

PCOS ...

Fertilité naturelle



Catherine Avril
Clinique Mathilde

Collège de Gynécologie CVL

Fertilité naturelle de qui ?

- Couples qui conçoivent sans jamais avoir consulté pour infertilité :
dg pcos posé à la puberté
=> g spontanée sans jamais avoir consulté pour infertilité
- Couples qui ont consulté pour infertilité :
dg de pcos lors du bilan infertilité
=> g spontanée avant ttt ou entre ttt

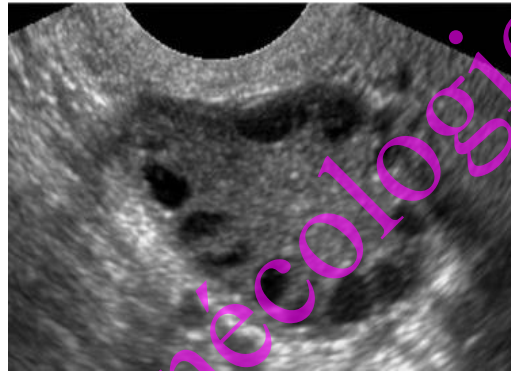
Collège de Gynécologie CVL

Qu'est ce qu'une PCOS ?

1-Définition

Stein-Loventhal 1935 :

1. Anovulation
2. Obésité
3. Gros ovaires lisses
4. Acné et hirsutisme



Critères de Rotterdam mai 2003 :

2 de ces 3 critères

1. Échographie : AFC > 10
2. Hyper androgénie
3. Anovulation



➤ Pathologie du dvpt folliculaire bloqué avant 10 mm

✓ *Hyper androgénie*

✓ *Hypertonie LH consécutive*

Qu'est ce qu'une PCOS ?

2-Maladie génétique:

- ❑ **Enquêtes familiales** : *Twin and familial studies suggest that there is a genetic component to PCOS, with a polygenic pattern of inheritance (Jahanfar and Eden, 1996; Diamanti-Kandarakis and Piperi, 2005; Fratantonio et al., 2005).*
 - o ¼ des sœurs de PCOS ont une PCOS
 - o ¼ des sœurs de PCOS ont une hyper androgénie
 - o ½ des sœurs de PCOS ont un statut ovarien normal
 - ✓ Le BMI des femmes affectées par une PCOS est le même que celui de leur sœur
- ❑ **Études in vitro** : cellules de la thèque
 - Gène candidat => GATA-6 : contrôle des enzymes de la biosynthèse et du métabolisme des androgènes C 19
 - ✓ la ½ vie de l'ARNm du GATA-6 est augmentée dans les cellules thécales de PCOS

A very large proportion of young Danish women have polycystic
Rotterdam criteria needed?

S.L. Kristensen (Denmark, Arrhus) [Hum. Reprod. \(2010\)](#)

1988/1989 :

257 femmes enceintes de 30 semaines et attendant une fille

- Échographie vaginale VOLUSON avec 2 comptes folliculaires, 5 si discordants, volume ovarien avec 3 plans perpendiculaires 174 de ces 257 femmes ont accepté l'échographie)
- Dosages hormonaux : Testostérone -SHBG
- Questionnaire demandant la durée des cycles (avant la prise de contraception orale pour celles qui en utilisent), l'existence d'un traitement pour l'acné, d'une hyper pilosité

Âge moyen 20.1 ans, nbre moyen de follicules : 17

- pas de contraception (29%) : 80% >12 follicules
- sous contraception orale (71%) : 63% > 12 follicules

Au total 68% de ces jeunes femmes avaient un ovaire polykystique échographique et 41% un syndrome des ovaires micropolykystiques

BMI moyen : 21.5 < moyenne des danoises de cet age, les jeunes obèses ayant probablement plus refusé ce qui a peut-être sous estimé le pourcentage de diagnostic

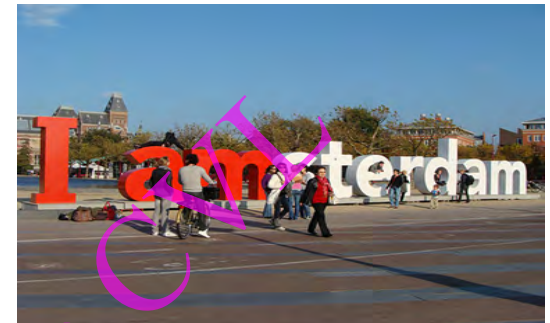


Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)

