




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

# Qualité ovocytaire et embryonnaire et issue des cycles d'ICSI chez les patientes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) versus normo-ovulantes

## Oocyte and embryo quality and outcome of ICSI cycles in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) versus normo-ovulatory

M. Kdous\*, A. Chaker, A. Zhioua, F. Zhioua

Service de gynécologie obstétrique et de médecine de la reproduction, centre de PMA, hôpital Aziza-Othmana de Tunis, 1008 La Kasba, Tunis, Tunisie

Reçu le 23 septembre 2008 ; avis du comité de lecture le 25 novembre 2008 ; définitivement accepté le 3 décembre 2008

### MOTS CLÉS

SOPK ;  
Ovocyte ;  
Embryon ;  
Grossesse ;  
ICSI

### Résumé

**Objectif.** – Comparer la qualité ovocytaire et embryonnaire ainsi que l'issue de la micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) entre les femmes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et les femmes normo-ovulantes.

**Matériels et méthodes.** – Nous avons comparé les résultats de l'ICSI entre un groupe de 100 patientes porteuses d'un SOPK et un groupe de 200 patientes normo-ovulantes. Chaque patiente du groupe SOPK a été appariée par l'âge avec deux patientes normo-ovulantes prises en charge durant la même période d'étude. Toutes les patientes ont été stimulées selon le protocole long agoniste. Les paramètres suivants ont été évalués : taux d'annulation de cycles, nombre moyen d'ovocytes recueillis, qualité ovocytaire, taux de fécondation, qualité embryonnaire, taux d'implantation, taux de grossesse, taux de fausses couches spontanées, taux de grossesses multiples et taux de naissances vivantes. Le test de  $\chi^2$  a été utilisé pour la comparaison des taux et le test  $t$  de Student pour la comparaison des moyennes. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

**Résultats.** – L'ICSI a été réalisée dans la quasi-majorité des cas pour facteur masculin (79% dans le groupe SOPK vs 79,5% ; NS). Le taux d'annulation de cycles était comparable entre les

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : kdousm@excite.com (M. Kdous).

**KEYWORDS**

PCOS;  
Oocyte;  
Embryo;  
Pregnancy;  
ICSI

deux groupes (5,5% dans le groupe SOPK vs 5%; NS). Le nombre moyen d'ovocytes recueillis était supérieur dans le groupe SOPK ( $18,1 \pm 8,5$  vs  $9,4 \pm 5,5$ ;  $p < 0,001$ ). Le taux d'ovocytes matures (67% vs 52%;  $p < 0,001$ ), le taux de fécondation (75% vs 63,7%;  $p < 0,001$ ) ainsi que le taux d'embryons de grade 1 (69% vs 53%;  $p < 0,001$ ) étaient significativement plus élevés dans le groupe SOPK. Le nombre moyen d'embryons transférés était similaire entre les deux groupes ( $2,46 \pm 0,5$  vs  $2,54 \pm 1,01$ ; NS). Le taux d'implantation, (16,6% vs 12,1%; NS), le taux de grossesse par transfert (31,5% vs 24%; NS) et le taux de naissances vivantes (22% vs 20%; NS) étaient similaires. Les taux de grossesses gémellaires et triples étaient similaires (20% vs 16,7%; NS et 6,6% vs 7,1%; NS respectivement). Le taux de fausses couches spontanées précoces était plus élevé dans le groupe SOPK sans que cela n'atteigne le seuil de significativité (26,6% vs 16,6%; NS).

**Conclusion.** – Les patientes porteuses de SOPK présentent une meilleure qualité ovocytaire et embryonnaire globale par rapport aux normo-ovulantes. En revanche, le taux de grossesses et de naissances vivantes sont comparables entre les deux groupes lorsque le nombre et la qualité des embryons transférés sont équivalents.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary**

**Objective.** – To compare the oocyte and embryo quality and outcomes in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients and normo-ovulatory women undergoing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles.

**Materials and methods.** – We studied retrospectively 100 controlled ovarian stimulation cycles for ICSI in women with PCOS and 200 cycles in normo-ovulatory women. Every PCOS woman was paired according to age with two normo-ovulatory women undergoing ICSI during the same study period. A long protocol of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist was carried out in all patients. The main outcome measures evaluated were: cancellation of the cycles, number of aspirated follicles, oocyte maturity, fertilization rate, embryo quality pregnancy and implantation rates, clinical abortion rate, multiple pregnancy rate and the "take-home baby" rate.  $\chi^2$  test and Student *t* test were used for differences between normo-ovulatory and PCOS patients and the limit of significance was set at  $p < 0,05$ .

**Results.** – ICSI was performed for male infertility in most cases (79% in PCOS group vs 79,5%; NS). There was no significant difference in term of cancellation rate (5,5% in PCOS group vs 5%; NS). The mean number of follicles was higher in patients with PCOS ( $18,1 \pm 8,5$  vs  $9,4 \pm 5,5$ ;  $p < 0,001$ ). Oocyte mature rate (67% vs 52%;  $p < 0,001$ ), fertilization rate (75% vs 63,7%;  $p < 0,001$ ) and grade 1 embryo rate (69% vs 53%;  $p < 0,001$ ) were significantly higher in PCOS group. The mean number of transferred embryos was similar in the two groups ( $2,46 \pm 0,5$  vs  $2,54 \pm 1,01$ ; NS). Implantation rate (16,6% vs 12,1%; NS), clinical pregnancy rate per transfer (31,5% vs 24%; NS) and Live birth rate (22% vs 20%; NS) did not differ statistically in the two groups. Twin and triplet pregnancies rates were similar in the two groups (20% vs 16,7%; NS and 6,6% vs 7,1%; NS respectively). Miscarriage rate was higher in PCOS group but this did not reach the statistical significance (26,6% vs 16,6%; NS).

**Conclusion.** – PCOS patients showed better global oocyte and embryo quality. However, pregnancy and live birth rates were similar in the two groups when number and quality of transferred embryos are equivalent.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) touche 5 à 7% des femmes en âge de procréer [1]. Décrit pour la première fois par Stein et Lenventhal en 1935, il a connu plusieurs définitions avant de faire l'objet d'un consensus lors de la conférence de Rotterdam en 2003 [2]. Le SOPK est source d'infertilité par anovulation. La prise en charge de ce trouble, quand il n'est pas associé à d'autres facteurs, repose selon les recommandations de la conférence de consensus de Thessalonique en 2007 [3], sur la perte de poids, la prise d'antiestrogènes

ou d'insulinosensibilisateurs (en cas d'intolérance au glucose). L'échec de ces mesures fait appel à l'utilisation prudente de la FSH recombinante ou au *drilling* ovarien. L'insémination intra-utérine n'est pas recommandée systématiquement en cas de stimulation par FSH mais uniquement s'il existe un facteur masculin associé ou en cas d'échec de plusieurs stimulations. L'ultime recours, en cas d'échec, est la fécondation in vitro (FIV). La micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) n'est pas recommandée d'emblée, même si l'analyse de la littérature concernant le taux de fécondation pose question. Le recours aux techniques de FIV peut avoir lieu d'emblée, au

cas où un facteur masculin et/ou tubaire se surajoutent au problème ovulatoire. Dans ce contexte, une question est largement débattue dans la littérature : les patientes porteuses de SOPK peuvent-elles espérer des résultats similaires en FIV à ceux des normo-ovulantes ?

