une laparoscopie. (I-A) Les risques chirurgicaux doivent être pris en considération chez ces patientes. (III-A)

### INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Depuis les dix dernières années, les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés à titre de traitement d'appoint contre le cancer du sein<sup>62</sup>. Ils bloquent la conversion de la

testostérone et de l'androstènedione en estradiol et en estrone, respectivement; ils inhibent donc la rétroaction négative (œstrogènes) sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cela mène à une hausse de la sécrétion de gonadotrophines, ce qui donne lieu à son tour à la croissance et au développement folliculaires ovariens<sup>62</sup>.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase aux fins du déclenchement de l'ovulation a fait son apparition en 2001<sup>63</sup>. Les taux d'ovulation et de grossesse que permettent des inhibiteurs de l'aromatase tels que le letrozole et l'anastrozole semblent être prometteurs. De plus, ces agents semblent exercer moins d'effets anti-œstrogéniques sur l'endomètre; cependant, les données sur les effets endométriaux sont contradictoires et la plupart des études indiquent une équivalence avec le citrate de clomifène<sup>62-65</sup>. En 2005, Santé Canada et le fabricant du letrozole ont toutefois émis une « lettre d'avertissement aux médecins » au sujet de l'emploi non conforme du letrozole pour contrer l'infertilité et de la possibilité d'embryotoxicité, de fœtotoxicité et de tératogénicité constatée chez le rat<sup>66</sup>. Cela s'inscrivait dans la suite des résultats de recherche préliminaires obtenus par Biljan et coll., lesquels cherchaient à comparer les malformations congénitales chez les enfants conçus au moyen de letrozole (avec ou sans gonadotrophines) à celles qui étaient constatées chez les enfants issus d'une population de femmes exposées à de faibles risques n'ayant pas subi, à la connaissance des chercheurs, de traitements contre l'infertilité. Ces résultats indiquaient une incidence accrue d'anomalies cardiaques et osseuses au sein du groupe « letrozole »<sup>67</sup>. Plus récemment, Tulandi et coll. ont procédé à l'évaluation rétrospective de 911 nouveau-nés issus de grossesses attribuables à l'utilisation de letrozole et de CC. Ils ont constaté une incidence de malformations congénitales et d'anomalies chromosomiques de 2,4 % au sein du groupe « letrozole », par comparaison avec 4,8 % au sein du groupe « CC »<sup>68</sup>. Cependant, jusqu'à ce que l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase ait été approuvée par Santé Canada aux fins du déclenchement de l'ovulation, ces agents devraient être utilisés avec prudence et les patientes devraient bénéficier d'un counseling rigoureux, compte tenu des implications médico-légales potentielles.

## **FÉCONDATION IN VITRO**

La FIV, avec ou sans injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde, constitue l'option de traitement suivante pour les femmes présentant un SOPK qui ne parviennent pas à concevoir au moyen d'un traitement aux gonadotrophines ou en présence d'autres indications motivant le recours à des technologies génésiques avancées. Dans le cadre de la FIV, les gonadotrophines sont administrées pour favoriser le développement

multifolliculaire aux fins de la récupération d'ovocytes et de la génération d'embryons à transférer dans l'utérus. Les taux de grossesse peuvent approcher de 40 % à 50 % par cycle de FIV; cependant, comme pour ce qui est de la fertilité en général, la réussite est considérablement influencée par l'âge des patientes<sup>54</sup>. Dans le cadre de cycles conventionnels de FIV, les patientes qui présentent un SOPK obtiennent des taux de grossesse et de naissance vivante semblables à ceux qu'obtiennent les patientes qui ne présentent pas un SOPK. Parmi les effets indésirables, on trouve la grossesse multiple à la suite du transfert de multiples embryons et un risque accru d'hyperstimulation ovarienne; toutefois, le risque de grossesse multiple est plus facilement maîtrisé dans le cas de la FIV que dans celui du déclenchement de l'ovulation au moyen de gonadotrophines, et ce, parce que le nombre d'embryons transférés dans l'utérus de la patiente peut être limité et que les embryons de bonne qualité excédentaires peuvent être cryoconservés en vue d'un transfert à venir.