B. Fauser et groupe d'experts ESHRE/ASRM

Octobre 2010 Amsterdam

[Hum. Reprod. \(2012\) 27 \(1\): 14-24.](#)



Adolescence :

- Le risque à cette période est le **sur diagnostic** de SOPK (Niveau B)

Il est proposé d'exiger les **3** critères de Rotterdam en prenant en compte :

- - les oligomenorrhés persistantes plus de 2 ans après les premières menstruations ou les aménorrhées primaires après 16 ans
 - - le volume ovarien (>10 cm³) parmi les critères échographiques
 - - l'hyperandrogénie biologique plutôt que clinique
- *L'obésité, l'hirsutisme, les irrégularités menstruelles doivent être prises en charge dès cette période (Niveau B)*

PCOS à la puberté

- ***Birth weight and age at menarche in patients with PCO or diminished ovarian reserve in a retrospective cohort, Nederland OMEGA project group, Human reprod., 2003, 10, 2225, 2230***
 - 26428 femmes infertiles ttt entre 1980 et 1995
 - 265 PCO
 - 449 POF
 - 957 stérilités purement tubaires = groupe témoin
- Menarche plus tardive chez les PCO : OR : 3.31(2.18-5.04)
- Menarche plus précoce chez les POF : don d'ovocyte 2.67(1.35-5.29), mauvaises répondeuses OR : 2.01(1.26-3.20)

Quelle ... nous leurs renvoyons ...



Collège de Cœcolonte C.V.

De l'autre coté de l'Atlantique...

PCOS CHALLENGE
THE SUPPORT SYSTEM TO HELP WOMEN BEAT PCOS

You are beautiful.



POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME is a complex endocrine disorder that affects five to ten percent of all women. It is the most common endocrine disorder, and is also the leading cause of infertility. For more information about PCOS, visit www.implementingdesignism.org.

Consensus on infertility treatment related to PCOS

***The Thessaloniki ESHRE/ASRM sponsored PCOs
consensus workshop group,***

Human reprod.2008 , 23,462-477



❖ **Préconceptionnel : mode de vie : poids , exercice , tabac , alcool**

- ❖ Citrate de clomifène 1° intention
- ❖ Gonadotrophines ou laparoscopie si échec
- ❖ IVF si échec
- ❖ Metformine réservée aux intolérances au glucose
- ❖ Pas d'indication aux inhibiteurs de l'aromatase

Prise en charge pré-conceptionnelle :

contrô

ripes

Anovulation ou dys
à induire que le

quentes et difficiles

- * Augmentation de
- * Augmentation de
- * Augmentation de
- * Augmentation de

ovariens

adipeux

ude des pics de LH



Collège de Gynécologie

Prise en charge pré-conceptionnelle : contrôle du poids :réalités

- Histoire pondérale : nombre de Kg perdus et repris au cours de la vie à 30/35 ans : souvent >100Kg

=>Modification du mode de vie et non pas régime

=>Objectifs réalistes

=>Prise en charge psychologique +++

Collège de

Gynécologie

CVL

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)

B. Fauser et groupe d'experts ESHRE/ASRM Octobre 2010 Amsterdam

[Hum. Reprod. \(2012\) 27 \(1\): 14-24.](#)



Qualité de vie

- Il existe une augmentation de fréquence des problèmes psychologiques (dépression, anxiété) en cas de SOPK. (Niveau B)
- • Une prise en charge spécifique doit être proposée en cas de besoin. (Niveau C)

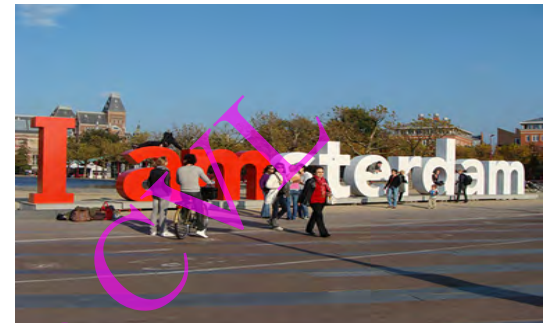


Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)

B. Fauser et groupe d'experts ESHRE/ASRM

Octobre 2010 Amsterdam

[Hum. Reprod. \(2012\) 27 \(1\): 14-24.](#)



Irrégularités menstruelles

- **Tant les femmes aménorrhéiques qu'oligoménorrhéiques peuvent ovuler occasionnellement.(Niveau B)**

- Les cycles menstruels peuvent devenir plus réguliers au cours de la vie (Niveau B)
- Le risque métabolique est accru en cas d'irrégularité menstruelle. (Niveau B)
- Le phénotype du SOPK est d'autant plus sévère que les irrégularités menstruelles sont importantes (Niveau B)

Oligoovulatory and Anovulatory Cycles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: What is the Difference?