À travers une série de 100 patientes porteuses de SOPK, ayant bénéficié dans le cadre de leur infertilité d'une FIV de type ICSI, nous nous sommes proposés d'analyser les particularités de la stimulation ovarienne, les données de la micro-injection proprement dite et l'issue de l'ICSI chez ces patientes, en comparant les résultats à ceux obtenus chez une population de patientes normo-ovulantes.

## Matériels et méthodes

### Patientes

Il s'agit d'une étude rétrospective cas témoin comparant les résultats de l'ICSI obtenus chez 100 patientes porteuses d'un SOPK à ceux d'une population témoin de 200 patientes normo-ovulantes. Chaque patiente du groupe SOPK a été appariée par l'âge avec deux patientes normo-ovulantes prises en charge pour stérilité dans le même service, durant la même période et ayant nécessité la réalisation d'une ICSI. Chaque patiente aussi bien du groupe SOPK que du groupe témoin n'a été incluse qu'une seule fois, lors de sa première tentative d'ICSI.

Ces patientes ont été prises en charge dans notre service durant la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2004 au 31 décembre 2006.

Le diagnostic de SOPK a été retenu sur la base des critères de la Conférence de consensus de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et de l'American Society of Reproductive Health (ASRM) de Rotterdam 2003, soit la présence de deux critères au moins sur les trois suivants :

- une hyperandrogénie clinique ou biologique ;
- une oligo- ou anovulation ;
- un aspect d'ovaires polykystiques en échographie déterminé par une augmentation du volume ovarien (supérieur à 10 cm<sup>3</sup> par ovaire) et/ou une échostructure contenant plus de 12 images anéchogènes (follicules) de 2 à 9 mm pour chaque ovaire.

Le choix des patientes du groupe témoin a été fait sur la base de l'association des deux critères suivants :

- une patiente non SOPK ;
- une courbe ménothermique normale trois cycles avant la stimulation.

### Protocole thérapeutique

Toutes les patientes ont été stimulées selon le protocole « long agoniste ». La stimulation ovarienne était précédée d'une désensibilisation hypophysaire par une injection unique de Décapeptyl® LP 3 mg (acétate de leuprolide) en intramusculaire, le premier jour du cycle ou bien aux 23<sup>e</sup>–24<sup>e</sup> jours du cycle. Chez les patientes anovulantes (groupe SOPK), l'injection de l'analogue est réalisée après

la prescription d'une pilule estroprogestative minidosée pendant deux cycles. Le contrôle de la désensibilisation hypothalamohypophysaire est réalisé 15 à 18 jours après l'injection de l'analogue de la GnRH par un dosage sérique de l'estradiol (E2) et de la luteinizing hormone (LH). Un taux d'E2 inférieur ou égal à 50 pg/ml et un taux de LH inférieur ou égal à 2 UI/ml autorisent le début de la stimulation. Toutes les patientes ont été stimulées par de la FSH recombinante (Gonal F® Merck, Serono). La dose de départ était de 150 UI/j, ultérieurement adaptée en fonction des résultats du monitoring échographique et biologique. Le déclenchement a été réalisé dans les deux groupes par de l'hCG (5000 ou 10000 UI) lorsqu'au minimum trois follicules ont atteint un diamètre supérieur ou égal à 17 mm avec un taux d'E2 supérieur ou égal à 200 pg/ml par follicule mature. Dans le cadre de la prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO), un *costing* est pratiqué lorsque le taux d'E2 est supérieur à 2500 pg/ml avec au moins trois follicules de 15 mm ou plus. Les critères d'annulation du cycle sont une mauvaise réponse ovarienne à la stimulation (réponse kystique, absence de follicule de 10 mm ou plus à j8 ou un taux d'E2 inférieur à 50 pg/ml à j8) ou un risque élevé de survenu de SHSO (Taux d'E2 supérieur à 8000 pg/ml ou Taux d'E2 supérieur à 4000 pg/ml malgré un *costing* de cinq jours). La ponction ovocytaire a été réalisée par voie vaginale échoguidée 24 à 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. L'évaluation de la qualité ovocytaire est basée sur l'observation directe des ovocytes au microscope inversé après retrait des cellules de la corona radiata, ce qui permet de noter le stade de maturité ovocytaire. Seuls les ovocytes matures (métaphase II) sont micro-injectés. L'évaluation de la qualité embryonnaire est basée sur l'étude de la morphologie de chaque embryon clivé à j2 suivant la micro-injection (nombre de blastomères, homogénéité de leur taille, présence de fragments anucléés). Le transfert embryonnaire a été réalisé à j2 ou à j3 à l'aide d'un cathéter de transfert (cathéter de Frydman LG 4.5, CCD France). Seuls les embryons de grade 1 (blastomères réguliers, absence de fragments cytoplasmiques) ou de grade 2 (blastomères réguliers, fragments cytoplasmiques inférieurs à 20% de la surface embryonnaire totale) ont été transférés avec un maximum de deux à trois embryons par transfert. Un soutien de la phase lutéale par un traitement progestatif a été administré à toutes les patientes : Utrogestan<sub>200</sub>® (2 comprimés par jour en deux prises) et Progesterone retard® (une ampoule en intramusculaire tous les trois jours). Ce traitement est débuté le jour du transfert et poursuivi pendant une durée de 15 jours. Un dosage quantitatif des βhCG 15 jours après le transfert permet de faire le diagnostic de grossesse. Un taux de βhCG supérieur à 10 UI/ml était considéré comme positif. Une grossesse clinique était définie par un taux de βhCG supérieur à 1000 UI/ml et/ou la mise en évidence d'un sac gestationnel et d'une activité cardiaque quatre à six semaines après le transfert embryonnaire.