## **Recommandation**

6. La fécondation *in vitro* est réservée aux femmes présentant un SOPK pour lesquelles le traitement aux gonadotrophines échoue ou en présence d'autres indications motivant le recours à la FIV. (II-2A)

## **RÉSUMÉ**

Les patientes chez lesquelles l'on constate un syndrome des ovaires polykystiques présentent souvent des antécédents d'infertilité attribuables à l'oligo-ovulation ou à l'anovulation. La prise en charge de première intention en ce qui concerne l'infertilité devrait toujours comprendre la perte de poids, l'exercice et l'apport de modifications au mode de vie chez la patiente présentant une surcharge pondérale. Une telle prise en charge s'avère bénéfique pour la santé globale de la patiente, peut mener à une ovulation spontanée et améliorera la réaction aux médicaments visant le déclenchement de l'ovulation. Le citrate de clomifène est utilisé depuis de nombreuses années et demeure le médicament de première intention, malgré les effets antiœstrogéniques qu'il peut exercer sur l'endomètre et la muqueuse cervicale. Des données récentes indiquent que les agents insulinosensibilisants ne devraient pas être utilisés à titre de traitement de première intention, et ce, bien qu'ils puissent être bénéfiques chez les patientes présentant un SOPK qui sont plus âgées et qui connaissent une obésité viscérale accrue (telle qu'évaluée par la hausse du rapport taille-hanches), ainsi que chez celles qui ne sont pas parvenues à ovuler au moyen du citrate de clomifène utilisé seul. Le forage ovarien laparoscopique devrait être envisagé chez les femmes qui présentent une résistance au citrate de clomifène, et ce, en raison du risque plus faible de gestation multifœtale qui l'accompagne, par comparaison avec le

traitement aux gonadotrophines. D'autres essais s'avèrent requis dans le domaine des inhibiteurs de l'aromatase si l'on veut en venir à les utiliser de façon systématique pour le déclenchement de l'ovulation.

Les cliniciens devraient toujours prendre en considération l'âge de la patiente et la durée de son infertilité au moment d'évaluer la pertinence des différentes options de traitement disponibles. Lorsqu'une patiente ne devient pas enceinte de façon opportune, l'orientation vers les services d'une clinique de fertilité et le recours approprié aux gonadotrophines et à la FIV constituent des options efficaces.

## RÉFÉRENCES

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. « Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 83, 1998, p. 3078–82.
2. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG et coll. « A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 84, 1999, p. 4006–11.
3. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. « A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, 2000, p. 2434–8.
4. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. « Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women », *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 51, 1999, p. 779–86.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. « Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 19–25.
6. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. « The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome », *Arch Gynecol Obstet*, vol. 270, 2004, p. 205–10.
7. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. « Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management », *Hum Reprod Update*, vol. 10, 2004, p. 267–80.
8. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. « The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome », *Trends Endocrinol Metab*, vol. 13, 2002, p. 251–7.
9. Hoeger KM. « Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome », *Clin Obstet Gynecol*, vol. 50, 2007, p. 277–94.
10. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. « The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome », *BJOG*, vol. 113, 2006, p. 1148–59.
11. Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, D'Anto V et coll. « Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 119, 2005, p. 87–93.
12. Bates GW, Whitworth NS. « Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women », *Fertil Steril*, vol. 38, 1982, p. 406–9.
13. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. « Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment », *Hum Reprod*, vol. 13, 1998, p. 1502–5.
14. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S, et coll. « Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome », *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 36, 1992, p. 105–11.
15. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 7<sup>e</sup> éd., Pennsylvanie : Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
16. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. « Clinical and laboratory predictors of clomiphene response », *Fertil Steril*, vol. 37, n° 2, 1982, p. 168–74.
17. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. « A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 630–7.
18. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. « Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, 2003, p. 812–9.
19. Huber-Buchholz MM, Carey DGP, 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*, vol. 84, 1999, p. 1470–4.
20. Kafy S, Tulandi T. « New advances in ovulation induction », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 19, 2007, p. 248–52.
21. Kousta E, White DM, Franks S. « Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation », *Hum Reprod Update*, vol. 3, 1997, p. 359–65.
22. Wu CH, Winkel CA. « The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy », *Fertil Steril*, vol. 52, 1989, p. 564–8.
23. Sanofi-aventis Canada Inc. *Product monograph, Clomid. Revised: July 21, 2009. April 7, 2006, Submission Control No. 105030. Submission Control No. 130346.* Disponible à : <http://www.sanofi-aventis.ca/live/ca/en/layout.jsp?scat=526069AB-1A0D-49BB-87BB-310894DBE97E>. Consulté le 5 mars 2010.
24. ACOG Practice Bulletin 34. « Management of infertility caused by ovulatory dysfunction », *Obstet Gynecol*, vol. 99, 2002, p. 347–58.
25. Israel R, Mishell DR Jr, Stone SC, Thorneycroft IH, Moyer DL. « Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 112, 1972, p. 1043–6.
26. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. « Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome », *Fertil Steril*, vol. 87, 2007, p. 113–20.
27. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey E. « A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test », *Fertil Steril*, vol. 37, 1982, p. 161–7.
28. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger, WL. « Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 1187–93.
29. Randall JM, Templeton A. « Transvaginal sonographic assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles », *Fertil Steril*, vol. 56, 1991, p. 208–12.
30. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curolle DN, Matulich EM. « Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin », *Fertil Steril*, vol. 59, 1993, p. 756–60.
31. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A et coll. « Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination », *Reprod Biomed Online*, vol. 8, 2004, p. 115–8.
32. Dickey RP, Holtkamp DE. « Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate », *Hum Reprod Update*, vol. 2, 1996, p. 483–506.
33. Racette L, Casson P, Claman P, Zackon P, Casson E. « Bilateral visual disturbances in patients on clomiphene citrate arise from the central nervous system », *Fertil Steril*, vol. 93, 2010, p. 1169–72. Epub : Le 9 janvier 2009.
34. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. « Ovarian tumors in a cohort of infertile women », *N Engl J Med*, vol. 331, 1994, p. 771–6.