Janneke A. Burgers, Utrecht

[Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 95, No. 12 E4](#)



- 1750 patientes âge moyen 28 ans (13-44 ans), critères de Rotterdam 2003.
- ✓ oligoménorrhée : cycles 35 jours à 6 mois,
- ✓ aménorrhée : absence de menstruation depuis au moins 6 mois.

Toutes les femmes ont été distinguées comme oligo ou anovulatoire sur la base d'une détermination unique d'un taux de progestérone réalisée arbitrairement:

$Pg \geq 10\text{nmol/l}$ (3.2ng/ml) \Leftrightarrow oligoanovulation.

12% SOPK présentent des signes d'ovulation spontanée.

Anovulatoires :

- Plus souvent aménorrhéiques avec des cycles plus longs ($p < 0.001$).
- Rapport taille/ hanche plus élevé ($p < 0.006$) mais BMI non significatif
- Testostérone plus élevée ($p < 0.001$).
- SHBG plus bas et androgènes libres (FAI) est supérieur ($p < 0.001$).
- Compte de follicules antraux est plus élevé ($p < 0.003$).
- la TA, DHEA, DHEAS, glycémie et insulinémie identiques

Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperprot
 ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-
 S. Palomba, Human reprod 2008



52 patientes obèses (BMI de 30 à 35), anovulatoires et infertiles

| | exercice | diététique | |
|--|-------------------|-------------------|-------|
| Régularité des cycles | 28/107 (26,2%) | 18/118 (15,3%) | 0,043 |
| Taux d'ovulation | 28/113 (24,8%) | 18/119 (15,1%) | 0,032 |
| Taux cumulatifs d'ovulation | 13/20 (65%) | 5/20 (25%) | 0,011 |
| Taux de grossesse spontanées | 7/113 (6,2%) | 2/119 (1,7%) | 0,075 |
| Taux cumulatifs de grossesses spontanées | 7/20 (35%) | 2/20 (10%) | 0,058 |

Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study

| Reproductive outcomes | SET group | Diet group | |
|--|--------------------|--------------------|--------------|
| Menses frequency (no. observed menses/no. expected cycles, %) | 28/107 (26.2) | 18/118 (15.3) | 0.043 |
| Ovulation rate (no. ovulatory cycles/no. observed cycles,%) | 28/113 (24.8) | 18/119 (15.1) | 0.032 |
| Ovulation frequency | | | 0.456 |
| 1 Ovulation | 1/20 (5.0) | 4/20 (20.0) | |
| 2 Ovulations | 6/20 (30.0) | 5/20 (25.0) | |
| 3 Ovulations | 6/20 (30.0) | 6/20 (30.0) | |
| 4 Ovulations | 5/20 (25.0) | 3/20 (15.0) | |
| 5 Ovulations | 2/20 (10.0) | 2/20 (10.0) | |
| Pregnancy rate (no. pregnancies/no. observed cycles, %) | 7/113 (6.2) | 2/119 (1.7) | 0.075 |
| Abortion rate (no. abortions/no. pregnancies, %)* | 1/7 (14.2) | 0/2 (0.0) | 1.0 |
| Cumulative ovulation rate (ovulatory patients/no. patients, %) | 13/20 (65.0) | 5/20 (25.0) | 0.011 |
| Cumulative pregnancy rate (no. pregnant patients/no. patients, %) | 7/20 (35.0) | 2/20 (10.0) | 0.058 |

Metformine : pré conceptionnel

Biguanide => augmente la sensibilité à l'insuline et inhibe la production hépatique de glucose

- 1. Diminution de l'hyper insulinisme*
- 2. Diminution des taux d'androgènes libres*
- 3. Diminution de l'amplitude des pulses de LH*

- Metformine 500 mg x 3 par jour : aide à la réduction pondérale , diminution de l'insulino-résistance
- Prescrit en première intention si obésité et insu lino-résistance
- N'est pas un inducteur de l'ovulation : pas de risque de grossesse multiple
- Pas AMM dans cette indication .