### Paramètres d'étude

Les paramètres suivants ont été évalués : le taux d'annulation de cycles, les doses de gonadotrophines utilisées, le nombre moyen d'ovocytes recueillis, la qualité

ovocytaire, le taux de fécondation, la qualité embryonnaire, le taux d'implantation, le taux de grossesse, le taux de fausses couches spontanées, le taux de naissances vivantes, le taux de grossesses multiples et l'incidence de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

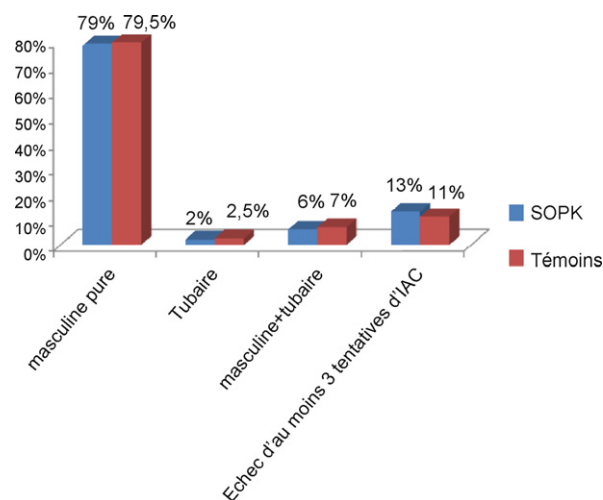
## Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 13.0. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives pour les variables qualitatives ; et des moyennes, des médianes et des écarts types pour les variables quantitatives. La comparaison de deux moyennes sur séries indépendantes a été effectuée au moyen du test *t* de Student et, en cas, de faibles effectifs par le test non paramétrique de Mann et Whitney. La comparaison de pourcentages sur séries indépendantes, a été effectuée par le test de  $\chi^2$  de Pearson et, en cas de non-validité de ce test, par le test exact bilatéral de Fisher. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification (*p*) a été fixé à 0,05.

## Résultats

Le groupe d'étude et le groupe témoin étaient comparables en termes d'âge moyen ( $31,45 \pm 3,6$  ans vs  $32,16 \pm 3,4$  ans; NS). L'index de masse corporelle (IMC) ou *body mass index* des patientes porteuses de SOPK a été supérieur à celui des patientes normo-ovulantes et ce de manière significative ( $26,04 \pm 4,7$  vs  $24,30 \pm 3,2$ ;  $p < 0,001$ ). Les patientes du groupe SOPK ont présenté plus de troubles du cycle à type de spanioménorrhée ou d'aménorrhée (71 patientes sur 100 soit 71 % vs 31 patientes sur 200 soit 15,5 %;  $p < 0,001$ ) (Tableaux 1 et 2). Sur les 31 patientes du groupe témoin ayant présenté des troubles du cycle, 30 patientes avaient des spanioménorrhées en rapport avec une hyperprolactinémie, toutes ont retrouvé des cycles normaux après traitement médical. Une patiente était en aménorrhée en rapport avec une synéchie cervico-isthmique, la cure hystéroscopique de la synéchie a permis chez cette patiente l'obtention d'une cavité utérine anatomiquement normale et la reprise de cycles normaux.

Sur le plan hormonal, le taux moyen de FSH à j3 ( $5,47 \pm 1,5$  mUI/ml vs  $5,43 \pm 1,9$  mUI/ml; NS) et le taux moyen d'E2 de base ( $42 \pm 10,7$  pg/ml vs  $40,7 \pm 13,4$  pg/ml; NS) étaient comparables entre les deux groupes. En revanche, les taux moyens de LH de base ( $6,78 \pm 1,7$  mUI/ml vs  $4,47 \pm 1,4$  mUI/ml;  $p < 0,001$ ), de testostérone ( $0,5 \pm 0,04$  ng/ml vs  $0,2 \pm 0,03$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) et de delta 4 androstènedione ( $1,5 \pm 0,1$  vs  $0,7 \pm 0,1$ ;  $p < 0,001$ ) étaient significativement plus élevés dans le groupe SOPK (Tableau 3). Dans les deux groupes, l'ICSI a été proposée aux couples dans la quasi-majorité des cas pour une stérilité d'origine masculine pure (79 % vs 79,5 %; NS). Par ailleurs, la répartition des différentes indications de l'ICSI était comparable entre les deux groupes (Fig. 1). Les patientes du groupe SOPK ont consommé significativement moins d'ampoules de FSH recombinante ( $20,12 \pm 6$  ampoules vs  $30,15 \pm 4,9$  ampoules, soit  $1509 \pm 373,4$  UI vs  $2261 \pm 453,2$  UI;  $p < 0,001$ ), malgré le fait qu'elles ont été stimulées plus longtemps ( $11,4 \pm 1,07$  jours vs  $10,8 \pm 0,84$  jours;  $p < 0,001$ ). Le taux de cycles annulés



**Figure 1** Indications de la micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).  
*Indications of ICSI.*

a été comparable entre les deux groupes (5,5 % vs 5 %; NS). L'annulation de cycles a eu lieu pour : mauvaise réponse dans quatre cas dans le groupe SOPK et dans dix cas dans le groupe des normo-ovulantes (4 % vs 5 %; NS); et devant un risque élevé de survenue de SHSO dans un cas dans chaque groupe (1 % vs 0,5 %; NS) (Annexes 1 et 2). Nous avons dû pratiquer un *costing* chez six patientes du groupe SOPK et deux patientes du groupe témoin (6 % vs 1 %;  $p < 0,01$ ). Le taux d'E2, dosé le jour du déclenchement, a été significativement supérieur dans le groupe SOPK ( $2400,12 \pm 1252,4$  pg/ml vs  $2075,3 \pm 1355$  pg/ml;  $p = 0,046$ ). Nous n'avons pas noté de différence significative concernant l'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement ( $11,9 \pm 1,35$  mm vs  $10,8 \pm 0,84$  mm; NS). Par ailleurs, un nombre significativement plus élevé d'ovocytes a été recueilli dans le groupe SOPK ( $18,1 \pm 8,5$  vs  $9,4 \pm 5,5$ ;  $p < 0,001$ ). L'étude microscopique des ovocytes recueillis après le retrait des cellules de la corona radiata a permis de constater que le taux d'ovocytes fécondables (en métaphase II) a été supérieur dans le groupe SOPK (67 % vs 52 %;  $p < 0,001$ ) (Tableau 4). Chez les patientes du groupe SOPK, la ponction ovocytaire, réalisée chez 95 patientes sur 100, a permis d'obtenir au moins un ovocyte fécondable dans tous les cas. En revanche, dans le groupe témoin, la ponction lorsqu'elle a été réalisée (189 cas sur 200) n'a pas permis d'obtenir des ovocytes fécondables dans trois cas (Annexes 1 et 2). Aucune ponction dite « blanche » n'a été répertoriée dans les deux groupes. Le taux de fécondation normale (zygotes à 2 PN) a été significativement supérieur dans le groupe SOPK (75 % vs 63,7 %;  $p < 0,001$ ). Le taux de zygotes à 3 PN (triploïdie) a été significativement moins élevé dans le groupe SOPK (0,3 % vs 1,7 %;  $p < 0,01$ ) (Tableau 5). Un échec total de la fécondation a été noté chez neuf patientes du groupe témoin (Annexe 2). Le nombre moyen d'embryons obtenus ( $7,9 \pm 4,5$  vs  $3 \pm 2,1$ ;  $p < 0,001$ ), le taux d'embryons de grade 1 (69 % vs 53 %;  $p < 0,01$ ) ainsi que le taux de clivage (98,5 % vs 95 %;  $p < 0,001$ ) étaient significativement plus élevés dans le groupe SOPK (Fig. 2, Tableau 6). Le transfert embryonnaire n'a pu être réalisé que chez 95 patientes sur 100 du groupe SOPK (cinq cycles