35. Nestler JE, Jakubowicz DJ. « Decreases in ovarian cytochrome P450c17 $\alpha$  activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome », *N Engl J Med*, vol. 335, 1996, p. 617–23.
36. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M et coll. « Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, 2000, p. 139–46.
37. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. « Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome », *Obstet Gynecol*, vol. 90, 1997, p. 392–5.
38. Essah PA, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. « Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome », *Fertil Steril*, vol. 86, 2006, p. 230–2.
39. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. « Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome », *N Engl J Med*, vol. 338, 1998, p. 1876–80.
40. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. « Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome », *Fertil Steril*, vol. 77, 2002, p. 101–6.
41. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. « Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone », *Fertil Steril*, vol. 75, 2001, p. 310–5.
42. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. « Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin », *Hum Reprod*, vol. 17, 2002, p. 2858–64.
43. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. « Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 327, n° 7421, 2003, p. 951–3.
44. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Takacs Witkop C. « Use of metformin in polycystic ovary syndrome A metaanalysis », *Obstet Gynecol*, vol. 111, 2008, p. 959–68.
45. Ng EH, Wat NM, Ho PC. « Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial », *Hum Reprod*, vol. 16, 2001, p. 1625–31.
46. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA et coll. « Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome », *N Engl J Med*, vol. 356, 2007, p. 551–66.
47. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimir F, Aygen E. « The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 113, 2004, p. 214–20.
48. Hwu YM, Lin SY, Huang WY, Lin MH, Lee RK. « Ultra-short metformin pretreatment for Clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome », *Int J Gynecol Obstet*, vol. 90, 2005, p. 39–43.
49. 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*, vol. 86, 2006, p. 1432–7.
50. Moll E, Korevaar JC, Bossuyt PMM, van der Veen F. « Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? », *Human Reprod*, vol. 23, 2008, p. 1830–4.
51. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. « Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, 2002, p. 524–9.
52. Thatcher SS, Jackson EM. « Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin », *Fertil Steril*, vol. 85, 2006, p. 1002–9.
53. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Amaz M, Al-Inany H. « Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome », *Gynecol Endocrinol*, vol. 22, 2006, p. 680–4.
54. Guzick DS. « Ovulation induction management of PCOS », *Clin Obstet Gynecol*, vol. 50, 2007, p. 255–67.
55. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM. « A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome », *Hum Reprod Update*, vol. 12, 2006, p. 13–21.
56. Stein IF, Cohen MR. « Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 38, 1939, p. 465–73.
57. Buttram VC Jr, Vaquero C. « Post-ovarian wedge resection adhesive disease », *Fertil Steril*, vol. 26, 1975, p. 874–6.
58. 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*, vol. 3, 2007, CD001122.
59. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, Veen van der F. « Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomized controlled trial », *BMJ*, vol. 328, 2004, p. 192.
60. Mercorio F, Mercorio A, Di Spiezio Sardo A, Barba GV, Pellicano M, Mappi C. « Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy », *Fertil Steril*, vol. 89, 2008, p. 1229–33.
61. Gjonnaess H. « Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 73, 1994, p. 407–12.
62. Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. « Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial », *Fertil Steril*, vol. 86, 2006, p. 1447–51.
63. Mitwally MFM, Casper RF. « Use of aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate », *Fertil Steril*, vol. 75, 2001, p. 305–9.
64. Al-Fozen H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. « A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation », *Fertil Steril*, vol. 82, 2004, p. 1561–3.
65. Badawy A, Elnashar A, Totongy M. « Clomiphene citrate or aromatase inhibitors for superovulation in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized trial », *Fertil Steril*, vol. 92, 2009, p. 1355–9. Epub : Le 9 août 2008.
66. Renseignements importants en matière d'innocuité concernant la contre-indication de Femara (létozole) chez les femmes préménopausées - Pour les professionnels de la santé. Publié le 17 novembre 2005. Disponible à : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2005/femara\\_hpc-cps-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/femara_hpc-cps-fra.php). Site Web de Santé Canada. Consulté le 31 juillet 2007.
67. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. « The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. S95.
68. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J et coll. « Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate », *Fertil Steril*, vol. 85, 2006, p. 1761–5.
69. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, 2003, p. 207–8.