Collège de Gynécologie CVL

Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study.
Koivunen R.

Human Reprod 2008;23:2134–2139.



Northern Finland Birth Cohort 1966 (total $n = 5889$) :

Questionnaire envoyé aux femmes de 31 ans ,79.5% réponse :

1103 hirsutisme et/ou spanio/amenorrhée et 3420 normales

Indice de fécondabilité : (FR) probabilité de conception d'une grossesse clinique en 12 mois

- Taux de grossesse global (77.7% versus 75.6%)
- Taux de FCS (19.3% versus 18.6%)
- Infertilité (19.4% versus 11.1%, $P < 0.01$)
 - *hirsutisme et/ou spanio/amenorrhée (FR = 0.74, $P < 0.001$)*
 - *obésité (FR = 0.68, $P = 0.002$)*
 - ↔ *associées à l'infertilité de façon indépendante ,*
- **La fécondabilité est diminuée mais le pourcentage de femmes qui ont eu un enfant au moins ne diffère pas**

Fecundability ratio (FR) and its 95% confidence interval (CI) from discrete time Cox proportional hazards model in the total study population of women with self-reported PCOS symptoms ($N = 1727$).

| Covariates | N | FR (95% CI) | P-value | FR (95% CI) | P-value |
|------------------------------------|-------------|-------------------|---------|--|---------|
| BMI | 1709 | Unadjusted | | Adjusted for PCOS symptoms (yes/no) | |
| <18.5 kg/m ² | 54 | 0.77 (0.55–1.08) | 0.14 | 0.75 (0.54–1.06) | 0.11 |
| 18.5–24.9 kg/m ² (ref.) | 1112 | 1.00 | | 1.00 | |
| 25.0–29.9 kg/m ² | 385 | 0.95 (0.83–1.10) | 0.51 | 0.97 (0.84–1.12) | 0.66 |
| ≥30.0 kg /m ² | 158 | 0.71 (0.57–0.87) | 0.001 | 0.72 (0.58–0.90) | 0.003 |
| PCOS symptoms | 1719 | Unadjusted | | Adjusted for BMI (as continuous variable) | |
| No PCOS symptom present (ref.) | 1282 | 1.00 | | 1.00 | |
| Any of the PCOS symptom(s) present | 437 | 0.80 (0.70–0.92) | 0.001 | 0.82 (0.71–0.93) | 0.003 |
| Hirsutism only | 177 | 1.27 (1.05–1.54) | 0.014 | 1.27 (1.05–1.54) | 0.014 |
| Oligo-amenorrhea only | 189 | 0.75 (0.62–0.91) | 0.003 | 0.75 (0.62–0.90) | 0.002 |
| Both symptoms | 67 | 0.39 (0.27–0.54) | <0.001 | 0.40 (0.28–0.57) | <0.001 |

Infertility problems according to different PCOS symptoms in the total study population.

| Symptoms | Infertility problems <i>n</i> (%) | Investigated because of infertility <i>n</i> (%) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| Non-symptomatic women | 304 (17.1%) | 185 (9.0%) |
| Hirsutism and/or oligo-amenorrhea | 161 (26.5%)* | 120 (16.5%)* |
| Only oligo-amenorrhea | 66 (25.1%)* | 48 (15.7%) |
| Only hirsutism | 45 (18.0%) | 32 (10.5%) |
| Both symptoms, <i>n</i> = 100 | 50 (50.0%)* | 40 (33.9%) |

Number of pregnancies in women without or with different PCOS symptoms

| | Non-symptomatic women <i>n</i> = 2327 | Only oligo-amenorrhea <i>n</i> = 353 | Only hirsutism <i>n</i> = 336 | Hirsutism and oligo-amenorrhea <i>n</i> = 130 |
|---------------------------|---|--|---|---|
| Ever been pregnant | 1826 (78.5%) | 284 (80.5%) | 253 (75.3%) | 92 (70.8%) |
| 1 delivery | 517 (22.2%) | 85 (24.1%) | 73 (21.7%) | 35 (26.9%) |
| 2 deliveries | 675 (29.0%) | 90 (25.5%) | 91 (27.1%) | 35 (26.9%) |
| ≥3 deliveries | 392 (16.8%) | 78 (22.1%) | 59 (17.6%) | 10 (7.7%) |

Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones.