**Tableau 1** Caractéristiques cliniques des patientes.  
*Clinical characteristics of patients.*

	Groupe syndrome des ovaires polykystiques (n = 100)	Groupe témoin (n = 200)	p
Âge (années)	31,45 ± 3,6	32,16 ± 3,4	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,04 ± 4,7	24,3 ± 3,2	< 0,001
<i>Type infertilité</i>			
Primaire	91 (91%)	179 (85,5%)	NS
Secondaire	9 (9%)	21 (10,5%)	NS
<i>Cycles</i>			
Aménorrhée	8 (8%)	1 (0,5%)	< 0,001
Oligo/spanioménorrhée	63 (63%)	30 (15%)	< 0,001
Réguliers	29 (29%)	169 (84,5%)	< 0,001

**Tableau 2** Population syndrome des ovaires polykystiques.  
*Polycystic ovary syndrome patients.*

Patientes (n = 100)	Cycles irréguliers	Syndrome des ovaires polykystiques écho	Hyperandrogénie clinique ou biologique
Groupe 1 (n = 32)	+	+	+
Groupe 2 (n = 21)	+	—	+
Groupe 3 (n = 18)	+	+	—
Groupe 4 (n = 29)	—	+	+

**Tableau 3** Bilan hormonal.  
*Hormonal check up.*

	Groupe syndrome des ovaires polykystiques (n = 100)	Groupe témoin (n = 200)	p
FSH à j3 (mUI/ml)	5,47 ± 1,5	5,43 ± 1,9	NS
LH à j3 (mUI/ml)	6,78 ± 1,7	4,47 ± 1,4	< 0,001
E2 à j3 (pg/ml)	42 ± 10,7	40,7 ± 13,4	NS
Rapport LH/FSH	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,2	< 0,001
Testostérone (ng/ml)	0,5 ± 0,04	0,2 ± 0,03	< 0,001
Delta 4 androstènedione (ng/ml)	1,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1	< 0,001

E2: estradiol; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone.

**Tableau 4** Qualité ovocytaire.  
*Oocytes quality.*

	Groupe syndrome des ovaires polykystiques (%)	Groupe témoin (%)	p
Métaphase II/total ovocytes	67	52	< 0,001
Métaphase I/total ovocytes	9	11	NS
Vésicules germinales/total ovocytes	4	2	NS
Ovocytes atrétiques/total ovocytes	20	35	< 0,001

**Tableau 5** Taux de fécondation.  
*Fertilization rate.*

	Groupe syndrome des ovaires polykystiques	Groupe témoin	p
Total ovocytes MP II	1164	932	
Zygotes 2 PN/total ovocytes MP II	75%	63,7%	< 0,001
Zygotes 1 PN/total ovocytes MP II	0,2%	0,3%	NS
Zygotes 3 PN/total ovocytes MP II	0,3%	1,7%	< 0,01

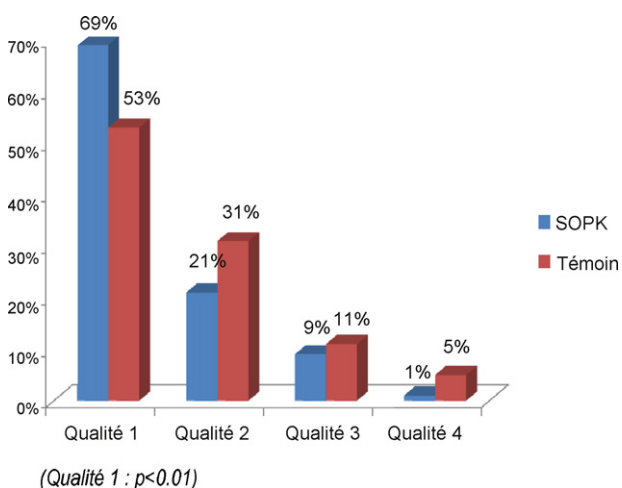
MP II : métaphase II.

**Tableau 6** Division cellulaire.  
*Cell division.*

	Groupe syndrome des ovaires polykystiques	Groupe témoin	<i>p</i>
Nombre total embryons	756	580	
2 PN bloqués	1,5%	5%	<0,001
Taux de Clivage	98,5%	95%	<0,001
Embryons à 2 cellules	12%	14%	<0,001
Embryons à 3 cellules	15%	12%	NS
Embryons à 4 cellules et plus	71,5%	69%	NS

**Tableau 7** Résultats des cycles de micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).  
*Results of ICSI cycles.*

	Groupe syndrome des ovaires polykystiques (%) ( <i>n</i> = 100)	Groupe témoin (%) ( <i>n</i> = 200)	<i>p</i>
Taux d'annulation de cycles	5,5	5	NS
Taux de fécondation	75	63,7	<0,001
Taux de transfert	95	87,5	NS
Taux d'implantation	16,6	12,1	NS
Taux de grossesse/cycle	30	21	NS
Taux de grossesse/ponction	31,5	22,2	NS
Taux de grossesse/transfert	31,5	24	NS
Taux d'accouchement	18	15	NS
Taux de naissances vivantes	22	20	NS