Dahlgren E,. Fertil Steril 1992;57:505 – 513.

- Goteborg, Suède
- 33 PCOS de 40 à 59 ans appariées à 132 femmes du meme age ovaires nx



es chez > 50% des femmes après 40 ans

1992

Collège de Gynécologie

Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing.

Elting MW,

Hum Reprod 2000;15:24 – 28.

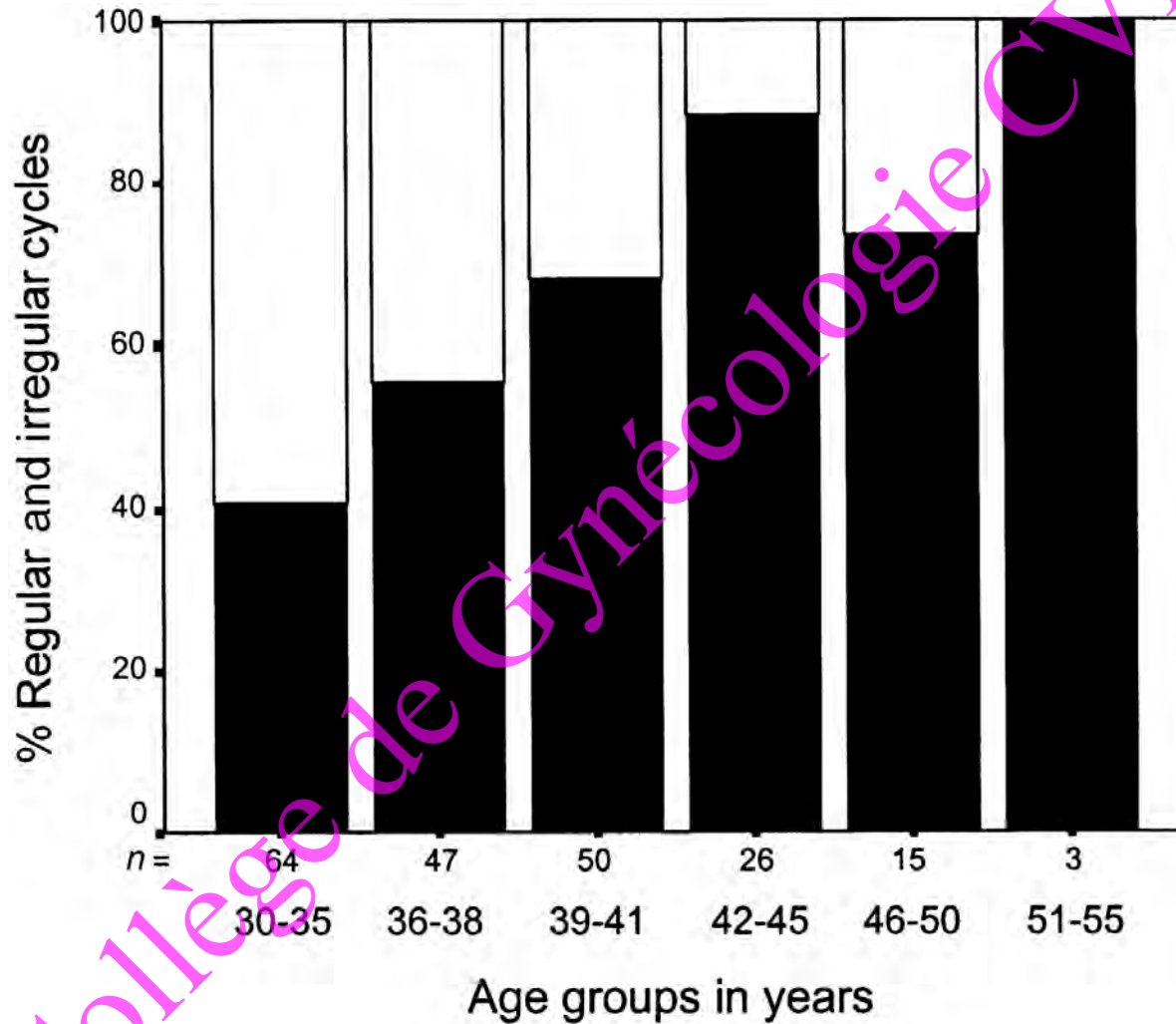


❖ APOS study (suivi néerlandais cohorte PCOS)

- PCOS : 346 spanio ou aménorrhée et LH augmentées recontactées par téléphone , 241 sans CO
- cycles réguliers (<6 semaines) ou irréguliers (>6 semaines)
- cycle menstruel plus court avec l'âge (P <0,001).
- Analyse de régression logistique pour BMI, perte de poids, hirsutisme, traitement antérieur par citrate de clomifène ou gonadotrophines, grossesse précédente, l'origine ethnique et le tabagisme n'a montré aucune influence sur l'effet de l'âge sur la régularité du cycle menstruel.

le développement d'un nouvel équilibre dans l'ovaire polykystique, uniquement causé par la perte follicule à travers le processus de vieillissement des ovaires, peut expliquer l'apparition de cycles réguliers chez les patients âgés PCOS

Percentages of regular and irregular cycles in the various age groups. n is the number of patients in each age group. ■ = regular, □ = irregular.



Elting M W et al. Hum. Reprod. 2000;15:24-28

Early ovarian ageing: are women with polycystic ovaries protected?

Nikolaou D,

Hum Reprod 2004;19:2175– 2179.

- *Recent findings support the hypothesis that, in PCO, as in 'normal' ovaries, the large cohort of antral follicles does actually truly reflect a large pool of resting and small pre-antral follicles.*
- *The most likely explanation is that women with PCO are born with a larger pool of resting follicles, almost certainly through a genetically determined process that occurs in fetal life. The larger the initial pool of primordial follicles, the higher the likelihood of PCOS under a certain environment. As the rate of decline of the ovarian reserve depends on the number of remaining primordial and small pre-antral follicles, women with PCO are unlikely to undergo a rapid depletion of their ovarian reserve too early.*
- *In terms of screening for 'early ovarian ageing' in the general population, women with PCO most likely form a low-risk group and should be excluded. In the future, screening strategies for 'early ovarian ageing' in the general population could include, for example, antral follicle counts or AMH measurements of high-risk women every few years, from the late twenties onwards. There could be 'ovarian reserve' curves similar to antenatal growth charts. The better understanding of the intra-ovarian adjustments in fetal life, which, under strong genetic control, lead to a large ovarian reserve at birth and PCO after puberty, will assist our better understanding of the process of ovarian ageing.*

Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome : Reproductive
ovarian reserve