**Figure 2** Qualité embryonnaire.  
*Embryo quality.*

annulés) (Annexe 1) et chez 175 patientes sur 200 du groupe témoin (11 cycles annulés, trois patientes n'ayant pas obtenu d'ovocytes fécondables, neuf échecs de fécondation et deux arrêts de développement embryonnaire) (Annexe 2). Le taux de transfert (95% vs 87,5%; NS), le nombre moyen d'embryons transférés ( $2,46 \pm 0,5$  vs  $2,54 \pm 1,01$ ; NS) ainsi que la qualité des embryons (embryons de grade 1 : 55% dans le groupe SOPK vs 53%, NS; embryons de grade 2 : 45% dans le groupe SOPK vs 47%, NS) étaient aussi comparables. Le taux d'implantation (16,6% vs 12,1%; NS), le taux de grossesses cliniques par cycle (30% vs 21%; NS), par ponction (31,5% vs 22,2%; NS) et par transfert (31,5% vs 24%; NS) ainsi que le taux d'accouchement (18% vs 15%) et le taux de naissances vivantes (22% vs 20%) étaient comparables entre les deux groupes (Tableau 7). Nous avons obtenu 30 grossesses dans le groupe SOPK, dont 18 accouchements avec naissances vivantes (60%), huit fausses couches spontanées précoces (26,6%), quatre avortements tardifs (13,4%), et 42 grossesses dans le groupe témoin, dont 30 accouchements avec naissances

**Tableau 8** Issue des grossesses.  
*Outcome of pregnancies.*

	Groupe syndrome des ovaires polykystiques ( <i>n</i> = 30)	Groupe témoin ( <i>n</i> = 42)	<i>p</i>
Grossesses multiples ( <i>n</i> ) (%)	8 (26,6)	10 (23,8)	NS
Grossesses gémellaires ( <i>n</i> ) (%)	6 (20)	7 (16,7)	NS
Grossesses triples ( <i>n</i> ) (%)	2 (6,6)	3 (7,1)	NS
Fausse couches précoces ( <i>n</i> ) (%)	8 (26,6)	7 (16,6)	NS
Avortements tardifs ( <i>n</i> ) (%)	4 (13,3)	5 (11,9)	NS
Accouchements ( <i>n</i> ) (%)	18 (60)	30 (71,4)	NS

(71,4%), sept fausses couches spontanées précoces (16,6%) et cinq avortements tardifs (11,9%) (Tableau 8). Le taux de grossesses multiples était comparable entre les deux groupes (26,6% vs 23,8%; NS). Nous avons obtenu six grossesses gémellaires (20%) et deux grossesses triples (6,6%) dans le groupe SOPK; sept grossesses gémellaires (16,7%) et trois grossesses triples dans le groupe des normo-ovulantes (7,1%). Les deux grossesses triples du groupe SOPK se sont soldées toutes les deux par une fausse couche spontanée précoce à 9 et 12 SA, alors que les six grossesses gémellaires ont permis des accouchements avec naissances vivantes dans tous les cas, dont deux naissances prématurées à 32 et 34 SA. Les sept grossesses gémellaires du groupe témoin ont toutes permis des accouchements avec naissances vivantes (à terme dans six cas et prématuré à 31 SA dans un cas). Une réduction embryonnaire a été pratiquée chez deux patientes du groupe témoin ayant obtenu une grossesse triple. L'évolution a été favorable avec un accouchement gémellaire prématuré à 33 SA et 34 SA respectivement. L'évolution de la troisième grossesse triple dans ce même groupe a été marquée par une mort in utero d'un triplet à 16 SA et une naissance prématurée des deux autres à 33 SA. Le taux de survenue de SHSO a été significativement plus élevé dans le groupe SOPK (11,5% vs 2,1%;  $p < 0,01$ ). Nous avons noté 11 cas de SHSO dans le groupe SOPK dont trois jugés sévères selon la classification de Navot et al. [4] et quatre cas dans le groupe témoin dont un jugé sévère. Toutes les patientes ayant présenté un SHSO sévère ont été prises en charge en milieu hospitalier. L'issue a été favorable dans tous les cas.

## Discussion

### Paramètres de stimulation

Les patientes porteuses de SOPK ont la propriété de développer un nombre plus élevé de follicules au cours de la stimulation, ce qui les expose au risque du SHSO [5]. Dans notre série, le nombre d'ovocytes recueillis chez les SOPK était significativement plus élevé (18,1 ovocytes vs 9,4 ovocytes;  $p < 0,001$ ) avec un taux de survenue de SHSO significativement plus important dans ce même groupe (11,5% contre 2,1%;  $p < 0,05$ ). Une des explications à ce taux plus élevé de SHSO dans le groupe SOPK est sans doute l'utilisation d'une dose de départ de FSH identique (150 UI de FSH) entre les cas et les témoins. Dans notre expérience, cette dose de départ a été revue à la baisse chez les patientes porteuses de SOPK, notamment les plus jeunes d'entre elles et a fortiori lors d'une première tentative de stimulation ovarienne. Ce risque particulièrement élevé de survenue de SHSO a justifié, dans notre série, une stimulation plus prudente (durée de stimulation plus longue) des patientes SOPK (11,4 jours vs 10,8 jours;  $p < 0,001$ ) et la pratique d'un *costing* plus souvent dans ce même groupe (6% vs 1%;  $p < 0,01$ ). Paradoxalement, la dose consommée de gonadotrophines était plus faible dans le groupe SOPK (20,12 ampoules vs 30,15 ampoules;  $p < 0,001$ ) malgré un IMC plus élevé ( $26,04 \pm 4,7$  vs  $24,30 \pm 3,2$ ;  $p < 0,001$ ). En effet, chez les patientes obèses ou en surpoids, on s'attend souvent à une consommation de gonadotrophines plus importante, secondaire à une surface corporelle plus grande, à un métabolisme

inadéquat de l'E2 ou à un manque de *sex hormone binding globulin* (SHBG) chez ces patientes [6]. Nous avons relevé un taux de cycles annulés comparable entre les deux groupes (5% vs 5,5%; NS), que ce soit pour mauvaise réponse à la stimulation (4% vs 5%; NS) ou pour risque de survenue de SHSO (1% vs 0,5%). Mulders et al. [7] ont rapporté plus d'annulations de cycles dans le groupe SOPK (31% vs 13%). Dans son étude, le taux d'annulation pour risque de SHSO était similaire entre les deux groupes (4% vs 4%) alors que le taux d'annulation de cycles pour réponse insuffisante a été significativement plus élevé dans le groupe SOPK (25% vs 7%;  $p < 0,05$ ). Heijnen et al. [8] dans une méta-analyse portant sur neuf études rétrospectives comparant les résultats de la FIV de patientes porteuses de SOPK à ceux de patientes normo-ovulantes, a rapporté un risque deux fois plus élevé d'annulation de cycles pour les patientes SOPK. Cependant, peu d'études dans cette méta-analyse ont rapporté les raisons ayant motivé l'annulation des cycles.

### Paramètres biologiques

Dans le cadre de la FIV classique et en se basant sur l'étude morphologique du cumulus-ophorus, certains auteurs ont rapporté un taux d'ovocytes immatures plus élevé chez les patientes ayant un SOPK [9–12]. Plusieurs théories ont été proposées afin d'expliquer ce phénomène. La première théorie est celle d'un environnement hormonal inadéquat en rapport avec un taux de LH élevé, une insulino-résistance, une sécrétion anormale d'*insuline-like growth factor* ou d'androgènes. D'autres auteurs ont avancé l'hypothèse d'une qualité ovocytaire moindre en rapport avec des anomalies intrinsèques plutôt qu'un environnement hormonal inadéquat. En effet, il a été montré que l'expression du VEGF9 (acteur important dans la première phase de croissance folliculaire) était anormale chez les patientes porteuses de SOPK [13]. Selon Urman et al. [14], Mac Dougall et al. [15], Doldi et al. [16] et Sengoku et al. [17], le taux de fécondation en FIV classique est moindre chez les patientes SOPK. Cela est expliqué dans ces différentes études par une qualité ovocytaire moins bonne, conséquence de l'immaturité nucléaire des ovocytes constatée chez ces patientes. Cependant, cette notion est de plus en plus controversée. En effet, l'immaturité nucléaire ne semble pas être l'unique mécanisme possible d'une fécondation altérée. La possibilité d'une immaturité cytoplasmique ainsi que l'éventualité d'anomalies chromosomiques spécifiques à la population SOPK ont été évoqués [17]. Contrairement à la FIV classique, l'avantage de l'ICSI en matière d'étude de la maturité nucléaire réside dans le fait que les cellules de la corona radiata sont retirées des ovocytes, permettant ainsi de déterminer le taux d'ovocytes en métaphase II, véritable reflet de la maturité nucléaire. Plusieurs auteurs dans des séries utilisant exclusivement l'ICSI ont montré que les patientes présentant un SOPK produisent autant d'ovocytes matures (en métaphase II) que les témoins [18–20]. Dans notre série, entièrement réalisée par micro-injection, nous avons objectivé un taux significativement plus élevé d'ovocytes matures dans le groupe SOPK (67% vs 52%;  $p < 0,001$ ) avec un taux de fécondation supérieur pour ce même groupe (75% vs 63,7%;  $p < 0,001$ ). Les résultats obtenus dans les différentes séries utilisant l'ICSI

[18–20] ont fait état d'un taux de fécondation au moins similaire entre les patientes SOPK et les témoins. Hwang [21] dans une étude portant sur 60 patientes porteuses de SOPK, comparant le taux de fécondation obtenu dans un groupe d'ovocytes inséminés avec une FIV classique à celui obtenu avec une ICSI, a montré que le taux de fécondation obtenu par ICSI était supérieur de manière significative (72 % contre 44,8 %;  $p < 0,05$ ). Il explique le taux d'échec de fécondation élevé retrouvé dans le groupe FIV classique par une possible anomalie de la zone pellucide des ovocytes produits par les femmes porteuses de SOPK. Cette anomalie serait court-circuitée par la micro-injection. Ainsi, si la majorité des études utilisant la FIV classique [14–17] ont objectivé, plutôt, un taux de fécondation inférieur chez les patientes porteuses de SOPK, les études utilisant l'ICSI [18–20] n'ont pas objectivé de différences significatives entre les cas et les témoins. L'ICSI serait-elle la méthode de choix à proposer aux patientes présentant un SOPK? Les premiers résultats le suggèrent mais cela mérite plus d'investigations.

Les résultats en termes de qualité embryonnaire sont au moins en faveur d'une qualité embryonnaire similaire entre les patientes SOPK et les normo-ovulantes [7,18,19,22]. Dans notre étude, nous avons obtenu un taux significativement supérieur d'embryons de qualité dans le groupe SOPK (69 % vs 53 %;  $p < 0,001$ ) avec un taux de clivage significativement plus élevé dans ce même groupe (98,5 % vs 95 %;  $p < 0,01$ ). Plachot et al. [23] a objectivé une vitesse de division similaire entre les embryons issus du groupe SOPK et ceux issus du groupe témoin, avec un nombre moyen d'embryons à division rapide (ayant au moins quatre cellules à j2) à 3,7 contre 3,4 pour les témoins (NS). Hardy et al. [24] ont comparé l'évolution des embryons surnuméraires de patientes ayant un SOPK à ceux de patientes normo-ovulantes. Ils ont montré que le taux des embryons capables de se développer jusqu'au stade de blastocyste était similaire entre les patientes du groupe SOPK (38 %) et les témoins (43 %). Cependant, les embryons issus des patientes ayant un SOPK ont présenté moins de fragmentation, se sont divisés plus rapidement jusqu'au stade de blastocyste et ont un nombre de cellules à j5 supérieur à celui des patientes témoins. Concernant l'implantation de ces embryons, Valbuena et al. [25] ont montré que des taux élevés d'E2 (comme c'est le cas dans les SOPK) s'associaient à une mauvaise implantation du fait de l'altération de l'expression des molécules d'adhésion sur l'embryon. Cependant, des études effectuées sur des cycles de FIV avec don d'ovocytes de patientes ayant un SOPK à des réceptrices normo-ovulantes ont montré que l'implantation n'était pas altérée. Ces études suggèrent donc un effet de l'œstradiol, non pas sur les embryons, mais plutôt sur l'endomètre [26]. En effet, les mécanismes par lesquels l'endomètre passe d'un état non réceptif à réceptif demeurent mal compris. La fenêtre d'implantation est assez étroite dans l'espèce humaine (cinq à sept jours après la fécondation). Les données de l'expérimentation sur l'animal ont prouvé que l'œstrogène jouait un rôle important dans la détermination de la durée de cette fenêtre. Des taux physiologiques de cette hormone maintiendraient plus longue cette période mais des taux élevés rendraient l'endomètre non réceptif [27]. Cependant, si les études réalisées in vitro ont montré un effet délétère d'un taux élevé d'estrogène sur

l'implantation, celles réalisées in vivo n'arrivent pas aux mêmes conclusions. Ainsi, aussi bien dans notre étude que celles de Mendes-Pereira et al. [20], Ludwig et al. [19], Ensiler et al. [18], le taux d'implantation était comparable entre les patientes porteuses d'un SOPK et les témoins.