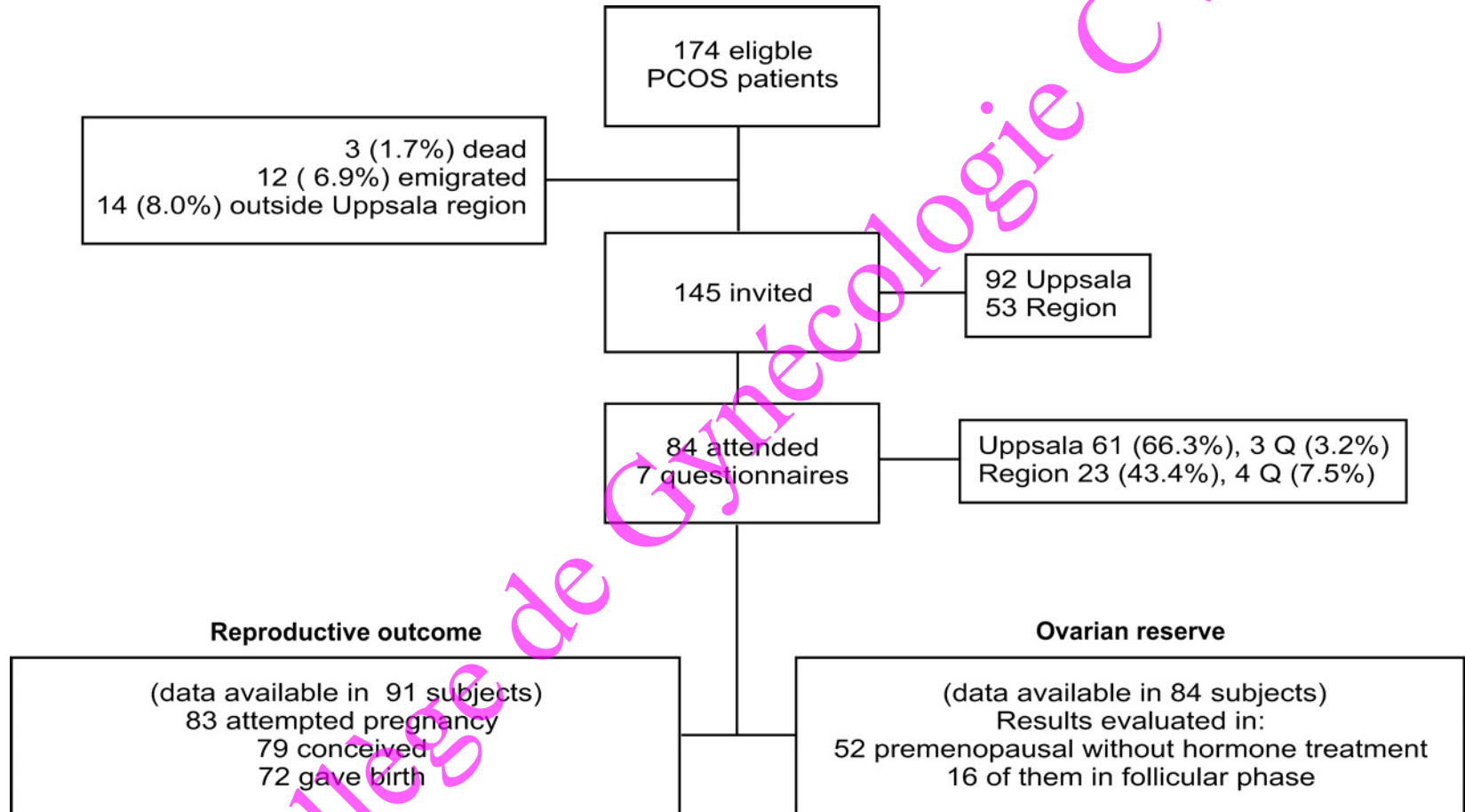
M. Hudecova et al

[Human Reprod., Vol.24, No.5 pp. 1176–1183, 2009](#)



- Registre de l'hôpital universitaire d'Uppsala en Suède : 145 patientes > 35 ans
 - critères échographiques de l'OPK entre 1987 et 1995
 - trouble de l'ovulation et/ou hyper androgénie entre 1987 et 1995
- Population contrôle appariée pour l'âge, échographie normale des ovaires et absence d'antécédent d'anomalie de l'ovulation entre 1987 et 1995
- Les patientes ont subi une échographie pelvienne, des dosages hormonaux et rempli un questionnaire.
- Pour celles qui n'ont pas pu être jointes, des renseignements ont été retrouvés grâce au registre suédois des naissances.
- L'âge moyen : 42.4+4.5 vs 41.5+4.6 ans.
- 54.5% avaient une oligoménorrhée et un hirsutisme, 40% une oligomenorrhée sans hirsutisme et seules 5.5 % n'avaient pas de troubles du cycle.

Flow chart of the study population.

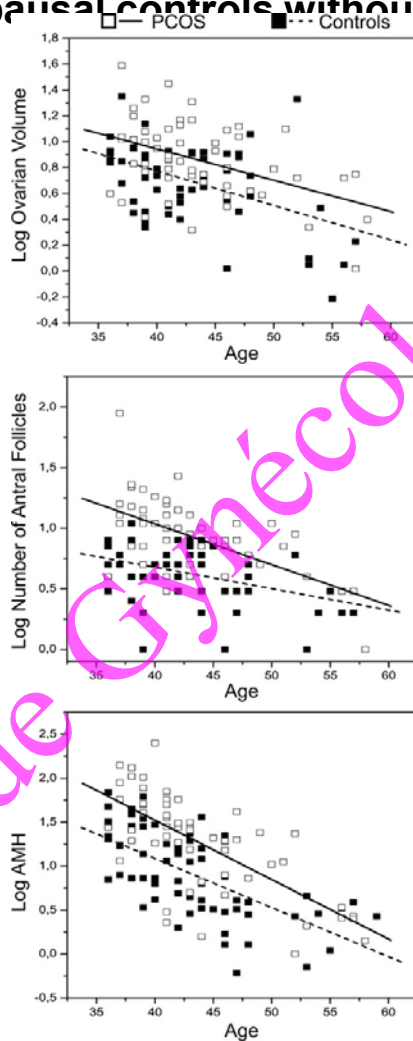


Hudecova M et al. Hum. Reprod. 2009;24:1176-1183

Demographic data and physical characteristics for the PCOS patients and control subjects in the study