### Issue de l'ICSI

Dans notre série, le taux de grossesses cliniques par transfert était similaire entre les patientes SOPK et les normo-ovulantes (31,5 % vs 24 %; NS), il en est de même pour le taux de naissances vivantes (22 % vs 20 %; NS), et ce malgré un IMC plus élevé chez les SOPK ( $26,04 \pm 4,7$  vs  $24,30 \pm 3,2$ ;  $p < 0,001$ ). En effet, le poids en FIV est généralement associé pour un IMC supérieur à 25 à une diminution des taux de grossesses [28]. Ces résultats équivalents en termes de grossesses cliniques et de naissances vivantes semblent se vérifier à travers la littérature. En effet, la grande majorité des études, celles utilisant aussi bien la FIV classique que l'ICSI ont retrouvé des résultats similaires [15–20,23,29]. La méta-analyse de Heijnen et al. [8] a montré que les patientes porteuses de SOPK ont les mêmes chances en termes de *take-home baby* que les patientes normo-ovulantes.

Concernant le taux de grossesses multiples, nous avons obtenu des taux comparables entre les cas et les témoins (26,8 % vs 23,8 %; NS). Ces taux relativement élevés (notamment les taux de grossesses triples : 6,6 % et 7,1 %; NS) peuvent s'expliquer par le fait que le nombre moyen d'embryons transférés était élevé pour l'âge moyen de la population dans les deux groupes (2,46 vs 2,54; NS) avec un taux d'implantation similaire (16,6 % vs 12,1 %; NS). Ces taux inacceptables de grossesses multiples de rang supérieur à 2 ont participé à un changement de la politique de transfert du centre depuis 2006 puisqu'un maximum de deux embryons par transfert est actuellement toléré, exceptées les femmes âgées de plus de 38 ans *ou ayant un échec répété d'implantation* (trois embryons au maximum). Nos résultats semblent en accord avec ceux des différentes séries publiées. Ensiler et al. [18] et Mulders et al. [7] ont objectivé des taux similaires de grossesses multiples entre les patientes porteuses de SOPK et les témoins. Ludwig et al. [19], quant à eux, ont montré qu'en dépit d'un nombre supérieur d'embryons transférés dans le groupe SOPK (2,69 vs 2,17;  $p < 0,01$ ), le taux de grossesses multiples était similaire entre les deux groupes. Compte tenu d'une maturité ovocytaire similaire entre les cas et les témoins dans cette étude, l'auteur a incriminé des facteurs cytoplasmiques responsables d'une implantation moins bonne dans le groupe SOPK. À la lumière de ces résultats, il est clair que les patientes SOPK ne constituent pas un groupe particulièrement à risque de grossesses multiples par rapport aux normo-ovulantes lorsque le nombre et la qualité des embryons transférés sont équivalents.

Certaines études [30–33] ont rapporté que les patientes porteuses de SOPK avaient un risque plus élevé de fausses couches que les patientes normo-ovulantes. Plusieurs théories ont été avancées : une augmentation de la sécrétion du *plasminogen activator inhibitor* (PAI) (un inhibiteur de



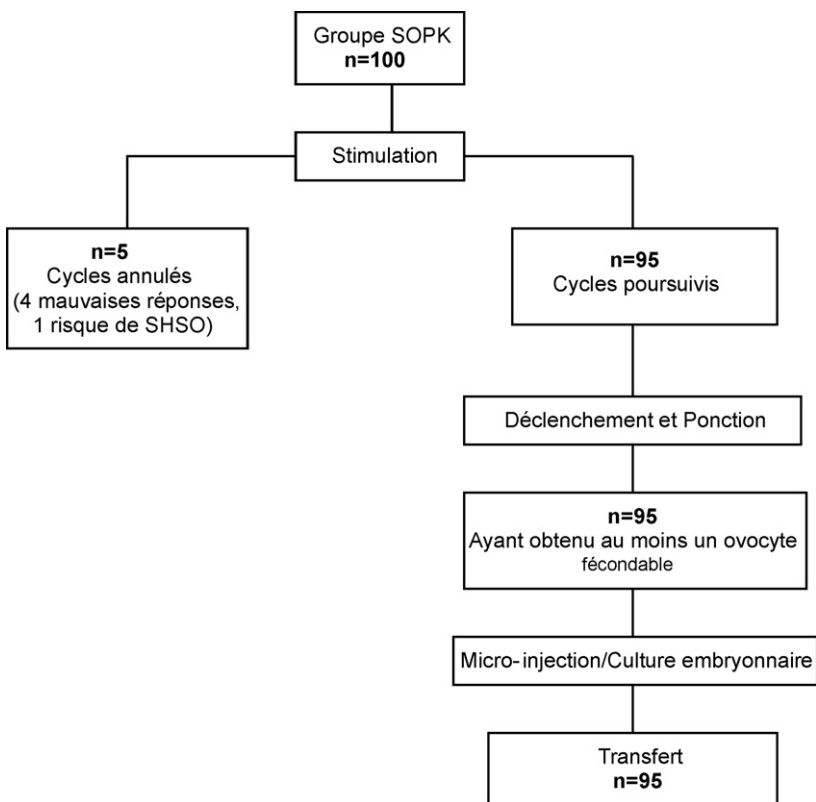
la fibrinolyse) [31], l'insulinorésistance [30], les concentrations élevées de LH [32,34], mais aussi la qualité ovocytaire ; en effet, Cooperman et al. [35], dans une étude comparant l'évolution des grossesses issues de don d'ovocytes de patientes porteuses de SOPK à celles issues de don d'ovocytes de normo-ovulantes, ont rapporté un taux de fausses couches de 23% dans le premier groupe, contre 6% dans le second. Nos résultats ont abouti aux mêmes constatations avec un taux de FCS précoces plus élevé dans le groupe SOPK (26,6% vs 16,6%) mais cela n'a pas atteint le seuil de significativité. Il est difficile dans notre série (en l'absence d'un appariement pour le IMC) de conclure quant à la responsabilité du SOPK dans la survenue des FCS puisque, encore une fois, les patientes du groupe SOPK avaient un IMC significativement plus élevé. En effet, plusieurs études ont montré que l'obésité est pourvoyeuse de FCS et que le taux

de FCS est significativement plus élevé chez les patientes obèses qu'elles soient porteuses ou non de SOPK. [36,37].

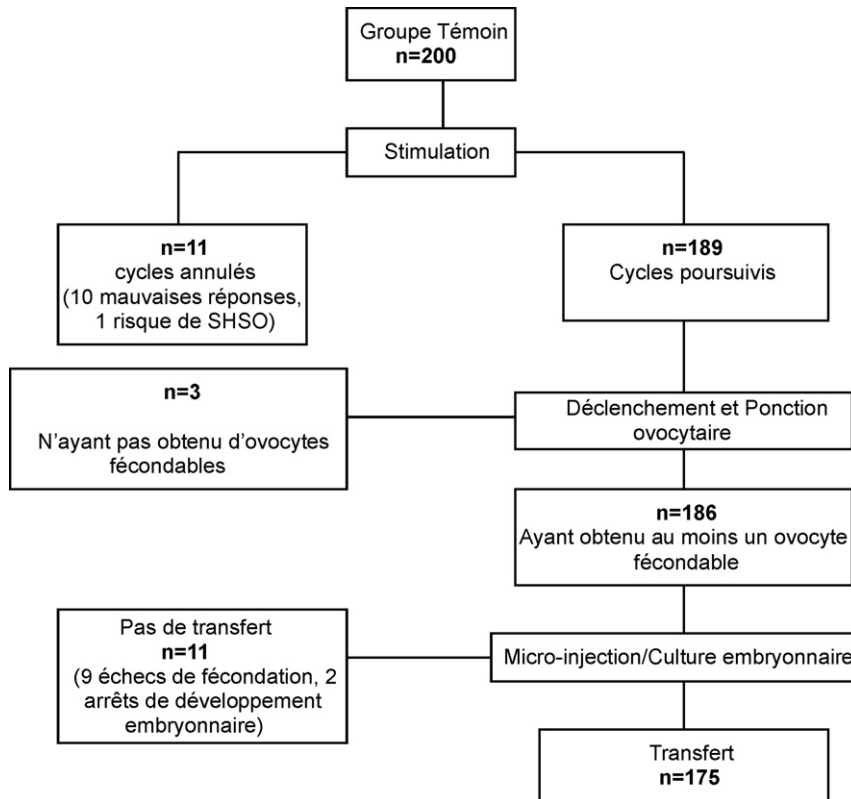
## Conclusion

Il ressort de notre étude que les patientes porteuses de SOPK présentent une meilleure qualité ovocytaire et embryonnaire globale par rapport aux normo-ovulantes. En revanche, le taux de grossesses et de naissances vivantes sont comparables entre les deux groupes lorsque le nombre et la qualité des embryons transférés sont équivalents. Le SHSO demeure le souci majeur avant d'entreprendre une stimulation ovarienne chez ces patientes. Enfin, plusieurs autres sujets de recherche subsistent, comme la définition du meilleur protocole de stimulation ainsi que le problème des fausses couches spontanées souvent rapporté chez ces patientes.

## Annexe 1



## Annexe 2



## 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* 1998;83:3078–82.
- [2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.
- [3] The Thessaloniki ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:505–22.
- [4] Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technology. Prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249–61.
- [5] Mathur R, Kailsasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2007;10:75–85.
- [6] Altan O, Gülay H, Ahmet K, Sinan A, Günay C, Zekeriya K. Serum sex hormone binding globulin, a determinant of cardiometabolic disorders independent of abdominal obesity and insulin resistance in elderly men and women. *Metabolism* 2007;56:1356–62.
- [7] Mulders AG, Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. IVF outcome in anovulatory infertility (WHO group 2) –including polycystic ovary syndrome – following previous unsuccessful ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2003;7:50–8.
- [8] Heijnen E, Eijkemans M, Hughes E, Laven J. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;12:13–21.
- [9] Kodama H, Fukuda J, Karube H, et al. High incidence of embryo transfer cancellations in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1995;10:1962–7.
- [10] Tanbo T, Dale PO, Kjekshus E, et al. Stimulation with human menopausal gonadotropin versus follicle-stimulating hormone after pituitary suppression in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:798–803.
- [11] Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, et al. The prognostic value of basal luteinizing hormone:follicle-stimulating hormone ratio in the treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 1995;10:2545–9.
- [12] Salazar DD, Santos RR, Galache PP, Hernández SS, Batiza VV, Pasquale PP. IVF/ICSI outcome in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and with abnormal FSH/LH ratio. *Fertil Steril* 2008;90:391.
- [13] Teixeira Filho FL, Baracat EC, Lee TH, Suh CS, Matsui M, Chang RJ, et al. Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1337–44.
- [14] Urman B, Fluker MR, Yuen BH, Fleige-Zahradka BG, Zouves CG, Moon YS. The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome failing to conceive after ovulation induction with exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 1992;57:1269–73.
- [15] MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993;8:233–7.
- [16] Doldi N, Marsiglio E, Destefani A, Gessi A, Merati G, Ferrari A. Elevated serum progesterone on the day of hCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:601–5.

- [17] Sengoku K, Tamate K, Takuma N, et al. The chromosomal normality of unfertilized oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1997;12:474–7.
- [18] Ensiler I, Bayar U, Bozdogan G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril* 2005;84:932–7.
- [19] Ludwig M, Finas DF, Al-Hasani S, Diedrich K. Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Hum Reprod* 1999;14:354–8.
- [20] Mendes-Pereira DH, Shimabukuro L, Catafesta E, Cavagna F, et al. Outcome of ICSI cycles in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and in normo-ovulatory women. *Fertil Steril* 2006;86:459.
- [21] Hwang JL, Seow KM, Lin YH, Hsieh BC, Huang LW, Chen HJ, et al. IVF versus ICSI in sibling oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:1261–5.
- [22] Sahu B, Ozturk O, Ranierrri M, Serhal P. Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2007;25:1–3.
- [23] Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga JM. Qualité des ovocytes et embryons dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:350–4.
- [24] Hardy K, Robinson FM, Paraschos T, Wicks R, Franks S. Normal development and metabolic activity of preimplantation embryos in vitro from patients with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1995;10:2125–35.
- [25] Valbuena D, Martin J, De Pablo JL. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001;76:962–8.
- [26] Pena J, Chan P, Chan L. Supra-physiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocytes donations cycles. *Hum Reprod* 2002;17:83–7.
- [27] Ma WG, Song H, Das SK. Estrogens is critical determinant that specifies the duration of the window receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2963–8.
- [28] Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology. A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:433–44.
- [29] Urman B, Tiras B, Kayhan Y. Assisted reproduction in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8:419–30.
- [30] Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524–9.
- [31] Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:1589–95.
- [32] Hamilton Fairly D, Kiddy D, Watson H, et al. Association of moderate obesity with poor pregnancy outcome in women with PCOS treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:128–31.
- [33] Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril* 2008;90:727–30.
- [34] Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612–5.
- [35] Copperman AB, Applebaum H, Osborne D, Mukherjee T. The egg or the endometrium: why do PCO patients have higher rates of miscarriage? *Fertil Steril* 2000;74:101.
- [36] Wang XJ, Davies MJ, Norman R. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001;16:2606–9.
- [37] Fedoresak P, Storeng R, Dale PO. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:43–8.