| | PCOS patients (<i>n</i> = 91) | Control subjects (<i>n</i> = 87) | |
|-------------------------------|--|---|-------|
| Age (years) | 43.2 ± 6.0 | 43.6 ± 6.4 | ns |
| Premenopausal (<i>n</i>) | 80 (87.9%) | 70 (80.5%) | ns |
| Nordic ethnicity (<i>n</i>) | 89 (97.8%) | 86 (98.8%) | ns |
| Married/partner (<i>n</i>) | 68 (74.7%) | 66 (75.9%) | ns |
| Employed (<i>n</i>) | 65 (71.4%) | 81 (93.1%) | 0.01 |
| Education (years) | 13.5 ± 2.9 | 14.6 ± 3.1 | ns |
| BMI (kg/m ²) | 28.4 ± 6.0 ^a | 25.7 ± 4.4 | 0.001 |
| Smoker (<i>n</i>) | 19 (20.9%) | 12 (13.7%) | ns |

The relationship between ovarian volume, number of antral follicles, AMH serum concentrations, PCOS status and age in 57 pre- and post-menopausal PCOS patients and 64 pre- and post-menopausal controls without hormonal treatment.



Hudecova M et al. Hum. Reprod. 2009;24:1176-1183

human
reproduction

Les patientes qui n'ont pas participé à l'étude ont été recherchées dans le registre des naissances suédois, il n'a pas été retrouvé de différence avec celles qui ont répondu:

| | Study population (n = 89) | Women not participating (n = 56) |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| BMI(kg/m ²) | 26.9 ± 5.4 | 27.3 ± 6.0 |
| Parous subjects^a | (n) 61 (68.6%) | (n) 37 (66.1%) |
| Number of children | 1.4 ± 1.3 | 1.3 ± 1.2 |
| Miscarriages | 0.4 ± 0.8 | 0.4 ± 0.7 |
| Duration of infertility | 2.3 ± 2.6 | 1.9 ± 3.9 |

Data given as mean ± SD.

^aThe Swedish Medical Birth Register comprised data from births between 1973 and 2005 when our analysis was undertaken, hence the lower frequency of parous subjects in this analysis compared with data obtained directly from participating subjects.

^bThis analysis was undertaken before the last two subjects entered the study, hence the lower number of participating PCOS patients.

^cData on miscarriages, duration of infertility and BMI were only available in parous subjects.

^dData on BMI was missing in 14 cases.

Vie reproductive :

83 PCO ont essayé d'être enceintes :

- **72 (86.7%) des PCO ont eu au moins un enfant**

56 (67,5%) sont devenues enceintes spontanément au moins une fois.

63 (75,9%) ont consulté pour infertilité

56 (67,5%) ont reçu un traitement

- **76 (91.6%) des contrôles ont eu au moins un enfant.**

Parmi les femmes qui ont conçu, au moins une fois, 36 (45,6%) des PCO et 41 (49,4%) des contrôles ont eu au moins une fausse couche.

Conclusion

- Le diagnostic de PCOS est porté avec excès à la puberté devant des dysovulations d'origine haute à ovaires normalement riches en follicules à cet âge, les grossesses surviendront normalement dans cette population de femmes au poids le plus souvent normal
- Les études scandinaves de suivi de cohorte montrent que presque toutes les PCOS qui ont tenté une grossesse ont eu un enfant et que plus de 2/3 des PCOS ont déclaré au moins une grossesse spontanée.
- La réserve ovarienne semble mieux préservée chez les PCOS : L'échographie et les résultats des dosages hormonaux montrent que les PCOS ont une réserve ovarienne qui reste à 40 ans supérieure aux femmes qui avaient à 20 ans des ovaires normaux ; la perte des follicules grâce au processus de vieillissement ovarien pourrait expliquer l'apparition de plus de cycles réguliers avec l'âge.

Rassurer les jeunes filles qui présentent un OPK sur leurs possibilités ultérieures de procréation. Trop de jeunes ont été affectées par ce diagnostic d'OPK qui apparaît comme une sorte de « malédiction » pour leur avenir reproductif.

La principale différence avec la population témoin est l'hyperandrogénie et le poids ↔ conséquences métaboliques.



and it's possible.